L. GOODMAN A. GILMAN

BAZELE FARMACOLOGICE ALE TERAPEUTICII

Scanned with OKEN Scanner

LOUIS S. GOODMAN, M. A., M. D.
PROFESOR DE FARMACOLOGIE LA UNIVERSITATEA DIN UTAH, FACULTATEA DE MEDICINĂ, SALT LAKE CITY, UTAH

ALFRED GILMAN, PH. D.
PROFESOR DE FARMACOLOGIE LA FACULTATEA DE MEDICINĂ „ALBERT EINSTEIN", UNIVERSITATEA „YESHIVA", NEW YORK

BAZELE FARMACOLOGICE ALE TERAPEUTICII

ediția a II-a

TRATAT DE FARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ȘI TERAPEUTICĂ PENTRU MEDICI ȘI STUDENȚI ÎN MEDICINĂ

Scanned with OKEN Scanner

TRADUCERE

de:

Dr. T. SPANDONIDE (partea I, a II-a, a III-a, a IV-a, a V-a, a VI-a, a VII-a, a X-a).

Dr. C. MIHĂESCU (partea a VIII-a, a IX-a, a XI-a, a XII-a, a XVIII-a).

Dr. P. GROZEA (partea a XIII-a, a XV-a, a XVI-a şi anexa I şi a II-a).

Dr. T. GHEORGHIU şi dr. ST. DUŢU (partea a XIV-a).

Dr. N. MĂRCUŞ (partea a XVII-a).

după:

THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS

Second Edition

A TEXTBOOK OF PHARMACOLOGY, TOXICOLOGY, AND THERAPEUTICS FOR PHYSICIANS AND MEDICAL STUDENTS

By **LOUIS S. GOODMAN**, M. A., M. D. *and* **ALFRED GILMAN**, PH. D.

PROFESSOR OF PHARMACOLOGY, UNIVERSITY OF UTAH COLLEGE OF MEDICINE, SALT LAKE CITY, UTAH

PROFESSOR OF PHARMACOLOGY, ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE, YESHIVA UNIVERSITY, NEW YORK, NEW YORK

Copyright 1941 and 1955 in the United States of America by The Macmillan Company

All rights reserved—no part of this book may be reproduced in any form without permission in writing from the publisher, except by a reviewer who wishes to quote brief passages in connection with a review written for inclusion in magazine or newspaper.

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ LA EDIȚIA a II-a

Cele trei obiective principale care au condus la redactarea primei ediții a acestei cărți au servit și la pregătirea ediției a doua. Aceste obiective sînt: corelarea farmacologiei cu științele medicale înrudite, reinterpretarea acțiunilor și utilizărilor medicamentelor din punctul de vedere al progreselor importante ale medicinei și accentuarea aplicărilor farmacodinamiei în terapeutică. Din cauza ritmului accelerat în care se produc substanțe medicamentoase noi, utilizabile în clinică, s-a dat o atenție dominantă unui al patrulea obiectiv, și anume realizării pentru cititor a unui „mod de gîndire asupra medicamentelor" în așa fel, încît să fie mai bine pregătit să reziste valului de afirmații nesusținute care se emit adesea în legătură cu medicamentele noi și să poată aprecia în mod critic literatura publicată asupra proprietăților și utilizărilor multor agenți terapeutici noi, comparativ cu substanțele mai vechi, bine cunoscute, din aceeași clasă. În legătură cu aceasta, colegul nostru din Anglia, dr. Gordon Millichap, ne-a prezentat o parafrazare potrivită a sfatului lui Shakespeare, dat de Polonius, în „Hamlet", fiului său Laertes, în felul următor:

Leacul, de-al cărui drept să te însoțească te-ai încredințat,
De inimă ți-l prinde cu cercuri de oțel;
Dar nu întinde mîna ușuratec
Spre orice drog, abia ieșit pe lume.

În realitate, această a doua ediție reprezintă o revizuire completă a primei ediții. Cei 14 ani care despart cele 2 cărți au fost martorii unor progrese în farmacologie și terapeutică, poate neîntrecute în istoria medicinei. Aproape fiecare pagină a textului răsfrînge aceste progrese. Oricum, sistematizarea materiei din prima ediție s-a dovedit atît de judicioasă, încît s-au putut îngloba ușor și elegant numeroase modificări și adaosuri noi. De aceea, cititorul care cunoaște prima ediție va fi familiarizat cu cea de față.

Autorii sînt îndatorați față de atîtea persoane pentru sugestii, ajutor și încurajare în pregătirea acestei lucrări, încît nu este posibil să le menționeze pe toate în această prefață. Totuși, contribuția cîtorva persoane necesită o semnalare aparte. Prezentăm mulțumiri călduroase profesorului Walter S. Loewe, care a citit mult din primele concepte și a făcut ca multe fraze să însemne ceea ce autorii intenționaseră să exprime. Dr. Mark Nickerson a ajutat la întocmirea capitolului asupra substanțelor de blocaj adrenergic, un domeniu pe care l-au făcut să progreseze atît de mult propriile sale cercetări competente. Dr. Steward C. Harvey a colaborat la unele părți dificile asupra relației dintre structură și activitate. Dr. Harry B. van Dyke a fost cît se poate de generos cu sfaturile sale înțelepte și critica sa valoroasă în timpul întregii perioade de preparare a definitivării textului. Dr. Harry M. Rose a revăzut cu răbdare fiecare din conceptele succesive ale capitolelor asupra antibioticelor. Autorii îi arată doctorului Edward Fingl o recunoștință cu totul deosebită·

Scanned with OKEN Scanner

De fapt, el a fost un colaborator mai tînăr în pregătirea a numeroase capitole, cît și la citirea, cu corectare, a manuscrisului original și a primei forme tipărite.

Sîntem de asemenea recunoscători față de numeroșii secretari, bibliografi și corectori care ne-au dat un concurs de bună calitate. Colaborarea reușită dintre Editura Macmillan și activitatea expertă a redactorului său responsabil, Miss Joan Carolyn Zulch, a înlesnit în mare măsură transformarea manuscrisului brut într-o carte tipărită.

Merită mulțumiri și miile de cititori, a căror primire entuziastă făcută primei ediții ne-a susținut în munca laborioasă de pregătire a ediției a II-a. În sfîrșit, autorii doresc să sublinieze prietenia dintre ei, care a supraviețuit în mod viguros redactării în doi a celor două ediții ale acestui text.

LOUIS S. GOODMAN
ALFRED GILMAN

Noiembrie 1954

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ LA EDIȚIA I

Trei obiective au condus la scrierea acestei cărți: corelarea farmacologiei cu științele medicale înrudite, reinterpretarea acțiunilor și utilizărilor medicamentelor din punctul de vedere al progreselor importante ale medicinei și accentuarea aplicărilor farmacodinamiei în terapeutică.

Deși farmacologia este în adevăratul sens al cuvîntului, o știință medicală fundamentală, ea împrumută pe larg de la multe discipline medicale și contribuie cu generozitate la materialul și tehnicile acestor discipline, atît clinice, cît și preclinice. De aceea, corelarea informației strict farmacologice cu medicina în general este de importanță esențială pentru o prezentare corectă a farmacologiei, necesară studenților și medicilor practicieni. În plus, reconsiderarea interpretării acțiunilor și utilizării agenților terapeutici bine cunoscuți, în lumina ultimelor progrese ale științelor medicale, este tot atît de importantă într-un tratat modern de farmacologie, ca și prezentarea noilor medicamente. În multe cazuri, aceste noi interpretări necesită abateri radicale de la concepțiile acceptate, însă depășite, asupra acțiunilor medicamentelor. În sfîrșit, de-a lungul întregii lucrări, accentul a fost pus pe clinică, așa cum s-a arătat în titlul său. Aceasta este important deoarece studenții în medicină trebuie să studieze farmacologia din punctul de vedere al acțiunilor și utilizărilor medicamentelor în prevenirea și tratamentul bolilor. Pentru un student, datele farmacologice prin ele însele sînt fără valoare, dacă el nu este capabil să-și utilizeze informarea și în practica medicală. Această carte a mai fost scrisă și pentru medicul practician, căruia îi oferă posibilitatea să țină pasul cu ultimele progrese ale terapeuticii și să dobîndească principiile fundamentale necesare pentru utilizarea rațională a medicamentelor, în practica sa de fiecare zi.

Criteriile pentru alegerea referințelor bibliografice necesită o explicație. Este evident nejudicios, dacă nu imposibil, să se documenteze fiecare fapt inclus în text. De aceea, s-a dat preferință articolelor cu caracter de referat general, literaturii asupra noilor medicamente și lucrărilor de contribuție originală în domenii controversate. În majoritatea cazurilor au fost citate numai cercetările cele mai recente. În scopul de a încuraja utilizarea amplă a bibliografiei, referințele bibliografice sînt citate mai ales din literatura în limba engleză existentă la îndemînă.

Autorii sînt foarte îndatorați numeroșilor colegi din „Yale University School of Medicine" (Facultatea de Medicină a Universității Yale), pentru concursul lor generos și pentru considerațiile critice. Ei sînt în special îndatorați profesorului Henry Gray Barbour, ale cărui încurajări și sfaturi permanente au fost de neprețuit.

LOUIS S. GOODMAN
ALFRED GILMAN

New Haven, Connecticut,
20 noiembrie 1940

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

	Pag.
Prefață la ediția a II-a	5
Prefață la ediția I	7
PARTEA I	
INTRODUCERE	13
1. Principii generale	13
PARTEA a II-a	
SUBSTANȚELE INHIBITOARE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL	31
2. Istoricul anesteziei generale și teoriile asupra ei	32
3. Fazele anesteziei generale	37
4. Medicația preanestezică, tehnicile anesteziei, accidentele anesteziei și proprietățile anesteziceloor perfecte	47
5. Anestezicele generale	59
I. Eterul și cloroformul, eterul vinilic, clorura de etil și tricloretilenul	59
6. Anestezicele generale (continuare)	75
II. Gazele anestezice: protoxidul de azot, etilenul și ciclopropanul	75
7. Anestezicele de bază	90
8. Alcoolii alifatici	94
9. Substanțele hipnotice și sedative	114
I. Substanțele barbiturice	114
II. Substanțele neuroleptice	140
III. Substanțele tranchilizante (liniștitoare)	145
10. Substanțele hipnotice și sedative (continuare). IV. Bromurile, cloralhidratul, paraldehida și alte substanțe (Cannabis, Mescalina)	150
11. Substanțele anticonvulsivante	166
12. Substanțele care relaxează musculatura striată, prin acțiune centrală	189
13. Substanțele narcotice naturale și sintetice	199
14. Substanțele analgezice și antipiretice	252
I. Salicilații și congenerii lor; cincofenul și congenerii săi; colchicina	252
15. Substanțele analgezice și antipiretice (continuare)	275
II. Acetanilida și acetofenetidina; aminopirina și antipirina	275

	Pag.
PARTEA a III-a	
SUBSTANȚELE STIMULANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL	285
16. Picrotoxina, pentilentetrazolul, niketamida, stricnina, camforul	287
17. Xantinele	300
Cafeina, teofilina și teobromina	300
PARTEA a IV-a	
ANESTEZICELE LOCALE	313
18. Cocaina. Procaina și alte anestezice locale sintetice	313
PARTEA a V-a	
SUBSTANȚELE CU ACȚIUNE ASUPRA CELULELOR VEGETATIVE	343
19. Considerații anatomice, fiziologice și farmacologice generale	343
20. Substanțele care stimulează formațiunile inervate de nervii colinergici (substanțele parasimpaticomimetice)	371
I. Esterii colinei	371
21. Substanțele care stimulează formațiunile inervate de nervii colinergici (substanțele parasimpaticomimetice) (continuare)	389
II. Inhibitorii colinesterazei și substanțele anticurarizante: fizostigmina, neostigmina, diizopropilfluorofosfatul, edrofoniul și congenerii lor	389
22. Substanțele care stimulează formațiunile inervate de nervii colinergici (substanțele parasimpaticomimetice) (continuare)	409
III. Pilocarpina, arecolina și muscarina	409
23. Substanțele care stimulează formațiunile inervate de nervii adrenergici (substanțele simpaticomimetice)	414
I. Adrenalina și levarterenolul	414
24. Substanțele care stimulează formațiunile inervate de nervii adrenergici (substanțele simpaticomimetice) (continuare)	437
II. Efedrina, amfetamina și alte substanțe simpaticomimetice	437

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

25. Substanţele vegetativolitice 465
I. Substanţele care inhibează formaţiunile inervate de nervii colinergici postganglionari .. 465
26. Substanţele vegetativolitice (continuare)..... 488
II. Substanţele care inhibează formaţiunile inervate de nervii adrenergici: substanţele de blocaj adrenergic..... 488
27. Substanţele vegetativolitice (continuare)..... 509
III. Substanţele care inhibează musculatura striată şi ganglionii vegetativi 509

PARTEA a VI-a

HISTAMINA ŞI ANTAGONIŞTII SĂI 549
28. Histamina şi substanţele antihistaminice 549

PARTEA a VII-a

MEDICAMENTELE CARDIO-VASCULARE 569
29. Digitala şi glicozizii cardiaci înrudiţi 569
30. Medicamentele antiaritmice şi antifibrilatoare. Chinidina şi procainamida 604
31. Medicamentele vasodilatatoare şi antihipertensive. Nitriţii, tiocianatul, alcaloizii de *Veratrum*, *Rauwolfia*, hidralazina şi kelina 620

PARTEA a VIII-a

APA, SĂRURILE ŞI IONII 649
32. Agenţii care influenţează volumul şi compoziţia lichidelor organismului 649
33. Cationii: potasiul, calciul, magneziul, bariul şi amoniul 675
34. Anionii: fosfatul, iodul, fluorul şi alţi anioni.. 695

PARTEA a IX-a

MEDICAMENTELE CARE INFLUENŢEAZĂ FUNCŢIA RENALĂ ŞI METABOLISMUL ELECTROLIŢILOR 707
35. Diureticele şi alte medicamente folosite pentru eliminarea lichidului de edem 711
36. Antidiureticele 737
37. Inhibitorii transportului tubular renal de substanţe organice 746

PARTEA a X-a

MEDICAMENTELE CARE INFLUENŢEAZĂ MOTILITATEA UTERINĂ 751
38. Ocitocicele 751
Secara cornută, alcaloizii din secara cornută şi retrohipofiza 751

PARTEA a XI-a

GAZE ŞI VAPORI 767
39. Gazele terapeutice 767
Oxigenul, bioxidul de carbon şi heliul 767

Pag.

40. Gaze şi vapori toxici 784
Oxidul de carbon, acidul cianhidric şi alte substanţe 784

PARTEA a XII-a

METALELE GRELE ŞI ANTAGONIŞTII LOR.... 795
41. Antagoniştii metalelor grele 795
42. Substanţele arsenicale 803
43. Mercurul, antimoniul, aurul şi alte metale.... 820
44. Plumbul 845

PARTEA a XIII-a

MEDICAMENTELE CU ACŢIUNE LOCALĂ..... 857
45. Demulgentele, emolientele, protectoarele, adsorbantele, hemostaticele, iritantele, astringentele şi unele enzime 857
46. Medicaţia antiacidă şi eupeptică 866
47. Catarticele 882
48. Emeticele, antiemeticele şi expectorantele 894

PARTEA a XIV-a

ANTISEPTICELE, DEZINFECTANTELE ŞI MEDICAMENTELE UTILIZATE ÎN CHIMIOTERAPIA BOLILOR INFECŢIOASE 903
49. Antisepticele, germicidele, fungicidele, virocidele şi ectoparaziticidele 904
50. Medicamentele folosite în chimioterapia helmintiazelor 950
51. Medicamentele folosite în chimioterapia malariei 971
Chinacrina (atebrina), clorochina, cloroguanidul (paludrina), pirimetamina, pamachina (plasmochinul), primachina şi chinina 971
52. Medicamentele folosite în chimioterapia amebiazei 1007
Emetina, oxichinoleinele halogenate, arsenicalele organice, clorochina, fumagilina 1007
53. Medicamente diverse folosite în tratamentul infecţiilor cu protozoare 1023
Diamidinele şi suramina 1023
54. Penicilinoterapia sifilisului 1027
55. Medicamentele folosite în chimioterapia tuberculozei şi a leprei 1040
56. Sulfamidele 1064
57. Antibioticele 1098
I. Penicilina 1098
58. Antibioticele (continuare) 1128
II. Streptomicina şi dihidrostreptomicina 1128
59. Antibioticele (continuare) 1142
III. Tetraciclinele: clortetraciclina, oxitetraciclina şi tetraciclina 1142

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

60. Antibioticele (continuare) 1155
IV. Alte antibiotice: cloramfenicolul, eritromicina, carbomicina, polimixina B, neomicina, bacitracina, tirotricina şi altele 1155

PARTEA a XV-a

MEDICAMENTELE FOLOSITE ÎN CHIMIOTERAPIA BOLII NEOPLAZICE 1173
61. Medicamentele citotoxice, hormonii şi izotopii radioactivi 1175

PARTEA a XVI-a

MEDICAMENTELE CU ACŢIUNE ASUPRA SÎNGELUI ŞI ORGANELOR HEMATOPOETICE .. 1205
62. Medicamentele active în anemiile feriprive .. 1205
63. Medicamentele active în anemia pernicioasă şi în anemiile megaloblastice înrudite 1226
Cianocobalamina (vitamina B_{12}), extractul de ficat şi acidul folic 1226
64. Anticoagulantele 1244
Heparina, bishidroxicumarina şi substituenţii înruditi 1244

PARTEA a XVII-a

HORMONII ŞI ANTAGONIŞTII HORMONALI .. 1267
65. Medicamentele tiroidiene şi antitiroidiene 1267

Pag.

66. Paratiroida 1297
67. Hormonii hipofizei anterioare şi de tip antehipofizar 1303
68. Estrogenii şi progestogenii 1315
69. Androgenii 1331
70. Insulina 1340
71. Hormonul adrenocorticotrop şi steroizii corticosuprarenali 1358

PARTEA a XVIII-a

VITAMINELE 1401
72. Vitaminele hidrosolubile 1401
I. Complexul vitaminelor B 1401
73. Vitaminele hidrosolubile (continuare) 1423
II. Acidul ascorbic (vitamina C) 1423
74. Vitaminele liposolubile 1429
I. Vitamina A şi vitamina D 1429
75. Vitaminele liposolubile (continuare)..... 1444
II. Vitamina K şi vitamina E 1444
Anexa I. Principiile formulării 1455
Anexa a II-a. Principii generale de toxicologie 1466
INDEX 1469

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA I

INTRODUCERE

CAPITOLUL 1

PRINCIPII GENERALE

SCOPUL FARMACOLOGIEI

Subiectul farmacologiei este larg și cuprinde cunoștințele asupra originii, proprietăților fizice și chimice ale medicamentelor, asupra compoziției, acțiunilor fiziologice, absorbției, metabolismului intermediar și excreției, precum și asupra utilizărilor terapeutice respective. Ca substanță-medicament poate fi definită, în sens larg, orice substanță chimică care influențează protoplasma vie, astfel încît în afara acestei definiții rămîne un număr foarte redus de substanțe.

Totuși, pentru studentul în medicină și pentru medicul practician, scopul farmacologiei și numărul substanțelor care trebuie considerate drept medicamente sînt mai restrînse decît cele indicate prin definiția de mai sus. Medicul practician se ocupă cu acțiunile și utilizările medicamentelor în tratamentul bolilor. În mod evident, atenția sa este îndreptată înspre domeniile care prezintă interes diferit de acela al farmacistului care compune medicamentele, sau de domeniul chimistului, care sintetizează noi mijloace terapeutice, sau de al botanistului și microbiologului, care studiază mecanismele prin care plantele, bacteriile și ciupercile formează agenți terapeutici activi. În consecință, studiul farmacologiei trebuie considerat prin perspectiva scopurilor sale specifice.

Înainte de a discuta fiecare medicament în parte, este indicat să se considere părțile componente ale farmacologiei, în scopul de a aprecia metodele cele mai bune de tratare a subiectului din punctul de vedere al intereselor și necesităților studentului în medicină și medicului practician.

Subiectul farmacologiei în întregul său poate fi împărțit în: farmacognozie, farmacie, farmacodinamie, farmacoterapeutică și toxicologie.

Farmacognozia este ramura farmacologiei care se ocupă cu caracteristicile fizice ale substanțelor medicamentoase. Ea este o știință pur descriptivă. În măsura în care majoritatea substanțelor brute sînt de natură vegetală, farmacognozia se ocupă pe larg de izvoarele botanice ale acestor substanțe și de caracteristicile plantelor din care se obțin.

Interesele medicului practician în domeniul farmacognoziei sînt limitate.

La un moment dat, era esențial pentru un membru al profesiunii medicale să aibă cunoștințe ample de botanică, deoarece, în acele timpuri acestuia îi revenea misiunea de a alege plantele potrivite și de a prepara din ele medicamentele brute.

Dacă William Withering nu ar fi avut o documentare serioasă în botanică, introducerea digitalei în medicină ar fi fost întîrziată multă vreme. Din fericire, medicul practician de astăzi nu are de-a face cu probleme de farmacognozie. Pentru el medicamentele lumii întregi sînt adunate, fabricate și puse la dispoziție în forme care permit economie, stabilitate, uniformitate și ușurință de administrare.

Totuși, curiozitatea științifică ar trebui să-l stimuleze pe medicul practician să capete oarecare cunoștințe asupra originii medicamentelor pe care le utilizează, și adeseori cunoștințele acestea se dovedesc, pe cît de interesante, pe atît de utile.

Farmacia se ocupă cu arta de a prepara, de a compune și de a distribui medicamentele. Această operație revenea la un moment dat medicului practician, însă în prezent este încredințată aproape în mod exclusiv farmacistului. Totuși, medicul practician trebuie să aibă cunoștințe fundamentale în arta farmaciei, în scopul de a prescrie rețete inteligibile. El trebuie să cunoască forma sub care se administrează cel mai bine un medicament, ce solvenți sînt potriviți pentru un anumit agent terapeutic, trebuie să știe dacă două substanțe medicamentoase pot fi puse în aceeași soluție fără incompatibilitate etc.

Scanned with OKEN Scanner

Foarte adesеori medicul practician transferă responsabilitatea şi în privinţa aceasta şi recurge, în practică, la prescrierea medicală de amestecuri de substanţe medicamentoase „gata confecţionate", pe care le difuzează casele de medicamente sub diferite denumiri. Adeseori, proporţia substanţelor din aceste amestecuri, astfel preparate, nu este exact cea dorită. Se întîmplă de asemenea, ca produsele respective să fie, din această cauză, scumpe.

Medicul practician renunţă la prerogativele sale privind tratamentul individualizat al bolnavului şi nu răspunde în modul cel mai fericit intereselor acestuia, atunci cînd nu-şi transcrie cunoştinţele sale de farmacologie sub forma unei reţete întocmite în modul cel mai corespunzător necesităţilor fiecărui individ în parte. El are nevoie de un mic efort suplimentar în studiul farmacologiei, pentru a stăpîni cele cîteva amănunte esenţiale pentru prescrierea corectă a reţetelor.

Farmacodinamia este studiul acţiunii substanţelor medicamentoase asupra organismului viu. Ca una dintre cele mai tinere ştiinţe medicale experimentale, îşi situează începuturile în a doua jumătate a secolului al XIX-lea. Ea constituie o ştiinţă de hotar. Într-adevăr, ea împrumută din abundenţă din materialele şi tehnicile fiziologiei, chimiei fiziologice, patologiei şi bacteriologiei. Ea este unică numai în măsura în care atenţia se concentrează asupra răspunsurilor fiziologice la substanţe-medicamente. Aşa cum implică numele său, acest domeniu este dinamic. Studentul care îl studiază într-un mod static, care se limitează la memorizarea acţiunilor medicamentelor, pierde ocaziile cele mai bune de a corela întregul domeniu al medicinei preclinice. Spre exemplu, mecanismul de acţiune a substanţelor diuretice şi indicaţiile, precum şi limitele lor terapeutice pot fi înţelese complet numai atunci cînd există o înţelegere esenţială a fiziologiei rinichiului şi fiziopatologiei formării edemelor.

Totuşi nu se poate obţine o pătrundere mai aprofundată în fiziologia rinichiului, decît cea obţinută prin cercetarea acţiunii substanţelor diuretice. Un exemplu încă mai izbitor îl constituie acţiunea digitalei asupra inimii. Studiul efectelor digitalei asupra inimii duce la o mai bună înţelegere a fiziologiei conductibilităţii muşchiului cardiac, a factorilor care reglementează ritmul, volumul diastolic şi debitul cardiac, precum şi a tulburărilor funcţiilor inimii şi sistemului vascular, în urma insuficienţei cardiace.

Fiziopatologia decompensării cardiace poate fi înţeleasă în mod mai profund prin observarea restabilirii funcţiei cardiace sub acţiunea digitalei şi a revenirii rapide la normal a fenomenelor morbide instalate în mod lent, pe perioade de luni şi ani. De asemenea, nu se poate obţine o înţelegere mai bună a fiziologiei sistemului nervos vegetativ decît prin cercetarea acţiunilor substanţelor care împiedică răspunsurile organelor efectoare la impulsurile nervoase, cît şi prin cercetarea medicamentelor care mimează efectele impulsurilor nervoase.

Invers, operaţia laborioasă de memorare a numeroaselor acţiuni ale unui grup sau ale mai multor grupuri de medicamente cu acţiuni vegetative nu mai este necesară atunci cînd se corelează cunoştinţele serioase asupra modului în care aceste medicamente modifică activitatea funcţională a formaţiunilor inervate de nervii vegetativi, cu răspunsurile cunoscute ale aceleiaşi formaţiuni, la stimularea nervoasă.

Farmacodinamia se mai ocupă cu absorbţia substanţelor medicamentoase, cu metabolismul lor intermediar şi cu mecanismul lor de excreţie. În acest domeniu se pot aplica uşor o serie de principii din chimia fiziologică, pentru înţelegerea metabolismului substanţelor străine, în organism.

Există multe aspecte ale farmacodinamiei care prezintă un interes redus pentru medicul practician; printre acestea se numără *farmacologia comparată*. Dintr-un punct de vedere academic, acţiunea unui medicament asupra paraziţilor poate fi tot atît de importantă ca şi efectele sale asupra omului. Totuşi, medicul practician se interesează de acţiunile medicamentelor utile în terapeutică, iar pentru el, farmacologia comparată este importantă numai în măsura în care rezultatele obţinute au o aplicare clinică. Progrese izbitoare s-au realizat în domeniul farmacologiei umane, în mare măsură datorită rezultatelor noilor metode de cercetare experimentală. Atunci cînd s-a studiat pentru prima dată digitala, s-a utilizat inima de broască. S-au obţinut multe date fundamentale de informaţie, însă interpretarea modernă a acţiunilor medicamentului asupra sistemului cardio-vascular al omului s-a realizat numai după ce efectele terapeutice ale digitalei au fost cercetate la om, cu ajutorul unor tehnici speciale pentru măsurarea dimensiunilor inimii şi debitului cardiac, pentru măsurarea vitezei de circulaţie, a presiunii venoase, a rezistenţei periferice şi a modificărilor de conducere la nivelul muşchiului cardiac. Drept rezultat, multe dintre concepţiile mai vechi au fost părăsite sau reconsiderate.

S-ar putea cita numeroase alte cazuri în care a fost necesară modificarea concepţiilor mai vechi asupra acţiunilor medicamentelor obţinute prin experimentare pe animale, atunci cînd aceste medicamente au fost cercetate din nou la om. De aceea, în paginile următoare se va sublinia farmacologia la om.

Subiectul farmacologiei comparate nu trebuie totuşi neglijat. Unele dintre observaţiile cele mai speciale

Scanned with OKEN Scanner

asupra acţiunilor medicamentelor la speciile inferioare pot fi aplicate la farmacologia umană. De exemplu, faptul că un pui de găină este anesteziat cu luminal pe o perioadă nedefinită de timp, din cauza incapacităţii sale de a excreta substanţele, are corespondenţă clinică la bolnavii cu funcţia renală deficitară care primesc un barbituric ce depinde de eliminarea renală în ceea ce priveşte durata acţiunii. Răspunsul tractului gastro-intestinal al unui peşte primitiv, la anumite substanţe cu acţiune vegetativă, permite interpretări ample, care ajută la clarificarea mecanismului fundamental de acţiune a acestor substanţe asupra muşchilor netezi şi striaţi.

O altă ramificaţie a farmacodinamiei este reprezentată de corelarea acţiunii substanţelor medicamentoase cu constituţia lor chimică, denumită „corelaţia între structură şi acţiune".

Acesta este un domeniu fundamental, care a dus la unele dintre cele mai importante contribuţii ale farmacologiei în medicină. Corelaţia între structură şi acţiune este discutată în legătură cu fiecare substanţă medicamentoasă în parte. Aceasta se face ţinînd seama de faptul că numeroşi studenţi şi medici practicieni au numai interes de suprafaţă pentru acest subiect. Totuşi, este de nădăjduit că un cititor oarecare va fi stimulat să manifeste un interes mai profund pentru farmacologie, prin includerea acestei ramificaţii în lucrare.

Farmacoterapeutica este studiul utilizării substanţelor medicamentoase în tratamentul bolilor. Farmacoterapeutica nu se practică într-un mod empiric ci, de cîte ori este posibil, tratamentul raţional cu medicamente se bazează pe o corelare a acţiunilor farmacologice ale medicamentului cu fiziopatologia, sau cu aspectele microbiologice ale bolilor. Numai în cazuri rare medicamentele mai sînt utilizate pe baze empirice.

Substanţele utilizate în farmacoterapie pot fi împărţite în 2 clase principale.

Un mare număr se utilizează pentru acţiunile lor asupra gazdei. Ele stimulează sau deprimă funcţiile fiziologice sau biochimice într-un mod care poate fi prevăzut în aşa măsură, încît acestea să poată fi utilizate pentru a modifica evoluţia unei boli. Substanţele de acest tip pot fi denumite „agenţi farmacodinamici".

Alte substanţe medicamentoase se administrează gazdei în scopul de a distruge paraziţii. Ele sînt cunoscute sub denumirea de „agenţi chimioterapeutici". Un medicament chimioterapeutic trebuie să posede o acţiune farmacodinamică minimă şi o acţiune paraziticidă maximă.

Cuvîntul „chimioterapie" a fost introdus de vestitul farmacolog german Paul Erlich. Scopul lui Erlich a fost să găsească o substanţă specifică pentru tratamentul fiecărei boli infecţioase. Succesele sale cele mai evidente au fost coloranţii tripanocizi şi medicamentele arsenicale antisifilitice. În prezent, scopul lui Erlich a fost realizat în mare măsură.

Terapeutica medicamentoasă poate vindeca astăzi sau poate stăpîni marea majoritate a afecţiunilor parazitare, provocate de organisme invadatoare, de la virusuri pînă la helminţi.

În învăţămîntul medicinei, farmacodinamia şi principiile chimioterapiei se studiază de obicei înainte ca studentul să urmeze cursurile de clinică. Din aceste motive, farmacoterapia este adeseori neglijată în învăţămîntul farmacologiei pe baza premisei false că studentul nu are fondul de pregătire clinică necesar. Aceasta este valabil numai dacă se referă la terapeutica empirică. În timpul studiului farmacodinamiei şi chimioterapiei, studentul are cea mai bună ocazie să coreleze acţiunile substanţelor medicamentoase cu cunoştinţele pe care le-a cîştigat în fiziopatologia bolilor, în microbiologie şi parazitologie.

Toxicologia este ştiinţa efectelor nocive ale substanţelor medicamentoase. Acest aspect larg al farmacologiei este prezentat separat (anexa a II-a).

MECANISMELE ACŢIUNII MEDICAMENTELOR

Unul dintre domeniile cele mai interesante şi mai dificile ale cercetării farmacologice este acela care se ocupă cu mecanismele acţiunii medicamentelor. În cîteva cazuri, modul fundamental în care o substanţă produce un efect dat este evident. Spre exemplu, un medicament catartic osmotic, cum ar fi sulfatul de magneziu, este activ, deoarece ionii de magneziu şi de sulfat sînt absorbiţi în mică măsură, şi din această cauză, exercită o presiune osmotică prin care apa este reţinută în lumenul intestinului. Totuşi, nu există nici o explicaţie simplă pentru a lămuri modul în care substanţele inhibitoare ale sistemului nervos central produc stări de inconştienţă, sau în care digitala ameliorează activitatea miocardului deficient.

În această din urmă analiză se ştie foarte puţin asupra fiziologiei celulare, pentru a permite o interpretare a mecanismului de acţiune a acelor substanţe care modifică funcţiile celulare. Totuşi se pot face cîteva afirmaţii pozitive referitoare la concepţiile generale cuprinse în acest subiect.

Substanţele medicamentoase ca inhibitoare ale enzimelor. În ultimii ani, alături de progresele enzimologiei, s-a concentrat tot mai mult atenţia asupra posibilităţii multor substanţe de a-şi exercita acţiu-

Scanned with OKEN Scanner

nile lor prin inhibarea unor enzime celulare specifice. Acest subiect oferă un cîmp larg de cercetare, atît pentru biochimişti, cît şi pentru farmacologi.

Studiul acţiunilor substanţelor asupra sistemelor enzimatice aruncă lumina, nu numai asupra mecanismelor fundamentale ale acţiunii unei substanţe medicamentoase, dar această substanţă însăşi oferă şi o unealtă importantă de cercetare, indispensabilă pentru enzimolog, în scopul de a descurca sistemul complicat al reacţiilor celulare catalizate.

În legătură cu aceasta, nu este necesar să se citeze numeroasele exemple care leagă mecanismul de acţiune a unei substanţe medicamentoase de inhibarea unor enzime specifice. Totuşi, aşa cum va vedea cititorul, acest subiect oferă o bază pentru numeroase discuţii interesante, care prezintă mai mult decît o valoare teoretică pură.

O cunoaştere a mecanismelor de bază ale acţiunii unei substanţe duce, în mod invariabil, la o aplicare terapeutică mai eficientă a acesteia. Mai mult, foarte adesea înţelegerea mecanismului de acţiune a unei substanţe permite o pătrundere a fiziopatologiei sau a bazelor biochimice ale bolii.

Răspunsul celulelor la substanţele medicamentoase. Răspunsul tipic al unei celule faţă de o substanţă este net limitat de funcţiile celulei respective. Se poate afirma cu siguranţă că substanţele nu conferă funcţii noi celulelor sau ţesuturilor, ci stimulează numai, sau inhibează activitatea celulară. Gradul în care substanţele stimulează sau inhibează poate fi stăpînit prin dozare, iar în acest mod intensitatea de acţiune a unei substanţe medicamentoase poate fi reglată în aşa fel, încît să aibă valoare terapeutică. Drept exemple, în legătură cu aceasta, se pot cita substanţele inhibitoare ale sistemului nervos central, care au valoare clinică prin faptul că gradul lor de acţiune poate fi reglementat. Se poate obţine orice intensitate voită de inhibiţie, iar aceasta poate fi modificată de la sedaţie, prin somnolenţă, pînă la anestezia suficient de profundă, pentru a permite efectuarea operaţiilor chirurgicale importante.

Invers, nivelul funcţional al sistemului nervos poate fi crescut cu ajutorul substanţelor care stimulează axul cerebro-spinal. Printr-o alegere potrivită a substanţei şi a dozei se poate obţine orice grad de excitaţie, de la stimularea abia perceptibilă, pînă la convulsii accentuate.

Boala se caracterizează adesori printr-o modificare a capacităţii funcţionale, la nivelul anumitor ţesuturi. Spre exemplu, insuficienţa cardiacă se caracterizează printr-o alterare a puterii de contracţie a miocardului. În măsura în care un medicament stimulant pentru inimă nu poate face mai mult decît să permită contracţia fibrelor cardiace pînă la limita fiziologică maximă de care sînt capabile, valoarea terapeutică a digitalei în decompensarea cardiacă depinde de rezerva funcţională intrinsecă a miocardului şi este limitată de aceasta.

Acţiunea selectivă a substanţelor medicamentoase. Majoritatea substanţelor au acţiune selectivă. Aceasta înseamnă că influenţează numai un ţesut specific sau un grup specific de celule receptoare. Principiul antidiuretic al hipofizei posterioare poate fi luat drept exemplu de substanţă cu acţiune foarte selectivă. Cantitatea de numai 0,00001 miligrame de hormon antidiuretic poate să inhibeze diureza apoasă la om. Aceeaşi doză de substanţă nu influenţează nici o altă funcţie a organismului. Mecanismul exact al acestei selectivităţi de acţiune este necunoscut, însă se consideră că poate exista o afinitate specială de natură chimică între substanţă şi anumiţi componenţi ai celulelor efectoare.

Progresele făcute în farmacologie, care au dus la o specificitate din ce în ce mai mare a acţiunii medicamentelor, sînt răspunzătoare în mare măsură de progresele importante făcute în terapeutica medicamentoasă în ultima decadă. Spre exemplu, anumiţi agenţi chimioterapeutici au o acţiune atît de selectivă, încît sînt paraziticizi într-o concentraţie care nu are nici o acţiune evidenţiabilă asupra celulelor gazdei.

Agenţii farmacodinamici pot de asemenea manifesta o specificitate remarcabilă. Spre exemplu, un medicament antiepileptic poate inhiba un focar de accese convulsive, fără să modifice în mod apreciabil funcţia celulelor cerebrale normale. S-ar putea da numeroase alte exemple.

Locul de acţiune a substanţelor medicamentoase. Anumite substanţe acţionează în mod direct asupra celulelor efectoare, altele îşi exercită acţiunile în mod indirect. În anumite cazuri, sediul exact al acţiunii este necunoscut. Acele substanţe care acţionează direct asupra ţesutului efector au două locuri posibile de acţiune, şi anume suprafaţa sau interiorul celulei. Răspunsurile foarte rapide ale organelor efectoare faţă de anumite substanţe sugerează faptul că sediul de acţiune al acestora este extracelular. Pe de altă parte, există dovezi că ţesuturile răspund la numeroase substanţe chimice, numai după ce acestea au pătruns prin membrana celulară.

De asemenea, sediul de acţiune a unei substanţe poate fi depărtat de ţesutul care răspunde, în ultimă analiză, pentru a da efectul dorit. Spre exemplu, o substanţă poate scădea presiunea sanguină acţionînd asupra centrului vasomotor. O substanţă stimulantă pentru respiraţie poate acţiona asupra chemoreceptorilor carotidieni, mai curînd decît asupra bulbului. Tot astfel, substanţele îşi pot exercita efectele lor într-un mod indirect, prin favorizarea sau împiedi-

Scanned with OKEN Scanner

carea acțiunii altei substanțe. Fizostigmina stimulează formațiunile inervate de nervii colinergici, nu în mod direct, ci prin inhibarea enzimelor care distrug, în mod normal, acetilcolina.

Atropina poate inhiba aceleași formațiuni, împiedicînd accesul acetilcolinei în celula efectoare.

Raportul dintre structura chimică și acțiunea substanțelor medicamentoase. Acțiunea caracteristică a unui medicament este strîns legată de structura sa chimică. Studiul corelației între structura chimică și acțiunea farmacologică (corelația structură-acțiune) a dus la sinteza a numeroși agenți terapeutici de valoare. Uneori această corelație este foarte largă. Spre exemplu, în prezentarea chimiei anesteziecilor locale se subliniază faptul că, deși anumite caractere structurale fundamentale par să fie legate de activitatea enzimatică, se pot efectua numeroase variații ale acestei structuri de bază, fără o pierdere a proprietăților farmacologice caracteristice. Activitatea altor substanțe se pierde dacă se operează cea mai mică schimbare în configurația moleculei. În anumite cazuri specificitatea structurală are o importanță atît de esențială, încît izomerii optici diferă ca acțiune farmacologică. Alcaloizii ergotinici pot ilustra foarte bine acest fapt. Există numeroși compuși care au acțiuni multiple, iar modificările de configurație moleculară le pot schimba pe unele dintre ele, însă nu și pe celelalte. Pe cît se pare, diferite părți ale moleculei dețin acțiuni specifice. Diferiții derivați ai morfinei sînt exemple excelente pentru aceasta.

Dacă sîntem înclinați să atribuim acțiunea manifestată de o substanță, unei configurații chimice specifice, există numeroase cazuri în care substanțe cu structură chimică total diferită posedă acțiuni asemănătoare. Aceasta este în special valabil pentru substanțele inhibitoare ale sistemului nervos central. O comparație a structurilor protoxidului de azot și eterului etilic ar duce foarte greu pe cineva la concluzia că proprietățile lor farmacologice sînt asemănătoare în multe privințe. Deși, în majoritatea cazurilor, mecanismul prin care compușii cu anumită compoziție chimică produc un efect farmacologic dat este necunoscut, recunoașterea faptului că anumite substanțe pot influența organismul datorită asemănărilor de structură cu anumiți constituenți celulari a ajutat întrucîtva la clarificarea acestui domeniu complex. Spre exemplu, compușii care au asemănări structurale cu vitaminele pot produce, în mod acut, simptomele de avitaminoză prin inhibiție de competiție. Aceste substanțe seamănă destul de mult cu structura vitaminelor naturale, pentru a le înlocui în grupurile prostetice din sistemele enzimatice, însă nu pot realiza funcțiile lor esențiale.

După teoria Woods-Fildes, anumite sulfamide exercită în acest mod o acțiune antibacteriană, prin faptul că se aseamănă ca structură cu acidul păraaminobenzoic, care este esențial pentru metabolismul a numeroase specii de bacterii. Astfel, o cercetare sistematică a dezvoltării agenților chimioterapeutici este posibilă, cu condiția să se poată găsi diferențele dintre gazdă și parazit în ceea ce privește căile metabolice esențiale. Totuși acest punct de vedere categoric este temperat de înțelegerea actuală a faptului că substanța medicamentoasă este aceea care a pus în evidență vulnerabilitatea metabolică a parazitului, în timp ce studiul sistematic al chimioterapiei presupune progrese în sens opus.

S-au realizat agenți farmacodinamici activi pe baza asemănării de structură cu substanțele care posedă funcții fiziologice importante, cunoscute. Anumiți esteri ai colinei seamănă destul de bine, ca structură chimică, cu acetilcolina pentru a activa receptorii colinergici. Totuși, alți esteri ai colinei au o afinitate pronunțată pentru receptorii celulari și totuși nu provoacă un răspuns. Oricum, ei împiedică acetilcolina să ajungă la sediul receptor și blochează, prin aceasta, transmiterea sinaptică.

ABSORBȚIA, REPARTIZAREA, METABOLISMUL INTERMEDIAR ȘI EXCREȚIA MEDICAMENTELOR

Absorbția. Cunoașterea modului în care este absorbită fiecare substanță are importanță practică. În numeroase cazuri absorbția influențează alegerea căii de administrare a unei substanțe. Viteza cu care un agent terapeutic pătrunde în circulație determină, în mare măsură, perioada latentă dintre administrare și începutul acțiunii, precum și intensitatea acestei acțiuni. Viteza de absorbție este, de asemenea, un factor în stabilirea dozei.

Mai jos sînt prezentați factorii importanți care influențează absorbția substanțelor medicamentoase.

I. *Calea de administrare.* Dintre toți factorii care influențează absorbția substanțelor, calea de administrare este cel mai important. Adeseori există o posibilitate de alegere a căii prin care se poate administra un agent terapeutic, iar cunoașterea avantajelor și dezavantajelor diferitelor metode de administrare capătă o importanță de prim ordin. Se poate trece, pe scurt, în revistă valoarea comparativă a căilor obișnuite de administrare a substanțelor.

Expunerea de mai jos va avea un caracter foarte general, întrucît avantajele și dezavantajele căilor disponibile de administrare sînt discutate totdeauna la prezentarea parțială a fiecărei substanțe.

Scanned with OKEN Scanner

1. *Administrarea pe cale bucală.* Calea bucală este metoda cea mai veche de administrare a medicamentelor. Ea este și cea mai sigură, mai comodă și mai economică.

Medicamentele administrate pe cale bucală sînt absorbite în cea mai mare parte prin mucoasa intestinală și de obicei absorbția este aproape completă în momentul cînd acestea ajung la nivelul colonului. Totuși, unele substanțe, ca alcoolul și bazele alcaloide, pot fi absorbite în mod apreciabil prin stomac și chiar prin mucoasa buco-faringiană.

Există mai multe dezavantaje ale administrării medicamentelor pe cale bucală. Substanțele iritante nu pot fi date pe această cale deoarece pot provoca vărsături. De asemenea nu este indicat să se administreze tratamente pe această cale unui bolnav care varsă sau unui muribund.

Numeroase substanțe medicamentoase sînt distruse sub acțiunea fermenților digestivi, înainte să poată fi absorbite. În sfîrșit, absorbția intestinală poate să fie uneori întrucîtva neregulată, datorită influenței altor substanțe din tractul gastro-intestinal, sau datorită variațiilor timpului de golire a stomacului, pH din conținutul intestinal etc.

2. *Injectarea.* Numeroase substanțe sînt administrate prin injecție. Injectarea medicamentelor prezintă un anumit avantaj asupra administrării pe cale bucală, care uneori are o valoare deosebită.

În anumite cazuri, această cale de administrare este de importanță esențială pentru medicamentele care trebuie să fie absorbite sub formă activă. Absorbția este de obicei mai rapidă și timpul ei poate fi mai precis prevăzut decît atunci cînd o substanță se administrează pe cale bucală. Doza activă poate fi aleasă astfel mai precis.

În tratamentele de urgență, administrarea parenterală este îndeosebi utilă. Dacă un bolnav este inconștient, nu poate colabora cu medicul sau este incapabil să rețină orice substanță administrată pe cale bucală, tratamentul parenteral poate deveni o necesitate.

Pe de altă parte, există mai multe dezavantaje ale injectării substanțelor. Este greu pentru un bolnav să-și facă singur o injecție, dacă autotratarea este, în cazul respectiv, o metodă necesară. Pentru a evita infecția, trebuie respectată o asepsie strictă. Se poate produce o pătrundere intravasculară nedorită. Tratamentul parenteral este, de asemenea, mai costisitor și mai puțin sigur decît medicația administrată pe cale bucală. Și, în sfîrșit, injecția poate fi însoțită de dureri.

Injecțiile pot fi făcute pe una din următoarele căi:

a) Calea subcutanată. Injecția subcutanată este adesea utilizată pentru administrarea medicamentelor. Ea poate fi utilizată numai pentru substanțele care nu irită țesutul, altfel se poate produce o necroză. Ritmul de absorbție după injectarea subcutanată a unei substanțe este adesea suficient de uniform și lent pentru a permite o acțiune destul de susținută. Mai mult, ritmul de absorbție din țesutul subcutanat poate fi modificat, după voință, cu ajutorul tehnicilor bine cunoscute.

Injectarea subcutanată a unui medicament sub formă de suspensie într-o substanță vehiculantă în care medicamentul este insolubil, duce la un ritm lent de absorbție.

Se poate cita ca exemplu ritmul de absorbție și durata de acțiune a unei suspensii de protamininsulină insolubilă, în comparație cu ritmul insulinei solubile. Încorporarea unui agent vasoconstrictor în soluția unei substanțe, care trebuie injectată, întîrzie de asemenea absorbția. Această tehnică se utilizează în asocierea adrenalinei cu anestezicele locale.

În sfîrșit, medicamentele sub forma unor tablete (pelete) solide pot fi implantate sub piele și pot fi absorbite lent, timp de săptămîni sau luni. Mai mulți hormoni pot fi administrați în acest mod.

b) Calea intramusculară. Substanțele medicamentoase sînt adesea injectate profund în țesutul muscular. Din acest sediu, cele care sînt în soluție apoasă se absorb repede. Substanțele se pot dizolva sau menține în suspensie în ulei și se pot injecta astfel i. m. Aceasta duce la un ritm foarte lent și uniform de absorbție. Uleiul ideal pentru acest scop ar trebui să fie stabil din punct de vedere chimic, cu reacție neutră, nu prea vîscos, neiritant și lipsit de proprietăți antigenice.

În sfîrșit, substanțele iritante care nu pot fi injectate subcutanat pot fi administrate i. m.

c) Calea intraperitoneală. Medicamentele se injectează uneori în cavitatea peritoneală. Injecția intraperitoneală se utilizează mai puțin în clinică, însă ea reprezintă un procedeu obișnuit în laborator. Cavitatea peritoneală oferă o suprafață întinsă de absorbție, prin care medicamentele pătrund repede în circulație. Totuși, riscurile de infectare și de aderențe sînt prea mari pentru a garanta utilizarea obișnuită a căii intraperitoneale pentru injecție la om.

d) Calea intravenoasă. Medicamentele în soluție apoasă pot fi introduse direct în circulație, de obicei într-o venă. În acest caz, factorii care intervin în absorbție sînt eliminați, iar concentrația dorită a medicamentului în sînge se obține cu o precizie și cu o promptitudine care nu se pot realiza prin nici un alt procedeu. În majoritatea cazurilor, acțiunea substanței se manifestă fără întîrziere și aceasta are uneori importanță în cazurile de urgență. De asemenea, anumite soluții iritante și hipertonice pot fi adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trate numai în acest mod, deoarece pereţii vaselor sanguine sînt relativ insensibili, iar dacă substanţa este injectată în mod lent, se diluează foarte mult în sînge. În anumite cazuri, cum ar fi realizarea anesteziei chirurgicale cu ajutorul unui barbituric, doza unui medicament nu se determină dinainte, ci mai curînd este adaptată la răspunsurile bolnavului care îl primeşte, iar în acest caz tratamentul i. v. poate să fie obligatoriu, în scopul de a se aprecia repede răspunsul. Pe de altă parte, există numeroase pericole care însoţesc injecţiile i. v. Reacţiile nedorite sînt mai frecvente decît pe oricare altă cale utilizată. O dată ce substanţa a fost injectată, nu mai există nici o barieră în timp ce atunci cînd se utilizează administrarea subcutanată, absorbţia poate fi oprită prin suprimarea întoarcerii venoase din regiunea injecţiei.

Injecţiile i. v. repetate depind de starea venelor. Afară de cazul cînd sînt indicate în mod precis, substanţele n-ar trebui administrate niciodată direct în torentul sanguin.

e) I n j e c t a r e a î n m ă d u v a o a s e l o r. Substanţele injectate în măduva oaselor au acces în circulaţia generală atît de rapid, încît practic aproape nu există o deosebire între această cale de administrare şi cea i. v. Astfel, ca variantă a căii i. v., se pot face perfuzii în cavitatea medulară a osului cu soluţii cloruro-sodice izotonice, plasmă şi sînge total sau alte substanţe neiritante. Această cale de administrare se poate aplica îndeosebi la nou-născuţi, la adulţi atunci cînd venele sînt inaccesibile din cauza colapsului circulator, al edemelor, arsurilor întinse sau trombozelor, precum şi la bolnavii agitaţi, care tind să deplaseze acele introduse i. v. etc. La adulţi, acul se introduce de obicei în cavitatea medulară a sternului; la copiii sub 3 ani, în cavitatea medulară a tibiei sau femurului. Trebuie subliniat faptul că nu există nici o barieră importantă între cavitatea medulară şi circulaţia venoasă. Trebuie luate toate precauţiile necesare pentru introducerea substanţelor direct în venă, atunci cînd se injectează în cavitatea medulară. De asemenea, această cale de administrare este contraindicată la bolnavii cu osteomielită sau bacteriemie.

f) C a l e a i n t r a r a h i d i a n ă. Anumite medicamente se injectează direct în spaţiul subarahnoidian. În aceste cazuri se urmăresc acţiunile locale asupra meningelor sau asupra axului cerebro-spinal. Exemple de substanţe administrate adeseori pe această cale sînt antibioticele şi anestezicele locale.

3. *Inhalarea.* Substanţele gazoase şi cele volatile pot fi inhalate şi absorbite prin endoteliul pulmonar sau prin mucoasele căilor respiratorii, avînd, prin aceasta, un acces rapid în circulaţia generală. Principiile care reglează absorbţia şi excreţia gazelor şi vaporilor sînt prezentate la capitolul asupra anesteziceloor volatile. De asemenea, soluţiile de substanţe pot fi pulverizate şi inhalate sub formă de picături foarte fine, suspendate în aer (aerosoli). Adrenalina poate fi administrată în acest mod pentru tratamentul astmului bronşic.

Mai mult, aerosolii substanţelor chimioterapeutice sînt utili în tratamentul infecţiilor pulmonare.

4. *Calea mucoaselor.* Absorbţia substanţelor se face uşor şi prin alte mucoase ale organismului, în afară de aceea a tractului alimentar, iar cele mai accesibile sînt utilizate adesea pentru acest scop. Anumite substanţe pot ajunge în circulaţie prin mucoasele rectului, vaginului, uretrei, conjunctivei, nasului şi regiunii buco-faringiene.

În multe cazuri, substanţele sînt administrate la nivelul acestor sedii pentru acţiunea lor locală, însă uneori se urmăreşte acţiunea lor generală. Calea de administrare sublinguală permite o absorbţie rapidă a unei serii de substanţe. Aceasta reprezintă o metodă utilă, care este adeseori trecută cu vederea şi care va fi menţionată de cîte ori este aplicabilă.

5. *Pielea.* Cîteva substanţe pot pătrunde uşor prin pielea intactă. Există totuşi 2 procedee la îndemînă, prin care se poate accentua mult absorbţia percutanată. Medicamentele cuprinse în excipiente adecvate pot fi aplicate la nivelul epidermului şi în acest mod pătrund în straturile mai profunde, prin foliculii piloşi şi prin glandele sebacee. Această metodă de administrare este cunoscută sub denumirea de *oncţiune.*

Substanţele care se ionizează pot fi făcute să străbată epidermul cu ajutorul unui curent galvanic, procedeu cunoscut sub numele de ionoforeză.

II. *S o l u b i l i t a t e a.* Absorbţia depinde de solubilitatea substanţei medicamentoase. Aceasta nu înseamnă, totuşi, că în momentul administrării o substanţă trebuie să fie în soluţie pentru a ajunge în circulaţie. Condiţiile locale la sediul de absorbţie modifică solubilitatea.

Protamin-zinc-insulina se injectează sub forma de suspensii; în ţesutul subcutanat însă, se efectuează lent solubilizarea, iar absorbţia insulinei se desfăşoară pe o perioadă lungă de timp. Dacă se administrează pe cale bucală sărurile de calciu, există numai puţine posibilităţi de alegere între carbonatul insolubil sau lactatul solubil, deoarece reacţiile care au loc în tractul gastro-intestinal determină un echilibru final între anioni şi cationi. Pe de altă parte, există anumiţi compuşi care sînt atît de insolubili şi de nereactivi din punct de vedere chimic, încît nu pot fi absorbiţi. Deşi ionul de bariu este foarte toxic, se poate administra pe cale bucală o cantitate mare de sulfat

de bariu insolubilă, cu siguranţa că nu are loc nici un fel de absorbţie.

III. *Starea fizică.* Starea fizică a unei substanţe medicamentoase influenţează ritmul absorbţiei sale. Substanţele în stare coloidală sînt absorbite mai lent decît acelea în stare cristaloidă. O substanţă este absorbită mai repede atunci cînd este administrată în soluţie, decît atunci cînd este dată sub formă de pulbere uscată.

IV. *Concentraţia.* Concentraţia unui medicament influenţează ritmul său de absorbţie. Injectarea sau ingerarea medicamentelor sub formă de soluţii concentrate duce de obicei la o absorbţie mai rapidă, decît administrarea aceleiaşi cantităţi sub o formă mai diluată.

V. *Suprafaţa de absorbţie.* În mod evident, întinderea suprafeţei pe care se răspîndeşte un medicament influenţează foarte mult ritmul de absorbţie. Suprafaţa întinsă a cavităţii peritoneale reprezintă unul din motivele pentru care injecţia intraperitoneală duce la o absorbţie atît de rapidă. Acelaşi lucru este valabil şi pentru endoteliul pulmonar. Medicamentele sînt absorbite rapid din sediile intramusculare, datorită răspîndirii soluţiei injectate de-a lungul planurilor formate de fascii.

VI. *Circulaţia.* Vascularizarea sediului din care se absoarbe o substanţă medicamentoasă reprezintă un factor important de influenţare a ritmului de absorbţie. Factorul circulator poate fi reglementat adesea cu folos. Spre exemplu, este de dorit să se menţină anestezicele locale la sediul de injecţie, deoarece se urmăreşte mai mult acţiunea locală, decît acţiunea generală a acestor compuşi. De aceea, aşa cum s-a menţionat mai sus, se încorporează adrenalina în soluţiile de anestezice locale, în scopul de a produce vasoconstricţie şi a reduce ritmul de trecere în circulaţie. Invers, hiperemia favorizează absorbţia substanţelor. Absorbţia din ţesutul subcutanat poate fi accelerată printr-un masaj destul de viguros, pentru a determina hiperemia. O circulaţie generală necorespunzătoare întîrzie mult absorbţia, iar în aceste cazuri poate fi indicat tratamentul i.v.

Experienţele făcute în timpul celui de-al doilea război mondial pot fi citate ca o ilustrare practică a importanţei unei circulaţii corespunzătoare pentru absorbţia substanţelor. Pe cîmpul de luptă, la numeroşi răniţi se făceau injecţii subcutanate repetate de morfină, în scopul de a îndepărta durerea. Cînd aceştia erau transportaţi la spitalele înaintate, prezentau adesea stări de depresiune termică, iar uneori o stare de şoc.

După ce tratamentul de urgenţă restabilea circulaţia, pacienţii manifestau simptomele supradozării de morfină, datorită faptului că, prin restabilirea circulaţiei se producea o absorbţie însemnată a morfinei din depozitele subcutanate.

Distribuţia. Substanţele medicamentoase se răspîndesc, de regulă, prin tot organismul, în mediul lichidelor organice. Anumiţi agenţi prezintă totuşi afinităţi precise pentru anumite ţesuturi în care se acumulează în concentraţie mare. De exemplu, iodul radioactiv are efecte în tratamentul hipertiroidismului, numai pentru motivul că se localizează în glanda tiroidă. Totuşi, nu trebuie dedus că un anumit ţesut care răspunde la o substanţă conţine, în mod necesar, o concentraţie mai mare decît celelalte organe. Digitala nu se localizează în mod selectiv în miocard şi totuşi influenţează în mod specific acest organ.

Ori de cîte ori se studiază un medicament nou, unul dintre primele obiective este să se determine răspîndirea sa în diferitele compartimente lichide şi în diferitele ţesuturi ale organismului. Uneori, acest element de informaţie nu are decît puţină importanţă practică; totuşi, adesea el este de absolută necesitate pentru o terapeutică dirijată corect.

Izoniazida, un medicament puternic antituberculos, nu ar fi putut fi utilizată pe cale generală pentru tratamentul meningitei tuberculoase, fără siguranţa că ajunge repede în lichidul cefalorahidian. Există cazuri cînd o uşoară modificare a structurii chimice a unei substanţe modifică atît de mult proprietăţile sale fizice, încît schimbă distribuţia sa şi eficacitatea terapeutică. Uneori cunoaşterea răspîndirii unei substanţe medicamentoase poate duce la noi aplicări terapeutice foarte valoroase. Anumite medicamente active în tratamentul amibiazei intestinale sînt derivaţii chinoleinici.

În cursul cercetării farmacologice a antimalaricelor, s-a descoperit că clorochina, care este de asemenea un derivat chinoleinic se concentrează în proporţie foarte mare în ficat. Aceasta a înlesnit cu succes evident încercările terapeutice cu chinoleină în tratamentul amibiazei hepatice.

S-ar putea da numeroase alte exemple despre importanţa cunoaşterii răspîndirii unei substanţe medicamentoase.

Autorii speră ca exemplele menţionate mai sus să fie suficiente pentru a convinge pe studentul începător că acest aspect, aparent mai puţin sistematizat al studiului farmacologiei are o importanţă reală.

Metabolismul intermediar. Substanţele sînt detoxificate sau inactivate în organism printr-o serie de mecanisme. Multe dintre ele sînt *oxidate*. Produsul de oxidare poate fi foarte apropiat, în ce priveşte compoziţia chimică, de substanţa originală şi totuşi să fie inactiv. Modificări uşoare ale compoziţiei chimice ale lanţului lateral, realizate prin oxidare la anumite barbiturice, fac ca produşii rezultaţi

Scanned with OKEN Scanner

să fie inactivi ca agenţi inhibitori centrali probabil din cauza unei scăderi importante a liposolubilităţii. Medicamente ca acetilcolina şi anestezicele locale sînt inactivate prin *hidroliză*. Alte substanţe pot fi *reduse*. *Conjugarea* este mecanismul detoxificării a numeroase medicamente, precum şi a numeroase toxice. Spre exemplu, fenolii sînt conjugaţi cu acizii glicuronic şi sulfuric înainte de excreţie.

Există numeroase medicamente care rezistă la modificări sau la degradări în organism şi care rămîn active pînă cînd sînt eliminate ca atare, prin diferitele căi de excreţie.

Adesea, un anumit organ este responsabil de detoxificarea unei substanţe. Cunoaşterea organului în care este detoxificată o substanţă are importanţă practică, deoarece, dacă funcţia acelui organ este alterată, detoxificarea nu se mai produce într-un mod normal şi gradul sau durata activităţii dozei de medicament administrat pot fi mai mari decît cele dorite. Ca exemplu specific se pot cita anumite barbiturice care sînt distruse de ficat.

Dacă funcţia hepatică este serios alterată, durata inhibiţiei poate fi prelungită în mod anormal.

Excreţia. Fiecare substanţă se excretă într-un mod caracteristic. De aceea, are o importanţă considerabilă cunoaşterea căii şi ritmului de excreţie a unei substanţe. Anumiţi agenţi terapeutici pot fi eliminaţi din organism numai pe o singură cale obligatorie. Alţii pot fi eliminaţi pe mai multe căi. Aşa cum s-a mai afirmat, o substanţă poate fi excretată nemodificată, sau sub forma unui produs oarecare de conjugare sau de descompunere.

Organele cele mai importante pentru excreţia substanţelor sînt rinichii, colonul şi plămînii. Toate substanţele care traversează endoteliul capilar apar în urină, deoarece puţine substanţe sînt complet resorbite de tubii renali. Totuşi, în anumite cazuri, calea renală de excreţie este relativ neînsemnată. Numeroase metale grele se elimină, în parte, prin intestinul gros.

Alte substanţe pot fi excretate prin bilă şi în acest mod ajung în fecale. Există cîteva cazuri în care substanţele excretate prin bilă sînt reabsorbite de intestin sub o formă activă şi astfel durata acţiunii lor este mult prelungită.

Gazele şi cîteva substanţe volatile sînt excretate aproape complet prin plămîni. Substanţele medicamentoase pot apărea prin oricare din secreţiile organismului. Numeroase substanţe se pot pune în evidenţă în salivă, iar metalele grele pot fi prezente în acest lichid într-o concentraţie suficientă pentru a provoca un gust metalic şi pentru a determina ptialismul şi gingivita.

În timpul lactaţiei, anumite substanţe ajung în lapte. Transpiraţia poate conţine, de asemenea, cantităţi apreciabile din multe substanţe, iar dacă acestea sînt iritante, pot apărea erupţii la nivelul pielii prin excreţia pe această cale. S-au detectat substanţe medicamentoase şi în secreţia lacrimală.

În sfîrşit, majoritatea substanţelor străbat bariera placentară şi ajung în circulaţia fetală. Spre exemplu, utilizarea unor substanţe inhibitoare pentru sistemul nervos central şi îndeosebi a morfinei în timpul naşterii poate întîrzia instalarea respiraţiei spontane la copilul nou-născut.

Substanţele se concentrează la sediul de excreţie şi de aceea multe dintre simptomele de intoxicaţie se pot atribui organelor de eliminare. În cazurile de intoxicare cu mercur, se produc o alterare gravă a rinichiului şi o colită, datorită excreţiei metalului prin rinichi şi colon. De aceea este de importanţă primordială să se precizeze organele de excreţie.

Un terapeut prudent nu administrează niciodată o substanţă medicamentoasă virtual toxică, decît dacă organele esenţiale de excreţie pentru aceasta funcţionează normal. Spre exemplu, anumiţi compuşi organici de mercur sînt diuretice puternice. Totuşi, ei nu trebuie administraţi decît atunci cînd funcţia renală este bună.

FACTORII CARE MODIFICĂ ACŢIUNEA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

Numeroşi factori modifică acţiunile substanţelor şi trebuie luaţi în considerare în utilizarea terapeutică a agenţilor medicamentoşi.

I. **Doza.** În mod evident, doza unui medicament influenţează mult acţiunea sa. Cantitatea unui medicament care determină simptomele nedorite la un individ mediu este cunoscută sub denumirea de *doză toxică*; doza care omoară este denumită *doză letală*. Doza letală este stabilită pe cale experimentală la animale ţinute în condiţii controlate, şi reprezintă cantitatea dintr-o substanţă care devine mortală pentru un procent dat de animale. Ea se exprimă de obicei în termeni procentuali de animale ucise, şi este desemnată printr-un indice, de exemplu DL_{50}. *Doza minimă* dintr-o substanţă este cantitatea minimă care are efect terapeutic.

Doza maximă este cantitatea cea mai mare care poate fi utilizată, fără simptome de intoxicaţie. Uneori, între dozele minime şi maxime ale unui medicament se găseşte o doză optimă sau o *doză terapeutică*. Cifra obţinută din împărţirea DL_{50} prin doza terapeutică este cunoscută sub numele de *raportul terapeutic*.

Scanned with OKEN Scanner

În mod evident, cu cît acest raport este mai mare, cu atît mai lipsită de nocivitate este substanţa respectivă în momentul utilizării.

Doza terapeutică a unei substanţe este influenţată de numeroşi factori care trebuie totdeauna luaţi în consideraţie înainte de prescrierea acesteia.

1. *Vîrsta.* De regulă, copiii sînt mai sensibili la medicamente decît adulţii şi există anumiţi agenţi terapeutici faţă de care copiii foarte mici sînt anormal de sensibili. Spre exemplu sugarii sînt deosebit de sensibili la agenţii inhibitori ai sistemului nervos central, în special la morfină.

Există mai multe formule pentru calcularea dozelor la copii. Cele mai bine cunoscute sînt următoarele 3:

Regula Clark: $\frac{\text{Greutatea copilului}}{150} \times$ doza pentru adult.

Regula Young: $\frac{\text{Vîrsta copilului}}{\text{Vîrsta} + 12} \times$ doza pentru adult.

Regula Cowling: $\frac{\text{Vîrsta copilului la aniversarea următoare}}{24} \times$ doza pentru adult.

Regula Clark se bazează exclusiv pe greutatea în livre. Celelalte 2 reguli se bazează numai pe vîrstă.

Alte reguli combină ambii factori. Totul se aplică foarte bine la copiii mai mici de 10 ani.

Regula Clark este, probabil, cea mai utilă. Dozele pentru *sugari* trebuie studiate ca atare şi nu se calculează prin formulă.

Indivizii în vîrstă pot răspunde la medicamente în mod întrucîtva anormal, astfel că un terapeut conştiincios ţine seama de aceste fapte.

2. *Greutatea corpului.* Raportul dintre greutatea corpului şi cantitatea de substanţă administrată determină concentraţia care poate fi realizată în organism. De aceea, doza medie a unui medicament trebuie modificată în mod corespunzător atunci cînd se prescrie unui individ anormal de slab sau de gras.

3. *Sexul.* Femeile sînt mai sensibile la acţiunea anumitor substanţe decît bărbaţii, iar în anumite cazuri, această diferenţă de reactivitate este suficientă pentru a impune reducerea dozei. În timpul graviditătii este necesar să se acţioneze cu prudenţă în administrarea substanţelor care influenţează uterul sau fătul.

4. *Timpul administrării.* Momentul în care se administrează un medicament influenţează uneori doza. Aceasta este îndeosebi valabil pentru terapeutica pe cale bucală în raport cu mesele. Absorbţia se produce mai repede dacă stomacul şi porţiunea superioară a tractului intestinal sînt golite de alimente, şi astfel o cantitate dintr-o substanţă eficientă înainte de masă poate fi inactivă, dacă este administrată după aceea. Pe de altă parte, în cazul substanţelor iritante pot fi tolerate cantităţi mult mai mari dacă se găsesc alimente în stomac.

5. *Calea de administrare.* Întrucît şi volumul absorbţiei diferă în raport cu calea de administrare, doza trebuie calculată în aşa fel, încît să se ţină seama de acest factor. Doza i.v. a unei substanţe este adesea mai mică decît cea subcutanată, iar aceasta, la rîndul ei, este de obicei mai mică decît doza pe cale bucală.

6. *Ritmul de excreţie.* Îndeosebi atunci cînd este necesară o medicaţie cronică, ritmul de excreţie sau distrugere a unei substanţe medicamentoase reprezintă un considerent necesar în determinarea dozei. Dacă o substanţă se administrează în mod repetat şi se absoarbe cu un ritm mai rapid decît poate fi distrusă sau excretată, concentraţia sa în organism va creşte şi apar simptome de intoxicaţie. Aceasta se cunoaşte sub denumirea de *acţiune prin acumulare.*

Adesea este de dorit să se menţină o concentraţie egală de substanţă în organism, în scopul de a obţine un nivel constant al efectului terapeutic. O dată ce acest nivel a fost atins, se poate determina aşa-numita „doză de întreţinere", adică, doza care echilibrează eliminarea şi distrugerea.

7. *Asociaţiile medicamentoase.* Atunci cînd medicamentele care au acelaşi tip de acţiune se administrează în asociaţie, doza medie a fiecăruia trebuie redusă.

Se utilizează diferiţi termeni pentru a descrie diferitele căi în care medicamentele pot acţiona laolaltă. Atunci cînd efectul combinat a 2 medicamente, administrate în acelaşi timp, este acelaşi cu suma algebrică a efectelor parţiale, răspunsul se cunoaşte sub denumirea de *sumaţie.*

Este uneori util să se prescrie 2 medicamente sinergice, mai curînd decît o singură substanţă. Prin acest procedeu, în măsura în care se utilizează numai o parte a dozei terapeutice a fiecăruia, se poate obţine o limită mai mare de siguranţă, dacă efectele toxice ale fiecărui compus se exercită pe sisteme fiziologice diferite, sau printr-un mecanism diferit de acela al acţiunii terapeutice.

Un alt avantaj al asociaţiilor medicamentoase este acela că substanţele care produc acelaşi rezultat terminal pot avea mecanisme de acţiune cu totul diferite, şi în acest mod se combină cu mare eficacitate. De asemenea, 2 substanţe care au aceeaşi acţiune terapeutică se pot deosebi în privinţa rapidităţii de instalare şi a duratei acţiunii. Spre exemplu, dacă o substanţă are o acţiune cu instalare rapidă, însă de scurtă durată, iar alta are o instalare lentă, însă de lungă durată, acţiunea lor sinergică va fi caracterizată printr-o instalare rapidă şi o durată lungă.

Scanned with OKEN Scanner

Există cazuri în care acțiunea combinată a 2 substanțe este mai mare decît aceea care s-ar putea calcula din suma acțiunilor izolate. Aceasta se cunoaște sub denumirea de *potențare*. Spre exemplu, administrarea unor săruri diuretice acidifiante, înaintea unui diuretic mercurial, duce la eliminarea unui volum mai mare de urină decît s-ar putea prevedea pe baza efectelor izolate.

II. **Toleranța.** La numeroase substanțe medicamentoase se poate cîștiga o toleranță crescută, iar dacă aceasta se produce, doza trebuie crescută progresiv, în scopul de a menține un răspuns terapeutic dat. Nitrații reprezintă un grup de substanțe față de care se produce creșterea toleranței. Atunci cînd se prescriu nitrați, se începe cu doza activă cea mai mică, deoarece aceasta poate necesita curînd o mărire, pe măsură ce se instalează creșterea toleranței.

Uneori, o persoană are o toleranță față de o substanță medicamentoasă pe care nu a utilizat-o niciodată înainte. Aceasta se numește *toleranță individuală*. Anumite specii animale sînt relativ insensibile la unele substanțe. Aceasta se cunoaște sub denumirea de *toleranță de specie*. Spre exemplu, iepurii prezintă o pronunțată toleranță de specie față de alcaloizii beladonei. Rezistența la acțiunea unor anumite substanțe duce uneori la creșterea toleranței pentru compușii înrudiți din punct de vedere chimic și care au o acțiune asemănătoare. Aceasta se cunoaște sub denumirea de *toleranță încrucișată*. Bolnavul care, ca rezultat al unei utilizări prelungite, prezintă o toleranță crescută pentru alcool, poate manifesta această toleranță și față de tribrometanol, eter și față de inhibitoarele înrudite ale sistemului nervos central. Utilizarea prelungită a anumitor substanțe medicamentoase poate duce la *obișnuință*, o stare caracterizată printr-o sete psihică intensă, manifestată atunci cînd se suprimă substanța. Un mare număr de substanțe pot produce obișnuința, iar dacă se intervine cu o influență psihică suficientă, această obișnuință se poate instala și pentru „apa roz" *(pink water)*. Administrarea repetată a anumitor substanțe și în special a morfinei și alcaloizilor înrudiți, a cocainei, barbituricelor și alcoolului, poate duce la *toxicomanie*.

Această problemă este prezentată la capitolul asupra barbituricelor și morfinei.

III. **Idiosincrazia și hipersensibilitatea.** Acești 2 termeni n-au aceeași semnificație. *Idiosincrazia* este un răspuns anormal sau neobișnuit, față de o substanță; ea se manifestă printr-o acțiune farmacodinamică, fie mult mai intensă decît ar fi de prevăzut, fie cu caracter neobișnuit. Spre exemplu, în cazuri rare o persoană manifestă mai mult excitație, decît inhibiție sub acțiunea morfinei. Alte persoane pot prezenta semne de cinconism drept răspuns la o singură doză mică de chinină, care nu se prevăzuse că ar provoca vreun efect secundar nociv.

Hipersensibilitatea este o reacție alergică față de o substanță. Se consideră că substanțele care determină reacții de hipersensibilitate acționează ca haptene. O dată ce bolnavul ajunge să fie sensibilizat, o doză foarte mică de substanță este suficientă ca să dezlănțuie un anumit tip de răspuns alergic. Hipersensibilitatea față de medicamente este una din problemele cele mai serioase ale farmacoterapiei. Anumite medicamente, care sînt aproape complet lipsite de toxicitate în ceea ce privește acțiunile lor farmacodinamice, pot fi responsabile de reacții grave de hipersensibilitate. Spre exemplu, penicilina nu afectează nici o funcție vitală a gazdei și este practic imposibil să facă rău unui individ, prin supradozare. Totuși, un procent crescînd din populație prezintă alergie la penicilină, din cauza utilizării sale pe scară largă, și administrarea sa poate fi urmată de reacții grave de hipersensibilitate, unele chiar mortale.

Reacțiile de hipersensibilitate pot lua diferite forme. Acestea cuprind tipuri diferite de reacții cutanate, de la erupția congestivă ușoară, pînă la dermatita exfoliativă gravă. Se pot produce reacții ale vaselor sanguine care merg de la urticarie acută și edeme angioneurotice, pînă la arterită gravă cu degenerare hialină și fibrinoidă localizată a mediei. Pot fi inhibate funcțiile hematopoetice importante cu agranulocitoză consecutivă, cu trombocitopenie sau chiar cu anemie aplastică.

Febra medicamentoasă este un fenomen de hipersensibilizare care seamănă foarte mult cu boala serului și se manifestă prin febră, leucocitoză, artralgii și reacții ale pielii.

Anumite organe sînt îndeosebi hipersensibile la medicamente. Prin reacții alergice la medicamente se pot produce necroze hepatice și degenerarea tubilor renali. Rinita, astmul sau chiar șocul anafilactic reprezintă reacții alergice obișnuite, care pot fi precipitate de agenții terapeutici.

La majoritatea medicamentelor, din fericire, frecvența hipersensibilității este neglijabilă. În cazul altora, ea reprezintă o problemă importantă și adeseori hotărîrea luată de a utiliza un medicament se bazează pe aprecierea rezultatelor favorabile calculate sau a riscului unei reacții grave. În anumite cazuri, dozele terapeutice trebuie să fie întrerupte din cauza unei reacții de hipersensibilitate, care reprezintă o amenințare mai serioasă pentru bolnav, decît boala tratată.

În prezentarea fiecărui medicament se va lua în considerare problema reacțiilor de hipersensibilitate, ori de cîte ori aceasta va fi oportun.

Scanned with OKEN Scanner

IV. **Influenţa stărilor patologice.** Acţiunile anumitor substanţe medicamentoase sînt considerabil modificate de stările patologice. Agenţii antipiretici provoacă o scădere a temperaturii corpului la un individ cu febră, dar dacă aceeaşi doză se administrează unei persoane a cărei temperatură este normală, nu se obţine nici o scădere perceptibilă.

O doză terapeutică a unui medicament diuretic produce numai o slabă creştere a debitului renal la individul normal, dar poate determina excreţia a mai multor litri de lichid la un bolnav cu edeme.

Un individ cu hipertiroidism reacţionează la doza de adrenalină care aproape că n-ar influenţa o persoană cu metabolismul bazal normal, însă, pe de altă parte, el poate tolera o doză mai mare de morfină decît indivizii normali. Invers, bolnavii cu mixedem pot intra într-o narcoză profundă cu o doză de morfină care în mod normal are numai o acţiune inhibitoare moderată. De asemenea, modificări pronunţate ale temperaturii corpului pot influenţa acţiunile şi toxicitatea unei substanţe. În multe cazuri are o importanţă esenţială cunoaşterea curentă a modificărilor neobişnuite în acţiunea substanţelor, pe care le pot provoca anumite stări patologice.

V. **Acţiunea prin acumulare.** Acţiunea prin acumulare a unei substanţe poate modifica efectele sale în mare măsură, schimbînd acţiunea terapeutică într-una toxică. Dacă o substanţă este excretată lent, iar administrarea sa continuă, poate duce la acumularea unei concentraţii suficient de mare în corp, pentru a determina intoxicaţia.

CLASIFICAREA CHIMICĂ A SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

Numai cu cîteva decade în urmă, majoritatea acestor substanţe se obţinea prin extragerea din plante şi adesea nu se cunoştea constituţia lor chimică. Aproape tot ce se putea face era situarea lor în clase chimice mari, cum sînt: alcaloizii, principiile neutre, uleiurile fixe, uleiurile volatile etc.

În prezent este cunoscută constituţia chimică a majorităţii substanţelor medicamentoase. Ele reprezintă structuri chimice atît de diverse, încît se cîştigă foarte puţin încercînd să se situeze în categorii chimice speciale. Singurul termen care rămîne din clasificarea veche şi care are o valoare practică este cel de *alcaloid*. Alcaloizii sînt produşi organici bazici naturali, care conţin azot. Alcaloizii sînt denumiţi astfel deoarece soluţiile alcaloide au o reacţie slab alcalină. Alcaloizii formează săruri cu acizi, prin adiţie la nivelul grupului azotat. Aceste săruri au solubilităţi caracteristice; ele sînt hidrosolubile, iar bazele libere sînt solubile în solvenţi organici.

Cîţiva alcaloizi sînt lichizi în forma lor fundamentală, însă marea lor majoritate sînt solizi. Toţi au gust amar. Ei au nume distinctive prin faptul că au, toţi, terminaţie în *„ină"*. Morfina şi atropina pot fi indicate drept exemple principale de alcaloizi vegetali. Numeroase substanţe chimice au caracteristicile chimice ale alcaloizilor şi ar putea fi clasificate ca atare.

PREPARATELE FARMACEUTICE DE SUBSTANŢE MEDICAMENTOASE BRUTE

În rare cazuri nu este posibil să se izoleze substanţele medicamentoase pure din izvoarele naturale şi anumite substanţe de origine vegetală sau animală se administrează, din această cauză, sub formă brută. Preparatele brute de medicamente naturale sînt denumite adesea „galenice". Acest termen îşi trage numele de la Galen, care a descris metodele de preparare a numeroase substanţe brute şi care se utilizează în prezent pentru a deosebi următoarele clase de medicamente, de cele obţinute prin procedee chimice mai perfecţionate.

1. **Tincturile.** Tincturile sînt soluţii alcoolice sau hidroalcoolice ale unor principii active de substanţe medicamentoase animale sau vegetale. Proporţia substanţei reprezentate prin diferite tipuri de tincturi nu este uniformă, ci diferă după etaloanele stabilite pentru fiecare din ele. Pentru substanţele active procedeul obişnuit este extragerea prin „percolare"[1] a 10 grame de substanţă brută pentru fiecare 100 ml din soluţia alcoolică finală.

2. **Extractele.** Extractele sînt preparate concentrate de substanţe medicamentoase vegetale sau animale obţinute prin scoaterea constituenţilor activi ai substanţelor respective cu ajutorul solvenţilor corespunzători, prin evaporare totală sau aproape totală a solventului şi adaptarea maselor reziduale sau a pulberilor în raport cu etaloanele stabilite.

3. **Extractele fluide.** Extractele fluide sînt preparate lichide ale substanţelor medicamentoase vegetale conţinînd alcool drept solvent, drept conservant, sau cu ambele roluri; ele sînt făcute în aşa fel, încît 1 ml conţine constituenţii terapeutici din 1 g de substanţă-etalon pe care o reprezintă.

4. **Decocturile.** Decocturile sînt preparate lichide obţinute prin extragerea unei substanţe medicamentoase brute, cu ajutorul apei, prin fierbere activă. Din 50 g de substanţă brută se prepară de obicei 1 l dintr-un decoct.

5. **Infuziile.** Infuziile se deosebesc de decocturi prin aceea că substanţa brută se extrage cu apă fără fierbere intensă. Apa poate avea orice temperatură, după termostabilitatea substanţei.

În numeroase cazuri se utilizează substanţa brută fără nici un alt procedeu prealabil, în afară de uscarea şi pulverizarea porţiunii active din plantă sau ţesutul animal.

TESTAREA BIOLOGICĂ A SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

Preparatele brute de medicamente trebuie adesea testate, pentru a determina conţinutul lor medicamentos.

În eventualitatea cînd se cunoaşte compoziţia chimică a ingredientului activ dintr-un preparat medicamentos brut, se poate determina activitatea cu ajutorul analizei chimice.

Uneori este suficient să se determine activitatea unui medicament brut exclusiv prin analiza unui grup chimic anumit sau a unui element. Astfel, ac-

[1] „Percolare"=extragerea părţilor solubile dintr-o substanţă medicamentoasă cu ajutorul unui solvent lichid lăsat să curgă lent prin masa substanţei respective (N.T.)

Scanned with OKEN Scanner

ţiunea *tiroidei*, F.S.U., se testează pe baza conţinutului în iod al glandei uscate.

Totuşi, adesea nu există nici o metodă chimică disponibilă pentru determinarea activităţii farmacodinamice a preparatelor brute şi trebuie să se recurgă la *testarea biologică*.

Testarea biologică reprezintă măsura acţiunii relative a unei substanţe medicamentoase brute şi se realizează prin determinarea cantităţii necesare pentru a produce un anumit efect asupra unui animal sau a unui organ de probă, alese în mod corespunzător şi în condiţii standard.

Acţiunea multor agenţi terapeutici importanţi se etalonează în acest mod.

Tehnica uzuală conţine compararea acţiunii medicamentului care se testează, cu acţiunea unui etalon cunoscut în condiţii strict controlate. Metodele oficiale utilizate pentru testare biologică diferă de la o substanţă la alta şi se bazează de obicei pe acţiunea terapeutică a substanţelor în cauză. Spre exemplu, activitatea unui preparat de insulină se determină prin capacitatea sa de a scădea glicemia la iepuri. Totuşi, se poate utiliza pentru testul biologic şi o proprietate toxică a substanţei. Astfel, activitatea digitalei se măsoară prin efectul său toxic asupra inimii de porumbel. Într-un singur caz, un test biologic oficial se efectuează la oameni. Din cauză că nu există nici un animal de laborator apropiat pentru testarea anumitor substanţe antianemice utilizabile pe cale bucală, activitatea acestor preparate se testează la bolnavii cu anemie addisoniană clasică în timpul recidivei.

Activitatea unei substanţe brute care se testează biologic se exprimă de obicei în termeni de *unitate* de acţiune. Atît unitatea, cît şi metoda de testare se definesc în mod precis, şi în unele cazuri aceasta se face de către comisii internaţionale, astfel încît există etaloane universale. Substanţele medicamentoase înscrise oficial în Farmacopee şi în Formularul naţional, au necesitat, conform legii, metode de testare care duc la uniformizare, cel puţin în cuprinsul unei ţări date.

În mod regretabil, în cazul a numeroase preparate noi, şi anume al preparatelor hormonale, nu există nici o metodă înscrisă de testare şi nici o unitate general acceptată, iar produsele comerciale existente diferă considerabil ca putere de acţiune.

Totuşi, pe măsură ce un medicament capătă o utilizare mai largă, această stare de lucruri este adesea corectată prin desemnarea unui colegiu sau a unei comisii indicate să rezolve problema testării şi a stabilirii unităţilor.

Metodele de testare biologică a fiecărei substanţe sînt prezentate în text ori de cîte ori se iveşte ocazia.

MEDICAMENTE OFICIALE ŞI NEOFICIALE

O dată ce un medic practician s-a hotărît asupra desfăşurării tratamentului pentru bolnavul său, este imperios necesar ca bolnavul să primească exact ceea ce i s-a prescris. De aceea medicamentele trebuie să aibă o calitate uniformă. Medicul practician se poate asigura uşor de aceasta, prin prescrierea unor medicamente oficiale.

Un *medicament oficial* în Statele Unite este un medicament cuprins, fie în Farmacopeea Statelor Unite (F.S.U.), fie în Formularul naţional (F.N.) sau în Farmacopeea homeopatică. Celelalte naţiuni au etaloane asemănătoare pentru medicamente.

Farmacopeea Statelor Unite. Farmacopeea Statelor Unite (desemnată de obicei prin U.S.P.) este o publicaţie în care agenţii terapeutici utilizaţi în practica medicală sînt descrişi şi definiţi în ce priveşte originea, chimia, proprietăţile fizice, testele de identificare, testele de puritate, probele biologice, metoda de păstrare şi doza terapeutică medie. Majoritatea preparatelor din Farmacopeea Statelor Unite sînt substanţe medicamentoase izolate. În cazurile celor care trebuie compuse sînt date instrucţiuni pentru prepararea lor.

Obiectivul farmacopeei este de a oferi etaloane pentru drogurile şi pentru medicamentele cu utilitate terapeutică sau cu necesitate farmaceutică.

Prima farmacopee din Statele Unite a fost publicată în 1820 şi de atunci au apărut numeroase revizuiri. Ediţia curentă, Farmacopeea XV, a devenit oficială în 1955. Se obişnuieşte în prezent să se revizuiască farmacopeea la intervale de cîte 5 ani, să se publice cîte un „Supliment" anexat, la jumătatea acestui interval de timp, precum şi anunţurile asupra revizuirilor apărute între timp, sau fişe sau „Suplimente" ori de cîte ori este nevoie. În acest mod farmacopeea poate fi menţinută la zi cu progresele rapide ale farmacoterapeuticii.

Farmacopeea Statelor Unite este revizuită de un comitet special al său, ai cărui membri îşi oferă serviciile lor în interesul funcţiei importante pe care o deservesc.

Comitetul este alcătuit din farmacologi, medici practicieni şi farmacişti de primul rang. Comitetul general pentru revizuire este asistat de numeroase subcomitete şi colegii de avizare. Ca exemplu se poate cita: *Colegiul de avizare pentru vitamine al F.S.U.*, *Colegiul de avizare pentru produsele antianemice al F.S.U.*, *Colegiul de avizare pentru produsele hormonale al F.S.U.* etc.

Substanţele medicamentoase cuprinse în Farmacopeea Statelor Unite sînt *oficiale*, datorită faptului că legea federală pentru alimente, medicamente şi pre-

Scanned with OKEN Scanner

parate cosmetice desemnează acest tratat ca pe unul din volumele care definesc etaloanele oficiale de puritate pentru substanţele medicamentoase. Astfel, medicul practician, atunci cînd prescrie medicamente oficiale, este asigurat de calitatea şi uniformitatea lor.

Nici o substanţă nu se include în farmacopee dacă modul său de preparare sau compoziţia sînt secrete. Totuşi, sînt incluse preparatele brevetate şi cu marcă înregistrată, care au valoare terapeutică. În cazul acestui ultim grup, în afară de acele preparate care se găsesc sub protecţia unui brevet al Statelor Unite, recunoaşterea lor în farmacopee nu le conferă nici o licenţă de fabricaţie exprimată sau implicată. Atunci cînd sînt incluse în farmacopee, substanţele medicamentoase cu marcă înregistrată sau cele brevetate primesc denumiri oficiale.

Formularul naţional. Formularul naţional (desemnat de obicei prin N.F.) a fost publicat pentru prima oară, în 1888, sub numele de „Formularul naţional al preparatelor neoficiale". În acel moment el conţinea numai formulele preparatelor de amestecuri medicamentoase. Erau date etaloanele pentru medicamentele cuprinse în formular, însă care nu erau înregistrate în Farmacopee. Această publicaţie a devenit un etalon oficial de medicamente atunci cînd a fost desemnat de Legea federală pentru alimentele pure şi medicamentele pure din 1906, după care numele său a fost schimbat în „Formularul naţional". Ediţia curentă este ediţia a X-a, publicată în 1955.

Formularul naţional se găseşte sub egida Asociaţiei farmaceutice americane. El este întocmit de un comitet format mai ales din farmacişti de seamă.

Formularul naţional completează Farmacopeea Statelor Unite în multe privinţe importante. Farmacopeea este o publicaţie mai valoroasă şi mai critică, datorită faptului că sînt luate în consideraţie valoarea terapeutică şi proprietăţile toxice virtuale ale unui medicament înainte de a-l include. Formularul naţional conţine medicamente pe baza cererii, precum şi pe baza valorii terapeutice. Numeroase medicamente care au fost radiate din Farmacopee apar în Formularul naţional.

Formularul naţional se deosebeşte de Farmacopee deoarece cuprinde numeroase formule de amestecuri medicamentoase, pe lîngă monografii asupra fiecărei substanţe în parte. Astfel, majoritatea aşa-numitelor *prescripţii oficiale* se pot găsi în Formularul naţional.

Ca şi în cazul Farmacopeei, în Formularul naţional sînt admise medicamentele numai sub denumirile lor oficiale.

Forma rezumativă a F.S.U. şi a F.N. Medicul practician are nevoie, în măsură redusă, de informaţia amănunţită conţinută în Farmacopee şi în Formularul naţional. El se interesează mai ales să cunoască medicamentele oficiale înscrise în Farmacopee şi cîteva fapte care se referă la proprietăţile lor fizice şi chimice. Asociaţia americană a medicilor editează un volum foarte valoros, de dimensiuni mici şi necostisitor, cunoscut sub denumirea de *„Forma rezumativă a Farmacopeei Statelor Unite şi a Formularului naţional"*. În acesta sînt arătate denumirile medicamentelor cuprinse în fiecare din cele 2 publicaţii oficiale, precum şi datele utile pentru medicii practicieni.

Nomenclatura oficială. Medicamentele cuprinse în Farmacopee şi în Formularul naţional poartă denumiri oficiale. Numeroase medicamente au unul sau mai multe sinonime oficiale.

Multe întreprinderi farmaceutice preferă totuşi să pună la dispoziţie medicamentele lor sub alte nume decît cele oficiale. Acest fapt necesită imediat o difuzare largă a numelui neoficial al medicamentului pentru profesiunea medicală, în scopul ca acesta să fie căutat sub noua sa denumire mai curînd decît după cea oficială. Natural, difuzarea implică o cheltuială care va fi suportată de persoana care cumpără produsul neoficial.

Un medicament vîndut sub un nume neoficial este de obicei mult mai scump decît substanţa identică, purtînd un nume oficial. Chiar atunci cînd medicul practician a prescris, din nepricepere, un medicament oficial sub denumirea sa neoficială, farmacistul este obligat să respecte prescripţia cu tipul de medicament ordonat. Nu există nici un motiv ca medicul practician să nu cunoască natura oficială a medicamentelor vîndute sub nume neoficiale, deoarece nomenclatura oficială trebuie, după lege, să se găsească în prospectul însoţitor. Totuşi, în cazul medicamentelor oficiale brevetate, vîndute sub denumiri neoficiale, nu poate să existe nici o diferenţă de cost, deoarece medicamentul este fabricat de o singură societate.

Spre exemplu *difenhidramina* (F.S.U.) şi *benadrilul* reprezintă numele oficial şi cel neoficial ale unui medicament brevetat. Astfel, în termeni de preţ de cost, n-ar exista nici o deosebire dacă ar fi prescris sub oricare din denumiri. Pe de altă parte, *fenobarbitalul* (F.S.U.) şi *luminalul* reprezintă numele oficial şi respectiv neoficial, al unui barbituric nebrevetat şi astfel există o diferenţă importantă de preţ între cele 2 preparate. Atunci cînd un medicament are un nume oficial, este bine ca în practică să se utilizeze totdeauna această denumire.

Medicamentele brevetate şi cele neoficiale. O bună parte din cercetarea curentă privind dezvoltarea agenţilor terapeutici se realizează în laboratoarele unor fabrici de medicamente renumite sau în laboratoarele finanţate de ele. Ca o compensaţie pentru

Scanned with OKEN Scanner

investiţia sa, fabricantul poate breveta produsul său şi se bucură de drepturile exclusive care revin din fabricarea şi comercializarea acestuia. Multe case de medicamente pun în circulaţie un nou agent terapeutic numai după ce i s-a făcut un studiu experimental şi clinic aprofundat; ele anunţă compoziţia chimică a substanţei şi sînt prudente în privinţa afirmaţiilor făcute asupra medicamentului. Totuşi, nu toate medicamentele brevetate sînt prezentate în acest mod. Unele sînt comercializate cu puţine dovezi experimentale asupra eficacităţii lor şi emiţîndu-se afirmaţii negarantate şi nedemonstrate.

Misiunea medicului practician nu este aceea de a se îngriji să nu-i scape un progres terapeutic important. Problema pentru el este mai curînd să deosebească între afirmaţiile extravagante şi cele demne de încredere, cuprinse în literatura de reclamă, cu care este inundat. Aceasta se poate realiza printr-o cercetare meticuloasă şi de durată a literaturii referitoare la acţiunile farmacologice, şi la rezultatele terapeutice obţinute cu medicamentul respectiv. Validitatea concluziilor depinde de capacitatea medicului practician de a selecta în mod critic şi de a evalua faptele existente pentru şi împotriva noului agent terapeutic. El se mai poate baza şi pe aprecierea *Consiliului pentru farmacie şi chimie* al Asociaţiei americane a medicilor.

Medicamente noi şi neoficiale. Consiliul pentru farmacie şi chimie (denumit ulterior „Consiliul") se compune dintr-un grup de medici şi de savanţi renumiţi. Consiliul redactează cartea intitulată *„Medicamente noi şi neoficiale"* (M. N. N.). În această lucrare sînt cuprinse descrierile acţiunilor, utilizărilor, dozelor şi formelor de preparate farmaceutice ale medicamentelor aparţinînd firmelor care au fost *„acceptate drept conforme cu normele consiliului"*; de asemenea, sînt incluse substanţe simple, neoficiale şi fără brevet, care par să aibă o importanţă suficientă pentru a justifica înscrierea lor, precum şi preparate farmaceutice simple, a căror includere este considerată o informare utilă pentru medicii practicieni. În plus, sînt cuprinse numeroase medicamente oficiale despre care profesiunea medicală nu este încă suficient de bine informată; din cauză că F.S.U. nu oferă date complete asupra acţiunilor şi utilizărilor, Consiliul le pune la îndemînă pe acestea în colecţia „Medicamente noi şi neoficiale". *Normele Consiliului* sînt destinate în primul rînd să apere profesiunea medicală şi publicul împotriva fraudelor, împotriva unor secrete nedorite, precum şi a unei reclame criticabile în legătură cu preparatele medicamentoase în proprietatea unor firme. Normele se pot găsi în introducerea M.N.N. Nu există nici o obligativitate pentru fabricanţi de a-şi supune medicamentele lor Consiliului pentru includere în M.N.N. Totuşi, părerile Consiliului sînt atît de larg acceptate de membrii profesiunii medicale, încît mulţi difuzori de medicamente caută să obţină, pentru produsele pe care le posedă, viza de acceptare a Consiliului pentru farmacie şi chimie al Asociaţiei americane a medicilor. Astfel, există puţine medicamente în proprietatea unor firme cu o valoare recunoscută, care să nu fie supuse Consiliului.

Există multe motive pentru care o substanţă medicamentoasă poate să fie respinsă de Consiliu. De obicei, se întîmplă acest lucru pentru lipsa de valoare terapeutică. Totuşi, uneori un medicament cu valoare reală este respins pentru denumirea dată, pentru afirmaţiile făcute asupra sa, sau pentru modul în care i se face reclama. De obicei aceste dificultăţi sînt înlăturate prin consultare între vînzător şi Consiliu şi numai incidental vreun medicament, proprietate particulară, cu valoare verificată poate să nu fie inclus în volumul M.N.N.

Medicamente noi şi neoficiale se publică uneori aproximativ la mijlocul anului şi cuprinde preparatele acceptate la începutul anului respectiv.

Lucrarea M.N.N. reprezintă un drept de autor al Asociaţiei americane a medicilor şi se vinde la preţul său nominal. În tot timpul anului, notificarea acceptării sau neacceptării fiecărui medicament în parte este publicată în „Revista Asociaţiei americane a medicilor" (Journal of the American Medical Association). Astfel trece numai puţin timp pînă la acceptarea de către Consiliu a unui medicament nou de valoare.

Referatele Consiliului, care apar de obicei în momentul cînd un medicament este acceptat sau respins, reprezintă izvoare foarte utile de informare farmacologică la zi. Ele sînt scrise, fie de membrii Consiliului, fie de consultanţi valoroşi, care sînt specialişti în domeniul medical căruia îi aparţin substanţele discutate.

Protecţia pe care o oferă Consiliul medicului practician nu poate fi supraevaluată. Cu preţul unui interval foarte mic de întîrziere, acesta poate utiliza medicamentele firmelor particulare cu siguranţa că ele au fost aprobate de specialiştii cei mai indicaţi pentru a judeca un anumit agent terapeutic.

Prescriind medicamente acceptate de Consiliu, practicianul ştie nu numai că utilizează un agent care corespunde cu afirmaţiile făcute de fabricant, dar şi că medicamentul a fost judecat cu grijă în privinţa efectelor sale toxice posibile. Numai o asociaţie a cercetării de bază şi a cercetării clinice poate duce la aprecierea corectă a noilor agenţi terapeutici. Faptul că medicul practician mijlociu transmite responsabilitatea sa altora, aşa cum face cînd preferă

Scanned with OKEN Scanner

preparatele acceptate de Consiliu, nu reprezintă o discreditare a atitudinii sale de pionierat, ci mai curînd are o răsfrîngere favorabilă asupra judecăţii sale ştiinţifice.

Nomenclatura medicamentelor. Existenţa medicamentelor brevetate, a celor cu marcă înregistrată, a medicamentelor noi şi neoficiale şi a celor oficiale a dus la o situaţie grea în ceea ce priveşte nomenclatura lor. Spre exemplu, *izoproterenolul*, *izopropilarterenolul*, *aludrina*, *izuprelul*, *izonorina şi norizodrina* reprezintă aceeaşi substanţă. Această situaţie se produce de obicei atunci cînd se descoperă aplicări terapeutice importante ale unui compus care nu poate fi brevetat. Mai multe firme de medicamente vînd preparatele sub diferite nume comerciale. Substanţa poate fi acceptată în acest caz pentru includerea în M.N.N. şi primeşte un nume generic. În cele din urmă, ea este cuprinsă în F.S.U. sau în F.N. şi capătă un nume oficial, care poate diferi de numele generic dat de Consiliu.

Uneori, există sinonime oficiale. În exemplul de mai sus, primul nume este cel oficial, al doilea este cel generic, dat iniţial de către Consiliu, iar restul sînt nume comerciale. Situaţia este aproape tot atît de complexă în cazul medicamentelor brevetate. Pe cît se pare, nu există nici o scăpare din această situaţie confuză care reprezintă o mare împovărare pentru studentul în medicină şi un inconvenient serios pentru medicul practician.

Confuzia poate fi redusă la minimum dacă se utilizează denumirile oficiale sau cele generice cît mai larg posibil, din momentul cînd au fost atribuite. În paginile următoare medicamentele oficiale vor fi denumite prin numele lor oficial, iar medicamentele acceptate de Consiliu, prin numele lor generic. Totuşi, vor fi indicate şi numele comerciale obişnuite. Trimiterea la index îl va îndrepta uşor pe cititor de la un nume comercial la cel generic.

LEGEA FEDERALĂ PENTRU ALIMENTE, MEDICAMENTE ŞI PREPARATE COSMETICE

Legea actuală federală pentru alimente, medicamente şi preparate cosmetice a intrat în vigoare în 1938. Ea a înlocuit legea iniţială, instituită în 1906. Legea este destinată pentru protecţia sănătăţii publice, dar serveşte şi pentru apărarea medicului practician de practicile lipsite de etică medicală, ale unor fabricanţi de medicamente fără simţ de răspundere.

O întărire a legii se datoreşte Administraţiei alimentelor şi medicamentelor din Ministerul Agriculturii.

Medicul practician ar trebui să cunoască bine prevederile acestei legi şi să ajute, prin toate mijloacele, întărirea ei. Caracteristicile acestei legi, aplicate medicamentelor, care prezintă un interes deosebit pentru profesiunea medicală sînt următoarele:

1. Legea ia sub control guvernamental substanţele medicamentoase utilizate în diagnosticul bolii, precum şi pe acelea destinate să modifice structura sau vreo funcţie a organismului.

2. Legea împiedică traficul de medicamente şi de substanţe care sînt periculoase pentru sănătate în condiţiile de utilizare înscrise în prospect.

3. Legea interzice traficul cu medicamente noi, afară de cazul cînd acestea au fost testate în mod corespunzător, astfel încît să se demonstreze că sînt lipsite de nocivitate, în cursul utilizării în condiţiile înscrise în prospect; ea autorizează exceptarea de la aceste condiţii a substanţelor destinate exclusiv pentru scopuri de cercetare de către experţi ştiinţifici şi calificaţi.

4. Legea cere ca medicamentele destinate a fi utilizate de om să fie însoţite de prospecte care să atragă atenţia asupra formării obişnuinţei, dacă conţin vreo cantitate din substanţele producătoare de obişnuinţă, dintr-o listă de narcotice sau hipnotice; de asemenea, atunci cînd conţin un derivat al acestor substanţe avînd aceleaşi proprietăţi.

5. Legea cere ca prospectele medicamentelor neoficiale să enumere numele ingredientelor active şi, în plus, să arate cantitatea sau proporţia anumitor ingrediente specificate.

6. Legea impune anexarea prospectelor la medicamente, precum şi a avizelor de prevenire împotriva utilizării în acele stări patologice sau la copii, la care această utilizare ar putea fi periculoasă pentru sănătate; de asemenea, avize de prevenire a dozelor toxice sau a metodelor respective, a duratelor de administrare sau aplicării periculoase; toate acestea se consideră întocmite într-un mod şi sub o formă necesară pentru protecţia celui care le utilizează.

7. Legea impune prospecte pentru medicamentele oficiale destinate să pună în evidenţă toate diferenţele de acţiune, calitate sau puritate, în raport cu etaloanele oficiale.

8. Legea impune ca medicamentele oficiale să fie ambalate şi însoţite de prospecte, după indicaţiile Farmacopeei şi ale Formularului naţional.

9. Legea declară ilegale medicamentele neoficiale dacă etalonul lor de activitate diferă de etalonul declarat, sau dacă puritatea sau calitatea sînt inferioare acestuia.

10. Legea impune ca antisepticele să posede o acţiune germicidă.

Scanned with OKEN Scanner

Prevederile de mai sus nu se aplică la prescripţiile medicilor practicieni. Legea îl asistă pe medic prin aceea că controlează cu stricteţe: etalonul, puritatea şi compoziţia substanţelor medicamentoase, precum şi compoziţia chimică a substanţelor medicamentoase şi a amestecurilor de medicamente.

În ultimă analiză, legea este destinată să-l apere pe profan, care persistă în a face autoterapie, însă aceasta nu se poate compara, în privinţa rezultatelor, cu protecţia oferită de îngrijirea medicală adecvată din partea unui medic practician.

BIBLIOGRAFIE

Medicamente înscrise în publicaţiile oficiale

The Pharmacopeia of the United States of America. Mack Publishing Co., Easton, Pa., fifteenth revision, 1955.

The National Formulary. Mack Publishing Co., Easton, Pa., tenth edition, 1955.

Epitome of the Pharmacopeia of the United States and the National Formulary. Publication date follows that of the U.S.P. and N.F. J. B. Lippincott Co., Philadelphia.

Medicamente neînscrise în publicaţiile oficiale

New and Nonofficial Remedies. Published annually. J. B. Lippincott Co., Philadelphia.

Annual reprint of the reports of the Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association with the comments that have appeared in the Journal of the American Medical Association. Published annually. J. B. Lippincott Co., Philadelphia.

Enciclopedii privind medicamentele

Howard M. E. (Editor.) Modern drug encyclopedia and therapeutic index. (Supplements every three months.) Drug Publications, Inc., New York, 1952.

The Merck index of chemicals and drugs: an encyclopedia for the chemist, pharmacist, physician and allied professions, Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., 1952.

Mecanismele de acţiune ale medicamentelor

Bernheim F. The interaction of drugs and cell catalysts. Burgess Publishing Co., Minneapolis, 1946.

Clark, A. J. The mode of action of drugs on cells. E. Arnold & Co., London, 1933.

Danielli, J. F. Cell physiology and pharmacology. Elsevier Publishing Co., New York, London, 1950.

Goldstein, H. The interaction of drugs and proteins. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 102—165.

Green, D. E. (Editor.) Currents in biochemical research. Interscience Publishers, Inc., New York, 1946.

Welch, A. D. Interference with biological processes through the use of analogs of essential metabolites, *Physiol. Rev.*, 1945, **25**, 687—715.

Wooley, D. W. A study of antimetabolites. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1952.

Metabolismul intermediar al medicamentelor

Bodansky, O. The metabolism of drugs and toxic substances. *Ann. Rev. Biochem.*, 1948, **17**, 303—326.

Williams, R. T. Detoxification mechanisms. Chapman & Hall, Ltd., London, 1947.

Reacţii de hipersensibilitate faţă de medicamente

Ackrody, J. F. Allergic purpura, including purpura due to foods, drugs and infections. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 605—632.

Beerman, H. Drug eruptions: a survey of recent literature *Am. J. M. Sc.*, 1949, **218**, 446—476.

Hansen-Pruss, O. C., W. E. Leeper, Jr. Methods for the objective demonstration of suspected drug sensitivity. *Ann. Allergy*, 1947, **5**, 541—545.

Lowell, F. C. The newer concept of allergy to drugs and bacteria. *J. Am. M. A.*, 1948, **136**, 665—668.

———.The prevention and treatment of drug allergies. *M. Clin. North America*, 1953, **37**, 1409—1418.

Osgood, E. E. Hypoplastic anemias and related syndromes caused by drug idiosyncrasy. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 816—818.

Sherman, W. B. Drug allergy. *J. Am. M. A.*, 1949, **140**, 447—450.

Factorii care influenţează acţiunea medicamentelor

Chen, K. K. Principles of pharmacology as applied to the aged. In, Geriatric Medicine. (Stieglitz, E. J., Editor.) W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1949.

Fuhrman, F. A. The effect of body temperature on drug action. *Physiol. Rev.*, 1946, **26**, 247—274.

Seevers, M. H., L. A. Wood. The phenomena of tolerance. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 546—557.

Wolf, S. Placebo effects. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 563.

Raportul dintre structură şi acţiune

Sexton, W. A., Todd, A. R. Chemical constitution and biological activity. E. & F. N. Spon, Ltd., London, 1949.

Testarea biologică a medicamentelor

Bliss, C. I., M. Cattell, Biological assay. *Ann. Rev. Physiol.*, 1943, **5**, 479—539.

Gaddum, J. H. Bioassay and mathematics. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 87—134.

Chimia medicamentelor

Manske, R. H. F., H. L. Holmes. (Editors.) The alkaloids, Vol. I—III, 1950—1953. Academic Press, Inc., New York.

Suter, C. M. (Editor.) Medicinal chemistry. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1951.

Căile şi modurile de administrare

Foldes, F. F. The prolongation of the action of subcutaneously injected medicines in man. *J. Clin. Investigation*, 1943, **22**, 499—510.

MacKee, G. M., Sulzberger, M. B., Herrmann, F., R. L. Baer. Histological studies on percutaneous penetration with special reference to the effect of vehicles. *J. Invest. Dermat.*, 1945, **6**, 43—61.

Walton, R. P. Sublingual administration of drugs, *J. Am. M. A.*, 1944, **124**, 138—143.

Scanned with OKEN Scanner

SUBSTANȚELE INHIBITOARE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Un mare număr de substanțe medicamentoase neînrudite din punct de vedere chimic sînt capabile să exercite efecte profunde asupra activității funcționale a axului cerebro-spinal. Numai acelea care acționează în mod primar asupra sistemului nervos pot fi luate în considerație în următoarele 3 părți ale lucrării, și anume: substanțele inhibitoare centrale, stimulantele centrale și anestezicele locale.

Medicamentele inhibitoare centrale se situează printre agenții terapeutici existenți cei mai importanți pentru medicul practician și care se utilizează pe scară largă în terapeutică. În mod convențional, substanțele inhibitoare ale sistemului nervos central sînt împărțite în mai multe categorii.

O clasificare simplă și utilă se prezintă după cum urmează:

1. *Anestezicele generale*, cum sînt eterul și ciclopropanul.
2. *Hipnoticele-soporoficele-sedativele*, cum sînt barbituricele, cloralhidratul și bromurile.
3. *Substanțele antiepileptice*, cum sînt difenilhidantoina, fenobarbitalul (luminalul) și trimetadiona.
4. *Substanțele narcotice*, cum sînt morfina, meperidina și metadona.
5. *Substanțele analgetice și antipiretice*, cum sînt salicilații și aminopirina.
6. *Substanțele care relaxează musculatura striată* prin acțiunea centrală, cum sînt mefenesina și trihexifenidilul.

În mod evident se produce o suprapunere considerabilă în această clasificare. Spre exemplu, numeroase sedative pot fi administrate în cantități suficiente pentru a provoca anestezia. Chiar un sedativ atît de slab ca o bromură poate provoca o comă profundă, dacă este dat în doză suficient de mare.

Anestezicele generale provoacă analgezie, iar fenobarbitalul este și sedativ și anticonvulsiv. Totuși, din punct de vedere terapeutic grupările menționate sînt net deosebite.

Definițiile următoare pot servi în mod precis la delimitarea unora dintre termenii menționați mai înainte.

Substanța anestezică. În fapt, „anestezie" înseamnă „fără senzație". Anestezia generală implică pierderea nu numai a tuturor felurilor de senzații, dar și a cunoștinței. *Anestezia chirurgicală* reprezintă un grad de inhibiție suficientă pentru a permite efectuarea intervențiilor chirurgicale, adică reprezintă o asociere de inconștiență, cu o inhibare suficientă a reflexelor medulare necesară pentru a produce relaxarea musculaturii striate.

Anestezia de bază este un grad de anestezie efectuat la scurtă vreme înainte de cea chirurgicală, obținută prin administrarea unui preparat preanestezic în cantitate suficientă, sau a unui agent anestezic de bază specific. Ea permite ca bolnavul să fie dus în sala de operație într-o stare de inconștiență fără să fie totuși suficient de inhibat pentru intervențiile chirurgicale. Tribrometanolul reprezintă un exemplu bun de agent anestezic de bază.

Substanța narcotică. Acest termen este definit în mod variabil, iar definiția legală se deosebește de cea farmacologică. Regulamentele federale asupra narcoticelor, precum și o serie de legi suplimentare includ medicamente ca papaverina și marihuana, care nu produc narcoza.

Așa cum este utilizată aici, narcoza se referă la o stare de analgezie însoțită de obnubilare. Acțiunea unui medicament narcotic se deosebește de aceea a unui anestezic, prin faptul că durerea este suprimată înainte de ivirea somnului sau a stării de inconștiență. Într-adevăr, prin administrarea unei doze de narcotic stabilit în mod adecvat se poate obține o analgezie fără obnubilare sau somn.

Substanța hipnotică. În sensul farmacologic, hipnoza este o stare de somn produsă de medicamentele hipnotice.

Sedarea este o stare mai slabă de inhibiție centrală în care bolnavul, deși treaz, are un grad redus de excitabilitate corticală, și, prin aceasta, este mai calm și mai echilibrat.

Substanța analgetică. Acest termen se referă la medicamentele care estompează percepția durerii. Un analgezic diferă de un narcotic prin aceea că suprimă în mod caracteristic durerea, fără să producă obnubilare sau inconștiență. De fapt, anumite medicamente analgetice nu provoacă somn sau inhibiție nici în doze mari și pot produce chiar o excitație nervoasă centrală.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

ISTORICUL ANESTEZIEI GENERALE ŞI TEORIILE ASUPRA EI

ISTORICUL ANESTEZIEI CHIRURGICALE

Substanţele anestezice au fost utilizate încă din timpurile străvechi, prima lor utilizare pierzîndu-se în antichitate. Egiptenii, care practicau pe scară largă chirurgia, aveau probabil narcotice de diverse valori. Chinezii utilizau haşişul *(cannabis indica)* pentru proprietăţile sale analgetice. Plinius, Dioscorides şi Apuleius recomandau mandragora (conţinînd alcaloizii beladonici) spre a fi utilizată înaintea operaţiilor. Pe lîngă medicamente, s-au preconizat numeroase metode fizice ciudate şi sălbatice pentru a face pe bolnavi inconştienţi pentru un timp. Spre exemplu, asirienii asfixiau copii prin strangulare înainte de circumcizie, o practică utilizată apoi în Italia pînă în secolul al XVII-lea. S-a utilizat de asemenea comoţia cerebrală, produsă prin lovirea capului cu o măciucă de lemn.

Referinţa cea mai veche, scrisă, asupra anesteziei se consideră a fi cea din tratatul *De trinitate* al lui St. Hilaire de Poitiers, care a scris aproximativ în anul 350 din era noastră: „sufletul poate fi trecut în somn cu ajutorul medicamentelor care învinge durerea şi produc în minte o stare de uitare a puterii sale de a simţi, asemenea morţii" (citat de Montagu, 1946).

Opiul, beladona, haşişul şi băuturile alcoolice au fost timp de multe secole substanţele principale utilizate pentru reducerea durerii în chirurgie.

Utilizarea anestezicelor pentru o suprimare completă a durerii, în operaţiile chirurgicale, reprezintă o realizare îndeosebi a perioadei de 5 ani dintre 1842 şi 1847, care a făcut epocă. Înainte de epoca anesteziei, operaţiile constituiau o probă oribilă de tortură, iar chirurgul încerca să scurteze chinurile lucrînd în mare grabă. Amputaţiile, spre exemplu, erau efectuate în cîteva secunde, iar chirurgii se mîndreau cu viteza lor. Evident, erau imposibile o chirurgie îngrijită şi un tratament delicat al ţesuturilor.

Primul anestezic gazos descoperit a fost protoxidul de azot, descoperit de Pristley în 1776. În 1799, Humphry Davy a anunţat că acest gaz are capacitatea de a desfiinţa durerea şi a propus utilizarea sa în timpul intervenţiilor chirurgicale. Timp de 43 de ani propunerea sa n-a fost luată în seamă. În 1818, Faraday a comunicat efectele inhibitoare ale eterului. Hickman a efectuat, în 1824, operaţii pe animale inhibate cu bioxid de carbon, publicînd în acelaşi an celebrul său articol în legătură cu suspendarea cunoştinţei.

În ciuda acestor stimulente iniţiale, descoperirea anesteziei chirurgicale a fost o contribuţie americană. Crawford W. Long, din Jefferson (Georgia), a dat unui prieten să inhaleze eter în timp ce extirpa o mică tumoare la gît. Bolnavul nu a simţit nici o durere. Aceasta se întîmpla în martie 1842, la peste 300 de ani după descoperirea chimică a acestei substanţe de către Valerius Cordus în 1540.

Pearson, în 1795, comunicase asupra utilizării inhalaţiilor de eter pentru reducerea durerii în timpul colicilor, iar Beddoes, în anul următor, publicase un caz de somn profund cu eter. Medicii americani erau obişnuiţi cu efectele eterului, datorită îndeosebi lui Faraday, care scrisese despre efectele de stupefiant ale acestei substanţe încă din 1818, în modul următor: „Atunci cînd se inhalează vapori de eter amestecaţi cu aer obişnuit, se produc efecte asemănătoare cu cele determinate de protoxidul de azot". Oricum, în cercurile medicale conservatoare eterul a fost considerat ca periculos în dozele care provocau pierderea cunoştinţei. Studenţii în medicină şi alţii experimentaseră faptul de observaţie a lui Faraday, făcînd „partide de eter", cum le numeau ei. Doctorul Long asistase adesea la aceste jocuri, pe care le observase pentru prima oară în Filadelfia cu mai mulţi ani în urmă, şi s-a interesat foarte mult de posibilităţile utilizării eterului ca anestezic. În cele din urmă l-a utilizat ca anestezic în mai multe împrejurări din practica sa chirurgicală. În mod regretabil, Long nu a publicat experienţele sale la timp, iar descoperirile au rămas necunoscute, pînă cînd anestezia cu eter a fost redescoperită şi pusă la punct în mod complet de către Morton şi alţii, ca un procedeu admis în chirurgie. Utilizarea protoxidului de azot ca un gaz anestezic reprezintă o perfecţionare importantă în această etapă a istoriei anesteziei. La începutul anului 1840, un conferenţiar în chimie, cu numele de Colton, călătorea prin New-England, făcînd demonstraţii publice cu inhalarea de protoxid de azot sau „gaz ilariant", pentru o taxă de intrare de 25 de cenţi.

La 10 decembrie 1844 el a ajuns în oraşul Hartford, în statul Connecticut. Reclama sa din ziare anunţa că se va permite unor voluntari să inhaleze gaz şi că 8 bărbaţi puternici vor ocupa primele locuri, pentru a-i împiedica pe cei sub influenţa gazului să se răănească unii pe alţii. Horace Wells, un dentist din Hardford a asistat la prezentare. Un droghist, cu numele de Cooley, s-a oferit să inhaleze ca voluntar gazul, iar în timpul inhalării a devenit îndrăzneţ şi agresiv. El a sărit de pe scenă să se bată cu unul dintre „bărbaţii solizi" din primul rînd, însă acesta a fugit. Cooley a fugit după el, iar în timpul urmăririi a sărit peste un scaun, s-a împiedicat şi a căzut la pămînt. Căderea l-a făcut să se trezească şi s-a reîntors la locul său potolit cerînd scuze. Totodată a observat că piciorul său era rănit şi sîngera în punctul în care se lovise de scaun în timpul cursei. El se mira de prezenţa rănii, deoa-

Scanned with OKEN Scanner

rece nu simţise nici o durere. Wells l-a întrebat în mod amănunţit referitor la aceasta, însă el a susţinut mai departe că nu simţise nici o durere în timpul rănirii. Chiar în ziua următoare Wells şi-a extras unul din dinţi fără durere, sub protoxid de azot, gazul fiind administrat de Colton. El a utilizat apoi protoxid de azot în practica sa dentistică în Harford şi a dat acestui fapt o publicitate largă. În anul 1845, Wells s-a dus la Spitalul general din Boston, Massachusetts, pentru a face o demonstraţie cu gazul său. Demonstraţia n-a reuşit, din păcate, deoarece bolnavul s-a trezit prea devreme şi a strigat de durere. Wells a fost ridiculizat pe nedrept, deoarece nu s-a ţinut seama atunci de faptul că gazul este greu de administrat. Este de mirare că Wells a avut chiar un succes parţial, fără un aparat special. El nu-şi dădea seama de gradul profund al anesteziei care se poate obţine cu protoxidul de azot.

Introducerea eterului în anul următor l-a situat pe Wells, cu protoxidul de azot, pe al doilea plan. Foarte amărît, Wells şi-a pierdut minţile şi în cele din urmă s-a sinucis.

Trebuie acordat lui Wells meritul de a fi apreciat importanţa anesteziei cu protoxid de azot şi de a fi încercat aplicarea ei în chirurgia dentară.

La începutul anului 1860, Colton, conferenţiarul călător care fixa cu 20 de ani mai înainte demonstraţia iniţiatoare a lucrării lui Wells, a reconsiderat utilizarea protoxidului de azot şi, cîţiva ani, gazul a ajuns să fie utilizat pe scară largă în dentistică.

Între timp, eterul ajunsese în centrul atenţiei ca un agent anestezic posibil. William T. G. Morton, din Boston, care fusese mai înainte dentist asociat cu Wells s-a interesat mult de anestezia cu protoxid de azot. El cunoştea şi efectele de stupefiant ale eterului. Morton a intrat în Facultatea Harvard ca student şi şi-a continuat practica dentistică în scopul de a-şi ciştiga existenţa. El l-a consultat pe profesorul său de chimie, Charles T. Jackson, în privinţa problemei anesteziei. Se spune că Jackson s-a anesteziat mai înainte în mod accidental, împreună cu un farmacist numit Burnell, pînă la o stare de stupoare profundă, pe cînd jucau cărţi lîngă lampa pe care fierbea ceaiul şi care era umplută cu eter în loc de alcool.

O altă variantă afirmă că Jackson se anesteziase în mod accidental cu eter, inhalînd vaporii ca antidot pentru clor gazos, din care el respirase prea mult în timpul unei demonstraţii de chimie făcute în faţa studenţilor. Pe cît se pare, Morton a aflat de la Jackson că eterul, spre a fi util, trebuie să fie eter sulfuric pur, de tipul celui pe care îl vînduse Burnell. Atunci Morton a încercat asupra lui însuşi, asupra cîinelui casei, asupra pisicilor, găinilor şi şobolanilor, şi în cele din urmă, a extras cu succes un dinte sub eter, la 30 septembrie 1846. Scurtă vreme după aceea a cerut profesorului de chirurgie de la Facultatea Harvard, D. J. C. Waren, permisiunea de a face o primă încercare cu eter într-o operaţie chirurgicală. Cererea a fost aprobată, şi ziua pentru demonstraţie a fost stabilită la 16 octombrie 1846.

Povestirea acestei demonstraţii clinice a fost reprodusă de nenumărate ori. Sala de operaţie (casa eterului) din Spitalul general Massachusetts rămîne ca un monument în memoria primei demonstraţii publice de anestezie chirurgicală.

Bolnavul Gilbert Abbot a fost adus, iar doctorul Warren, chirurgul, aştepta îmbrăcat în hainele uzuale de dimineaţă, deoarece halatul, masca, mănuşile, asepsia chirurgicală şi originea bacteriană a infecţiei erau cu totul necunoscute în epoca aceea. Toţi erau gata şi aşteptau, chiar oamenii voinici care trebuiau să ţină pe bolnavul care s-ar fi zbătut, însă Morton nu apărea. Au trecut 15 minute, iar chirurgul, devenind nerăbdător, şi-a luat bisturiul şi întorcîndu-se către asistenţă a spus: „întrucît doctorul Morton nu a sosit, presupun că este ocupat în alt mod". În timp ce auditoriul zîmbea, iar bolnavul gemea, chirurgul s-a întors spre a face incizia. Tocmai atunci Morton a intrat în sală, întîrzierea sa fiind datorită necesităţii de a completa un aparat cu care urma să administreze eterul. Se povesteşte că doctorul Warren a făcut un pas înapoi şi, arătînd cu degetul omul învelit în cearşaf de pe masa de operaţie, a spus: „domnule, bolnavul dvs. este gata".

Înconjurat de asistenţa care privea în picioare şi fără simpatie, Morton şi-a văzut liniştit de lucru. După cîteva secunde de inhalare a eterului bolnavul era inconştient, iar în cele din urmă Morton a privit spre chirurg şi a spus: „Doctor Warren, bolnavul dvs. este gata".

Din acea zi, adeseori anesteziştii îl anunţă pe chirurg, cînd începe să opereze, spunîndu-i: „Doctore, bolnavul dvs. este gata".

Operaţia s-a început. Bolnavul n-a dat nici un semn de durere şi totuşi trăia şi respira. Oamenii voinici nu au fost necesari. Cînd operaţia s-a terminat, doctorul Warren s-a întors spre asistenţa mirată şi a spus: „Domnilor, aceasta nu este o glumă". Doctorul Henry J. Bigelow, un chirurg eminent care asista la demonstraţie, a declarat: „am văzut astăzi un lucru care va face înconjurul lumii".

Reuşita completă a acestei demonstraţii a dus după o perioadă scurtă de neîncredere, îndoială şi întîrziere la introducerea rapidă a anesteziei generale pentru operaţiile chirurgicale. Doctorul Warren scria: „O nouă eră s-a deschis pentru chirurgul operator. Cine şi-ar fi putut închipui că a trece cu cuţitul prin pielea delicată a feţei ar putea produce o senzaţie de plăcere pură? Că torsionarea unei articulaţii anchilozate ar putea să coexiste cu o viziune de vis? Dacă Ambroise Paré şi Louis şi Desault şi Chesselden şi Hunter şi Cooper ar putea vedea ce văd acum zilnic ochii noştri, cît de mult ar dori să vină printre noi şi să-şi mai desfăşoare performanţele încă o dată. Cu ce vigoare chirurgul în viaţă, care se pregăteşte să părăsească bisturiul, îl prinde din nou şi doreşte iar să-şi străbată cariera sub aceste noi auspicii". Doctorul Oliver Wendel Holmes adresîndu-se clasei sale de studenţi, la Universitatea Harvard, la sfîrşitul anului 1847, spunea: „Bisturiul caută boala — scripeţii trag la loc membrele dislocate — natura însăşi părăseşte stadiul primitiv care umbrea cea mai delicată dintre creaturile sale prin încercările cele mai aspre; cea mai ascuţită extremitate a suferinţei a fost cufundată în apele uitării, iar şanţul cel mai adînc în prăpastia întortochiată a torturii a fost netezit pentru totdeauna".

Epilogul acestei povestiri a fost nefericit. Acţionînd după un sfat, care s-a dovedit ulterior de proastă calitate, Morton a obţinut un brevet guvernamental în 1846. Acest act şi metodele considerate neetice, pe care le-ar fi utilizat pentru a obţine brevetul, au ridicat o furtună de proteste, la care s-au aliat Jackson, Long, Wells, ca părţi care pretindeau prioritatea. Wells şi-a pierdut minţile şi s-a sinucis; Jackson a înnebunit, iar Morton amărît, sărăcit şi nefericit a murit de apoplexie. Un monument ridicat de cetăţenii din Boston deasupra mormîntului doctorului Morton în cimitirul Auburn, de lîngă Boston, poartă următoarea inscripţie, scrisă de doctorul Jacob Bigelow:

„William T. G. Morton, inventatorul şi descoperitorul anesteziei prin inhalaţie.

Înaintea lui, în toate timpurile, chirurgia era o tortură.
Prin el, durerea în chirurgie a fost stăpînită şi desfiinţată.
De la el înainte, ştiinţa stăpîneşte durerea".

Căutarea altor anestezice a început în curînd. În 1831 a fost descoperit cloroformul, simultan şi în mod independent, în Statele Unite, în Franţa şi Germania, iar 16 ani mai tîrziu, Flourens l-a încercat la animale. În acelaşi an (1847), un chi-

Scanned with OKEN Scanner

rurg din Edinburg, cu numele de James Young Simpson, a încercat cu succes anestezia cu cloroform la oameni,.

Waldie a fost acela care i-a dat lui Simpson sugestia să facă acest lucru. Se spune că în timpul primei demonstrații, asistentul a căzut și a spart sticla conținînd cloroform. Întrucît nu mai era altă cantitate la îndemînă, operația a fost efectuată fără anestezie, iar bolnavul a murit aproape la prima tăietură a bisturiului. Dacă această moarte s-ar fi produs în timpul utilizării cloroformului, ar fi amînat introducerea anesteziei în Anglia cu mulți ani. În curînd Simpson a început să utilizeze cloroform în mod obișnuit, în practica sa obstetricală.

O opoziție puternică s-a ridicat împotriva utilizării anesteziei în chirurgie și îndeosebi împotriva utilizării sale la nașteri. Această opoziție a venit îndeosebi din cercurile clericale. Simpson a făcut față cu succes acestui atac neașteptat, subliniind faptul că: „Dumnezeu, primul chirurg, a utilizat anestezia, cufundîndu-l pe Adam într-un somn adînc atunci cînd i-a scos coasta din care a făcut pe Eva". Simpson a fost înnobilat pentru contribuția sa de către Regina Victoria pe care cloroformul a salvat-o din multe dureri cu ocazia nașterilor.

Cloroformul, în ciuda inferiorității sale față de eter, a rămas anestezicul favorit în Europa, pînă într-o epocă relativ recentă.

În timpul primilor ani de utilizare a anesteziei, chirurgii și surorile nu foloseau cuvîntul „anestezie"; experiența era nouă și nu exista nici o expresie pentru a o descrie. Oliver Wendell Holmes a introdus mai tîrziu cuvîntul *anestezie, anestezic* și *anesteziat*. Holmes i-a scris următoarea scrisoare lui Morton:

Boston, 21 noiembrie, 1846

Dragă Domnule,

Fiecare vrea să aibă o participare la marea descoperire. Tot ce aș vrea să fac este să vă dau o sugestie sau două, pentru numirile sau numirea de atribuit, atît stării produse, cît și agentului producător.

Socotesc că starea produsă ar trebui denumită „anestezie". Aceasta înseamnă insensibilitate, mai ales față de obiectele simțului tactil (așa cum a fost utilizat de Linnacus și Cullen). Adjectivul urmează să fie „anestezic". Astfel, am putea spune „stare de anestezie" sau „stare anestezică".....

Aș putea avea destul de curînd o denumire și aș putea consulta pe un învățat desăvîrșit, cum ar fi președintele Everett sau doctorul Bigelow, înainte de a mă fixa asupra termenilor *„care vor fi repetați de limbile tuturor popoarelor civilizate ale omenirii"*. Ați putea menționa aceste cuvinte pe care le propun pentru luarea lor în considerare; s-ar putea însă să existe încă altele, mai potrivite și mai plăcute.

Cu respect, *O. W. Holmes.*

Tot Holmes a fost acela care, atunci cînd i s-a cerut să hotărască dacă Morton sau altul a fost descoperitorul eterului, spre a se putea grava numele său pe un monument dedicat în acest scop, a evitat această problemă delicată, spunînd „domnilor, propun ca acest monument să fie închinat eterului". Adevărata sa părere este scoasă la iveală totuși, urmărind afirmațiile făcute într-o scrisoare scrisă cu ani mai tîrziu, la 2 aprilie 1893, lui Edward Snell: „amîndoi acești gentilomi! (Jackson și Wells) merită menționea de onoare în legătură cu descoperirea, însă n-am ezitat niciodată o clipă în a acorda meritul principal al acestei mari realizări doctorului Morton".

Doctorul William H. Welch a tradus un sentiment asemănător, atunci cînd a scris următoarele: „...în acest caz, nu trebuie să ne abținem de a acorda doctorului Long meritul pentru experimentarea inițială și independentă și pentru descoperirea sa, dar nu-i putem atribui nici o influență asupra descoperirii istorice a cunoștințelor noastre în anestezia chirurgicală și nici o participare la introducerea pe scară mondială a binefacerilor acestei descoperiri fără seamăn". Mai departe spune, de asemenea: „după părerea mea, după o cercetare aprofundată a faptelor, partea cea mai mare de onoare îi aparține lui Morton. Aceasta a fost părerea dominantă a celor mai competenți să judece și a celor mai buni cunoscători ai faptelor epocii".

Poate că James T. Flexner a rezumat în mod potrivit problema, afirmînd că în descoperirea anesteziei este desigur destul merit ca să poată fi împărțită între doi.

Independent de meritul relativ al diferiților pretendenți în „controversa asupra eterului" privind prioritatea descoperirii, însemnătatea „morții durerii", care a urmat introducerii anesteziei chirurgicale, a fost descrisă foarte frumos de medicul poet Weir Mitchel, la aniversarea semicentenarului descoperirii anesteziei cu eter:

Orice izbînzi ar mai sărbători inteligența
Și orice daruri ar veni să îmbogățească omenirea,
De-a lungul anilor nu va mai trece nici o clipă,
La fel de fericită cu aceea, în care teama, îndoiala și speranța
Din mijlocul tăcerii adînci, au îndemnat un creier îndrăzneț
Să dea Durerii un Decret de Moarte.

Istoricul ulterior al anesteziei reprezintă un capitol relativ recent și privește îndeosebi introducerea anesteziei locale, a celei regionale și rahidiene, a anesteziei cu etilen, ciclopropan, cu eter vinilic și a celei cu substanțe barbiturice pe cale i.v., precum și punerea la punct a unor tehnici și aparate de valoare. Oameni care trăiesc încă și muncesc productiv au contribuit la o serie din aceste progrese importante, care reprezintă o indicație a forței și posibilităților acestui nou domeniu al științei clinice.

Pentru mai mulți agenți adecvați se dau scurte prezentări istorice. O dare de seamă foarte interesantă, reală și bogată în material informativ în istoria anesteziei, este aceea a lui Keys (în 1945), în care se pot găsi numeroase referințe bibliografice, numeroase completări și ilustrații excelente.

Anii 1942—1946, care reprezintă aniversarea centenară a descoperirii anesteziei generale, au fost martorii a numeroase congrese comemorative destinate, în mod judicios, să sărbătorească acest mare eveniment. Apariția articolelor comemorative în reviste și numerele speciale ale periodicelor medicale, prea numeroase pentru a le cita aici, certifică interesul prezentat în continuare pentru istoricul anesteziei. Într-adevăr, această ocazie a prilejuit întocmirea de filme și de biografii romanțate în legătură cu această temă.

TEORIILE PRIVITOARE LA MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE ANESTEZICELOR

În ciuda numeroaselor progrese în domeniul fiziologiei sistemului nervos periferic și central, cît și a numeroaselor cercetări experimentale asupra mecanismului de acțiune a substanțelor anestezice, nu se pot spune multe lucruri cu caracter definitiv, privitor la modul în care substanțele chimice produc anestezia. Inițierea și transmiterea impulsurilor nervoase prin sistemul nervos periferic sînt destul de bine clarificate, însă aplicarea acestei informații

Scanned with OKEN Scanner

la procesele de inhibiţie şi excitaţie în materia cenuşie a sistemului nervos central prezintă dificultăţi. Sînt încă neclare chiar mecanismele fiziologice fundamentale care stau la baza stării normale de somn. Totuşi se semnalează date de valoare privitoare la rolul mediaţiei chimice în transmiterea sinaptică centrală, privitoare la influenţa electroliţilor, enzimelor, hormonilor şi vitaminelor asupra metabolismului şi funcţionării sistemului nervos, precum şi asupra interacţiunii electrice între neuronii centrali.

Aceste date oferă o bază pe care trebuie fundamentată orice teorie mulţumitoare asupra acţiunii anestezice. Din cauza sărăciei în informaţii concludente, discuţia care urmează asupra teoriilor în legătură cu anestezia va fi scurtă. Trebuie subliniat, în trecere, faptul că această lipsă de cunoştinţe nu a împiedicat în mod serios utilizarea clinică a anesteziceloor sau perfecţionarea continuă a substanţelor şi a tehnicilor pentru anestezie.

Există numeroşi agenţi fizici şi chimici capabili să producă inhibarea sistemului nervos central. Frigul, oboseala, lipsa de oxigen, excesul de bioxid de carbon şi anumiţi ioni (Br, Mg etc.) reprezintă numai o mică parte dintre aceştia. Anestezia clinică se obţine îndeosebi prin utilizarea hidrocarburilor din seria metanului şi a derivaţilor acidului barbituric. O serie de substanţe alcaloide provoacă de asemenea o inhibare nervoasă centrală pronunţată. De aceea, este greu să se considere că un singur mecanism stă la baza acţiunilor tuturor acestor agenţi diverşi. Or, numeroşi cercetători au căutat o explicaţie unitară, printr-o cercetare a corelaţiei între proprietăţile fizice şi chimice ale medicamentelor şi între capacitatea lor anestezică. Rezultatul majorităţii acestor cercetări a fost constatarea că numeroşi agenţi anestezici manifestă afinitate pentru lipide şi pentru suprafeţele celulare, în cîteva cazuri; această afinitate pare să fie legată în mod cantitativ de puterea anestezică.

S-au emis 2 teorii asupra anesteziei, pe baza cunoştinţelor asupra acestei afinităţi, una din ele fiind denumită de obicei *„legea Mayer-Overton"* şi alta cunoscută sub numele de *„teoria absorbţiei sau tensiunii superficiale"*. Pe lîngă aceste 2 ipoteze există numeroase alte explicaţii ale anesteziei. Pentru o trecere în revistă critică şi stimulatoare de meditaţie asupra literaturii existente în legătură cu aceasta, se recomandă cititorului excelentul articol al lui Butler (1950), care îşi încheie analiza sa cu afirmaţia că nu există pînă acum nici o teorie corectă asupra anesteziei generale.

Teoria lipidică. Teoria lipidică a fost propusă de Mayer (1899—1901). În formularea sa cea mai simplă, ea afirmă că există un paralelism direct între afinitatea unui anestezic pentru lipide şi acţiunea sa inhibitoare; cu alte cuvinte, cu cît o substanţă este mai solubilă în ulei, şi mai puţin solubilă în apă, cu atît se va dovedi mai anestezică. Această concepţie a fost formulată sub forma unui raport cunoscut drept „coeficient" de repartizare $\frac{\text{ulei}}{\text{apă}}$ şi a fost exprimată prin $\frac{\text{solubilitate în lipide (Sl)}}{\text{solubilitate în apă (Sa)}}$.

Cu cît este mai mare coeficientul, cu atît este mai puternic anestezicul. În măsura în care celulele nervoase şi membranele lor conţin lipide, se consideră că anestezicul are acces la ţesutul nervos în virtutea solubilităţii sale în lipide. Pot interveni atunci modificări în permeabilitatea şi polarizarea membranei celulare, precum şi în transformările de energie şi în acest mod ele inhibează recepţionarea sau descărcarea impulsurilor. Dovezile pentru teoria lipidică se bazează în principal pe faptul că aşezarea unui şir de substanţe chimice în raport cu coeficienţii lor de solubilitate, corespunde destul de bine cu ordinea capacităţii lor anestezice. Numeroasele argumente împotriva teoriei nu pot fi arătate pe larg, însă ele se centrează mai ales în jurul faptului că majoritatea solubilităţilor au fost studiate *in vitro* cu uleiuri vegetale şi cu apă, mai mult decît cu lipidele cerebrale şi cu lichidele din organism; de asemenea, se referă la faptul că un număr de anestezice fac excepţie de la regulă, spre exemplu hidratul de cloral; aceste argumente arată că substanţele alcaloide şi ionii anorganici nu se încadrează în teorie, că numeroase substanţe liposolubile, înrudite cu substanţele anestezice, n-au nici o acţiune inhibitoare asupra sistemului nervos; de asemenea, că nu este explicată activitatea inegală a stereoizomerilor.

În rezumat, se poate afirma că teoria Meyer-Overton subliniază o analogie interesantă, care poate să aibă legătură, într-un mod oarecare, cu fenomenul de inhibare a sistemului nervos central.

Teoria tensiunii superficiale sau teoria adsorbţiei. Această teorie a fost emisă în special de Traube (1904), Lillie (1909) şi Warburg (1921,1930). Această teorie corelează acţiunea anesteziceloor cu capacitatea lor de a scădea tensiunea superficială. Această proprietate a substanţelor anestezice poate explica acumularea lor la suprafaţa celulelor, însă nu explică acţiunea lor inhibitoare. Se admite că prezenţa fizică a substanţei chimice la suprafaţa celulei modifică, într-un anumit mod, celelalte proprietăţi de suprafaţă şi, prin aceasta, permeabilitatea şi polarizarea celulelor nervoase, sau că împiedică procesele metabolice din celule.

Teoria permeabilităţii celulare. Această teorie, propusă îndeosebi de Höbber (1907), Lillie (1909 şi ulterior), Loeve (1913), Winterstein (1926), reprezintă o extindere a teoriei adsorbţiei. Ea afirmă că substanţele anestezice adsorbite provoacă o modificare de permeabilitate a celulelor din sistemul nervos central. Permeabilitatea este redusă de substanţa anestezică, în timp ce stimularea celulelor nervoase are efect opus. Mecanismul prin care este influenţată permeabilitatea sub acţiunea substanţelor inhibitoare este considerat de Höbber şi Lillie ca fiind datorit modificării produse în starea lipidelor din membrana celulară.

Teoria coloidală. Această teorie a fost emisă de Claude Bernard (1875) şi a fost perfecţionată de Bancroft şi Richter (1931). Teoria afirmă că o îngrămădire a coloizilor din celule determină sau însoţeşte anestezia şi că procesul este reversibil, permiţînd prin aceasta revenirea la starea anterioară. Dovezile experimentale pentru această teorie lasă mult de dorit.

Inhibarea oxidării. Această teorie nu a fost încă formulată în mod complet, însă fiziologii şi chimiştii enzimologi, acumulează dovezi care par să arate că anumite substanţe anestezice produc inhibarea nervoasă centrală sau narcoza, prin intermediul suspendării acţiunii componenţilor enzimatici din sistemul respirator al celulelor nervoase, cît şi al inhibării oxidaţiilor din anumite substraturi, la nivelul creierului. Majoritatea cercetărilor au fost efectuate *in vitro*, pe felii sau triturate de ţesut cortical. Rezultatele obţinute au fost prezentate în articolele lui Gerard (1947), Butler (1950), Quastel (1952) şi alţii.

Este limpede faptul că formularea unei teorii acceptabile asupra anesteziei, bazată pe acţiunile substanţelor asupra sistemelor neuroenzimatice, aşteaptă acumularea unor date mai precise îndeosebi cu privire la inhibarea căilor metabolice specifice (mai curînd decît inhibarea consumului de oxigen

Scanned with OKEN Scanner

în totalitate) și asupra concentrațiilor active, atît *in vitro* cît și *in vivo*. Chiar medicamentele convulsivante pot provoca o scădere a utilizării oxigenului de către creier *in vitro*. Criteriile care trebuie satisfăcute, înainte ca efectul farmacologic al unui medicament să poată fi atribuit unei inhibări a reacțiilor oxidative, au fost formulate de Butler (1950).

Teoria electrică a anesteziei. Cercetările asupra potențialului de acțiune din creier în timpul anesteziei produse cu diferite substanțe inhibitoare ale sistemului nervos central, au dus pe cîțiva cercetători la ipoteza că anestezia se datorește unui potențial negativ scăzut la nivelul scoarței cerebrale și a unei conductibilități reduse prin axul cerebrospinal. Totuși, teoria este mai mult descriptivă decît explicativă. S-au făcut cercetări de a se produce anestezia la om prin mijloace electrice, iar starea produsă a fost numită „electronarcoză". Acest termen poate fi o denumire vicioasă, deoarece „narcoza" este precedată de o convulsie prin electroșoc, încît așa-numita narcoză poate să reprezinte doar depresiunea care urmează unui acces convulsiv.

Complexitatea efectelor neurofiziologice ale substanțelor inhibitoare pentru sistemul nervos central, poate fi apreciată, atunci cînd se consideră faptul că ele pot manifesta una sau mai multe din următoarele acțiuni: depolarizarea membranelor neuronale, creșterea pragului de excitație, creșterea vitezei sau amplitudinii de acomodare, creșterea duratei sau gradului de stare refractară, mărirea rezistenței membranei, creșterea constantei de timp a excitației, scăderea amplitudinii impulsurilor propagate, suprimarea salvelor cu repetiție ale neuronilor, suprimarea facilitării de lungă durată și scăderea sensibilității față de mediatorii chimici, ca și față de agenții facilitatori.

O teorie acceptabilă asupra anesteziei generale are misiunea de a arăta care modificări posibile sînt produse de substanțele inhibitoare specifice; de asemenea, de a corela schimbările cu fiecare modificare a metabolismului cerebral sau a proprietăților fizice ale membranelor neuronale. Baza nervoasă a stării de anestezie este prezentată în continuare, la pagina 60.

BIBLIOGRAFIE

Baker, Rachel. Dr. Morton, pioneer in the use of ether. Julian Messner, Inc., New York, 1946.

Bancroft, W. D., G. H. Richter. The chemistry of anesthesia. *J. Phys. Chem.*, 1931, **35**, 215—268.

Beecher, H. K. The physiology of anesthesia. Oxford University Press, New York, 1938.

Bernard, C. Leçons sur les anésthesiques et sur l'asphyxie. Baillière et fils, Paris, 1875.

Bigelow, H. J. Surgical anesthesia. Little, Brown & Co., Boston, 1900.

Butler, T. C. Theories of general anesthesia. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 121—160.

Davy, H. Researches, chiefly concerning nitrous oxide. J. Johnson, London, 1900.

Faraday, M. Effects of inhaling the vapors of sulfuric ether. In: *Quart. J. Sc. & Arts.* Miscellanea (art. XVI). 1818, **4**, 158—159.

Flexner, J. T. Doctors on horseback. Viking Press, Inc., New York, 1937.

Fülöp-Miller, R. Triumph over pain. Hamish Hamilton, Ltd., London, 1938.

Gerard, R. W. Anesthetics and cell metabolism. *Anesthesiology*, 1947, **8**, 453—463.

Hickman, H. H. A letter on suspended animation containing experiments showing that it may be safely employed on animals, with the view of ascertaining its probable utility in surgical operations on the human subject. W. Smith Ironbridge, England, 1824.

Höbber, R. Beiträge zur physikalischen Chemie der Erregung und der Narkose. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1907, **120**, 429—516.

Keys, T. E. The history of surgical anesthesia. Schuman's, New York, 1945.

Leake, C. D. Historical development of surgical anesthesia. *Scient. Monthly*, 1925, **20**, 304—328.

Lillie, R. S. On the connection between changes of permeability and stimulation on the significance of changes in permeability to carbon dioxide. *Am. J. Physiol.*, 1909, **24**, 14—44.

Loewe, S. Membran und Narkose. *Biochem. Ztschr.*, 1913, **57**, 161—260.

Meyer, H. H. Zur Theorie der Alkoholnarkose. I. Mitt. Welche Eigenschaft der Anästhetika bedingt ihre narkotische Wirkung? *Arch. f. Exper. Path. u. Pharmakol.*, 1899, **42**, 109.

———. Zur Theorie der alkoholnarkose. III. Mitt. Der Einfluss wechselnder Temperatur auf Wirkungsstärke und Teilungskoefficient der Narkotika. *Ibid.*, 1901, **46**, 338.

Montagu, M. F. A. A fourth century A. D. reference to anesthesia. *Bull. Hist. Med.*, 1946, **19**, 113—114.

Morton, W. J. Memoranda relating to the discovery of surgical anesthesia, and Dr. William T. G. Morton's relation to this event. *Post-Graduate*, 1905, **20**, 333—353.

Mumford, J. G. A narrative of medicine in America. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1903.

Quastel, J. H. Biochemical aspects of narcosis. *Anesth. & Analg.*, 1952, **31**, 151—163.

Raper, H. R. Man against pain. The epic of anesthesia. Prentice-Hall, Inc., New York, 1945.

Statements supported by evidence of Wm. T. G. Morton, M.D., on his claim to the discovery of the anesthetic properties of ether, submitted to the honorable select Committee appointed by the Senate of the United States, 32nd Congress, 2nd session, January 21st, 1853, Washington, 1853.

Taylor, F. L. Crawford W. Long and the discovery of ether anesthesia. Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1928.

Traube, J. Theorie der Osmose and Narkose. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1904, **105**, 541—559.

Warburg, O. Physikalische Chemie der Zellatmung. *Biochem. Ztschr.*, 1921, **119**, 134—136.

———. The enzyme problem and biological oxidations. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1930, **46**, 341—358.

Welch, W. H. A consideration of the introduction of surgical anesthesia. Barta Press, Boston, 1908.

Winterstein, H. Die Narkose. Springer, Berlin, second edition, 1926.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

FAZELE ANESTEZIEI GENERALE

Istoric. Curînd după introducerea anesteziei generale s-au făcut încercări pentru recunoaşterea diferitelor profunzimi de anestezie şi pentru împărţirea fenomenului în „faze". Fazele tradiţionale, aşa cum sînt admise astăzi, au fost descrise pentru prima dată de către John Snow, iar celebrii fiziologi Paul Bert şi Hughlings Jackson au pus la punct criteriile respiratorii pentru profunzimea anesteziei. Totuşi, numai în momentul cînd au intrat în utilizarea curentă medicaţia preanestezică şi protoxidul de azot, în a doua jumătate a acestui secol, s-a elaborat noţiunea de „planuri" ale anesteziei chirurgicale (faza a III-a), datorită în mare măsură, eforturilor făcute de Miller, Waters, Guedel, McKesson şi Herb (vezi Gillespie, 1943, Burford, 1948).

Fazele anesteziei. *Fazele anesteziei* pot fi înţelese cel mai bine prin aprecierea modului de acţiune al anesteziceIor generale. Acest mod constă dintr-o *paralizie atipică descendentă a sistemului nervos central.* Termenul de „atipic" este utilizat în sensul anatomic şi se referă la faptul că în cursul paralizării descendente bulbul este în mod temporar mai puţin profund influenţat decît măduva spinării. Dacă aceasta nu ar fi astfel, s-ar produce o inhibare gravă a centrilor respiratori vitali din bulb, înainte ca reflexele măduvei spinării să fie suficient de inhibate pentru a realiza relaxarea musculaturii striate. În aceste condiţii anestezia generală ar fi imposibilă.

AnesteziceIe generale inhibează mai întîi scoarţa cerebrală, apoi ganglionii bazali şi cerebelul şi după aceea măduva spinării. În primul rînd sînt influenţate simţurile şi apoi funcţiile motorii, probabil de jos în sus. În cele din urmă este cuprins bulbul, iar paralizia centrilor vasomotori şi respiratori, de importanţă vitală, reprezintă cauza obişnuită a morţii prin concentraţii toxice. Este evident că funcţiile cele mai dezvoltate ale sistemului nervos sînt cele dintîi inhibate, iar cele mai vechi, din punct de vedere filogenetic, funcţionează pînă la sfîrşit. Dacă se ţine seama de această schemă anatomică, se înţeleg mai uşor semnele subiective şi obiective ale diferitelor faze ale anesteziei.

Deşi diviziunile sînt întrucîtva arbitrare, fazele anesteziei sînt în număr de 4, după cum urmează (fig. 1):

I. *Faza de analgezie sau de conştienţă modificată.* Aceasta este faza corespunzătoare acţiunii agentului anestezic asupra centrilor corticali superiori.

II. *Faza de delir sau excitaţie.* Aceasta este faza care rezultă din acţiunea inhibitoare a anesteziculuI asupra centrilor superiori, cu o eliberare consecutivă a mecanismelor motorii inferioare automate. Bolnavul este inconştient în această fază şi din această cauză nu există nici un fel de simptome subiective. Primele 2 faze cuprind ceea ce se numeşte *perioada de inducţie.*

III. *Faza de anestezie chirurgicală.* Aceasta este faza în timpul căreia acţiunea agentului anestezic se manifestă asupra măduvei spinării. Reflexele spinale sînt inhibate şi, prin aceasta, se obţine relaxarea musculaturii striate. Reflexele trunchiului cerebral, cuprinzînd tracturile nervoase motorii craniene, sînt de asemenea influenţate.

IV. *Faza de paralizie bulbară.* Aceasta este faza care corespunde acţiunii paralitice a anesteziculuI asupra funcţiilor vitale ale bulbului şi ale trunchiului cerebral. Trebuie multă prudenţă ca aceasta să nu se producă, deoarece insuficienţa respiratorie, asociată cu colapsul vasomotor, duce repede la moarte.

Fazele anesteziei diferă întrucîtva în ce priveşte caracterul şi durata, după bolnav, după tipul şi concentraţiile agenţilor utilizaţi, după tehnica folosită, medicaţia anterioară, viteza instalării anesteziei şi îndemînarea anestezistului. Spre exemplu, cu eter şi cu cloroform de obicei se observă în mod limpede stadiile clasice. Cu etilen, etervinil şi ciclopropan inducţia este totuşi mai rapidă şi astfel fazele sînt mai puţin net conturate. Cînd anestezia se produce prin injecţie i.v. cu substanţe barbiturice,

starea de inconștiență se produce în cîteva secunde, iar anestezia chirurgicală se instalează aproape imediat.

Durata *relativă* a fazelor este constantă cu toți agenții anestezici volatili, însă timpul minim necesar pentru a se atinge paralizia bulbară diferă mult cu fiecare anestezic. Acest timp poate fi de numai un minut pentru ciclopropan, sau poate avea o durată de 10—30 de minute în cazul eterului.

Semnele subiective și obiective ale celor 4 faze de anestezie pot fi descrise acum în amănunt. Variațiile semnificative față de tipul obișnuit vor fi prezentate o dată cu farmacologia fiecărui anestezic în parte. Prezentarea de mai jos se referă la eterul administrat prin metoda cu picătura, semideschisă. O dare de seamă amănunțită, sub formă de tabel al semnelor de anestezie generală produsă de agenții utilizați în mod obișnuit, cu și fără morfină adminis-

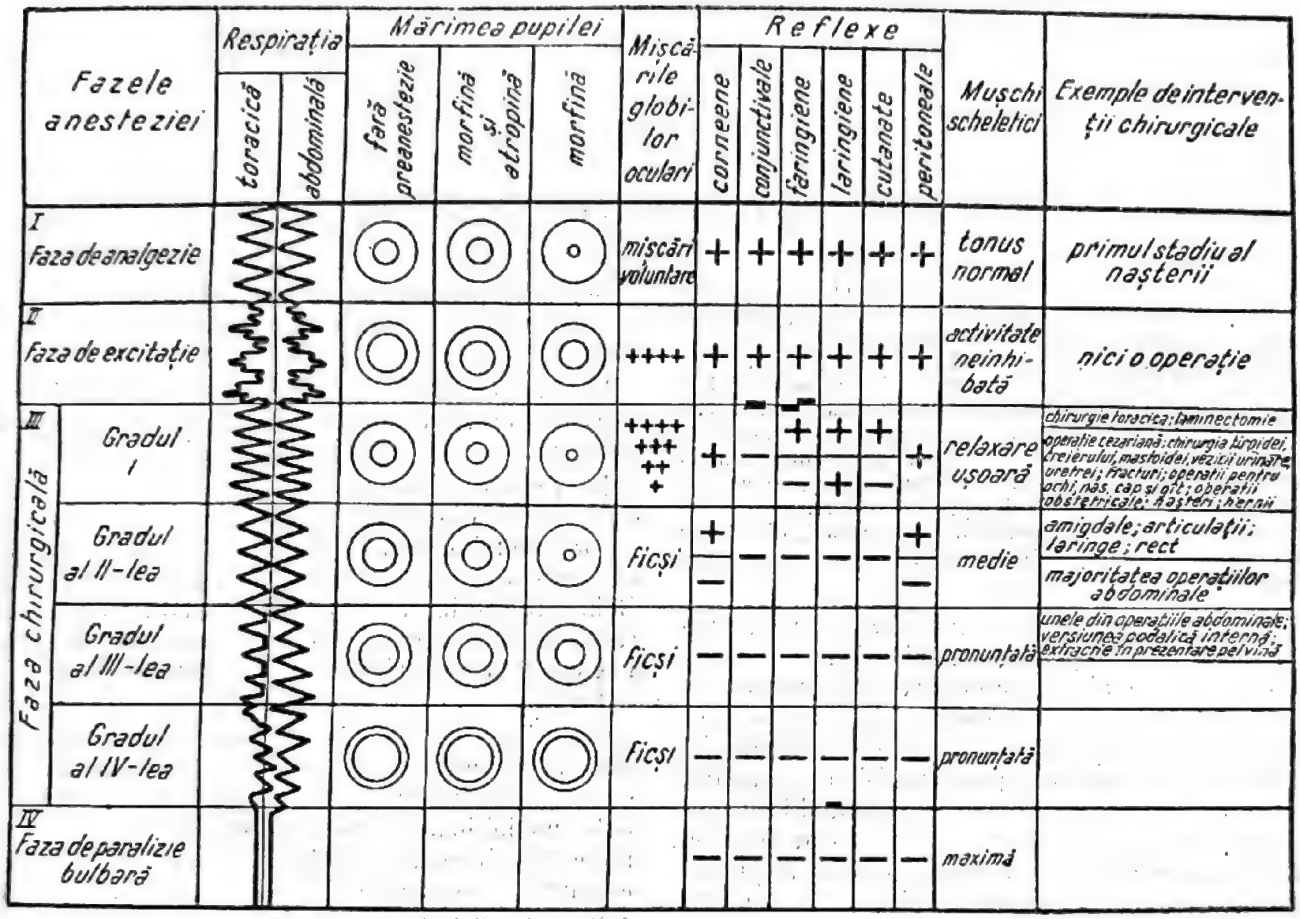


Fig. 1. — Fazele și planurile anesteziei.

Reprezentarea schematică a fenomenelor clinice importante care sînt de așteptat la un bolnav (situație medie) la diverse niveluri ale anesteziei; corelarea profunzimilor de anestezie cu reflexele chirurgicale și cu fiecare procedeu operator în parte. Sînt indicate: inspirația toracică și inspirația abdominală (plecînd de la linia despărțitoare); de asemenea, expirațiile respective (către linia despărțitoare); pentru fiecare fază și grad sînt prezentate, în comparație cu normalul, regularitatea, ritmul și profunzimea respirației. De observat excursia redusă și întîrzierea fazei inspiratoare a respirației toracice la nivelul gradului 3, cît și retracția spațiilor intercostale în gradul 4. De notat efectele dozelor obișnuite de medicație preanestezică (morfină 15 mg, atropină sau scopolamină 0,4 mg) asupra modificărilor de dimensiune ale pupilei. Cele 4 dreptunghiuri mici negre pe coloanele indicate sub denumirea de „reflexe" reprezintă următoarele zone: pe coloana conjunctivală, zona de dispariție a mișcării reflexe a pleoapelor în sens descendent și de reapariție în cursul ieșirii din anestezie; pe coloana faringiană, zona de apariție a reflexului de deglutiție (limita superioară extremă a gradului 1) și zona de apariție a reflexului de vărsătură (limita inferioară a fazei a II-a); pe coloana laringiană, zona de dispariție a reflexului carinal. De observat faptul că gradele 1 și 2 sînt subîmpărțite în jumătăți inferioare și superioare. Semnele plus (+) și minus (—) se referă la prezența, respectiv absența reflexelor indicate. Semnele mici „plus" din coloana pentru „activitatea globilor oculari" arată, prin numărul lor, gradul relativ al mobilității globului ocular. Pentru amănunte suplimentare a se vedea prezentarea din text a fazelor anesteziei (modificat după Guedel, 1951, prin bunăvoința Editurii Macmillan).

tratã în prealabil, se poate găsi în tratatul lui Lundy (1942).

I. **Prima fază: faza de analgezie sau de modificare a cunoştinţei.** Prima fază începe cu prima inhalare de anestezic şi durează pînă cînd dispare conştienţa. Chirurgul, asistenţii şi anestezistul trebuie să aibă permanent în minte faptul că bolnavul mai este conştient în această fază şi trebuie să aibă grijă de ceea ce se spune şi ce se face în prezenţa sa. Spre exemplu, bolnavul nu trebuie legat pe masă în această fază şi nici nu trebuie discutată natura gravă a bolii sale.

Simptome subiective. Bolnavul simte repede o senzaţie de căldură care cuprinde corpul în întregime. Îndeosebi în cazul eterului, bolnavul are o senzaţie de sufocare cu totul neplăcută. Aceasta se produce chiar atunci cînd există oxigen din abundenţă şi cînd nu apare nici un exces de bioxid de carbon. Efectele iritante locale, datorite vaporilor sau gazului, pot determina o congestionare (senzaţie de usturime) a nasului, gîtului şi ochilor. Drept rezultat al acestei iritaţii se produc lacrimaţii, salivaţie şi un exces de secreţie de mucus, afară de cazul cînd se administrează în prealabil atropină sau scopolamină. Iritaţia sau senzaţia de sufocaţie pot face ca bolnavul să se zbată, să respire neregulat sau să-şi reţină respiraţia. Aceasta se poate împiedica printr-o instituire atentă a anesteziei şi prin obţinerea unei cooperări active din partea bolnavului. Aceasta se obţine adesea făcînd ca bolnavul să inhaleze la ordinele anestezistului.

După primele cîteva inspiraţii profunde, senzaţiile devin treptat tulburi şi anormale. În curînd bolnavul îşi simte corpul rigid, lipsit de flexibilitate sau părînd că pluteşte în mod ciudat. Unii bolnavi au senzaţia că sînt azvîrliţi în spaţiu. Ideile sînt tulburi şi necontrolabile, iar articularea cuvintelor devine dificilă şi lipsită de claritate. Halucinaţiile sînt frecvente; bolnavul aude adesea zgomote puternice sau zbîrnîit şi poate vedea lumini strălucitoare. Urmează treptat analgezia, estomparea senzaţiilor de durere şi a celor tactile. În stadiul tardiv al acestei faze, o incizie cu bisturiul dă o senzaţie ca aceea a unui instrument bont tras la suprafaţa pielii. Estomparea şi pierderea sensibilităţii se prezintă mai întîi la nivelul pielii spatelui şi extremităţilor, se întinde la organele genitale şi apoi la restul corpului, cuprinzînd în cele din urmă teritoriile de distribuţie senzitivă periferică ale nervilor cranieni. Durerea este suprimată total înainte de instalarea inconştienţei. Dacă anestezicele gazoase sînt administrate în concentraţie mică, se poate obţine în mod selectiv analgezia fără pierderea cunoştinţei sau a posibilităţii de colaborare cu chirurgul. Concentraţiile aproximative necesare sînt după cum urmează: pentru protoxidul de azot 35% (în oxigen); pentru etilen 25% (în oxigen); iar pentru ciclopropan 5%. Puterile relative ale acestor 3 gaze sînt arătate în mod limpede prin cifrele concentraţiilor menţionate (vezi pag. 79).

Funcţiile senzitive, atît ale scoarţei cerebrale, cît şi ale măduvei spinării, dispar mai repede decît funcţiile motorii. Faptele experimentale arată că celulele senzitive şi sinapsele sînt paralizate înaintea unităţilor motorii. Manevrele chirurgicale nu pot fi începute înainte de a fi suficient de inhibate componentele motorii ale arcurilor reflexe somatice, pentru a permite o relaxare a musculaturii striate.

Semnele obiective. În timpul fazei I pielea este de culoare roz, iar la nivelul feţei şi gîtului, roşie congestivă. Pupilele au dimensiuni normale şi reacţionează la lumină, însă se dilată pe măsură ce bolnavul începe să treacă în faza a doua. Pulsul este întrucîtva accelerat, iar presiunea arterială poate fi crescută, mai ales datorită excitaţiei. O creştere a presiunii sîngelui, de 20—100 mm mercur, se întîlneşte adesea, chiar înainte de inducţie. Respiraţia poate fi accelerată şi neregulată, iar dacă anestezicul este iritant, poate fi întreruptă de bolnav. Este important să se obţină cooperarea activă din partea bolnavului, în sensul menţinerii ritmului şi a unei profunzimi egale a respiraţiei. Reflexele profunde şi cele superficiale sînt intacte.

II. **Faza a doua: faza de delir sau excitaţie.** Această fază se întinde de la pierderea cunoştinţei pînă la începutul anesteziei chirurgicale, aceasta din urmă fiind indicată mai ales prin pierderea reflexelor palpebrale şi prin instalarea respiraţiei regulate automate. Faza a doua poate lipsi cu totul, mai ales la copiii mici şi se observă rareori în timpul anesteziei cu substanţe barbiturice administrate i.v. Bolnavul nu trebuie legat pe masa de operaţie, iar prepararea cîmpului operator trebuie întîrziată, deoarece astfel de stimuli pot exagera starea de excitaţie.

Semnele obiective. În această fază ochii se pot închide, maxilarele se strîng, iar tonusul muşchilor striaţi creşte. O excitaţie şi o activitate motorie involuntară pronunţată pot apărea la această perioadă, datorită paraliziei centrilor motori superiori şi eliberării consecutive a mecanismelor motorii reflexe inferioare. Bolnavul poate rîde, striga, cînta, înjura şi lovi în jurul său. Caracterul excitaţiei diferă după viteza inducţiei, după intensitatea de acţiune a substanţei utilizate şi după personalitatea bolnavului. Delirul poate apărea mai uşor la bolnavii cu metabolismul bazal crescut, cît şi la alcoolici.

Respiraţia poate fi neregulată şi accelerată, iar reflexele respiratorii sînt exagerate. Aceasta constituie una din cele mai mari pericole ale anesteziei chirurgicale şi impune ca faza a II-a să fie urmărită cu

Scanned with OKEN Scanner

cea mai mare grijă. În măsura în care bolnavul este inconștient și nu mai poate coopera cu chirurgul, reflexele respiratorii provocate de vaporii anesteziei iritanți, cît și de alți stimuli, provoacă o oprire spastică inspiratoare sau expiratoare, tuse, sau perioade alternante de respirație superficială sau profundă. Respirația neregulată duce la un ritm neregulat de absorbție a anesteziculuí în torentul circulator. După o perioadă de apnee, respirația este de obicei profundă și rapidă, iar prin aceasta o concentrație primejdios de mare de anestezic poate pătrunde brusc în sînge. Pericolul este deosebit de mare în cazul cloroformului, la care o concentrație mare, ajunsă în circulația coronară, poate duce la fibrilație ventriculară și la moarte. Descărcarea de substanțe simpato-adrenergice, consecutivă senzațiilor dureroase datorite manevrelor operatorii premature, poate contribui, de asemenea, la instalarea fibrilației ventriculare și de aceea operațiile făcute în această fază de anestezie parțială sînt deosebit de periculoase, și ar trebui evitate fără excepție. Majoritatea deceselor prin anestezice s-a produs în timpul fazei a doua.

De aceea este important ca faza a II-a să fie condusă cu prudență. Dacă instituirea anesteziei este violentă, întreaga perioadă ulterioară a anesteziei chirurgicale poate fi nesatisfăcătoare și agitată. Dacă caracterul respirației o permite, bolnavul trebuie trecut repede prin faza a II-a, în scopul de a străbate în scurtă vreme perioada periculoasă. Dacă respirația este reținută, concentrația anesteziculuí trebuie scăzută sau trebuie îndepărtată masca, astfel încît cantitatea de vapori anestezici în exces să nu fie inhalată atunci cînd reîncepe respirația. În nici un caz nu trebuie ca anestezicul să se „acumuleze", dacă este reținută respirația. La sfîrșitul fazei a doua respirațiile devin din nou regulate și profunde.

Oprirea respirației în timpul perioadei de inducție. Dintre numeroasele tipuri de tulburări respiratorii și de oprire a respirației în timpul anesteziei, există (pag. 55) 2 care se produc în perioada de inducție și care merită o mențiune specială. Una este rezultatul unui tratament preanestezic excesiv, iar cealaltă, al unei cantități excesive de anestezic. În mod obișnuit, pragul pentru stimularea centrului respirator este adaptat la nivelul concentrației normale de CO_2 în sînge. În amîndouă tipurile de oprire respiratorie există o disproporție între pragul respirator și nivelul bioxidului de carbon în țesuturi.

1. *Oprirea respirației datorită supradozării morfinei preanestezice.* Dacă un bolnav a primit o cantitate prea mare de substanță opiacee, volumul respirator pe minut este redus considerabil, iar centrul bulbar este relativ insensibil la nivelul bioxidului de carbon din sînge, în ciuda faptului că acest nivel poate să fie peste cel normal, ca rezultat al depresiunii respiratorii. Dacă se instalează hiperpneea în timpul perioadei de inducție a anesteziei, așa cum se întîmplă adesea la utilizarea eterului prin metoda cu picătura, deschisă, conținutul de CO_2 al sîngelui scade mult sub pragul centrului respirator inhibat, iar respirația se oprește atunci cînd se instalează inconștiența. Chiar dacă respirația nu se oprește complet, schimbul pulmonar real este insuficient pentru a permite unei cantități destul de mari de anestezic să fie transportată, prin plămîni, în sînge, iar anestezia chirurgicală nu se instalează. Cînd se administrează anestezia cu ajutorul unui sistem închis, această succesiune de fenomene poate fi evitată, deoarece conținutul de CO_2 al aerului inspirat poate fi dozat și poate fi crescut pînă cînd există un nivel suficient de ridicat în sînge pentru a stimula respirația. La sfîrșitul anesteziei, în timpul căreia s-a inhalat o concentrație crescută de CO_2, aceasta nu trebuie întreruptă brusc, deoarece o scădere rapidă a concentrației gazului în sînge poate precipita apneea. Bioxidul de carbon și oxigenul trebuie administrate pînă cînd s-a eliminat o cantitate suficientă din anestezic sau din opiacee, pentru a scădea pragul centrului respirator pînă la punctul la care revine din nou eficientă concentrația fiziologică a bioxidului de carbon.

Atunci cînd se administrează o doză excesivă de morfină preanestezică, efectul principal asupra respirației este stimularea prin hipoxie a chemoreceptorilor corpusculului carotidian. Administrarea oxigenului singur nu corectează depresiunea respiratorie provocată de opiacee. Într-adevăr, utilizarea oxigenului provoacă adesea apneea printr-o suprimare bruscă a stimulării respirației de către hipoxie. Dacă hipoxia datorită morfinei este accentuată, oxigenul trebuie administrat asociat cu respirația artificială, pînă cînd respirația spontană este din nou suficientă. Bioxidul de carbon trebuie evitat, însă medicamentele analeptice, alese în mod corespunzător, pot fi utilizate în cantități judicioase.

2. *Oprirea respirației datorită supradozării substanței anestezice.* Acest tip de apnee se produce cel mai adesea la copiii fricoși, care au o pregătire sau o medicație preoperatorie insuficientă și cărora li se administrează anestezia cu eter, deschisă, de către un anestezist neexperimentat. Doi factori contribuie îndeosebi la oprirea respirației. Mai întîi, copilul speriat se zbate și țipă atunci cînd se începe administrarea anesteziculuí. Țipetele fac ca bioxidul de carbon să fie eliminat și astfel se reduce concentrația în sînge a acestui stimul chimic al centrului respirator. În al doilea rînd, eterul este de obicei „împins", în scopul de a „trece repede prin perioada de excitație". Hiperpneea produsă de frică determină o trecere foarte rapidă a vaporilor concentrați de eter în plămîni, sînge și creier. În acest mod sistemul nervos central este inundat cu eter, datorită vascularizației sale abundente, iar pragul de excitabilitate al centrului respirator este crescut. Cei doi factori — relativa insensibilitate a centrului respirator bulbar și conținutul scăzut al bioxidului de carbon din sînge — se combină pentru a opri respirația. Copilul devine repede cianotic după consumarea rezervei de oxigen, iar pupilele se dilată mult. Întreruperea eterului și respirația artificială readuc repede la normal bolnavul. Bolnavul nu este într-o stare foarte proastă și nu este nevoie de amînarea operației. Respirația poate începe uneori în mod spontan, chiar fără respirație artificială. Circulația încă nealterată transportă, în curînd, eterul din creierul inundat către țesuturi, care au concentrații mai mici de anestezic. Bioxidul de carbon care se acumulează, drept rezultat al apneei, în asociație cu depresiunea în scădere a centrilor bulbari, pe măsură ce scade concentrația eterului, reinstaurează respirația spontană. Totuși respirația artificială trebuie efectuată totdeauna atunci cînd se oprește respirația spontană.

Scanned with OKEN Scanner

Vărsăturile se pot produce mai ales dacă bolnavul este ţinut în stadiul de inducţie. Adesea *deglutiţia* şi *eructaţiile* premonitoare anunţă apropierea vomei. Capul bolnavului trebuie coborît imediat şi întors pe o latură, pentru a evita aspiraţia materiilor vomate în tractul respirator. Acest accident nefericit poate duce, fie la o pneumonie gravă, care poate deveni mortală, fie la asfixiere prin obstruarea laringelui sau traheei de către particulele alimentare. Regurgitarea pasivă (datorită relaxării esofagului) se poate produce şi ea în orice moment în cursul anesteziei însă reflexul activ de vomă se observă numai în timpul perioadei de tranziţie dintre faza a II-a şi a III-a, sau după aceea. Pe măsură ce se reduce anestezia, se produce deglutiţia la limita superioară extremă a planului 1. Deglutiţia poate fi luată drept un semn al fazei a III-a foarte uşoară, iar voma, drept un semn al fazei a II-a, de anestezie foarte profundă (fig. 1). Voma însoţeşte rareori utilizarea anesteziceloor care acţionează rapid, pe cît se pare, din cauza faptului că zona de iritabilitate crescută a centrilor vomei este străbătută prea repede.

Analgezia este prezentă în timpul fazei a II-a, din cauza inconştienţei. Reflexele spinale sînt încă active şi, ca urmare, nu se întîlneşte relaxarea musculară. Manevrele dureroase sînt periculoase, deoarece răspunsul la astfel de stimuli (inclusiv visele accidentale) este exagerat şi poate duce la reacţii fizice violente. Din aceasta pot rezulta răniri ale corpului.

Pupilele, care încep să se dilate la începutul fazei a II-a, rămîn dilatate pînă cînd bolnavul intră în faza a III-a, moment în care ele se contractă pînă la normal. Dilataţia pupilelor din faza a II-a este de natură reflexă, spre deosebire de dilataţia paralitică din faza a IV-a. Reflexele pupilare la lumină sînt încă prezente în faza a II-a. Dacă se produc mişcări ale globilor oculari, ele sînt rapide şi neregulate.

Culoarea pielii diferă după anesteziceul utilizat. Pielea este de obicei de culoare roz şi este caldă atunci cînd se utilizează eter, dar poate fi cenuşie sau palidă în cazul cloroformului. *Pulsul* este accelerat şi puternic, iar presiunea sîngelui este crescută. Toate *reflexele* superficiale şi profunde sînt prezente.

Conducerea corectă a fazei a II-a de anestezie constă în principal în supravegherea bolnavului, în evitarea stimulilor dureroşi, într-o perioadă de inducţie scurtă şi în atenţie la respiraţie şi la permeabilitatea căilor respiratorii. Este importantă o medicaţie preanestezică corectă pentru asigurarea împotriva accidentelor din timpul acestei faze.

III. **Faza a III-a: faza de anestezie chirurgicală.** Faza a III-a se întinde de la sfîrşitul fazei a II-a pînă la dispariţia respiraţiei spontane, datorită unei concentraţii toxice a substanţei anestezice în sistemul nervos central. Tranziţia către faza a III-a poate fi recunoscută după următoarele semne: 1) neregularitatea respiratorie a fazei a II-a dispare şi se instalează o respiraţie regulată, deoarece lipsesc influenţele psihice, iar căile voluntare sînt paralizate; astfel respiraţia se desfăşoară pe o bază complet automată; 2) reflexele palpebrale şi conjunctivale sînt absente acum, iar dacă se ridică uşor pleoapa superioară, ea nu se mai închide atunci cînd i se dă drumul; pleoapele nu clipesc atunci cînd se ating genele; 3) dacă se ridică braţul şi i se dă drumul, el cade complet flasc; capul poate fi rotit uşor, dintr-o parte într-alta, fără rezistenţă; 4) dacă anestezistul creşte brusc concentraţia vaporilor anestezici, reflexul respirator se opreşte şi nu se mai produce deglutiţia, spre deosebire de faza a II-a, în care pot fi provocate amîndouă aceste reacţii reflexe; de asemenea, stimulii cutanaţi dureroşi nu mai provoacă reacţii reflexe; 5) mişcările de rotire ale globilor oculari sînt caracteristice pentru începutul fazei a III-a.

Planurile (gradele) anesteziei. Semnele fizice din cursul anesteziei chirurgicale depind de fiecare plan al anesteziei. Faza a III-a este împărţită în 4 planuri, numerotate de la 1 la 4 (Guedel, 1951) în ordinea în care creşte profunzimea anesteziei (fig. 1). Diferenţele principale între semnele fizice ale diferitelor planuri se referă la: 1) caracterul respiraţiei; 2) caracterul mişcărilor globilor oculari; 3) prezenţa sau absenţa anumitor reflexe şi 4) dimensiunea pupilelor. Utilitatea semnelor fizice de mai sus pentru aprecierea planului de anestezie poate fi evaluată din studierea figurii nr. 1 şi poate fi ilustrată în cîteva exemple:

1. O respiraţie complet regulată şi automată, care are în mod egal caracter abdominal şi toracic, asociată cu rotirea globilor oculari, informează pe anestezist de faptul că bolnavul este încă în planul 1.

2. Atunci cînd respiraţiile regulate, însă cu amplitudine mai mică, coincid cu fixarea globilor oculari, anestezistul ştie că profunzimea anesteziei a atins planul 2.

3. Începutul planului 3 este indicat de creşterea respiraţiei abdominale şi întîrzierea efortului respirator toracic, acesta din urmă reflectînd începutul paraliziei muşchilor intercostali.

4. Trecerea de la planul 3 la planul 4 este marcată de paralizia intercostală completă. Nu trebuie lăsat niciodată bolnavul să treacă dincolo de planul 3 afară de cazul cînd se execută o „respiraţie controlată" (umflare ritmică a plămînilor de către anestezist) (pag. 53).

5. Întreruperea completă a oricărei respiraţii marchează trecerea de la planul 4 la faza a IV-a.

Planurile 1 şi 2 sînt împărţite în 2 jumătaţi, superioară şi inferioară, care pot fi deosebite uşor de un

anestezist experimentat. Pe lîngă caracterul mișcărilor globilor oculari (vezi mai jos), planul 1 superior diferă de planul 1 inferior, prin prezența reflexelor cutanate și faringiene. Planul 2 superior diferă de planul 2 inferior prin prezența reflexelor peritoneale și corneene.

Respirația. O cunoaștere corectă a modificărilor respiratorii și a tulburărilor de respirație care apar în timpul anesteziei impune o documentare aprofundată asupra fiziologiei respirației, în special în privința aplicațiilor la anestezie (vezi Burstein, 1942; Schmidt, 1945). În timpul celei mai mari părți a anesteziei chirurgicale respirațiile sînt complete și regulate, iar uneori sînt întrucîtva încetinite, ca în somnul fiziologic. În scopul de a menține căile respiratorii permeabile, ceea ce reprezintă una dintre cele mai importante funcții ale anestezistului, se utilizează frecvent conducte respiratorii artificiale de tip bucofaringian, nazo-faringian sau endotraheal. Acestea se introduc în mod precoce în cursul anesteziei chirurgicale, cu excepția faptului că intubația endotraheală necesită ca bolnavul să fie cel puțin în planul 2 superior, adică să fie inhibat reflexul laringian. Respirația stertoroasă din cursul anesteziei se datorește de obicei relaxării mușchilor peretelui faringian cu vibrația consecutivă a vălului palatin, o dată cu ciclul respirator. Respirația zgomotoasă traduce o obstruare a căilor respiratorii și necesită manevre de corectare. Totuși, respirația jenată nu este neapărat necesar să fie zgomotoasă și impune o atenție permanentă pentru prevenirea, detectarea și corectarea ei.

În cursul planului 1 și 2, eterul, clorura de etil, eterul vinilic și cloroformul cresc, atît ritmul respirator, cît și profunzimea respirației, intensitatea calitativă a stimulării fiind în ordinea prezentată. Spre exemplu, în cursul planului 1 al anesteziei cu eter, volumul respirator pe minut crește cu aproximativ 25% peste normal. În planul 2 inferior, substanțele menționate încep să deprime respirația în ordine inversă și în ciuda unei creșteri a ritmului respirator, volumul pe minut scade. Protoxidul de azot și etilenul stimulează respirația în tot cursul anesteziei și nu devin deprimante prin acțiunea lor proprie. Cu acești 2 anestezici, hipoxia moderată care se produce stimulează respirația (pe calea chemoceptorilor corpusculului carotidian) însă o hipoxie accentuată o deprimă. Ciclopropanul deprimă ușor respirația, pînă cînd este atins planul 3.

Atunci cînd urmează planul 3, mișcările respiratorii toracice rămîn în urmă față de cele abdominale. Aceasta duce la o retracție a toracelui flasc la începutul fiecărei inspirații diafragmatice. Pe măsură ce devine mai completă paralizia mușchilor intercostali, această retracție devine mai pronunțată și duce la un tip de respirație cu caracter de „tangaj de barcă". Astuparea căilor respiratorii poate stimula acest tip de respirație, precum și celelalte semne respiratorii. Excursiile diafragmatice crescute compensează scăderea activității toracice, iar excursiile crescînde în jos ale diafragmului în timpul respirației devin din ce în ce mai nete, pe măsură ce progresează planul 3. Mișcările pasive rezultante ale viscerelor abdominale pot fi extrem de plictisitoare pentru chirurg, în timpul unei operații pe abdomen.

Respirația este caracterizată în timpul planului 4 printr-o oprire a mișcărilor costale, datorită paraliziei complete a mușchilor intercostali. Spațiile intercostale se pot retracta în timpul inspirației. Întreaga respirație diafragmatică este sacadată și cu caracter de gîfîială, iar inspirațiile scurte forțate sînt urmate de expirații prelungite. În ciuda unei creșteri a ritmului respirator, volumul pe minut este mult scăzut. În cele din urmă ritmul scade și el. Pe măsură ce se adîncește paralizia bulbară, amplitudinea scade treptat. Se mai produce o fază de respirații profunde cu caracter comatos, în care participă din nou mișcarea costală, de obicei imediat înainte de oprirea completă a respirației, fenomen care marchează instalarea fazei a IV-a.

Baza fiziologică a întreruperii respirației toracice înaintea celei abdominale este discutată. Respirația toracică este realizată în mare măsură de mușchii intercostali inervați de nervii intercostali proveniți din segmentele toracice ale măduvei spinării. Respirația abdominală depinde de diafragm, care este inervat de nervii frenici proveniți din segmentele cervicale ale măduvei spinării. În măsura în care există o inhibiție ascendentă, din punct de vedere anatomic, a măduvei spinării în timpul adîncirii anesteziei chirurgicale, aceasta poate explica faptul că mișcările respiratorii toracice se opresc înaintea celor abdominale; același fenomen este observat în mod tipic o dată cu anestezia rahidiană ascendentă. Totuși, există unele dovezi care sugerează că ordinea modificărilor respiratorii se bazează pe o sensibilitate gradată a celulelor din reticulul respirator; dacă neuronii centrali, care deservesc respirația toracică, sînt inhibați mai repede de substanțele anestezice, decît cei care deservesc mișcările diafragmului, această sensibilitate diferențială ar putea explica paralizarea respirației intercostale înaintea celei abdominale.

Pupilele. Modificările obișnuite ale dimensiunilor pupilare în diferitele planuri ale anesteziei chirurgicale pot fi urmărite în fig. 1. Aceste modificări sînt schimbate de medicația preanestezică. Atunci cînd se utilizează morfina sau atropina (sau scopolamina), în dozele convenționale, acțiunea morfinei asupra irisului predomină de obicei, dar nu totdeauna.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, pupila este întrucîtva contractată, în comparaţie cu starea sa obişnuită, pentru un plan dat al anesteziei. Meperidina nu influenţează dimensiunile pupilare sau reflexele pupilare, iar substanţele barbiturice au un efect dilatator moderat. Vîrsta reprezintă, de asemenea, un factor care modifică semnele pupilare, care sînt astfel mai puţin sigure la bolnavii peste 50 de ani. În mod normal pupilele sînt întrucîtva contractate, ca în somnul natural, în timpul fazei a III-a, îndeosebi în cursul planului 1. Reacţia la lumina puternică este întîrziată, atunci cînd se atinge planul 3. Dilataţia reflexă, caracteristică pentru faza a II-a, nu se produce în timpul anesteziei chirurgicale. Contracţia pupilară din faza a III-a este atribuită suprimării impulsurilor cerebrale, care inhibează tonusul centrului oculomotor, pupiloconstrictor (nucleul Edinger-Westphal).

Pupilele se dilată progresiv, pe măsură ce anestezia se apropie de planul 4, iar această dilatare are un caracter mai curînd paralitic, decît reflex. Dilataţia pupilară este maximă cu acele anestezice care provoacă pierderea cea mai pronunţată de tonus al musculaturii netede, tonusul sfincterelor musculare ale irisului reflectînd, în planurile mai profunde de anestezie, tonusul musculaturii netede din restul organismului. Atît acţiunea directă a substanţei anestezice, cît şi hipoxia însoţitoare care reduce tonusul centrului perechii a treia de nervi cranieni explică dilataţia paralitică; hipoxia este factorul cel mai important. Anestezicele relativ slabe, cum sînt etilenul şi protoxidul de azot, nu provoacă paralizia irisului, atunci cînd sînt administrate cu cantităţi suficiente de oxigen. În faza de paralizie bulbară pupilele se dilată mult şi relativ repede. Uneori, o dilataţie bruscă a pupilelor creează confuzie, deoarece poate indica, fie apariţia periculoasă a planului 4, care necesită suprimarea imediată a anesteziculuí, fie o revenire la faza a II-a, care necesită o creştere a concentraţiei substanţei anestezice. Problema poate fi rezolvată repede, prin urmărirea mişcărilor globilor oculari şi prin observarea lăcrimării, prin cercetarea reflexului corneean şi a altor reflexe, cît şi prin observarea caracterului respiraţiei, care se accelerează în timpul ieşirii din anestezie. Globii oculari ficşi şi lipsa reflexului corneean însoţesc totdeauna dilatarea pupilelor provocată de o anestezie primejdios de profundă, iar secreţiile lacrimale se întrerup totdeauna. Atunci cînd există dubiu, anesteziculeste trebuie întrerupt pentru un timp.

Mişcările globilor oculari. Activitatea globilor oculari reprezintă un semn fizic important în cursul anesteziei. Se produc variaţii după diferitele substanţe anestezice, în special la ciclopropan (pag. 82). Factorii care reglementează activitatea globilor oculari în cursul anesteziei nu sînt bine cunoscuţi. Gradul de mobilitate a globilor oculari în fazele I şi a II-a este prezentat în figura 1, iar semnificaţia pentru recunoaşterea planului 1 a fost subliniată mai înainte. „Glob ocular care se roteşte" este acela care oscilează ritmic, aproape totdeauna într-o direcţie laterală, din cauza unei contracţii alternative a muşchilor extraoculari de partea opusă. Totuşi, adeseori globii oculari pot fi într-o poziţie excentrică şi staţionară pentru mai multe secunde sau minute, iar apoi se deplasează spre poziţia corespunzătoare de partea opusă. Dacă oscilaţia se produce în întregime de-a lungul deschizăturii pleoapelor, sau dacă fixarea temporară excentrică este extremă de o parte, bolnavul se găseşte la limita superioară a planului 1. Aceste extreme ale mişcării globilor oculari scad pînă cînd devin minime, iar în acest moment bolnavul se găseşte la limita inferioară a planului 1. Planul 2 a fost atins atunci cînd încetează toate mişcările oculare. Tipul exact de activitate motorie a globilor oculari este fără importanţă, deşi un individ dat manifestă de obicei acelaşi tip de mişcări de-a lungul întregii anestezii. Spre deosebire de aceasta, gradul mişcării globilor oculari serveşte drept indicator pentru profunzimea anesteziei.

Reflexele senzitive. Pierderea progresivă a reflexelor cutanate, corneene, peritoneale, faringiene şi laringiene, pe măsură ce devine mai profundă anestezia, este prezentată în figura 1. Este evident faptul că majoritatea operaţiilor abdominale nu pot fi executate uşor, înainte să fi atins planul 2, deoarece, pînă atunci, suprimarea reflexelor peritoneale şi relaxarea musculară nu este suficient de completă pentru a face flasc peretele abdominal. Reflexele corneene, genitale şi peritoneale dispar relativ tîrziu, într-o perioadă în care centrii motori reflecşi din măduva spinării sînt complet paralizaţi.

Reflexele tractului respirator. Acestea dispar într-o ordine anatomic descendentă. Reflexul faringian dispare în planul 1 inferior; reflexul laringian (reflexul de tuse, „alarma" laringiană) dispare în cursul planului 2 superior; reflexul carinal (tuse prin stimularea bifurcaţiei traheei) dispare în planul 4; „reflexul glotic" (tendinţa coardelor vocale de a se închide într-un spasm adductor, ca răspuns la stimuli, cum ar fi tracţiunea pe viscere) se produce după ce a dispărut reflexul laringian şi poate persista chiar în cursul planului 3. Vîrsta înaintată şi medicamentele inhibitoare preanestezice estompează reflexele de protecţie ale tractului respirator.

Sistemul nervos periferic. Chiar în timpul anesteziei chirurgicale, excitarea directă a muşchilor striaţi duce la reacţii obişnuite.

Deşi este demonstrat că vaporii de anestezici volatili, aplicaţi direct la nivelul nervilor, acţionează ca anestezici locali şi suprimă excitabilitatea şi conductibilitatea, mai întîi a fibrelor senzitive şi apoi a celor motorii, acest efect necesită concentraţii mai mari decît se pot obţine la animalele vii, prin administrarea pe cale generală.

Presiunea arterială şi frecvenţa pulsului. Aceşti indici cardio-vasculari sînt practic normali în cursul planurilor 1 şi 2. Pulsul este de obicei plin şi întrucîtva

Scanned with OKEN Scanner

accelerat. În cursul planului 3, atît frecvența bătăilor inimii, cît și presiunea arterială, pot fi temporar crescute, însă aceasta din urmă scade curînd dacă anestezia este menținută la nivelul acestui plan. În cursul planului 4, presiunea arterială scade brusc, iar pulsul, după un interval de accelerare compensatoare, devine slab și în cele din urmă nu se mai poate percepe. Respirațiile se întrerup înainte de oprirea bătăilor inimii.

Temperatura. Temperatura corpului scade progresiv în timpul operațiilor chirurgicale. Aceasta se datorește activității musculare reduse, pierderii crescute de căldură datorită dilatației vaselor periferice, care însoțește depresiunea vasomotorie moderată, precum și împiedicării reglării fine a temperaturii corpului de către sistemul nervos central. Astfel, bolnavul care suferă o anestezie trebuie îmbrăcat în mod adecvat și trebuie bine învelit, iar sălile de operație se încălzesc. Scăderea medie a temperaturii rectale în timpul primei ore de anestezie cu eter este de aproximativ 2°F(1°,1C).

IV. **Faza a IV-a: faza de paralizie bulbară.** Această fază urmează planului 4 din faza a III-a. Ea începe de îndată ce respirația slăbită, în cursul planului 4, se oprește complet, și se termină cu insuficiența circulatorie. Faza a IV-a se caracterizează prin paralizie bulbară, prin oprirea respirației și colaps vasomotor. Dacă există vreo indicație că bolnavul atinge planul 4, toate celelalte manevre devin imediat cu totul secundare față de necesitatea de a reduce anestezia.

Faza preparalitică se caracterizează prin mai multe semnale importante de alarmă:

1. O respirație pur abdominală traduce paralizia completă a mușchilor intercostali și prezența planului 4.

2. Pupilele încep să se dilate în cursul planului 2 inferior. Dilatarea progresează pe măsură ce înaintează planul 3 și este aproape completă în cursul planului 4, moment în care reflexul la lumină dispare. Ochii sînt uscați și lipsiți de luciu.

3. Pulsul se accelerează în cursul planului 3 și continuă să se accelereze în cursul planului 4. Aceasta reprezintă un răspuns compensator la depresiunea respiratorie și vasomotorie. Presiunea sîngelui este scăzută. Pot apărea neregularități ale ritmului cardiac.

4. Pielea este palidă, rece și umedă, cianoza secundară modificărilor respiratorii și circulatorii se instalează pe măsură ce se apropie faza paralitică, însă aceasta nu reprezintă un semn de încredere (pag. 82) mai ales atunci cînd se utilizează ciclopropanul.

Semnele de apropiere a morții în stadiul de paralizie bulbară prin anestezie sînt bine cunoscute; ele pot fi sintetizate în acest loc. Toate reflexele profunde și superficiale sînt absente, iar mușchii sfincterelor se relaxează, astfel încît se pot goli rectul și vezica urinară. Pielea este rece și cenușie și adesea apare transpirația rece și vîscoasă a „agoniei" terminale. Pupilele sînt larg dilatate și paralizate și ochii sînt imobili, uscați și larg deschiși. Pulsul este foarte slab, lent și neregulat sau, mai adesea, nu se poate percepe. Presiunea sîngelui este la un nivel de șoc sau nu se poate citi. Respirația abdominală a planului 4 devine superficială și neregulată, apoi dificilă și gîfîită, iar în cele din urmă se oprește.

Respirația se întrerupe înainte de oprirea bătăilor inimii. Aceasta este important, deoarece în cazul întreruperii anesteziculuí și aplicării respirației artificiale, împreună cu măsurile de reanimare, circulația încă activă permite să se producă eliminarea anesteziculuí prin plămîni și, prin aceasta, reduce concentrația anesteziculuí în creier. După cîteva respirații artificiale profunde, trece suficient sînge prin plămîni pentru a permite îndepărtarea unei cantități suficiente de anestezic și deci reanimarea bulbului cu revenirea bolnavului la faza a III-a. În mod evident, aceasta nu ar fi posibil dacă oprirea inimii s-ar produce înainte de întreruperea respirației, în această situație respirația artificială nemaifiind de nici un folos.

În această privință există o diferență esențială și importantă între cloroform și celelalte anestezice. În timp ce după majoritatea anestezicelor se oprește mai întîi respirația, atunci cînd ea se întrerupe datorită cloroformului, sistemul cardio-vascular este deprimat pînă la nivelul unei insuficiențe funcționale. Deși inima bate încă, presiunea sîngelui este atît de joasă, iar sistola cardiacă este atît de slabă încît, în ciuda aplicării respirației artificiale, circulația prin plămîni poate fi insuficientă pentru a salva organismul de concentrația toxică a cloroformului. O dovadă izbitoare a limitei de siguranță pentru reanimare după diferite substanțe, a fost prezentată de Draper și Whitehead, în 1942, care au provocat oprirea respirației la cîini, cu eter, cu eter vinilic și cu cloroform, iar apoi au aplicat respirație artificială și au administrat oxigen. Imposibilitatea de a reanima animalele s-a produs numai în 0,8% din 250 de cîini, cărora li se dăduse eter, în comparație cu 2,9% din 137 de cîini cărora li se administrase eter vinilic și cu 10,3% dintre cei 213 cîini cărora li se administrase cloroform.

Momentul morții, după întreruperea respirației, depinde de raportul dintre metabolismul bazal și rezerva de oxigen. El poate să fie de 4 sau 5 minute, dacă metabolismul bazal este scăzut, iar rezerva de oxigen este mare, sau poate fi de 1 sau 2 minute dacă se întîmplă situația inversă. Dacă se produce o întrerupere neașteptată a respirației în timpul anesteziei, trebuie începută *imediat* respirația artificială și trebuie continuată, stabilindu-se concomitent cauza întreruperii.

Revenirea din anestezie. Viteza revenirii din anestezia chirurgicală depinde de substanța utilizată,

Scanned with OKEN Scanner

mai mult decît de durata anesteziei. Perioada de revenire este relativ lungă după eter, cloroform şi tribrometanol şi este foarte scurtă după protoxidul de azot, etilen, ciclopropan şi eter vinilic. După utilizarea eterului şi cloroformului, revenirea la o stare de conştienţă completă necesită între o jumătate de oră pînă la 2 ore sau mai mult. Hiperpneea accelerează revenirea din anestezia produsă de substanţe volatile, iar aceasta se poate provoca prin bioxid de carbon. După protoxid de azot, etilen, eter vinilic şi ciclopropan starea de conştienţă revine în cîteva minute.

Reflexele revin, în esenţă, în ordinea inversă a dispariţiei lor. Respiraţia se accelerează pe măsură ce se reduce anestezia chirurgicală. Mişcările de deglutiţie apar şi ele şi se poate produce voma, mai ales dacă s-a utilizat eter. Bolnavul poate trece printr-o scurtă perioadă de excitaţie înainte de trezire. Această excitaţie de ieşire din anestezie este de obicei mai slabă, în comparaţie cu delirul din perioada de inducţie a anesteziei. Somnul postanestezic urmează adesea revenirii cunoştinţei şi poate dura multe ore, mai ales după eter sau cloroform. Caracterul perioadei de revenire după diferite anestezice determină adesea alegerea substanţei. Caracterele îndeosebi căutate sînt absenţa vomei şi revenirea rapidă a reflexelor de tuse. Somnul postanestezic poate să fie sau nu favorabil.

Profunzimea anesteziei în raport cu dispariţia reflexelor chirurgicale. Cunoaşterea succesiunii în care dispar reflexele în cursul diferitelor faze de anestezie ne permite să menţinem bolnavul în planul optim pentru efectuarea operaţiei chirurgicale şi astfel se pot evita pericolele unei anestezii prea uşoare sau prea profunde. Momentul dispariţiei principalelor reflexe chirurgicale este arătat în figura 1, însă anumite puncte suplimentare merită să fie menţionate. Se pot consulta texte speciale asupra anesteziei şi chirurgiei, pentru amănunte suplimentare.

Viscerele dau naştere unor senzaţii dureroase slabe sau nule în timpul operaţiilor. Astfel, chirurgia tractului gastro-intestinal, a ficatului, splinei, pancreasului, cavităţii epiploice, rinichilor etc., poate fi executată în jumătatea superioară a planului 1. Totuşi, tracţiunea pe ligamentele fibroase ale acestor organe provoacă durere şi impune o anestezie mai profundă. Reacţiile reflexe la traumatismele chirurgicale ale *creierului* şi *oaselor* sînt de asemenea anulate în cursul planului 1 superior al anesteziei. Acelaşi lucru este valabil pentru piele, însă zonele de joncţiune între mucoase şi piele sînt foarte sensibile. De aceea, chirurgia anusului sau a vaginului necesită o anestezie mai profundă. În ce priveşte mucoasa *faringelui posterior*, în anestezie trebuie cuprins mai mult decît sensibilitatea dureroasă, deoarece reflexele de deglutiţie şi de oprire a respiraţiei pot fi stimulate prin manevrele locale. Pot rezulta încercări de vomă, voma şi aspiraţia substanţelor vomitate. Acest pericol este depăşit atunci cînd se atinge planul 1 inferior, din cauză că în acel moment dispare reflexul faringian posterior. *Reflexul laringian* este mai rezistent şi necesită o anestezie pînă la planul 2 pentru suprimarea sa. Spre exemplu, este de obicei imposibil să se insereze o sondă endotraheală sub anestezie uşoară, fără să se provoace un acces prelungit de tuse.

Tracţiunea sau rezecarea la nivelul trunchiurilor nervoase pot fi efectuate în cursul planului 1 inferior, fără a se provoca mişcări reflexe sau stimularea respiraţiei. Reflexele care iau naştere la nivelul muşchilor striaţi sînt relativ complicate. Reflexele locale nu au nici o importanţă, însă reacţiile generalizate depind de dimensiunile muşchilor şi de tipul stimulării. Muşchii peretelui abdominal pot fi aduşi la o relaxare suficientă pentru majoritatea operaţiilor abdominale în limitele planului 2 inferior de anestezie, însă aceasta diferă considerabil şi uneori poate să fie necesară o anestezie mai profundă sau alte mijloace (curara, blocaje anestezice locale etc.). Pentru a suprima reflexele sfincterului anal este nevoie de o anestezie foarte profundă. Ele sînt active uneori încă în cursul planului 4.

Reflexele la tracţiuni sînt îndeosebi plictisitoare şi necesită o atenţie permanentă din partea anestezistului. Ele iau naştere din tracţiunile asupra mezenterului sau asupra ligamentelor fibroase ale viscerelor din abdomen şi din pelvis şi se manifestă printr-o contracţie a peretelui abdominal (care poate expulza intestinele prin incizie), printr-o accelerare a respiraţiei şi printr-o adducţie a coardelor vocale. Un spasm similar al coardelor vocale poate fi provocat experimental prin stimularea electrică a nervilor splanhnici. De asemenea, presiunea sistolică arterială poate scădea, iar presiunea pulsului scade. Efectele respiratorii pot persista în cursul planului 3, însă răspunsul peretelui abdominal este exclus în cursul planului 2 inferior. Atunci cînd tracţiunile asupra viscerelor sînt necesare, anestezistul trebuie să anticipeze această manevră prin accentuarea profunzimii anesteziei. Un reflex la tracţiune mai greu de combătut este *reflexul subdiafragmatic*. Acest reflex se poate produce îndeosebi în cursul chirurgiei pentru abdomenul superior, însă în prezenţa unei peritonite poate fi provocat prin orice manevră intraperitoneală. Se manifestă printr-un spasm în adducţie al coardelor vocale, care determină o inspiraţie cu zgomot caracteristic de „croncănit" şi o expiraţie „grohăită". Contracţia muşchilor abdominali care ajută expiraţia împotriva obstrucţiei glotei este îndeosebi plictisitoare. Anestezia în cursul planului 3 suprimă uneori acest reflex, însă jenează în mod pronunţat respiraţia diafragmatică. Mijlocul cel mai bun pentru a preveni un astfel de spasm laringian este o canulă endotraheală.

Tonusul muşchilor netezi este probabil mai influenţat de acţiunea directă a substanţei anestezice asupra muşchilor, decît de reflexele sistemului nervos vegetativ. Musculatura tractului intestinal este intens inhibată în cursul planului 3, iar peristaltismul se întrerupe. La această profunzime de anestezie mai există o pierdere de tonicitate a musculaturii netede a vaselor sanguine. Aceşti factori, combinaţi cu flaciditatea muşchilor striaţi din planul 3, explică insuficienţa circulatorie periferică şi şocul anestezic care urmează. Se apreciază că o anestezie de un sfert de oră, la nivelul planul 3, produce o deprimare circulatorie mai mare decît o anestezie de 2 ore în planul 1.

Profunzimea anesteziei în raport cu anumite procedee chirurgicale. Unele din procedeele chirurgicale mai obişnuite şi planurile în care pot fi executate sînt prezentate în figura 1. Se pot sublinia cîteva puncte suplimentare. În timpul jumătăţii superioare a fazei I, cunoştinţa este modificată şi atunci cînd se suprapune durerea poate o stare de cunoştinţă tulburată poate apărea delirul. Fenomenul se observă şi atunci cînd se dau substanţe hipnotice, pentru a provoca somnul la bolnavii care au dureri. În scopul de a preveni sau suprima delirul datorit durerii, trebuie administrată morfina sau o cantitate suficientă de anestezic pentru a obţine profunzimea anesteziei pînă la faza a III-a. În timpul jumătăţii inferioare a fazei I analgezia este pre-

Scanned with OKEN Scanner

zentă, însă de obicei nu sînt permise manevrele dureroase, cu excepția anumitor manipulări obstetricale și a unor manevre minore chirurgicale.

Analgezia obstetricală în cursul primei faze a nașterii este în esență o încercare de utilizare a fazei I a anesteziei pentru estomparea durerii și pentru menținerea unei stări de cunoștință totuși suficientă pentru a permite cooperarea activă din partea parturientei. Dificultățile de obținere a unei analgezii obstetricale mulțumitoare sînt foarte bine cunoscute. Morfina nu este permisă în doze capabile să suprime durerile de naștere iar încercările de a asigura o amnezie cu scopolamină sau substanțe barbiturice provoacă adesea delirul. Meperidina s-a dovedit utilă ca un anestezic în obstetrică și a fost utilizată pe scară largă, îndeosebi combinată cu scopolamina. Utilizarea anesteziceloor specifice în cursul nașterii este discutată în alt capitol.

Planurile 1 și 2 sînt potrivite pentru efectuarea aproape a tuturor operațiilor chirurgicale. Majoritatea chirurgiei abdominale este posibilă în jumătatea inferioară a planului 2, care de obicei oferă o relaxare suficientă a musculaturii striate. De regulă, această profunzime este necesară numai pînă cînd se explorează și se ridică formațiunile abdominale și pînă cînd se strînge cîmpul operator, de asemenea în timpul suturării peritoneului. Totuși, relaxarea maximă a mușchilor abdominali nu poate fi obținută totdeauna înainte de începutul paraliziei intercostale. Aceasta înseamnă că dificultatea datorită mișcărilor diafragmatice trebuie suportată atunci cînd relaxarea abdominală este necesară. Se pot utiliza cu folos curara, blocajul nervilor și alte măsuri suplimentare, pentru a obține gradul necesar de relaxare a musculaturii somatice.

Chirurgia capului și gîtului se realizează de obicei cu ajutorul planului 1 inferior de anestezie, în scopul de a împiedica vărsăturile, care ar fi neplăcute. Ori de cîte ori se utilizează pentru orice operație o anestezie endotraheală, indiferent de natura operației, trebuie menținută anestezia cel puțin în planul 2 superior, în scopul de a evita spasmul de tuse pe care l-ar provoca altfel cateterul. Planul 1 de anestezie este indispensabil în toată chirurgia toracică, în care este imperios necesar să se mențină un reflex de tuse activ. Amigdalectomia se realizează în planul 1 inferior de către cei care pun accentul pe menținerea reflexului de tuse. Limba nu se relaxează pînă cînd nu se obține această profunzime și din această cauză amigdalectomia nu poate fi executată cu o anestezie mai ușoară. Majoritatea chirurgilor doresc planul 2 superior de anestezie pentru amigdalectomie, din cauză că acesta permite un faringe bine relaxat, deși pericolul de aspirare a sîngelui și fragmentelor de țesuturi este mărit. În obstetrică planul 1 inferior oferă o anestezie suficientă pentru nașterile normale și pentru extracția joasă cu forcepsul. Anestezistul trebuie să aleagă între un perineu relaxat și menținerea unei activități complete a musculaturii uterine. O relaxare perineală insuficientă poate duce la rupturi întinse. Planul 1 inferior de anestezie este cel mai sigur pentru majoritatea operațiilor obstetricale.

Planul 3 de anestezie are utilizare redusă în chirurgie. Utilizarea sa principală se situează în obstetrică pentru versiunea podalică internă și pentru extracție, cît și pentru nașterea pelvină.

Pentru studentul începător are importanță foarte mare înțelegerea clară a diferitelor semne ale fazelor și planurilor anesteziei, cît și a mecanismelor fiziologice care le stau la bază. Totuși, pentru anestezistul specialist problema este întrucîtva mai înaltă, astfel că el se interesează mai puțin de numele exact prin care se indică o anumită profunzime de anestezie, decît de obținerea, pentru chirurg, a condițiilor cele mai bune necesare lucrului său și, în același timp, pentru asigurarea funcțiilor vitale ale bolnavului. Așa cum s-a spus mai înainte, deși trebuie menținut bolnavul în planul indicat pentru procedeul chirurgical care se execută, în scopul de a evita o anestezie prea slabă sau prea profundă, este mult mai ușor să se corecteze o anestezie prea profundă, decît o anestezie prea superficială. Așa cum a spus Nosworthy (citat de Gillespie, 1943): „am subliniat importanța faptului de a lucra cu o margine de siguranță mică în anestezie, spre a evita urgențele provocate de o anestezie incompletă. Aceasta deoarece este mult mai ușor să se evite o tulburare, decît să se iasă din ea ulterior. De aceea trebuie menținut un nivel mijlociu între o anestezie prea superficială și una inutil de profundă, întrucît amîndouă accentuează starea de șoc. Totuși este recomandabil să se ia măsuri de siguranță ca anestezia să fie completă înainte de a începe manevrele operatorii, deoarece se produce mai mult rău din provocarea unei obstruări respiratorii decît prin efectele toxice ale unui mic exces de anestezie".

BIBLIOGRAFIE

Burford, G. E. The history of intercostal muscular paralysis as a phenomenon of anesthesia. *New York State J. Med.*, 1948, **48**, 1715—1717.

Burstein, C. L. Respiratory derangement during anesthesia. *New York State J. Med.*, 1942, **42**, 1638—1643.

Draper, W. B., R. W. Whitehead. Chances of resuscitation after an overdose of ether, vinyl ether and chloroform. *Lancet*, 1942, **1**, 442—444.

Gillespie, N. A. The signs of anaesthesia. *Anesth. & Analg.*, 1943, **22**, 275—282.

Schmidt, C. F. Recent developments in respiratory physiology related to anesthesia. *Anesthesiology*, 1945, **6**, 113—123.

Monografii și referate generale

Adams, R. C. Intravenous anesthesia, Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1944.

Adriani, J. The pharmacology of anesthetic drugs, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., third edition, 1952.

Beecher H. K. The physiology of anesthesia. Oxford University Press, New York, 1938.

Burstein, C. L. Fundamental considerations in anesthesia. The Macmillan Co., New York, 1949.

Fundamentals of anesthesia. A publication of the Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association. W. B. Saunders Co., Philadelphia, third edition, 1954.

Guedel, A. E. Inhalation anesthesia; a fundamental guide. The Macmillan Co., New York, second edition, 1951.

Lundy, J. S. Clinical anesthesia. A manual of clinical anesthesiology. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1942.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

MEDICAŢIA PREANESTEZICĂ, TEHNICILE ANESTEZIEI, ACCIDENTELE ANESTEZIEI ŞI PROPRIETĂŢILE ANESTEZICELOR PERFECTE

MEDICAŢIA PREANESTEZICĂ

Medicaţia preanestezică se referă la utilizarea uneia sau a mai multor substanţe înainte de administrarea anesteziculuí. Această medicaţie reprezintă un procedeu obişnuit aproape permanent înainte de anestezia generală. Obiectivele specifice ale medicaţiei preanestezice sînt o reducere a temerii şi rezistenţei faţă de anestezie, o scădere a efectelor secundare nocive şi o neutralizare a anumitor reacţii nedorite, cum ar fi neregularităţile respiratorii şi cardiace sau secreţiile excesive de mucus ori salivă. Prin scăderea excitabilităţii reflexe a bolnavului, medicaţia preanestezică mai permite şi utilizarea anumitor anestezice prin inhalare (etilen, protoxid de azot), care altfel nu ar putea produce o anestezie chirurgicală completă fără apariţia hipoxiei. Cu alte cuvinte, orice medicaţie preanestezică obişnuită este menită să facă mai sigură şi mai comodă anestezia pentru bolnav şi mai eficientă pentru chirurg. Nu trebuie uitat niciodată faptul că bolnavul vine în sala de operaţii nu pentru o anestezie, ci pentru o operaţie şi că prima serveşte numai pentru creşterea posibilităţilor de succes al celei de-a doua.

De regulă, majoritatea medicamentelor preanestezice constă dintr-o asociere a unui narcotic sau a unei substanţe sedative cu una care scade secreţiile tractului respirator şi ale glandelor salivare. Narcoticul cel mai frecvent utilizat este încă morfina, însă se foloseşte şi dihidromorfinona, meperidina şi metadona. Se administrează adesea şi sedative de tipul substanţelor barbiturice. Agentul dat pentru a reduce secreţiile este atropina sau scopolamina. Aceasta din urmă are în plus anumite acţiuni inhibitoare asupra sistemului nervos central. Medicamentele menţionate mai sus pot fi discutate pe scurt, fiecare în parte, în legătură cu utilizarea şi cu valoarea lor în cadrul medicaţiei preanestezice. Nu se pot face nici un fel de afirmaţii categorice privitoare la doză, calea de administrare sau combinaţiile cu eficacitate optimă, din cauză că acestea depind de numeroşi factori variabili, cuprinzînd agenţii anestezici utilizaţi, vîrsta şi starea bolnavului, natura procedeului operator etc. (tabelul I). Pentru amănunte suplimentare se recomandă cititorului texte speciale asupra acestei probleme. Acţiunile farmacologice ale substanţelor discutate mai jos sînt prezentate pe larg în alt capitol (vezi „Index").

Morfina. Întrucît morfina a fost utilizată pentru prima dată pentru medicaţia preanestezică cu mai mult de 100 de ani în urmă, ea a ocupat o poziţie dominantă în toate combinaţiile de medicamente destinate acestui scop şi reprezintă un element standard de comparaţie cu alte substanţe. Sulfatul de morfină într-o doză medie de 10 sau 15 mg pentru adulţi se injectează, de obicei subcutanat, la 1—1½ oră înainte de instituirea anesteziei. Unii anesteziști preferă să împartă morfina în 2 doze egale, date, respectiv, la 2 şi 1 oră înainte de anestezie. Intervalul de timp dintre injectarea morfinei şi instituirea anesteziei chirurgicale trebuie să fie suficient de lung pentru ca vîrful acţiunii deprimante respiratorii a acestui alcaloid să fi fost atins. Uneori poate fi necesar să se injecteze morfină intravenos, ceea ce reprezintă un procedeu realizabil dacă se respectă anumite precauţii. Este nejudicios să ne limităm la o doză fixă de morfină, deoarece caracterul răspunsului diferă după starea bolnavului. Aceasta se vede în mod limpede la persoanele cu hipotiroidism, care sînt adesea atît de sensibile la morfină încît o doză de 5 mg poate provoca o depresiune profundă pentru mai multe ore. În opoziţie cu aceştia, un bolnav cu hipertiroidism se resimte numai puţin după 15 mg.

Morfina are anumite *avantaje* ca agent preanestezic. Ea suprimă durerea, scade anxietatea şi prin aceasta reduce agitaţia, starea de excitaţie şi delirul din perioada de instituire. Instalarea anesteziei se face astfel mai lin şi mai repede. Prin reducerea excitabilităţii reflexe, morfina poate scădea cantitatea de anestezic necesară pentru un nivel dat de anestezie. Aceasta lărgeşte limita de siguranţă şi ar reduce probabilitatea complicaţiilor. Reflexele respiratorii sînt suficient de inhibate astfel încît neregularităţile de respiraţie, care pot fi originea unor tulburări şi a unor primejdii în perioada de instituire, sînt reduse. Acţiunile morfinei se

Tabelul 1

Medicația preanestezică
(după Philip D. Woodbridge)

Substanța	Doza (mg)	Acțiunile farmacologice care se urmăresc de la substanțele utilizate					Efectele utile în faza preanestezică	Neajunsuri	Doze obișnuite înainte de:					
		Analgezie	Inhibarea excitabilității reflexe și scăderea metabolismului bazal	Sedație	Amnezie	Inhibarea secreților			N_2O sau C_2H_4	C_2H_4	Eter	Substanțe barbiturice pe cale i. v.	Anestezie rahidiană	Anestezie locală sau regională
Morfina	5—15	[3]	[3]	2	—	1	Suprimarea durerii și stării de anxietate	Inhibiție respiratorie, constipație, grețuri, vărsături	[L]	S	S sau M	M	[L+]	[L]
Meperidina	50—150	[2]	1	—	—	1	Realizează analgezia fără sedație, fără inhibiție respiratorie etc.		L	M	M sau L	M sau L	L	L
Atropina	0,2—0,6	0	+ +	0	—	[2]	Împiedică tusea, sughițul, strănutul sub anestezia cu barbiturice administrate intravenos; împiedică grețurile datorite morfinei	Excitabilitate reflexă crescută	—	M	L	[L]	—	—
Scopolamina	0,2—0,6	0	0	[2]	[2]	[3]	Calmează; neutralizează inhibiția respiratorie și grețurile datorite morfinei	Idiosincrazie, dezorientare	L	[M]	[L]	L	[L+]	S
Substanțe barbiturice	50—100	0	1	[2]	2	0	Împiedică convulsiile datorită anestezicelor locale; inhibă reflexul de vărsătură	Inhibiție respiratorie	M sau L	S	M	M	[M sau L]	[M]
Tribrometanol	60—80 (pe kg)	1	[2]	[3]	3	0	Anestezie de bază	Inhibiție respiratorie, acțiune variabilă, necesită îngrijire postoperatorie permanentă	M	S sau M	M	—	—	—

0 — Nici o acțiune
1 — Acțiune ușoară
2 — Acțiune medie
3 — Acțiune pronunțată
[ ] — Scopul pentru care se administrează în mod obișnuit
+ — Creștere

S — Doze mici
M — Doze moderate
L — Doze mari
[ ] — Importante
† — Pentru operații abdominale cantitățile excesiv de mari împărțite în 2 doze.

Scanned with OKEN Scanner

întind uneori pînă în perioada postoperatorie și prin aceasta ajută la suprimarea durerii și la favorizarea odihnei.

Pe de altă parte, morfina are anumite *neajunsuri*. Ea este constipantă, acțiune care joacă fără îndoială un rol important în frecvența mare a ileusului paralitic postoperator. Morfina tulbură semnele pupilare în timpul anesteziei. Mioza datorită morfinei are o ușoară precădere asupra midriazei provocată de atropină sau scopolamină, atunci cînd se utilizează ambele substanțe laolaltă în dozele obișnuite. Morfina nu este bine tolerată de nou-născuți și de copiii mici și trebuie atenție în privința dozei. Uneori ea poate provoca o durere asemănătoare cu aceea a colicii biliare. Depresiunea respiratorie datorită morfinei poate fi concomitentă cu aceea a anesteziei profunde. De asemenea, depresiunea respirației după morfină dacă este excesivă pentru un motiv oarecare, poate îngreuna instituirea anesteziei prin inhalație, din cauza reducerii volumului respirator pe minut. Această dificultate poate fi deosebit de pronunțată în cazul administrării deschise a eterului.

Dacă în acest caz se crește concentrația eterului pentru a produce anestezia, se poate provoca un spasm al glotei, din cauză că iritabilitatea laringelui nu este redusă în mod corespunzător de morfină. În loc de o creștere a concentrației anesteziculuí este preferabil să se administreze bioxid de carbon, procedeu care necesită un sistem închis.

Dihidromorfinona înlocuiește uneori morfina în medicația preanestezică. Ea are aceleași avantaje și majoritatea neajunsurilor morfinei. Doza subcutanată medie este de 2 sau 3 mg.

Meperidina. Această substanță a fost utilizată pe scară largă ca înlocuitor al morfinei în medicația preanestezică. Doza uzuală este de 100 mg, administrate subcutanat, la 45—90 de minute înainte de anestezie. Aceasta reprezintă o analgezie aproximativă, echivalentă cu acea dată de 10 mg morfină. Meperidina este deseori asociată cu scopolamina în dozele obișnuite, formînd o combinație deosebit de valoroasă în analgezia obstetricală. Rezultatul obținut cu meperidina ar părea să fie cel puțin tot atît de mulțumitor ca cel obținut cu morfină (Rovenstine și Batterman, 1943). Meperidina are avantajul că produce o depresiune psihică și suprimare a durerii, fără depresiune respiratorie, fără o sedare exagerată și fără efecte secundare nedorite asupra intestinului. Spre deosebire de morfină, nu produce constipație și retenție urinară. Această substanță mai reduce de asemenea secrețiile. Ea nu tulbură dimensiunile sau reflexele pupilare și nu are acțiuni metabolice nedorite.

Atropina. Scopul principal al utilizării atropinei este împiedicarea secrețiilor excesive ale tractului respirator și ale glandelor salivare, însă această substanță acționează și ca un stimulant ușor al respirației. Nu este nevoie să se utilizeze atropina cu anestezice de tipul etilenului și protoxidului de azot, care nu stimulează secrețiile. Ea este utilă în prevenirea și suprimarea spasmului bronșic și a spasmului laringian, care se pot produce în timpul anesteziei cu ciclopropan, cît și în prevenirea sughițului sau spasmului laringian în timpul anesteziei cu substanțe barbiturice administrate intravenos. Se afirmă de obicei că atropina împiedică aceste complicații respiratorii enumerate mai sus, prin blocarea acțiunilor parasimpaticomimetice ale ciclopropanului și ale tiopentalului. Această interpretare este greu de acceptat, cel puțin în privința spasmului laringian și a sughițului, din cauză că în cazul acestora este interesată musculatura striată, iar atropina nu blochează răspunsul mușchilor striați la impulsurile nervoase. Acțiunea de protecție a alcaloidului rămîne de clarificat. Atropina tinde de asemenea să împiedice peristaltismul exagerat provocat de paralizarea tractuilor nervoase simpatice dorso-lombare în timpul anesteziei rahidiene. Reflexele presoceptoare din partea zonelor carotidiană și aortică sînt inhibate de asemenea de atropină, aceasta reprezentînd un caracter important pentru siguranța operațiilor în aceste regiuni. Sulfatul de atropină se administrează de obicei subcutanat, în doze de 0,3—0,5 mg asociat adesea cu morfină sau cu un substituent al morfinei.

Atropina are anumite *avantaje* nete. Inhibarea secrețiilor diminuează în mod clar frecvența complicațiilor pulmonare postoperatorii, cît și vărsăturile, permițînd astfel utilizarea prin inhalare a unor anumite substanțe, care altfel ar fi contraindicate. Această substanță împiedică de asemenea sudorația și prin aceasta menține temperatura corpului și lichidele acestuia în timpul anesteziei. Atropina poate ajuta la îndepărtarea unei depresiuni exagerate a respirației provocată de morfină sau de substanța anestezică. S-a afirmat că atropina reduce posibilitatea aritmiilor cardiace în timpul instituirii anesteziei, îndeosebi atunci cînd se utilizează cloroformul, prin inhibarea activității vagale reflexe. Totuși, doza obișnuită de atropină este insuficientă pentru blocarea acțiunii periferice a vagului asupra inimii. Ceea ce este mai important, impulsurile nervoase care participă la producerea aritmiilor grave întîlnite în timpul anesteziei nu sînt mediate de vag, ci de căile simpatice.

Un *neajuns* minor al atropinei este faptul că modifică semnele pupilare. Totuși, anestezistul cunoaște aceste modificări și are și alte indicii asupra profunzimii anesteziei. Se afirmă că atropina crește nivelul metabolismului și excitabilitatea reflexă, însă Wangeman și Hawk (1942) au constatat că această substanță nu crește consumul bazal de oxigen la om.

Scopolamina. Scopolamina înlocuiește deseori atropina în medicația preanestezică. Ca și atropina, are un efect inhibitor intens asupra secrețiilor, însă în plus acest alcaloid este și un inhibant al sistemului nervos central, reducînd agitația și teama. Scopolamina are proprietăți liniștitoare excepționale și este deseori eficientă în suprimarea tulburărilor emotive ale bolnavului. Ea produce de asemenea amnezie.

În prezența durerii, scopolamina poate provoca delir și nu trebuie administrată decît atunci cînd se utilizează și un analgezic. Bromhidratul de scopolamină se injectează subcutanat la adult, în doză de 0,3—0,6 mg, de obicei laolaltă cu morfina sau meperidina.

Avantajele scopolaminei sînt: acțiunea sa liniștitoare, capacitatea sa de a inhiba secrețiile și, atunci cînd acțiunea sa este echilibrată în mod adecvat cu aceea a morfinei, ușurarea perioadei de instituire a anesteziei. Cercetări amănunțite făcute la om de către Waters (1938) arată că scopolamina se opune efectelor deprimante bulbare ale morfinei atunci cînd se administrează în doze potrivite, raportul optim dintre morfină și scopolamină fiind de aproximativ 25/1. Spre exemplu, s-a administrat o doză totală de 128 mg de morfină (!) împreună cu 4,2 mg scopolamină, în 6 doze împărțite pe o perioadă de 2½ ore. S-a obținut o relaxare musculară și o anestezie suficientă cu aceste 2 medicamente singure, pentru a permite repararea unei hernii mari abdominale. Acest procedeu nu este recomandabil, însă punctul interesant este faptul că s-a menținut o ventilație pulmonară corectă. Este evident că scopolamina trebuie să fi exercitat o protecție împotriva depresiunii respiratorii provocate de cantitatea excepțional de mare de morfină. Cercetarea importantă a lui Waters a fost confirmată și lărgită de Wangeman și Hawk (1942), care au cercetat în amănunțime efectele cardio-vasculare, respiratorii, metabolice, subiective și altele la om, provocate de morfină, atropină și scopolamină, singure sau în asociație. Deși atropina neutralizează și ea depresiunea volumului respirator pe minut datorită morfinei, scopolamina este mai eficientă și produce modi-

Scanned with OKEN Scanner

ficări circulatorii mai mici, cît și o depresiune psihică mai pronunțată.

Neajunsurile scopolaminei sînt considerate neînsemnate de cei care au avut o experiență vastă cu această substanță. Ca și morfina, scopolamina modifică semnele pupilare; ea nu trebuie utilizată singură pentru medicația preanestezică în prezența durerii. Neajunsul principal al scopolaminei este faptul că bolnavul poate prezenta idiosincrazie față de ea, sub formă de agitație sau delir.

Substanțele barbiturice. Utilizarea barbituricelor pentru anestezie și înainte de ea este prezentată în capitolul 9. Ele se folosesc adesea pentru producerea unui somn bun în cursul nopții dinaintea operației. Un barbituric cu durată medie de acțiune, cum ar fi pentobarbitalul sau amobarbitalul, se administrează de obicei în doze de 0,1 g pe cale bucală. Această doză se repetă atunci cînd bolnavul se trezește a doua zi dimineața. În alte cazuri se utilizează substanțe barbiturice pentru o anestezie de bază, obstetricală sau pentru anestezia chirurgicală intravenoasă, membrii din serie cu acțiune ultrascurtă utilizîndu-se pentru aceasta din urmă. Administrate singure, substanțele barbiturice nu influențează reacțiile pupilare în timpul anesteziei sau pot provoca o ușoară dilatație. Barbituricele nu sînt substituente pentru morfină sau meperidină, deoarece nu au acțiune analgezică. Cohen și Beecher (1951) au constatat prin cercetarea sistematică pe mai multe sute de bolnavi operați care nu au simțit durere că o doză mică subcutanată de pentobarbital de sodiu (90 mg) putea înlocui cu efect 15 mg sulfat de morfină în cadrul medicației preanestezice, astfel încît este recomandabil în mod expres să nu se utilizeze narcotice decît în cazul unor indicații speciale în acest sens. Sînt interesante de urmărit implicațiile acestei lucrări care pune probleme în teoria și practica anesteziei.

Tribrometanolul. Tribrometanolul se utilizează mai ales pentru anestezia de bază, datorită căreia bolnavul este inconștient înainte de administrarea anesteziei suplimentare. Această substanță este prezentată în capitolul 7.

Factorii care modifică medicația preanestezică. Doza de anestezic necesară pentru a obține un anumit grad de anestezie variază îndeosebi cu excitabilitatea reflexă a sistemului nervos. Cu cît este mai ridicat nivelul excitabilității reflexe, cu atît este mai mare rezistența la acțiunile anesteziculului, cu atît mai mare este cantitatea de anestezic necesar și crește posibilitatea accidentelor. Un scop major al medicației preanestezice este acela de a scădea excitabilitatea reflexă și de a crește astfel limita de siguranță a anesteziculului. La anumite niveluri de excitabilitate este imposibil să se anestezieze un bolnav cu etilen sau cu protoxid de azot, fără apariția unei stări de hipoxie, dacă nu s-a dat o medicație preliminară. În legătură cu aceasta merită să se menționeze în paralel un al doilea factor important, și anume nevoia de oxigen a bolnavului. Atunci cînd metabolismul total este ridicat, datorită condițiilor legate de afecțiunea bolnavului, este nevoie de mai mult oxigen. Dacă se realizează acest necesar, rămîne mai puțin spațiu disponibil în amestecul anestezic pentru etilen sau pentru protoxid de azot, iar anestezia poate fi nesatisfăcătoare sau imposibilă. În multe împrejurări, excitabilitatea sistemului nervos și necesitățile de oxigen tind să crească și să scadă împreună. Anestezistul trebuie deci să aibă în vedere acești 2 factori ca legați unul de altul în determinarea nevoii de medicație preanestezică.

Nivelul excitabilității reflexe a sistemului nervos este acela la care începe anestezia. Aplicarea practică a acestui fapt este reprezentată grafic în fig. 2. Figura reprezintă nivelul normal al metabolismului bazal la diferite vîrste, în comparație cu valoarea liniei de bază de 35 de calorii/oră/m^2 suprafață corporală (la naștere și la vîrsta extremă). Graficul care reprezintă metabolismul de bază servește și pentru a indica nivelul excitabilității sistemului nervos. Substanțele utilizate pentru a produce sedația preanestezică tind să scadă, atît nevoia de oxigen crescută în mod excesiv, cît și excitabilitatea. În fig. 2 se mai arată și efectul condițiilor specifice care tind să crească nevoia de oxigen și excitabilitatea, și astfel tind să crească mai mult punctul inițial al instituirii anesteziei. Aceste condiții specifice necesită o scurtă prezentare.

Factorii specifici care modifică excitabilitatea reflexă și nevoia de oxigen. Factorii care tind să influențeze excitabilitatea reflexă și nevoia de oxigen sînt: 1) vîrsta; 2) durerea; 3) febra; 4) afecțiunile tiroidiene; 5) constituția organismului; 6) toxemia; 7) tulburările emotive. Adesea participă mai mulți dintre acești factori în mod simultan și se influențează reciproc. Influența *vîrstei* asupra necesității de oxigen și asupra excitabilității reflexe poate fi văzută în fig. 2. *Durerea* crește iritabilitatea sistemului nervos și mărește rezistența la anestezie. Efectele sale variază la diferiți indivizi și sînt mai pronunțate, spre exemplu, la un hipertiroidian decît la un hipotiroidian. *Creșterea temperaturii* cu numai 1° F (0°,6C) este însoțită de o creștere de peste 7% a metabolismului bazal, iar excitabilitatea reflexă se mărește corespunzător. Tulburările emotive și sensibilitatea la durere pot fi mai mari în prezența febrei. *Tulburări endocrine*, în special cele ale glandei tiroide, influențează în mod special nevoile de oxigen și excitabilitatea sistemului nervos central. Bolnavii cu o *constituție* foarte musculoasă a corpului sînt mai greu de anesteziat decît indivizii astenici sau slabi. Activitatea reflexă este de obicei scăzută în obezitate și crește în stările de astenie. Anumite *stări toxice* fac sistemul nervos mai excitabil. Teama este unul din factorii cei mai importanți în creșterea excitabilității reflexe. În fig. 2 este prezentat un exemplu al influenței mai multor din acești factori menționați într-un caz de hipertiroidism. Creșterile peste normal ale excitabilității reflexe și ale consumului de oxigen, datorite bolii însăși, fricii, febrei și durerii, sînt reprezentate în figură împreună cu efectul medicației preanestezice.

Influența medicației preanestezice asupra profunzimii anesteziei. Atunci cînd se utilizează concentrațiile de

Scanned with OKEN Scanner

siguranță ale unor gaze anestezice mai slabe la bolnavi cu excitabilitate reflexă crescută, nu se poate obține o profunzime corectă de anestezie, fără o medicație preanestezică potrivită. Spre deosebire de aceasta, atunci cînd se folosesc anestezice mai puternice, cum ar fi eterul și ciclopropanul, se poate obține orice profunzime dorită de anestezie, fără preanestezie, indiferent de nivelul inițial al excitabilității reflexe.

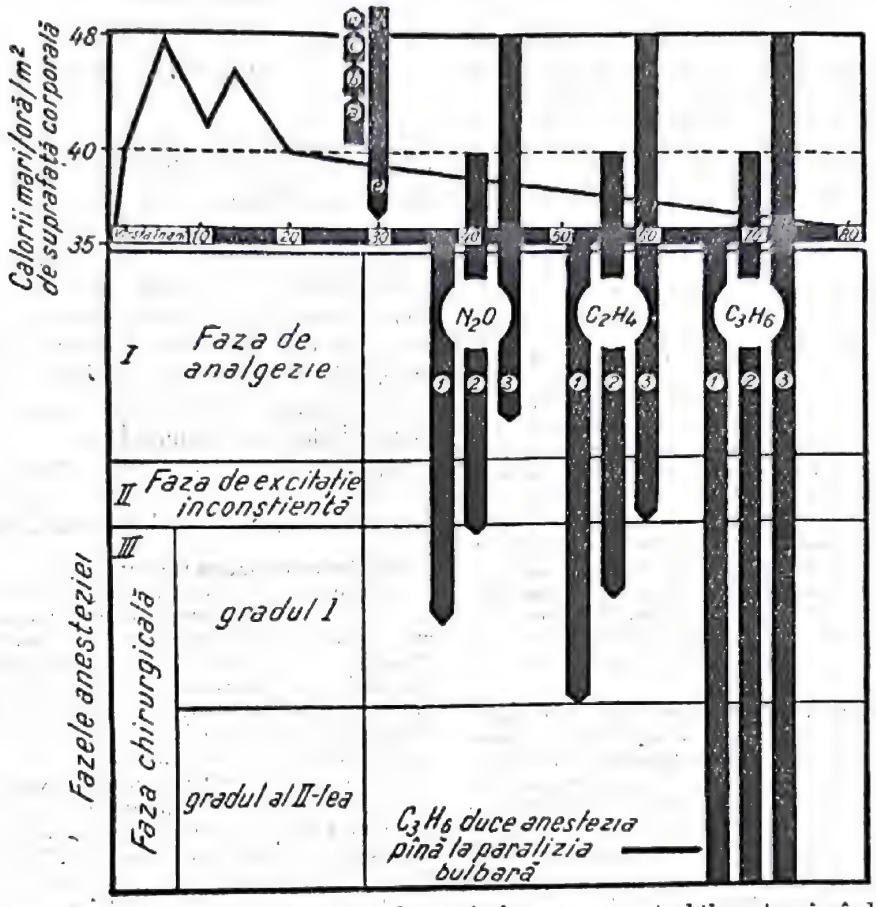


Fig. 2. — Reprezentarea schematică a profunzimilor de anestezie, care se pot obține atunci cînd se utilizează diferite gaze anestezice, cu sau fără medicație preanestezică.

Pe o reprezentare grafică parțială a fazelor de anestezie se află suprapusă o schematizare a excitabilității reflexe a sistemului nervos la diferite vîrste, redată de un grafic corespunzător metabolismului bazal. Linia orizontală punctată în segmentul superior al figurii reprezintă nivelul metabolismului bazal la vîrsta de 20 de ani și anume 40 calorii pe oră și m² de suprafață corporală; linia de bază de 35 calorii arată metabolismul bazal la naștere și la vîrsta bătrîneții maxime (vezi textul). Cele nouă bare verticale lungi reprezintă profunzimile de anestezie care se pot obține cu fiecare din cele trei gaze (N_2O, *protoxidul de azot*; C_2H_4, *etilenul*; C_3H_6, *ciclopropanul*) atunci cînd se începe anestezia la trei niveluri diferite de excitabilitate reflexă.

Chiar în condițiile cele mai favorabile (N_2O, 1), anestezia cu amestecul de protoxid de azot și oxigen în proporție de 88: 12 părți, poate fi efectuată numai cu puțin sub porțiunea mijlocie a gradului 1, adică cu 15% în faza a III-a și prin aceasta s-a dat protoxidului de azot o putere de acțiune echivalentă cu 15%. Cu etilen și cu oxigen suficient pentru a evita anoxia, în condiții favorabile (C_2H_4, 1) anestezia poate fi efectuată numai pînă la limita superioară a gradului 2, adică cu 25% în faza a III-a. De aceea acestui gaz i s-a atribuit o putere de acțiune echivalentă cu 25%. Dacă anestezia cu protoxid de azot sau etilen începe de la niveluri mai mari de excitabilitate reflexă, aceste gaze sînt chiar mai puțin eficiente (N_2O, 2; C_2H_4, 2). Dacă nivelul inițial este suficient de ridicat, anestezia poate deveni imposibilă. (N_2O, 3; C_2H_4, 3), fără o aplicare de sedație preanestezică, afară de cazul cînd intervine starea de hipoxie. Independent de nivelul inițial de excitabilitate reflexă, ciclopropanul neajutat de anoxie sau de o medicație prealabilă poate să ducă anestezia pînă la paralizie bulbară (C_3H_6, 1, 2 și 3), și de aceea are o capacitate de acțiune de 100%; *eterul* și *vinil eterul* au de asemenea o capacitate de acțiune echivalentă cu 100%. Capacitățile de acțiune relative ale celor trei gaze anestezice, așa cum au fost arătate aci, concordă complet cu acelea obținute printr-o metodă cu totul diferită prezentată la pag. 79.

Literele *a*, *b*, *c* și *d*, indicate la nivelul săgeților verticale scurte cu formă de bare, reprezintă creșterile suplimentare ale excitabilității reflexe și nevoia abundentă de oxigen, într-un caz de hipertiroidism la un tînăr de 20 de ani. Creșterea, datorită *hipertiroidismului*, este reprezentată prin *a*; *stenia*, prin *b*; *febra*, prin *c*; *tulburările emotive*, prin *d*. Bara verticală în formă de săgeată, *e*, reprezintă efectul unei sedații preanestezice îndelungate, care reduce excitabilitatea reflexă și nevoia de oxigen. Astfel, anestezia chirurgicală cu gazele anestezice mai slabe, protoxidul de azot și etilenul, devine posibilă și se pot utiliza concentrații mai mari de oxigen. Dacă se utilizează substanțe mai puternice, se poate obține un nivel dat de anestezie cu o concentrație mai mică de anestezic (modificat după Guedel, 1951, prin bunăvoința Editurii Macmillan).

Scanned with OKEN Scanner

Totuși, atunci cînd excitabilitatea reflexă este mărită, este necesară o concentrație proporțional mai mare de substanță anestezică în sînge pentru un plan dat al anesteziei; medicația preanestezică scade cantitatea necesară de anestezic și prin aceasta poate lărgi limita de siguranță.

Prepararea preanestezică suplimentară a bolnavului. Se pot menționa aici numai punctele mai importante care trebuie respectate în prepararea preanestezică a bolnavului. Alimentația trebuie să fie ușoară în ziua premergătoare operației. Se recomandă creșterea glucidelor și proteinelor cu restrîngerea grăsimilor timp de cîteva zile înainte de operație, dacă este posibil, în scopul de a proteja ficatul (pag. 64). Dacă bolnavul a ingerat alimente la scurtă vreme înainte de executarea unei operații, stomacul trebuie golit printr-un tubaj gastric, pentru a reduce pericolul aspirației în cazul cînd s-ar produce o vărsătură. Obiceiul mai vechi de a face o purgație este depășit și nociv. Trebuie acordată o atenție specială echilibrului hidric și electrolitic, cît și funcțiilor inimii, plămînilor, rinichilor, ficatului și sistemului nervos în timpul cercetărilor obișnuite clinice și de laborator, deoarece constatările făcute determină adesea alegerea substanței anestezice. O alegere vicioasă crește mult riscurile anesteziei și ale operației. Bolnavul trebuie ținut la o temperatură suficient de ridicată în timpul operației, pentru a reduce la minimum pierderea de căldură din organism. Pleoapele trebuie închise și apărate de vaporii anestezici. Reflexul cornean se utilizează rareori ca semn clinic, din cauza pericolului de leziuni congestive. Nările și buzele trebuie pregătite cu parafină, iar căile respiratorii trebuie examinate cu grijă, pentru a avea siguranța că nu există nici un element latent de obstruare, cum ar fi o dantură falsă sau o punte dentară mobilă.

Tratamentul postanestezic. Îngrijirea postoperatorie reprezintă o responsabilitate atît a anestezistului, cît și a chirurgului. Numai anumite puncte vor fi menționate aici privind tratamentul postanestezic. O îngrijire atentă reprezintă necesitatea principală. Bolnavul trebuie supravegheat în permanență, pînă devine deplin conștient. Dacă se produc vărsături, trebuie atenție pentru a împiedica respirația. În cazul anumitor substanțe anestezice, vărsăturile care se produc în faza de revenire sînt atît de frecvente, încît s-a ajuns să fie considerate ca un fenomen asociat, mai mult decît un accident. Trebuie menținută întotdeauna o cale respiratorie permeabilă pînă cînd bolnavul este complet conștient. Unii anesteziști utilizează în mod obișnuit inhalarea periodică de bioxid de carbon (5 sau 10%), pentru a provoca hiperpneea și pentru a curăța astfel arborele bronșic, împiedicînd prin aceasta atelectazia și alte complicații pulmonare postanestezice. Inhalarea bioxidului de carbon este de asemenea utilă în oprirea sughițului postoperator. Trebuie să se acorde atenție recuperării funcțiilor vezicii urinare și tractului gastro-intestinal. Retenția urinară postanestezică, atonia și dilatația stomacului, cît și ileusul paralitic, sînt plictisitoare și destul de frecvente. Pentru suprimarea acestora și pentru a grăbi restabilirea stării normale, pe lîngă numeroasele măsuri mecanice, mai există anumite substanțe, cum sînt neostigmina, esterii colinei și extractul de hipofiză posterioară. Tratamentul durerii postoperatorii diferă după tipul operației chirurgicale efectuate. În general, calmarea cu opiacee sau cu meperidină poate fi permisă timp de 24 de ore, însă după prima zi a perioadei postoperatorii nu trebuie administrată o medicație analgezică în cantități sau la intervalul care ar putea tulbura interpretarea corectă a rezultatelor operației sau care ar putea masca instalarea unor complicații. Sedația postoperatorie poate fi obținută de obicei cu substanțe barbiturice. Trebuie acordată atenție ingestiei corecte de apă și electroliți, cît și oricăror pierderi în această privință, cum ar fi cele prin vărsături sau diaree. Anestezistul are de asemenea un rol în tratamentul șocului și hemoragiei, în perioada postoperatorie.

TEHNICILE ANESTEZIEI

Nu se pot descrie aici pe larg numeroasele metode și aparate utilizate în administrarea diferitelor substanțe anestezice. Problemele sînt tehnice și se pot învăța cel mai bine prin exercitarea efectivă într-un serviciu de anestezie. Totuși, anumite caractere generale trebuie subliniate. Etilenul, ciclopropanul și protoxidul de azot necesită utilizarea unor aparate speciale pentru gaze, în vederea unei administrări economice și sigure. Ele se administrează împreună cu oxigenul cu ajutorul unui sistem închis, care conține dispozitive pentru îndepărtarea bioxidului de carbon și a vaporilor de apă. Eterul, eterul vinilic, clorura de etil, tricloretilenul și cloroformul pot fi administrate prin tehnicile deschise, semideschise sau închise.

Metoda deschisă, cu picătura. Această metodă este aplicabilă tuturor substanțelor anestezice volatile. Ea este simplă și ușor de supravegheat. Poate fi numită tehnica deschisă cu picătura numai atîta vreme cît masca este efectiv deschisă. Metoda deschisă, cu picătura, constă din picurarea anesteziculuí pe o mască de plasă de sîrmă, acoperită cu mai multe straturi de tifon, cu accesul liber al aerului și cu eliminarea liberă a bioxidului de carbon, fără nici o încercare de limitare a vaporilor.

Eterul poate fi utilizat pentru exemplificare, din cauză că tehnica deschisă, cu picătura, utilizînd acest gaz reprezintă încă tipul cel mai obișnuit de anestezie. De importanță capitală este finețea administrării. Masca nu trebuie să conțină niciodată mai mult eter decît se poate evapora imediat. Picurarea trebuie să fie continuă, însă ritmul său trebuie modificat după necesități. Ritmul cu care se picură eterul diferă după dimensiunile picăturilor și după grosimea măștii. Se dă o singură picătură la început și după cîteva secunde alta. De obicei se administrează 12 picături în timpul primului minut, 24 în timpul minutului al doilea, 48 în timpul celui de-al treilea și 96 în timpul minutului 4. În acest moment, masca obișnuită este saturată, iar concentrația eterului sub mască a atins 10 volume %, astfel că bolnavul se găsește în faza a doua de anestezie. Ritmul cu aproximativ 100 de picături pe minut se menține timp de circa 15 minute.

În timpul acestui interval, concentrația de eter sub mască este mult mai mare decît este nevoie mai tîrziu pentru a menține profunzimea dorită de anestezie. Motivul acestui procedeu este acela că creierul atinge o saturație dată de eter într-o perioadă mai scurtă decît celelalte țesuturi; acestea pot acționa atunci ca un sistem tampon uriaș, către care trece anesteziculu din creier pînă cînd se atinge echilibrul dintre diferitele țesuturi. De aceea, în anestezia obișnuită a adultului trebuie să se mențină masca saturată complet timp de aproximativ 10 pînă la 15 minute. Ritmul de administrare a eterului se reduce apoi lent, astfel încît viteza medie în timpul celor 15 minute următoare de anestezie

Scanned with OKEN Scanner

să fie de aproximativ 50 de picături/min. În timpul acestei perioade s-a atins echilibrul, proces care necesită probabil între 30 şi 45 de minute. Viteza în timpul celei de-a treia perioade de 15 minute este de circa 20 pînă la 30 de picături pe minut. Pentru al patrulea interval de 15 minute şi pentru perioada următoare de anestezie, ritmul administrării se menţine la un nivel de întreţinere de circa 12 pînă la 24 de picături/min. Concentraţia eterului sub mască în timpul acestei perioade de întreţinere este între 5 şi 10 volume %. Descrierea este numai aproximativ cantitativă şi serveşte doar ca orientare. Metoda deschisă, cu picătura, este risipitoare şi numai o mică porţiune din eterul utilizat pătrunde efectiv în organism. În timpul unei ore de anestezie se pot utiliza ¾ pînă la 1 lb[1] de eter, spre deosebire de cele 2 uncii[2] necesare atunci cînd se utilizează tehnica închisă.

Anestezia cu cloroform prin metoda deschisă impune aceeaşi tehnică şi aceleaşi precauţii ca cele descrise mai sus pentru eter. Totuşi, cloroformul este mult mai activ şi mai puţin volatil decît eterul. Pentru fiecare 6 picături de eter ajunse pe mască trebuie considerată ca un echivalent aproximativ o picătură de cloroform.

Metoda semideschisă. În această tehnică se utilizează o mască din plasă de sîrmă acoperită cu tifon, ca şi în metoda deschisă, însă se aplică un cîmp operator pe faţă şi în jurul bazei măştii, în aşa fel, încît să se reducă eliminarea vaporilor anestezici şi să se obţină mai mult bioxid de carbon. Atenţia trebuie să urmărească menţinerea deschiderii măştii şi împiedicarea obstruării ei pentru respiraţie. Respirarea în spaţiu confinat a bioxidului de carbon împiedică apneea, care se poate produce în timpul fazei de instituire cu metoda deschisă (pag. 40) şi înlesneşte instalarea rapidă a anesteziei. O concentraţie prea mare de bioxid de carbon constituie o eventualitate aparte. Anoxia trebuie să fie evitată tot timpul cu grijă. Anestezistul are mai multe mijloace prin care poate controla administrarea vaporilor anestezici cu metoda deschisă sau cu metoda măştii semideschise. El poate să reglementeze, nu numai ritmul cu care este picurat anestezicul pe mască, dar şi distanţa la care este ţinută masca de faţa bolnavului, cît şi cantitatea de aer care ajunge la acesta. Este îndeosebi importantă o mare precizie de dozare în faza de instituire a anestezici.

Metoda orală sau faringiană. După faza de instituire, anestezia poate fi menţinută uneori prin insuflarea gazului sau lichidului (vaporizat prin trecerea de aer sau oxigen sub presiune prin el), direct în gură sau în faringe, cu ajutorul unei sonde metalice curbată în formă de cîrlig (aşezată pe faţa internă a obrajilor), sau cu ajutorul unui tub de cauciuc introdus prin nas în faringe.

Metoda închisă. În cazul acestei metode, bolnavul respiră în spaţiu confinat amestecul anestezic. Aparatul obişnuit constă dintr-o mască adaptată exact şi etanş la faţă sau la nas sau dintr-un tub (sondă metalică în formă de cîrlig, sondă faringiană sau canulă endotraheală), dintr-un sac pentru respiraţia confinată şi din dispozitive pentru absorbţia umidităţii şi a bioxidului de carbon cît şi pentru introducerea vaporilor sau gazelor de anestezie şi pentru introducerea oxigenului şi a bioxidului de carbon. În sens limitat, acesta este singurul sistem care poate fi considerat „închis", deşi unele aparate pentru gaze nu realizează de loc o respiraţie confinată, sau realizează numai una parţială. Există numeroase tipuri de aparate şi piese accesorii pentru gaze. Anestezia cu metoda închisă are numeroase avantaje, printre care cele mai importante sînt: controlul corespunzător pe care îl permite asupra respiraţiei, economia de anestezic, menţinerea temperaturii corpului şi apei din organism, instituirea mai fină şi stăpînirea de fiecare moment a profunzimii anesteziei. Un pericol de prim ordin în tehnica folosind absorbţia de bioxid de carbon în sistemul închis este acumularea acestuia şi nu pierderea lui; de aceea s-au făcut numeroase cercetări asupra problemei eficacităţii substanţelor şi sistemelor absorbante. În timpul anesteziei cu metoda absorbţiei de bioxid de carbon s-a acordat mai puţină atenţie problemei importante a retenţiei de apă şi căldură în organism.

Atunci cînd se utilizează protoxidul de azot, etilenul sau ciclopropanul o dată cu oxigenul şi cu metoda închisă se produce o eliberare de azot din lichidele organismului prin plămîni. Acest azot este reprezentat de cel menţinut în soluţie simplă în lichidele organismului, ca rezultat al prezenţei sale în aerul inhalat atingînd o proporţie de 80 volume %. Amestecul anestezic nu conţine de loc azot şi prin aceasta presiunea parţială a azotului în alveolele pulmonare este mult redusă; astfel azotul scapă din lichidele organismului şi se acumulează în sacul pentru respiraţie confinată. În timpul primei ore de anestezie, pot fi eliberaţi prin plămîni 3 l de azot, iar într-un sistem închis, aceasta diluează mult amestecul anestezic. Dacă sacul de respiraţie confinată nu este golit periodic pentru a înlătura acumularea azotului, amestecul anestezic devine prea slab pentru a menţine anestezia chirurgicală sau se realizează o diluţie pe seama oxigenului disponibil (care dinainte este minim) pentru nevoile organismului (atunci cînd se utilizează etilen sau protoxid de azot).

Trebuie subliniat faptul că existenţa instrumentelor şi a tehnicilor care înlesnesc administrarea anesteziceior nu reduce necesitatea unei observări atente şi continue a bolnavului. Nimic nu poate înlocui atenţia vigilentă a unui anestezist bine antrenat. Nici un obicei rigid nu poate fi adaptat cu siguranţă, iar semnele vitale trebuie observate în permanenţă, din clipă în clipă, pentru a sezisa prompt şi corect orice modificare nedorită. Un aparat pentru gaze poate numai ajuta, dar nu poate înlocui un anestezist competent. Într-adevăr, apariţia unui aparat specializat face ca experienţa de bază în anesteziologie să fie încă mai necesară, în aşa fel, încît anestezistul să poată fi stăpînul şi nu sclavul progreselor tehnice.

Respiraţia controlată. Respiraţia controlată (tehnica cu apnee Guedel) reprezintă o abatere pronunţată de la metodele obişnuite însă prezintă siguranţă atunci cînd este executată de un anestezist experimentat. Ea a fost utilizată atunci cînd a fost necesară o relaxare musculară extremă, însă se foloseşte mai bine numai atunci cînd mişcările respiratorii spontane ar tulbura unele manevre operatorii delicate, cum ar fi cele din chirurgia abdomenului superior. Respiraţia controlată a fost utilizată cu toate anestezicele, însă mai frecvent cu eter şi cu ciclopropan. Profunzimea anesteziei se menţine de obicei în planul 2 inferior sau în planul 3 superior. Intubaţia traheală înlesneşte procedeul, însă nu este absolut indispensabilă. Sacul de respiraţie confinată se aşază lateral faţă de capul bolnavului şi se comprimă uşor pentru a prelungi porţiunea terminală a fiecărei faze de inspiraţie. Presiunea este eliberată brusc şi complet la începutul fiecărei faze de expiraţie. Aceasta duce în curînd la oprirea respiraţiei spontane din cauza hipocapniei prin hiperventilaţie. Apoi anestezistul controlează respiraţia pe cale manuală astfel încît continuarea hiperventilaţiei nu mai este necesară. Mişcările respiratorii controlate pot fi suspendate

[1] 1 lb (livră) = cca 454 g.
[2] 1 uncie = 1/12 livră.

atunci cînd sînt necesare manevre chirurgicale delicate. Cu această tehnică este posibilă o ventilație pulmonară corectă. În mod periodic, comprimarea intermitentă a sacului de respirație confinată trebuie întreruptă, pînă cînd se observă semnele mișcărilor diafragmatice spontane. Dacă aceste mișcări nu revin în interval de 2 minute, înseamnă fie că profunzimea anesteziei este prea mare, fie că hipocapnia este excesivă. Această tehnică implică anumite pericole. Se pot produce leziuni pulmonare printr-o ventilație prea violentă. Pierderea bioxidului de carbon poate fi excesivă în așa fel, încît să rezulte o alcaloză prin hiperventilație. Se poate administra prea mult anestezic fără ca semnele respiratorii să indice aceasta. Se poate produce deprimarea circulației. S-au comunicat ieșiri tardive din anestezie, stări de hiperpirexie și delir în faze de revenire. Tehnica necesită o îndeminare specială și trebuie utilizată numai dacă există indicații specifice. Uneori chirurgul cere o anestezie atît de profundă, încît respirația bolnavului devine insuficientă. În astfel de împrejurări este indispensabilă respirația controlată sau dozată, pentru a oferi un schimb pulmonar suficient. Aspectele fiziologice, farmacologice și clinice ale respirației controlate au fost tratate pe larg de Watrous și colaboratorii (1950, 1951).

Principiile generale care reglementează transportul vaporilor și gazelor anestezice. Profunzimea anesteziei depinde în mare măsură de concentrația substanței anestezice la nivelul sistemului nervos central. Aceasta depinde, la rîndul său, de concentrația din sînge, care este reglementată de mai mulți factori și îndeosebi de concentrația anesteziculuiin aerul inspirat împreună cu solubilitatea sa în sînge. Factorii care reglementează instalarea și menținerea anestezici chirurgicale cu eter și cu cloroform se aplică tot atît de bine tuturor vaporilor și gazelor anestezice, iar descrierea dată aici nu se deosebește prin nici un aspect important pentru oricare din substanțele luate în parte.

Cinci condiții participă la trecerea anesteziculuidin recipient în sistemul nervos central al bolnavului: 1) presiunea parțială a anesteziculuiîn aerul inspirat și solubilitatea sa în sînge; 2) volumul respirator pe minut; 3) permeabilitatea membranei alveolare; 4) viteza de circulație prin plămîni; 5) volumul circulator spre diferitele țesuturi ale organismului. Influența acestor factori asupra instituirii și profunzimii anesteziei poate fi trecută acum în revistă (pentru amănunte vezi Haggard, 1924; Kety, 1950 și alții).

1. *Presiunea parțială a substanței anestezice.* Agenții anestezici există în sînge și în lichidele organismului mai ales sub formă de soluție fizică și ascultă de legile care reglementează absorbția gazelor în lichide. Membrana alveolară permite trecerea liberă a substanțelor anestezice volatile în ambele direcții, iar difuziunea se face totdeauna în sensul concentrației celei mai mici, adică în direcția presiunii parțiale inferioare. Atunci cînd începe să se instituie anestezia, absorbția în sînge este foarte rapidă, din cauză că există un gradient abrupt de concentrații din aerul alveolar spre sînge. Pe măsură ce se continuă anestezia, acest gradient devine firește, mai puțin abrupt, din cauză că sîngele și țesuturile se apropie de starea de echilibru cu aerul alveolar. Ritmul de difuziune este de aceea mai lent. Atunci cînd se obține echilibrul final, gradientul de difuziune dispare practic, din cauză că presiunile parțiale ale anesteziculuiîn țesuturi și în aerul inspirat sînt aproape egale, acesta fiind un punct la care difuziunea este egală în ambele direcții. Atunci cînd se întrerupe administrarea anesteziculuise produce procesul invers. În această situație, în aerul din plămîni există o presiune parțială foarte scăzută a anesteziculuiar gradientul de difuziune se inversează, avînd direcția dinspre țesuturi către aerul expirat. La început, acest gradient de difuziune spre exterior este abrupt permițînd eliminarea rapidă și ieșirea din anestezie. Pe măsură ce gradientul concentrației devine mai puțin abrupt, difuziunea se desfășoară mai lent. Eliminarea terminală a anesteziculuieste, datorită acestui fapt, foarte lentă.

Presiunea parțială a vaporilor anestezici în aerul inhalat are mult mai mare importanță în determinarea vitezei de instituire și a profunzimii, cît și a siguranței anesteziei, decît cantitatea absolută de anestezic utilizat. Pentru a ilustra acest punct citățm din experiența obișnuită faptul că un bolnav poate inhala și exhala din nou o cantitate mare de eter în cursul unei operații prelungite, fără a se obține o anestezie profundă; pe de altă parte un alt bolnav poate fi antrenat rapid într-o anestezie primejdios de profundă prin inhalarea a numai cîțiva centimetri cubi din același anestezic, dat sub formă de vapori concentrați.

2. *Volumul respirator pe minut.* Viteza instituirii și a ieșirii din anestezie depinde de asemenea de acest volum respirator pe minut. Dificultatea instituirii anesteziei datorită depresiunii respiratorii provocate de morfină a fost descrisă mai sus (pag 49). Depresiunea respiratorie scade, nu numai cantitatea de anestezic inhalat pe unitate de timp, dar, dacă respirația este superficială, reduce și întinderea suprafeței alveolare expusă la anestezic. Invers, dacă respirația este mai profundă sau mai rapidă, așa cum se întîmplă atunci cînd se administrează bioxid de carbon, difuziunea este accentuată, iar instituirea sau ieșirea din anestezie este accelerată.

3. *Permeabilitatea suprafeței de difuziune.* Ritmul de difuziune a substanțelor anestezice în sînge depinde, nu numai de presiunea parțială a gazului și de volumul respirator pe minut, ci și de capacitatea membranei alveolare de a permite o trecere liberă a gazului prin ea. În mod obișnuit, membrana alveolară permite o difuziune liberă a gazului în ambele direcții. Factorul obișnuit întîlnit în anestezia clinică și care tinde să modifice permeabilitatea normală a membranei alveolare este secreția de mucus. Alveolele obstruate reprezintă un obstacol considerabil pentru trecerea gazului și atunci devin necesare presiuni parțiale mai mari de vapori anestezici pentru a se obține aceeași viteză de instalare și aceeași profunzime de anestezie.

4. *Viteza de circulație.* Viteza de circulație prin plămîni nu are o importanță deosebită în majoritatea împrejurărilor, cu excepția anestezicelor care acționează repede, cum ar fi protoxidul de azot, etilenul și ciclopropanul. Chiar atunci, ea determină numai viteza de instituire. Se consideră că tot sîngele din organism trece prin plămîni în ceva mai mult decît 1 minut și că trebuie efectuate cel puțin unul sau, de obicei, două astfel de circuite în prezența unor presiuni parțiale ridicate de anestezic, înainte de producerea unei saturații complete a creierului și a unei anestezii chirurgicale.

5. *Viteza și volumul fluxului sanguin prin creier și celelalte țesuturi.* Cantitatea mare de sînge a creierului face ca acest organ să fie saturat cu anestezice mai repede de cît celelalte țesuturi, din cauză că viteza fluxului de sînge printr-un organ este în raport direct cu viteza de saturație. Depozitele de grăsime ale organismului sînt ultimele care ajung în „echifibrul anestezic" din cauza vascularizației lor slabe, astfel că țesutul adipos poate conține puțin anestezic, în timp ce concentrația din creier este la un nivel la care se instalează anestezia chirurgicală. În aceste condiții se stabilește un al doilea gradient de difuziune între creier și celelalte țesuturi. Atunci cînd s-a întrerupt anestezia, după operații scurte cu anestezice care acționează repede, există prin urmare 2 gradiente prin care creierul pierde substanța anestezică: unul îndreptat spre plămîni și unul spre celelalte țesuturi.

Scanned with OKEN Scanner

Diferitele organe şi ţesuturi ale corpului pot fi considerate ca un sistem tampon uriaş care acţionează în sensul întîrzierii instituirii anesteziei, în sensul accelerării eliminării de anestezic din creier (în situaţia specială menţionată mai sus) şi al întîrzierii eliminării sale finale din organism. Pe de altă parte, sistemul tampon serveşte la întîrzierea ieşirii din anestezia care a fost menţinută un timp suficient de lung ca să se satureze ţesuturile tampon.

ACCIDENTELE ANESTEZIEI

În cursul administrării unui anestezic se pot produce o serie de accidente. Este important ca ele să fie prevăzute şi prevenite, deoarece pot fi mortale. Se vor prezenta mai jos numai cele legate de acţiunile farmacologice ale anesteziceior. Prezentarea lor amănunţită se găseşte în tratatele care se ocupă de anesteziologie.

Accidentele circulatorii. *Hipertensiunea prin anestezie.* Asfixia şi descărcările de substanţe simpato-adrenergice reprezintă cauzele principale ale unei creşteri bruşte de presiune arterială în desfăşurarea anesteziei. Creşterea presiunii arteriale prin asfixie este mai intensă atunci cînd se însoţeşte de agitaţia motorie şi se poate produce foarte uşor în timpul perioadei de instituire. Descărcările simpato-adrenergice se pot produce de asemenea în timpul perioadei de instituire datorită fricii sau agitaţiei fizice, iar presiunea sîngelui poate creşte pronunţat. Pe măsură ce se adînceşte anestezia, hipertensiunea datorită adrenalinei şi impulsurilor vasoconstrictoare simpatice devine din ce în ce mai puţin pronunţată. Pericolele legate de crizele hipertensive constau în posibilitatea producerii de hemoragii la persoanele cu vase alterate sau a unei dilataţii acute cu insuficienţă a inimii în cazul unei leziuni miocardice. Stăpînirea acestor accidente depinde de pregătirea îngrijită a bolnavilor destinaţi operaţiei, de alegerea corectă a substanţei anestezice, de desfăşurarea corespunzătoare a instituirii şi de împiedicarea lipsei de oxigen sau a acumulării bioxidului de carbon.

Hipotensiunea datorită anesteziei. Cauzele principale ale unei hipotensiuni primejdioase în cursul anesteziei sînt *hemoragia* şi *şocul*. Independent de mecanismul etiologic, rezultatul ultim este o anoxie a ţesuturilor. Hemoragia este în primul rînd o problemă chirurgicală. Pînă cînd se poate efectua transfuzia, este utilă administrarea intravenoasă de lichide, de plasmă şi oxigen.

Ş o c u l. Fie că şocul se datoreşte anesteziculuí, fie că se datoreşte manevrelor chirurgicale, el are aceeaşi fiziopatologie la bază. Şocul şi măsurile utilizate pentru tratarea lui sînt prezentate în alt capitol. El poate fi împiedicat prin evitarea unei anestezii prea superficiale sau prea profunde, prin menţinerea temperaturii corpului şi a umidităţii sale, prin menţinerea unui nivel optim al bioxidului de carbon, prin administrarea de oxigen în cantitate suficientă tot timpul, cît şi prin tratarea operatorie a ţesuturilor cu cît mai multă atenţie. S-au consacrat considerabil de multe cercetări rolului substanţelor anestezice în producerea şocului şi tratării din punct de vedere anestezic a bolnavilor în stare de şoc. Din numeroasele rezultate importante descoperite pot fi menţionate 2 şi anume: faptul că morfina trebuie utilizată cu mare prudenţă la persoanele în stare de şoc sau în iminenţă de şoc şi faptul că ciclopropanul s-a dovedit în mod sigur cu totul lipsit de nocivitate pentru circulaţia periferică. Pentru aceste amănunte, cît şi pentru altele, se poate consulta literatura de specialitate.

Fibrilaţia ventriculară. Instalarea acestei aritmii în timpul anesteziei este prezentată mai pe larg în alt capitol (pag. 62). Deşi cloroformul reprezintă agentul nociv principal, iar clorura de etil noxa următoare ca intensitate, orice anestezic este virtual periculos în acest sens. Fibrilaţia ventriculară poate apărea cel mai uşor în perioada de instituire, cu excepţia utilizării ciclopropanului, şi rezultă, nu numai din acţiunea directă a substanţei anestezice asupra inimii, dar şi din descărcarea de adrenalină împreună cu impulsurile nervoase simpatice. Delirul sau stimulii datoriţi operaţiei în cursul fazei a doua pot fi factori acceleratori. Respiraţia se opreşte aproape instantaneu. Oprirea respiraţiei nu trebuie confundată cu apneea temporară, căci atunci starea inimii rămîne neobservată pentru cîtva timp. Tratamentul constă dintr-o respiraţie artificială imediată cu oxigen administrat intratraheal, masaj manual direct pe inimă şi defibrilare electrică cu ajutorul unui defibrilator corect construit. Pericolul fibrilaţiei ventriculare este redus printr-o medicaţie preanestezică adecvată, printr-o instituire fină şi rapidă, cît şi prin evitarea manevrelor chirurgicale premature şi prin evitarea adrenalinei, indiferent de motiv, în cursul anesteziei incipiente. *Oprirea inimii* fără fibrilaţie ventriculară necesită de asemenea o respiraţie artificială imediată şi masaj cardiac, însă nu necesită un contraşoc electric.

Accidentele respiratorii. *Oprirea respiraţiei.* Oprirea respiraţiei în cursul anesteziei se poate produce dintr-o serie de motive. Seriozitatea apneei depinde de factorii cauzali şi de faza în care se produce. Apneea de origine centrală observată în perioada de instituire sau în cursul anesteziei tardive a fost prezentată în capitolul 3. Oprirea respiratorie centrală se datoreşte uneori unei presiuni intracraniene crescute. La bolnavii care au o presiune crescută a lichidului cefalorahidian sau o tumoare cerebrală trebuie prudenţă în utilizarea substanţelor opiacee sau anestezice, care ar putea creşte mai mult presiunea intracraniană.

Oprirea respiraţiei se poate produce şi din cauza *reţinerii respiraţiei*. Aceasta se observă numai în faza I şi se datoreşte tulburării emotive sau iritaţiei laringiene. *Spasmul faringian* este mai plictisitor, apare la sfîrşitul fazei I şi poate persista cu intermitenţă în cursul fazei a II-a. Încercările de a menţine o cale respiratorie liberă sau de a trece cu forţa oxigenul prin punctul obstruat de obicei nu reuşesc şi trebuie aşteptat pînă ce concentraţia bioxidului de carbon creşte şi pînă ce conţinutul de oxigen al sîngelui scade suficient pentru a stimula respiraţia şi a învinge spasmul. *Spasmul laringian* este rezultatul închiderii reflexe a coardelor vocale, datorită iritării lor directe sau datorită impulsurilor dureroase venite din altă parte. Spasmul laringian datorit stimulării directe dispare atunci cînd se pătrunde în planul al doilea. Spasmul glotic, ca urmare a stimulilor dureroşi, este prezentat la pag. 43.

Dacă muşchii maxilarului inferior sînt suficient de relaxaţi, baza limbii poate obstrua respiraţia, căzînd spre peretele posterior al faringelui. Acest fenomen a fost denumit în mod greşit *înghiţirea limbii*. Se observă rareori în cursul primelor 2 faze ale anesteziei, însă se poate produce după ce bolnavul a revenit în patul său, dacă este culcat cu faţa în sus. Acest pericol poate fi evitat prin utilizarea unei canule faringiene sau prin tracţionarea înainte a mandibulei. O altă formă de obstruare mecanică a respiraţiei se datoreşte *aspiraţiei*. Obiecte străine pot pătrunde în faringe, trahee, bronhii sau, dacă sînt lichide, pot pătrunde în plămîni. Dinţii, bureţii şi instrumentele, sau sîngele, puroiul ori mucusul, constituie agenţii nocivi obişnuiţi. Secreţia de mucus trebuie stăpînită prin doze corespunzătoare de atropină sau scopolamină. Drenarea posturală sau absorbţia prin presiune negativă pot fi utilizate pentru a împiedica aspiraţia de

Scanned with OKEN Scanner

sînge sau puroi. Anestezia endotraheală însoțită de absorbție cu presiune scăzută, reprezintă metoda cea mai bună pentru evitarea aspirației în chirurgia pulmonară pentru abcese sau ectazii bronșice. În mod obișnuit, poate fi evitată aspirarea de substanțe vomitate. Reflexul de vomă se poate produce mai ușor în cursul fazei a doua inferioare a anesteziei decît în orice altă perioadă. Stomacul trebuie să fie golit înainte de instituirea anesteziei, iar dacă există dubiu, este imperios necesar să se introducă un tub în stomac; chiar acest procedeu însă nu poate asigura îndepărtarea fragmentelor mari. Aspirația în plămîni se produce de obicei atunci cînd vărsătura urmează unei perioade lungi de eructație și de reținere a respirației. În ciuda unei supravegheri atente, substanțele vomitate care ocupă faringele pot fi aspirate în trahee. Vărsăturile postanestezice sînt mai puțin periculoase însă trebuie tratate corect. Se poate inhala bioxid de carbon pentru a accelera ieșirea din anestezie și a reduce astfel eventualitatea vărsăturilor. Complicațiile pulmonare datorite substanțelor aspirate sînt de obicei grave și pot fi mortale.

Numeroasele abateri de la normal ale ritmului, profunzimii și caracterului respirației, care se pot întîlni în cursul anesteziei, au fost analizate pe baze fiziologice, de către Burstein (1942, 1949), iar Schmidt (1945) a trecut în revistă numeroase progrese fundamentale în fiziologia respirației, în măsura în care au legătură cu anestezia.

Accidente diverse. *Colapsul masiv pulmonar* ca urmare a anesteziei este provocat de obicei de o respirație superficială și de obstruarea bronhiilor, îndeosebi cu mucus. Atelectazia, se datorește absorbției complete a gazelor de către sîngele care trece prin plămîni, distal față de obstruarea unei bronhii principale și se instalează în decurs de cîteva minute. Ea nu se observă dacă se utilizează o tehnică cu sistem închis, cu tensiune mare de oxigen. Totuși, de îndată ce se oprește anestezicul devin evidente cianoza și dispneea, iar examenul clinic pune în evidență semnele colapsului pulmonar. Atelectazia duce adesea la o pneumonie gravă postoperatorie. Împiedicarea acesteia depinde de: menținerea unei profunzimi suficiente a respirației prin inhalarea bioxidului de carbon atunci cînd este necesar; o hiperpnee intensă provocată de bioxid de carbon la sfîrșitul unei operații în care respirația a fost superficială; evitarea unei anestezii prelungite, a unei supradozări cu substanțe deprimante pentru respirație, a unei poziții nepotrivite pe masa de operație, a unor legături strînse la nivelul abdomenului superior și a distensiei abdominale; utilizarea heliului, în special cu anestezia prin ciclopropan-oxigen; aspirația corectă a mucozităților din faringe; încurajarea bolnavului să tușească și să respire adînc. În tratamentul unei atelectazii complet instalate, oxigenul și bioxidul de carbon trebuie administrate timp de o oră sau mai mult, și trebuie executată îndepărtarea prin bronhoscopie directă a dopului de mucus, dacă nu s-au produs pînă atunci semne precoce de ameliorare.

Convulsiile apar uneori în timpul anesteziei, însă din fericire acest accident este rar. Majoritatea cazurilor de accese convulsive s-au produs sub anestezia cu eter, iar termenul de „convulsii de eter" a luat naștere pentru a descrie acest fenomen. Proporția de mortalitate în caz de convulsii se apropie de 25%. Această frecvență este maximă la copii îndeosebi în prezența unor procese infecțioase sau toxice, și în prezența febrei. Convulsia are un caracter epileptiform și poate interveni în orice stadiu. Anoxemia nu este singura cauză a convulsiilor, deoarece accesul convulsiv se poate produce în prezența unei tensiuni ridicate a oxigenului din sînge. Nici eterul nu este singurul agent nociv. Cercetările experimentale pe animale arată că aceste convulsii pot fi rezultatul unei asocieri a anesteziei cu febra, cu factorii care determină o tensiune crescută a bioxidului de carbon din sînge și cu acidoza metabolică (Cassels și alții, 1940). Pe baza cercetărilor electroencefalografice s-a mai emis și ipoteza că bolnavii care prezintă convulsii în cursul anesteziei au o diateză epileptică înnăscută, însă latentă. Tratamentul trebuie să fie imediat și energic. El constă în principiu din oprirea oricăror manevre operatorii, injectarea intravenoasă a unui barbituric cu acțiune scurtă și administrarea de oxigen. Tulburările de homeostazie (scăderea glucozei sau calciului din sînge, echilibrul acido-bazic anormal, febra ridicată etc.) trebuie detectate și corectate cît mai repede cu putință.

Febra postanestezică este rară și lipsesc dovezile asupra faptului că s-ar putea atribui anesteziei. O temperatură ridicată, atingînd 108° F (42°,2C), se poate instala la mai multe ore după operație; de obicei nu i se găsește nici o cauză, iar bolnavul poate muri, în ciuda tratamentului.

Anoxia cerebrală poate duce la leziuni corticale ireversibile dacă se prelungește dincolo de limitele de toleranță la anoxie ale celulelor nervoase. Celulele piramidale mici ale scoarței cerebrale pot rezista la lipsa de oxigen numai 6 sau 8 minute. Leziunile corticale sînt permanente și duc la numeroase sindroame neurologice și psihiatrice, cuprinzînd parkinsonismul, mișcările atetozice, epilepsia, deficiențele mintale, modificările de comportament, idioția și rigiditatea decerebrată. Protoxidul de azot constituie agentul cel mai nociv, deoarece utilizarea lui necesită adesea o limitare a oxigenului în amestecul anestezic (vezi Courville, 1939, pentru o trecere completă în revistă).

Exploziile în timpul anesteziei. Exploziile constituie unul din cele mai grave accidente care se pot produce în timpul anesteziei. Oxigenul, bioxidul de carbon, protoxidul de azot și cloroformul sînt neinflamabile. Totuși, oxigenul are importanță în explozii, deoarece întreține arderea. Protoxidul de azot întreține arderea tot așa de activ ca oxigenul, atunci cînd se găsește într-o anumită proporție de concentrații cu un anestezic inflamabil. Grăsimile nu trebuie folosite la nivelul supapelor sau robinetelor pentru tuburile de oxigen, deoarece acestea pot lua foc și pot provoca o explozie violentă atunci cînd vin în contact brusc cu oxigenul care se găsește la presiune mare. De asemenea, oxigenul nu trebuie amestecat în același tub cu etilenul. Faptul că bioxidul de carbon reduce capacitatea de aprindere a unui anestezic utilizat clinic constituie un mit. Deși, cloroformul nu este inflamabil, el se oxidează în prezența unei flăcări deschise, dînd fosgen gazos (clorură de carbonil, $COCl_2$), clor și acid clorhidric, care provoacă toate iritarea plămînilor, tuse și dispnee. Din aceasta poate rezulta colapsul. Fosgenul în concentrații de numai 1: 10 000 poate provoca moartea prin edem pulmonar.

Substanțele inflamabile și explozibile utilizate în anestezie sînt eterul, etilenul, ciclopropanul, eterul vinilic și clorura de etil. Din fericire, frecvența exploziilor în cursul anesteziei este mică, iar moartea din această cauză este rară (Woodbridge, 1939). Precauțiile privitoare la utilizarea unei flăcări descoperite sau a unui cauter descoperit sînt prezentate la fiecare substanță anestezică în parte. Scînteile electrice reprezintă cauza majorității accidentelor. Ele sînt mai ales de origine statică. Scînteile statice iau naștere prin frecarea de la deschiderea și închiderea robinetelor, la nivelul sacului de cauciuc pentru respirația confinată, în trecerea gazului uscat prin aparatul de anestezie etc., și reprezintă totdeauna un izvor posibil de pericol. Descărcările de electricitate statică pot fi împiedicate pînă la un punct prin creșterea umidității aerului în sala de operații pînă la 65% sau mai mult. Ionizarea aerului împrăștie de asemenea sarcinile de electricitate statică. O legătură corectă cu pămîntul, a aparatului de anestezie, a bolnavului și a echipei de chirurgi, este de asemenea eficientă, însă adesea dificilă și nepractică, necesitînd podele și încălțăminte bune conducătoare și lan-

Scanned with OKEN Scanner

ţuri de derivaţie fixate la mesele de operaţie şi la aparatele de anestezie. S-a propus şi o tehnică bazată pe cupluri reciproce cu rezistenţă mare (aparatul Horton, bazat pe astfel de cupluri), care oferă o asigurare împotriva exploziilor datorite scînteilor statice în cursul anesteziei. Trebuie prefecrate ţesăturile din bumbac (nu cele din lînă sau mătase), pentru îmbrăcăminte şi rufărie de pat, iar cîmpurile de operaţie şi cearşafurile trebuie clătite după spălare cu soluţie de clorură de calciu 0,5%, în scopul de a scădea potenţialul electrostatic care poate fi produs la nivelul lor prin frecare. Umezirea sacului pentru respiraţia confinată a anesteziculuí, cît şi a învelişului său de protecţie înainte de utilizare reprezintă, de asemenea, o măsură de siguranţă importantă împotriva aprinderii prin scîntei statice în interiorul aparatului. Un amestec anestezic exploziv nu trebuie să curgă prin aparat în timp ce masca este aplicată pe faţa bolnavului, iar anestezistul nu trebuie să îndepărteze masca mai frecvent decît este absolut necesar. Heliul adăugat în concentraţie corectă amestecului anestezic îl face neexplozibil. Există în literatura de specialitate recomandări autorizate pentru prevenirea exploziilor în cursul anesteziilor (vezi Horton, 1941; Comitetul pentru gaze, 1944; Cole, 1945).

Morţile prin anestezie. Încă de la prima comunicare de moarte prin anestezie (vezi Beecher, 1941) în 1848, s-a ridicat în repetate rînduri problema dacă moartea unui bolnav căruia i s-a administrat anestezia s-a datorit anesteziculuí sau altor cauze. Aici se urmăreşte numai sublinierea faptului că anestezicul nu reprezintă totdeauna cauza morţii. Într-adevăr, cauza poate fi extrem de greu de stabilit. Există mai multe exemple istorice foarte celebre care ilustrează faptul că moartea poate fi datorită altor cauze decît anesteziei. Moartea s-a produs chiar la un bolnav care respira aer printr-o mască de tifon cu convingerea că respiră cloroform. Din fericire, tendinţa iniţială de a atribui moartea sub anestezie unor cauze neprecizate, cum ar fi „şocul anestezic" şi *status timicolimfaticus*, a dispărut aproape complet. Ameliorările aduse tehnicii anesteziei, experienţa corespunzătoare a anesteziştilor şi pregătirea îngrijită a bolnavului au dus la scăderea pronunţată a mortalităţii. De asemenea, necropsiile mai frecvente şi mai îngrijite au ajutat la descoperirea diferitelor cauze ale morţii în cursul anesteziei. Analizarea multor mii de morţi în sala de operaţie arată că anesteziculuí (general şi local) reprezintă cauza morţii sau un factor ajutător important în mai puţin de 0,1% dintre cazuri (vezi Waters şi Gillespie, 1944; Trent şi Gaster, 1944; Beecher şi Todd, 1954). Există diferite comisii de stat şi naţionale pentru studiul anesteziei, cu scopul de a analiza şi comunica morbiditatea şi mortalitatea prin anestezie şi de a ameliora astfel normele utilizate în practică.

PROPRIETĂŢILE ANESTEZICELOR PERFECTE

Seevers şi Waters (1938) au rezumat bine calităţile de dorit ale unui anestezic perfect, arătînd că trebuie satisfăcute cererile a 4 persoane, după cum urmează: *bolnavul* doreşte nu numai o instituire rapidă şi agreabilă, cu un anestezic neiritant şi lipsit de miros neplăcut, dar şi o perioadă de revenire lipsită de tulburări; *chirurgul* cere o substanţă care să producă relaxare musculară completă şi care să nu accentueze hemoragia capilară; *anestezistul* cere ca o substanţă anestezică să aibă o limită largă de siguranţă, să fie excretată repede şi nemodificată din corp, să producă un minim de alterări funcţionale şi organice în timpul utilizării sale şi după aceea să fie suficient de puternică pentru a se putea utiliza un procent ridicat de oxigen în orice moment, în cuprinsul amestecului inhalat, şi să difuzeze suficient de repede pentru a permite o dozare de fiecare moment a profunzimii anesteziei; *fabricantul* se interesează de anestezicele care pot fi produse uşor şi ieftin, care pot fi purificate fără dificultate şi depozitate fără a suferi modificări chimice. Lipsa caracterului exploziv este o calitate dorită de toţi aceşti participanţi.

Nici un agent anestezic cunoscut nu îndeplineşte toate aceste atribute enumerate. Majoritatea experţilor sînt înclinaţi să considere că anesteziculuí ideal trebuie să fie un gaz. Cel puţin substanţele de tipul tribrometanolului şi barbituricelor, care depind de eliminarea renală sau de distrugerea lor în organism pentru o anumită viteză şi mobilitate a acţiunii lor nu sînt suficient de sigure pentru a fi utilizabile pe scară largă ca anestezice generale. Dacă ar fi mai puternic, protoxidul de azot ar putea fi calificat drept anestezic perfect.

În capitolele următoare se tratează măsura în care acest gaz sau alte anestezice generale corespund cerinţelor de substanţă ideală.

BIBLIOGRAFIE

Beecher, H. K. The first anesthesia death with some remarks suggested by it on the fields of the laboratory and the clinic in the appraisal of new anesthetic agents. *Anesthesiology*, 1941, **2**, 443—449.

Beecher, H. K., D. P. Todd. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery. Based on a study of 599, 548 anesthesias in ten institutions. *Ann. Surg.*, 1954, **140**, 2—34.

Burstein, C. L. Respiratory derangement during anesthesia. *New York State J. Med.*, 1942, **42**, 1638—1643.

Cassels, W. H., Becker, T. J., M. H. Seevers. Convulsions during anesthesia. An experimental analysis of the role of hyperthermia and respiratory acidosis. *Anesthesiology*, 1940, **1**, 56—68.

Cohen, E. N., H. K. Beecher. Narcotics in preanesthetic medication. A controlled study. *J. Am. M. A.*, 1951, **147**, 1664—1668.

Cole, F. Explosions in anesthesia. A review of the literature. *Surgery*, 1945, **18**, 7—26.

Committee on Gases, National Fire Protection Association. Recommended safe practice for the use of combustible anesthetics in hospital operating rooms. *Quart. Nat. Fire Protection A.*, 1944, **37**, 74—88.

Haggard, H. W. Absorption, distribution, and elimination of ethyl ether. *J. Biol. Chem.*, 1924, **59**, 737—751, 753—770, 771—781, 783—793, 795—802.

Horton, J. W. Present status of the problem of preventing anesthetic explosions. *Anesthesiology*, 1941, **2**, 121—137.

Kety, S. S. The physiological and physical factors governing the uptake of anesthetic gases by the body. *Anesthesiology*, 1950, **11**, 517—526.

Scanned with OKEN Scanner

Rovenstine, E. A., R. C. Batterman. The utility of demerol as a substitute for the opiates in preanesthetic medication. *Anesthesiology*, 1943, **4**, 126—134.
Schmidt, C. F. Recent developments in respiratory physiology related to anesthesia. *Anesthesiology*, 1945, **6**, 113—123.
Trent, J. C., Ellen Gaster. Anesthetic deaths in 54128 consecutive cases. *Ann. Surg.*, 1944, **119**, 954—958.
Wangeman, C. P., M. H. Hawk. The effects of morphine, atropine and scopolamine on human subjects. *Anesthesiology*, 1942, **3**, 24—36.
Waters, R. M. A study of morphine, scopolamine and atropine and their relation to preoperative medication and pain relief. *Texas State J. Med.*, 1938, **34**, 304—305.
Waters, R. M., N. A. Gillespie. Deaths in the operating room. *Anesthesiology*, 1944, **5**, 113—128.
Watrous, W. G., Davis, F. E., B. M. Anderson. Manually assisted and controlled respiration: its use during inhalation anesthesia for the maintenance of a near-normal physiologic state. A review. *Anesthesiology*, 1950, **11**, 538—561, 661—685; 1951, **12**, 33—39.
Woodbridge, P. D. Incidence of anesthetic explosions. *J. Am. M. A.*, 1939, **113**, 2308—2310.

Monografii și referate generale

Beecher, H. K. The physiology of anesthesia. Oxford University Press, New York, 1938.
Burstein, C. L. Fundamental considerations in anesthesia. The Macmillan Co., New York, 1949.
Courville, C. B. Untoward effects of nitrous oxide anesthesia with particular reference to residual neurologic and psychiatric manifestations. Pacific Press Publication Association, Mountain View, Cal., 1939.
Fundamentals of anesthesia, A publication of the Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association. W. B. Saunders Co., Philadelphia, third edition, 1954.
Gillespie, N. A. Endotracheal Anesthesia. University of Wisconsin Press, Madison, 1948.
Guedel A. E. Inhalation anesthesia; a fundamental guide. The Macmillan Co., New York, second edition, 1951.
Lundy, J. S. Clinical anesthesia. A manual of clinical anesthesiology. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1942.
Seevers, M. H., R. M. Waters. Pharmacology of anesthetic gases. *Physiol. Rev.*, 1938, **18**, 447—479.
Symposium on Preoperative and Postoperative Treatment. Various authors. **Arch. Surg.**, 1940, **40**, 1039—1210.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

ANESTEZICELE GENERALE

I. ETERUL ŞI CLOROFORMUL, ETERUL VINILIC, CLORURA DE ETIL ŞI TRICLORETILENUL

Anestezicele generale prezentate în paginile următoare sînt lichidele volatile: *eterul*, *cloroformul*, *eterul vinilic*, *clorura de etil* şi *tricloretilenul*; gazele: *protoxidul de azot*, *etilenul* şi *ciclopropanul* şi anestezicul de bază, *tribrometanolul*. Anestezia intravenoasă cu substanţe barbiturice este prezentată în capitolul 9.

Avantajele şi utilizările anesteziei generale. Anestezia generală este de importanţă esenţială atunci cînd se urmăreşte o stare de inconştienţă completă şi cînd mişcările bolnavului pot pune în pericol succesul operaţiei. Ea are asupra anesteziei rahidiene sau regionale, avantajul de a exclude anxietatea şi teama. Anestezia generală este adesea necesară în operaţiile abdominale cu caracter explorator, atunci cînd nu se poate prevedea complet natura intervenţiilor chirurgicale ulterioare. De asemenea este utilă în chirurgia toracică, unde nu este sigură anestezia rahidiană. În sfîrşit, poate fi întrebuinţată ca măsură terapeutică în stările de excitabilitate extremă a sistemului nervos central cum ar fi în convulsiile stricninice, în tetanos etc. Anestezia intravenoasă cu substanţe barbiturice a înlocuit în mare măsură anestezia prin inhalaţie, în tratamentul stărilor convulsive.

ETERUL ŞI CLOROFORMUL

Eterul continuă să fie anestezicul general întrebuinţat cel mai mult. El reprezintă standardul faţă de care se măsoară toate anestezicele noi şi de aceea va fi prezentat în amănunt. Cloroformul a fost părăsit în mare măsură datorită toxicităţii sale relativ mai mari. Totuşi prezintă interes istoric şi în anumite părţi ale lumii, mai ales la tropice, este utilizat încă pe scară largă. Din cauza acestor fapte şi deoarece cloroformul se deosebeşte net de eter în multe privinţe, oferind o serie de învăţăminte importante asupra anesteziei generale, cloroformul şi eterul vor fi prezentate laolaltă.

Chimie şi preparate. Formulele chimice şi proprietăţile eterului şi cloroformului sînt bine cunoscute şi nu necesită o prezentare aici. Totuşi, se poate afirma că numeroase cercetări asupra corelaţiei dintre structura chimică şi acţiunea farmacologică arată că radicalii de hidrocarburi scurte, cum ar fi metilul, etilul şi propilul, reprezintă componente caracteristice ale substanţelor capabile să producă tipul de inhibiţie selectivă a sistemului nervos central, care permite o anestezie sigură şi eficientă. Atunci cînd grupările alchil sînt fixate prin legături de eter, puterea anestezică este mărită. Aceste fapte sînt exemplificate în eterul etilic care împlineşte ambele condiţii de structură. Înlocuirea hidrogenului alchilic prin clor sau brom măreşte puterea inhibitoare asupra sistemului nervos central, însă poate creşte toxicitatea pentru anumite organe îndeosebi pentru inimă şi ficat. Cloroformul reprezintă un exemplu de acest fel. Cei care se interesează de problema vastă şi importantă a relaţiei dintre structura chimică a anestezicelor şi acţiunile lor clinice utile se pot referi la literatura de specialitate.

Eterul (eterul etilic, eterul dietilic), F. S. U., conţine de la 96 pînă la 98% $(C_2H_5)_2O$, restul fiind constituit din alcool şi apă. Volatilitatea eterului face ca utilizarea sa în bune condiţiuni să fie dificilă în regiunea tropicelor. Întrucît impurităţile din eter, cum ar fi acetaldehida şi peroxizii, care se formează în cazul expunerii la aer, sînt foarte toxice, Farmacopeea specifică faptul că eterul utilizat pentru

anestezie trebuie să fie conservat numai în recipiente etanșe de maximum 3 kg capacitate, pentru a reduce posibilitatea de formare a produșilor toxici de descompunere. Eterul după F. S. U. nu se utilizează în scopuri anestezice dacă a fost scos din recipientul original de peste 24 de ore. Eterul care urmează să fie întrebuințat pentru anestezie poate fi totuși transportat în rezervoare mari pentru a fi reambalat în recipiente mai mici, cu condiția ca substanța să corespundă probelor impuse de F. S. U., în momentul schimbării ambalajului. De asemenea, s-a arătat că eterul furnizat în recipiente mari de metal, astupate cu plută, nu se alterează pe o perioadă de mai multe săptămîni, chiar atunci cînd se deschid în repetate rînduri aceste rezervoare pentru transferarea conținutului în vase mai mici de cupru lăcuit, fiind însă bine astupate în intervalul următor. Acest eter este potrivit pentru anestezie și are un preț de cost redus (Gold, 1942).

Cloroformul, F.S.U., conține între 99 și 99,5% $CHCl_3$, restul fiind format din etanol. Trebuie atenție la evitarea evaporării cloroformului, în prezența unei flăcări descoperite, din cauza producerii de gaze nocive, mai ales de fosgen. Cloroformul trebuie conservat în recipiente etanșe, impermeabile la lumină.

Anestezice mai noi pe bază de hidrocarburi. Un mare număr de noi hidrocarburi au fost cercetate în privința proprietăților chimice și farmacologice, cît și în privința valabilității lor ca anestezice în clinică. Numeroasele cercetări ale lui Krantz și colaboratorii și articolele asupra eterurilor alchilice merită să fie menționate și consultate. Obiectivele urmărite sînt: o putere de acțiune mai mare, o limită de siguranță superioară, o iritație mai mică, o instituire și o ieșire rapidă din anestezie, cît și îndeplinirea altor condiții de anestezice perfecte, așa cum s-a menționat în alt loc (pag. 57). Nici una dintre substanțele cercetate nu se utilizează în general pînă în prezent, însă cîmpul de cercetare pare să fie promițător (vezi Krantz și alții, 1946, 1952.)

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Sistemul nervos central. Acțiunile fundamentale ale anesteziccelor generale volatile asupra sistemului nervos sînt prezentate la capitolul 3, în care se descriu semnele clinice ale fiecărei faze de anestezie. Anumite caractere pot fi totuși subliniate. Cloroformul este cel mai puternic dintre toate anestezicele prin inhalație, fiind de peste 3 ori mai inhibitor decît eterul, la 1 mg concentrație în sînge. Atît eterul, cît și cloroformul, au o putere care corespunde cu 100%, întrucît bolnavul poate fi trecut prin toate fazele de anestezie chirurgicală pînă la oprirea respirației, pornind de la orice nivel de excitabilitate reflexă și fără intervenția anoxiei sau utilizarea unei medicații preanestezice (fig. 2).

Nici unul dintre celelalte anestezice prin inhalație nu produc exact același grad de relaxare musculară, unele fiind mult inferioare în această privință. Pentru a obține o relaxare musculară suficientă se utilizează adesea cantități mici de eter pentru a completa protoxidul de azot, etilenul sau ciclopropanul.

S-au făcut numeroase *cercetări electrofiziologice* asupra efectului eterului și al celorlalte inhibitoare ale sistemului nervos central. Numai cîteva dintre observații necesită o prezentare aici; se recomandă cititorului, care se interesează, excelentele referate generale ale lui Toman și Davis (1949), Wikler (1950) și Toman (1952), pentru analiza conținută în ele asupra literaturii voluminoase din acest domeniu important. În timpul anesteziei chirurgicale, amplitudinea și frecvența undelor cerebrale sînt reduse de eter, însă imaginea electroencefalografică nu este unică pentru această substanță. Sub anestezia ușoară cu eter la animale, stimularea senzorială (tactilă, auditivă sau vizuală) poate produce o creștere generalizată a activității corticale. Aceste descărcări aferente către scoarța cerebrală se mai produc și după ce s-a suprimat activitatea spontană corticală, însă în anestezia profundă cu eter și cloroform, ele nu mai ajung la scoarța cerebrală. Baza neurologică a stării de anestezie produsă de eter (și de pentobarbital), așa cum a fost cercetată la maimuțe de către French și colaboratorii (1953), ar părea să se compună din mai mulți factori, care cuprind: reducerea sau blocarea impulsurilor conduse în sens centripet spre scoarță, prin sistemul plurisinaptic medial al trunchiului cerebral; inhibiția fenomenelor corticale locale stimulate de salvele aferente venite pe căile laterale neblocate, cu puține sinapse, ale trunchiului cerebral și eliminarea influențelor normale ale sistemului activator central superior din trunchiul cerebral asupra cortexului și diencefalului.

La nivelul măduvei spinării anestezia cu eter inhibează, atît arcul reflexelor bineuronale (de întindere), cît și arcurile reflexe plurineuronale (nociceptive). În timp ce acțiunea fundamentală a eterului asupra neuronilor este o depolarizare, este discutabil dacă se poate atinge vreodată o profunzime a anesteziei suficientă pentru a produce întreruperea conducerii prin depolarizare în tot sistemul nervos. Este mai probabil că un grad moderat de depolarizare este critic pentru transmiterea sinaptică în scoarța cerebrală și se produce la niveluri mai ușoare de anestezie. Este sigur că prelungirea timpului de revenire nu constituie factorul important în anestezia cu eter, așa cum este în inhibiția prin substanțe barbiturice.

Blocajul neuro-muscular prin concentrațiile anestezice de eter, a fost descris încă din 1914 de către Auer și Meltzer, însă numai în ultimii ani s-a supus unei cercetări riguroase acțiunea periferică a anestezicelor generale. Anestezia cu eter reduce reacția mușchiului striat la stimularea nervoasă și la injecția intraarterială de acetilcolină, iar efectul său curariform este învins de neostigmină (Gross și Cullen, 1943). Această acțiune a eterului se produce înaintea dispariției conducerii prin axon sau înaintea reducerii reacției mecanice și electrice a mușchiului la stimularea directă și de aceea se presupune că se exercită la nivelul plăcii motorii terminale. Eterul intensifică efectul curarei însă nu și pe acela al decametoniului, asupra plăcii motorii terminale. Deși aceste fapte sugerează că eterul acționează într-un mod asemănător cu acela al curarei, există unele dovezi că cele 2 tipuri de blocaj nu sînt identice (vezi Naess, 1950; Secher, 1951). Efectul curariform al eterului este deosebit de evident atunci cînd se utilizează concomitent curara, iar doza

Scanned with OKEN Scanner

de curară trebuie redusă în mod corespunzător. Se poate arăta experimental că alte substanţe anestezice intensifică blocajul neuro-muscular provocat de curară, însă numai în cazul anesteziei cu eter are importanţă clinică această intensificare.

Respiraţia. *Acţiunile locale.* Deşi cloroformul este mai iritant decît eterul pentru piele şi pentru mucoase, eterul este mai iritant pentru căile respiratorii, din cauză că este necesară o concentraţie de multe ori mai mare decît aceea a cloroformului în aerul inspirat, pentru anestezie. Astfel, eterul produce o stimulare mai intensă a secreţiilor bronşice şi poate fi contraindicat la bolnavii cu afecţiuni pulmonare. Atît cloroformul, cît şi eterul, stimulează pronunţat secreţia de salivă în timpul fazei de instituire şi de revenire, însă salivaţia este inhibată în fazele mai profunde ale anesteziei chirurgicale.

Acţiunile generale. Caracterul respiraţiei în fiecare fază a anesteziei cu eter, cît şi tipurile de oprire a respiraţiei care se pot produce sînt prezentate la capitolul 3. Este bine de subliniat din nou faptul că decesele cele mai acute prin anestezie se produc în cursul fazei a II-a şi că se datoresc, în parte, respiraţiei neregulate în urma modificărilor rapide de concentraţie a anesteziculuí în organism.

Eterul şi anumite alte substanţe anestezice volatile stimulează pe cale reflexă centrul respirator bulbar, în ciuda inhibiţiei concomitente a altor niveluri ale sistemului nervos central, cît şi a reflexelor respiratorii, datorită chemoceptorilor carotidieni. Astfel, există o creştere a volumului respirator pe minut în timpul planului 1 şi 2 din faza a III-a (fig. 1). Sub porţiunea inferioară a planului 2, atît eterul, cît şi cloroformul, inhibează respiraţia şi cresc pragul de excitabilitate a centrului respirator faţă de bioxidul de carbon şi faţă de impulsurile aferente. Respiraţia Cheyne-Stokes se observă uneori cînd se utilizează cloroformul, însă este rară în cazul eterului. În faza paralitică, respiraţia se opreşte înainte ca inima să înceteze să bată, atît cu cloroform, cît şi cu eter. Totuşi, sistemul cardio-vascular devine insuficient în timpul anesteziei cu cloroform, înainte ca respiraţia să se oprească efectiv.

Inima şi circulaţia. *Eterul.* Ritmul cardiac este accelerat în timpul fazei de instituire cu eter, datorită mai ales eliberării de adrenalină. Presiunea arterială rămîne aproape normală în timpul anesteziei chirurgicale cu eter, după o creştere preliminară în timpul perioadei de instituire, chiar dacă anestezia este prelungită. Totuşi, la nivelul planului 3, 15 minute de anestezie cu eter pot provoca o prăbuşire a presiunii arteriale la fel de mare ca aceea produsă de 2 ore în planul 2, datorită scăderii tonusului musculaturii netede şi striate şi pierderii consecutive a suportului ce-l reprezintă pentru circulaţie. În măsura în care marea majoritate a operaţiilor chirurgicale nu necesită planul 3 de anestezie, eterul este relativ lipsit de nocivitate pentru circulaţie, atunci cînd se administrează cu pricepere.

El provoacă o oarecare vasodilataţie periferică, mai ales printr-o acţiune directă, dar în parte şi printr-o inhibiţie moderată vasomotorie centrală.

Debitul de sînge prin arterele periferice este net crescut în timpul anesteziei uşoare cu eter. Pielea, îndeosebi aceea a feţei, este congestionată, iar vasele cerebrale şi cele meningiene, ale căror reacţii se desfăşoară adesea paralel cu acelea ale feţei, sînt de asemenea dilatate. Ca urmare creşte presiunea lichidului cefalorahidian. În faza paralitică, centrul vasomotor este serios inhibat, iar presiunea arterială scade, datorită vasodilataţiei periferice. Inima rămîne relativ neinfluenţată chiar în timpul cînd se opreşte respiraţia. Circulaţia este totuşi insuficientă, din cauză că sîngele este acumulat în depozitele vasculare periferice. Starea mulţumitoare a inimii în faza de insuficienţă respiratorie permite reanimarea bolnavului dacă se efectuează o restabilire promptă a schimburilor pulmonare cu ajutorul respiraţiei artificiale, de preferinţă cu oxigen.

Cu concentraţii mai mari decît cele care se pot obţine în timpul anesteziei, eterul poate inhiba în mod direct inima. Spre exemplu, concentraţia letală de eter în sînge este de aproximativ 160 mg %. Dacă se efectuează respiraţia artificială, concentraţia de eter poate fi crescută dincolo de acest nivel, iar Robbins (1945) a constatat în aceste condiţii că 200 mg% nu afectează aspectul electrocardiografic la cîini, deşi presiunea arterială era mult scăzută. Neregularităţile inimii nu se instalau de obicei înainte ca eterul să se apropie de o concentraţie de 240 mg%. Inima, izolată, perfuzată şi oxigenată, este capabilă să reziste la concentraţia de eter de aproximativ 450 mg%, adică aproape de 3 ori mai mare decît aceea necesară pentru a provoca insuficienţa respiratorie. În această privinţă, eterul se deosebeşte net de cloroform. O concentraţie de cloroform în sînge de 10 mg%, dacă se prelungeşte, devine evident nocivă pentru inimă, iar 15 mg% pot provoca oprirea inimii în anumite condiţii de experienţă. Aceste concentraţii nocive se ating în anestezia clinică. Faptele arată că cloroformul este de 25 de ori pînă la 30 de ori mai toxic pentru inimă decît eterul. În ciuda acestei superiorităţi evidente a eterului se poate arăta prin tehnici potrivite pe preparate experimentale adecvate faptul că eterul poate provoca o inhibare directă a inimii în timpul anesteziei. Spre exemplu, pe preparae de inimă-plămîn la cîine, o concentraţie de eter corespunzătoare cu planul 2 al anesteziei provoacă dilatarea inimii şi o creştere a presiunilor în atriul drept şi în artera pulmonară. În

Scanned with OKEN Scanner

mod asemănător, debitul cardiac crescut provocat de anestezia cu eter la cîinii normali este înlocuit de o scădere pronunțată, dacă se iau măsuri (suprarenalectomie, blocaj chimic) pentru a împiedica descărcarea simpatosuprarenală reflexă, provocată de eter; faptul că se produce inhibarea directă a inimii este indicat de creșterea presiunii medii a atriului drept și a celui stîng, cît și de scăderea lucrului mecanic ventricular pe bătaie (vezi Fisher și alții, 1951; Brewster și alții, 1953).

În ciuda lipsei de dovezi clinice asupra tulburării funcției cardiace, în timpul anesteziei cu eter se pot nota modificări electrocardiografice. Sediul generator al automatismului este adesea deplasat în sens descendent și se pot produce extrasistole atriale. Eterul tinde să producă o inhibiție vagală reflexă a inimii, probabil prin intermediul reflexelor cardio-pulmonare; efectele vagale consecutive asupra ritmului cardiac pot fi blocate de atropină. Nu se produc tipurile de aritmii periculoase, care se observă cu cloroformul și cu ciclopropanul. Eterul se mai deosebește de ciclopropan și cloroform prin aceea că nu „sensibilizează" țesutul conductor al ventriculului față de adrenalină și față de alte amine simpaticomimetice. Aritmiile provocate de eter apar mai ușor în cursul perioadei precoce de anestezie, în timp ce aritmiile datorite ciclopropanului apar mai ușor în timpul planurilor sale profunde (vezi tabelul 3).

Datorită acțiunilor sale cardio-vasculare relativ benigne, eterul este preferat adesea ca anestezic prin inhalație în marile operații chirurgicale. Totuși există fapte, atît experimentale, cît și clinice, care arată că eterul nu oferă bolnavului în stare de șoc sau cu hemoragie o limită largă de siguranță (vezi Bennett și alții, 1944; Hershey și Zweifach, 1950; Hershey și alții, 1945, 1953). Utilizînd atît datele oferite de cazurile clinice, cît și elementele de circulație periferică obținute prin examinarea microscopică a vaselor periferice la cîinii supuși unei hemoragii dozate, Hershey și colaboratorii au arătat că eterul predispune la o alterare precoce și vastă a mecanismelor compensatoare din circulația periferică, scade rezistența la hemoragie și reduce reacția la transfuzie.

Ciclopropanul nu a produs aceste efecte, iar tiopentalul a dat rezultate intermediare între cele ale eterului și ciclopropanului. Bennett și colaboratorii, utilizînd metode întrucîtva diferite, au obținut în esență rezultate asemănătoare, care arată superioritatea ciclopropanului asupra eterului și asupra hexobarbitalului sodic în condițiile stării de șoc.

Cloroformul. Efectele cloroformului asupra inimii și circulației diferă mult de acelea ale eterului. O dată cu instalarea anesteziei chirurgicale, produsă de cloroform, presiunea arterială scade treptat și continuu. La sfîrșitul primei ore, presiunea poate atinge un nivel atît de scăzut, încît anestezia nu se mai poate continua în siguranță. Debitul cardiac este constant redus de anestezia cu cloroform, în timp ce cu eter crește în mod evident. Trei factori participă la acțiunea cardio-vasculară a cloroformului. El inhibează centrii vasomotori și ca rezultat se dilată vasele periferice, îndeosebi acelea ale teritoriilor splanhnice. Cloroformul mai inhibează în mod direct musculatura vaselor sanguine. În sfîrșit, el este un inhibitor direct al miocardului, care este în plus lezat prin anoxia provocată de respirația insuficientă și de hipotensiunea progresivă.

De aceea, o dată cu apropierea fazei paralitice a anestezici, presiunea arterială devine foarte joasă. Deși efectul paraliziei vasomotorii și al insuficienței cardiace domină tabloul circulator pînă la moarte, inima continuă să bată și după ce s-a oprit respirația. Totuși, bătăile inimii sînt foarte slabe și în ciuda faptului că respirația se oprește în realitate prima, din punct de vedere funcțional, circulația devine insuficientă înainte ca respirația să înceteze.

Fibrilația ventriculară datorită cloroformului. Se poate produce o oprire bruscă a inimii în timpul perioadei de instituire a anesteziei cu cloroform, mai ales atunci cînd administrarea este vicioasă sau cînd se încep manevrele chirurgicale, înainte ca anestezia să devină suficient de profundă. Timp de mulți ani s-a considerat că oprirea inimii era de origine vagală, însă, se știe în prezent că poate fi cauzată de fibrilația ventriculară. Levy (1913, 1914) a efectuat pe animale experiențe fundamentale în acest domeniu, arătînd că cloroformul „sensibilizează" inima în așa fel încît devine mai sensibilă la factorii care precipită aritmiile ventriculare. El a constatat că se poate provoca o fibrilație ventriculară mortală la animale sub anestezie ușoară cu cloroform, prin injectarea de adrenalină, iar secționarea vagului și atropinizarea nu mai constituie măsuri preventive. Levy a mai pus în evidență faptul că anestezia profundă oferă o protecție împotriva aritmiilor datorite cloroformului și că eterul nu provoacă fibrilația ventriculară.

Moartea subită în timpul perioadei de instituire a anesteziei cu cloroform reprezintă tipul cel mai frecvent de accident cardiac observat atunci cînd se utilizează această substanță. Diagnosticul clinic poate fi făcut de un anestezist prevenit în momentul în care se produce aritmia. Mai mulți factori se pot asocia pentru a produce fibrilația mortală. Iritarea căilor respiratorii poate iniția reflexe cardiace transmise de la trunchiul cerebral prin măduva spinării și prin ganglionul stelat la inimă, prin intermediul nervilor simpatici cardiaci, spre a produce tahicardie ventriculară și extrasistole. Descărcarea de adrenalină din medulosuprarenală, datorită stimulilor de teamă și de durere, poate acționa asupra unui miocard sensibilizat de cloroform în sensul precipitării aritmiei. Cloroformul scade pragul față de efectele nocive ale adrenalinei și ale impulsurilor nervoase simpatice: stimularea ganglionilor stelați la animalele sub anestezie ușoară cu cloroform provoacă, spre exemplu, fibrilația ventriculară. Majoritatea dovezilor arată că cloroformul nu crește excitabilitatea, ritmicitatea, sau viteza de conducere a inimii, însă inhibează efectiv miocardul; se poate ca un bloc local temporar de conducere să fie baza aritmiilor spontane sau provocate de adrenalină sub anestezia cu cloroform. Substanțele de blocaj adrenergic împiedică apariția aritmiilor grave provocate de asocierea cloroformului și a adrenalinei.

O tensiune crescută a bioxidului de carbon în sînge mărește de asemenea posibilitatea fibrilației ventriculare, provocată de cloroform; datorită respirației neregulate și perioadelor de apnee din timpul unei instituiri brutale se pot produce concomitent concentrații mari, atît de bioxid de carbon, cît și de cloroform. Chiar atunci cînd observarea clinică a bolnavului sub anestezia cu cloroform nu evidențiază nici un fel de anomalii ale funcției cardiace, se pot observa semne elec-

Scanned with OKEN Scanner

trocardiografice de tulburări ventriculare. Aproximativ 50% din toate persoanele anesteziate cu cloroform prezintă tipul periculos de tahicardie ventriculară cu focare multiple (fig. 4), care precedă fibrilaţia ventriculară. Tulburarea este trecătoare, dispare pe măsură ce devine mai profundă anestezia, dar nu se poate pune în evidenţă pe cale clinică (Hill, 1932). Literatura vastă despre efectele substanţelor anestezice şi ale aminelor simpaticomimetice asupra proprietăţilor miocardului a fost revăzută critic de către Dawes (1952).

Orth şi colaboratorii (1951) au trecut în revistă acţiunile cloroformului asupra sistemului cardio-vascular la animale şi om.

Tractul gastro-intestinal. *Greţurile şi vărsăturile* apar îndeosebi în timpul perioadei de revenire din anestezie, însă se pot produce şi în timpul perioadei de instituire. Mecanismul este mai curînd central decît local, însă poate fi datorit în parte iritaţiei stomacului, din cauza vaporilor de eter sau de cloroform înghiţiţi. Vărsăturile postoperatorii pot deveni nocive şi se poate încerca evitarea lor printr-o alegere atentă a anesteziculuí. Cu eterul, frecvenţa greţurilor şi vărsăturilor se apropie de 57% aşa cum a comunicat Waters (1936), pe baza unui studiu asupra 10 600 de administrări de anestezic. În aceeaşi serie, frecvenţa greţurilor şi vărsăturilor cu alte substanţe a fost următoarea: ciclopropanul 39%, etilenul 33%, protoxidul de azot 23%. Nu s-a dovedit pînă în prezent că substanţele antiemetizante reduc frecvenţa sau gravitatea greţurilor şi vărsăturilor postanestezice.

Activitatea tractului gastro-intestinal este inhibată considerabil în timpul anesteziei chirurgicale cu eter şi cloroform şi de-a lungul unor perioade variabile de timp după aceea. Aceasta se poate datori acţiunii periferice a substanţei anestezice asupra musculaturii netede şi asupra celulelor glandulare secretoare, cît şi asupra inervaţiei vegetative intrinsece. Tonicitatea gastrică, motilitatea şi secreţia sînt inhibate, iar timpul de evacuare este prelungit; tonicitatea şi contracţiile intestinului subţire şi ale colonului sînt de asemenea inhibate. Scăderea activităţii motorii a tractului gastro-intestinal este mai curînd direct proporţională cu profunzimea decît cu durata anesteziei. Pe cale experimentală se observă acelaşi efect asupra stomacului, chiar după vagotomie, splanhnicectomie sau după ambele, sugerînd un sediu de acţiune periferic al acestor anestezice. Cloroformul este mai inhibitor decît eterul pentru tractul gastro-intestinal. Aproape în toate cazurile se produce un anumit grad de dilataţie postanestezică a stomacului. Uneori anestezia generală poate fi urmată de o dilataţie pronunţată a stomacului. Aceasta constituie o complicaţie gravă, care necesită un diagnostic precoce şi tratament urgent. Atonia gastro-intestinală, care urmează operaţiilor pe abdomen, este numai în parte urmarea acţiunii anesteziculuí. Ea se produce într-o măsură cel puţin egală, ca urmare a manipulării viscerelor. Medicaţia preanestezică pe bază de morfină tinde să neutralizeze inhibarea musculaturii gastro-intestinale, pe care o provoacă anestezia, însă atropina tinde să anuleze această acţiune a morfinei.

Frecvenţa şi gravitatea ileusului intestinal postoperator diferă în raport cu tipul şi durata anesteziei, cît şi cu natura operaţiei. În seriile de cazuri la care s-a administrat anestezia şi care au fost menţionate (Waters, 1936), eterul a provocat o distensie postoperatorie în 16,5% din 2 400 de anestezii. Frecvenţa pentru alte substanţe anestezice a fost următoarea: ciclopropanul 13,5% din 5 900 de cazuri; etilenul 7% din 1 000 de cazuri; protoxidul de azot 3% din 1 300 de cazuri. Totuşi frecvenţa mică a distensiei gastro-intestinale postoperatorii în cazul protoxidului de azot şi al etilenului se datoreşte în parte faptului că gazele anestezice mai slabe nu sînt utilizate atît de frecvent pentru chirurgia mare abdominală. În mod obişnuit, intestinul subţire îşi reia motilitatea sa normală în interval de 48 de ore după anestezie. Pe de altă parte, colonul îşi revine în interval de cîteva ore şi devine chiar spastic. Aceasta duce la o acumulare de gaze şi lichide în intestinul subţire. Diferite substanţe, cuprinzînd extractul de hipofiză posterioară, fizostigmina, neostigmina, metacolina şi carbacolul, împreună cu clismele şi introducerea sondei rectale, se folosesc pentru a stimula peristaltismul şi pentru a înlătura durerea datorită distensiei prin gaze.

Tractul urinar. La om, anestezia cu eter şi cloroform reduce debitul urinar. Mecanismul oliguriei provocate de anestezicele generale a fost cercetat în amănunţime cu tehnicile moderne de explorare funcţională renală, atît la om, cît şi la animalele de experienţă. Deşi rezultatele nu sînt în concordanţă perfectă, caracterele generale sînt următoarele: eterul (cît şi ciclopropanul şi tiopentalul) provoacă o vasoconstricţie renală, o scădere a filtrării glomerulare şi a fluxului efectiv de plasmă renală, o creştere a fracţiei de filtrare şi o intensificare a resorbţiei de apă prin tubii renali. Scăderea filtrării glomerulare se datoreşte vasoconstricţiei renale şi nu hipotensiunii sau anhidremiei. Arteriolele glomerulare eferente sînt mai afectate decît arteriolele aferente. Este probabil că vasoconstricţia renală are o origine neurogenă. Resorbţia tubulară crescută de apă este, după toate probabilităţile, rezultatul secreţiei crescute a hormonului hipofizar posterior; anestezicele generale (eterul, ciclopropanul, tiopentalul) se aseamănă astfel cu morfina, meperidina, nicotina şi acetilcolina în ce priveşte activarea mecanismelor supraopticohipofizare care participă la secreţia hormonală antidiuretică. Funcţia renală revine la normal curînd după terminarea anesteziei (vezi Craig şi alţii, 1945; Burnett şi alţii, 1949; Habif şi alţii, 1951; Papper, 1953 şi alţii).

Atît eterul, cît şi cloroformul, provoacă un anumit grad de iritaţie renală, mai pronunţată în cazul cloroformului. Frecvenţa albuminuriei şi cilindruriei în faza postanestezică este variabilă. Anestezia cu cloroform poate fi urmată de glicozurie datorită hiperglicemiei. Iritaţia renală care se produce după eter este trecătoare la bolnavii cu rinichi normali, însă la bolnavii cu nefrită cronică se poate produce, totuşi, o exacerbare gravă a bolii. *Retenţia postoperatorie de urină* este destul de frecventă după cloroform şi după eter, putînd necesita o cateterizare sau utilizare a unei substanţe care să stimuleze vezica urinară atonă.

Uterul. În multe naşteri, activitatea uterină este influenţată numai în mică măsură de anestezia uşoară, care se utilizează în mod obişnuit cu intermitenţă, pentru a corespunde cu perioadele de dureri de naştere. O analgezie obstetricală suficientă pentru a înlătura durerile de naştere se poate obţine cu o profunzime de anestezie, care nu tulbură desfăşurarea naşterii. Utilizarea eterului prezintă oarecare dificultăţi, din cauza intervalului de timp necesar pentru instituirea analgeziei cu acesta. Afară de cazul cînd durerile sînt precoce, efectele analgezice ale eterului pot să apară numai după ce s-a instalat complet durerea. Eterul,

Scanned with OKEN Scanner

totuși, are limite largi de siguranță iar uitarea care urmează după fiecare interval de administrare reduce mult suferința. Eterul s-a mai administrat și pe cale rectală în ulei pentru analgezie și pentru amnezie obstetricală. Cloroformul are o acțiune mai rapidă și de aceea produce repede analgezia obstetricală, însă utilizarea sa este riscantă, din cauza capacității sale hepatotoxice și din cauza acțiunilor asupra inimii.

În timpul fazei a doua a nașterii, anestezia cu eter se utilizează adesea pentru nașterile normale sau pentru extracții inferioare cu forceps. Atunci cînd se administrează corect pentru a produce planul 1 inferior de anestezie, eterul este sigur și nu tulbură în mod serios forța travaliului sau respirația fătului. În cazul unei anestezii mai profunde, contracțiile uterine sînt întrucîtva încetinite și slăbite, iar travaliul se prelungește. Relaxarea maximă a uterului nu se produce înainte de atingerea planului 3 de anestezie.

Efectele metabolice. Multe dintre concepțiile mai vechi privitoare la efectele metabolice ale anesteziei generale necesită o modificare din cauză că procedeele anestezice și tehnicile chimice utilizate în laborator erau adesea greșite sau necorespunzătoare și deoarece se știe foarte bine în prezent că rezultatele obținute la animalele de laborator nu se pot aplica totdeauna la om.

Hiperglicemia. O creștere a glicemiei însoțește adesea anestezia generală, mai ales cu eter și cu cloroform. Nivelul glicemiei poate crește de 2 ori sau mai mult și poate rămîne ridicat timp de mai multe ore după ce s-a oprit anestezia. În diabetul zaharat, anestezia cu cloroform este deosebit de periculoasă. Glicogenul hepatic scade corespunzător cu creșterea glicemiei. S-a arătat că hiperglicemia datorită eterului este rezultatul secreției de adrenalină din medulara suprarenală, cît și al stimulării nervilor simpatici, care merg la ficat. Descărcarea simpato-suprarenală provocată de eter se datorește excitării centrilor vegetativi supraspinali și stimulării consecutive a căilor simpatice la nivelul măduvii spinării. Conținutul de adrenalină al glandelor suprarenale scade pronunțat sub acțiunea eterului. Simpatectomia sau adrenalectomia reduc mult hiperglicemia, iar secționarea măduvei spinării la un nivel înalt sau blocajul preganglionar simpatic complet cu procaină introdusă epidural, o împiedică total. Spre exemplu, la cîine, specie la care eterul provoacă o acidoză metabolică, anestezia cu procaină blochează nu numai creșterea glicemiei produsă de eter, dar și acidoza metabolică; de aceea este limpede că acidoza este secundară hiperglicemiei (Brewster și alții, 1952). Adrenalina descărcată, ca răspuns la eter, produce mobilizarea glicogenului hepatic și muscular, și modifică echilibrul acido-bazic prin influența sa asupra metabolismului glucidic. Într-adevăr, multe dintre modificările chimice ale sîngelui observate după eter (scăderea bicarbonatului din ser, creșterea acidului lactic, scăderea potasiului seric etc.) sînt asemănătoare din punct de vedere calitativ cu acelea produse de cantitățile fiziologice de adrenalină. Hiperglicemia datorită eterului la om nu este blocată de medicația preanestezică obișnuită.

Echilibrul acido-bazic. La adulți, anestezia cu eter nu produce *acidoză metabolică*; nu se produce nici o creștere a presiunii bioxidului de carbon în sînge, nici o scădere de pH în plasmă și nici o creștere a anionilor fiși din sînge, semnificativă din punct de vedere clinic (Beecher și alții, 1950). Astfel, acidoza metabolică, atît de caracteristică anesteziei cu eter la cîini (vezi mai sus), nu se produce la oamenii adulți. Totuși, majoritatea nou-născuților și numeroși copii manifestă un grad moderat de acidoză metabolică în timpul anesteziei cu eter; creșterea acidului lactic este suficientă pentru a explica aproape jumătate din modificările constatate (Bunker și alții, 1951).

Acidoza respiratorie nu este frecventă în cursul utilizării eterului pentru operațiile extrapleurale; ca rezultat, însă, al acumulării CO_2 se instalează o acidoză respiratorie gravă în timpul chirurgiei intratoracice, sub eter, în afară de cazul cînd ventilația pulmonară este ajutată în mod viguros prin mijloace externe (vezi Gabbard și alții, 1952).

Acțiunile asupra ficatului. Cloroformul. Cloroformul, ca și numeroase alte hidrocarburi halogenate, este capabil să producă ciroza ficatului, dacă se administrează în doze mici repetate. Anestezia prelungită cu cloroform duce la o degenerare grasă acută a ficatului și lezează de asemenea rinichii, inima și alte organe parenchimatoase. În interval de cîteva zile după anestezia cu cloroform se pot instala o stare de prostrație gravă, grețuri și vărsături prelungite, icter și comă. Acest sindrom, care a fost denumit „intoxicația tardivă cu cloroform" și „toxemia postanestezică", duce adesea la moarte. Ea nu se produce după eter. Limita superioară de timp, pentru siguranță în ceea ce privește ficatul, este de aproximativ 45—60 de minute în cazul anesteziei cu cloroform, limită impusă și de scăderea presiunii arteriale. Cloroformul este absolut contraindicat ca anestezic la bolnavii cu afecțiuni hepatice.

Simptomele intoxicației tardive cu cloroform se instalează între prima și a treia zi după operație. Poate deci să existe un interval asimptomatic. Evoluția acestei stări patologice este întrucîtva asemănătoare cu aceea a intoxicației cu fosfor, deoarece în ambele se constată modificări sanguine, urinare și metabolice, legate de hepatita toxică gravă sau de atrofia galbenă acută. Icterul, bilirubina crescută în ser, bila existentă în urină, scăderea funcției hepatice, creșterea excreției de azot, scăderea protrombinei și fibrinogenului din sînge, cît și apariția leucinei și tirozinei în urină, reprezintă cîteva din constatările cele mai importante. Tendința la hemoragii, care se instalează, se datorește insuficienței formării de protrombină în ficatul lezat. Moartea se produce de obicei în a patra sau a cincea zi, iar necropsia pune în evidență degenerescența și necroza țesutului hepatic, cu intensitate maximă în jurul venelor centrolobulare, constatare tipică pentru intoxicația cu cloroform. Dacă se produce restabilirea, nu se mai constată nici o leziune hepatică reziduală.

Modificările hepatice care pot fi provocate de cloroform și de substanțele hepatotoxice înrudite la animale de experiență pot fi evitate în oarecare măsură cu ajutorul unui regim bogat în glucide și proteine și sărac în lipide înainte de anestezie, cît și prin evitarea anoxiei. Invers, inanița și un regim bogat în grăsimi fac ficatul mai sensibil la această noxă, iar anoxia intensifică leziunea cauzată de cloroform și de eterul vinilic. Glicogenul hepatic nu oferă probabil prin el însuși nici o protecție specifică, dar asigură, atunci cînd este abundent, absența depunerii de lipide în celulele hepatice. Protecția optimă pare să fie realizată de o cantitate mare de proteine depozitate în ficat (Goldschmidt și alții, 1939). Rolul depozitelor suficiente de proteine în apărarea împotriva leziunilor hepatice datorite cloroformului este arătat de experiențele în care 15 pînă la 20 de minute de anestezie cu cloroform, efectuată la cîini lipsiți de proteine (prin regim carențat în proteine, singur sau asociat cu sîngerări și plas-

Scanned with OKEN Scanner

maferează[1]), a provocat o necroză hialină întinsă a ficatului şi au fost adesea mortale (Miller şi Whipple, 1940). Ciinii martori fără carenţă de proteine au suportat 90 de minute de anestezie cu cloroform, cu apariţia de leziuni minime în ficat. Faptul că proteinele sînt protectoare şi împotriva altor substanţe hepatotoxice, în afară de cloroform, este sugerat de numeroase alte aspecte cercetate.

S-a concentrat atenţia asupra tipului de proteine care oferă protecţia şi s-a descoperit că proteinele, cum ar fi cazeina sau cele cu un conţinut bogat în aminoacizi sulfuraţi (ca metionina, cisteina), erau răspunzătoare de rezultatele observate. Spre exemplu, s-a arătat că metionina apără ciinii lipsiţi de proteine împotriva unei leziuni hepatice datorite cloroformului chiar dacă se administrează după anestezie (Miller şi Whipple, 1942). Astfel reiese că, atît grupările sulfhidrilice, cît şi grupările metil labile (pentru formarea colinei lipotrope) sau ambele participă la apărarea împotriva lezării ficatului, cît şi la vindecarea leziunilor ce se pot produce. Accentul care se punea înainte asupra regimului glucidic pentru apărarea împotriva lezării anestezice a ficatului a fost înlocuit în prezent printr-un accent asupra factorilor alimentari specifici, care participă la metabolismul celulelor hepatice. Astfel, regimul bogat în proteine, în metionină, hidrolizate de cazeină şi alte substanţe, se utilizează, atît în profilaxia, cît şi în terapeutica leziunilor hepatice datorite cloroformului, tetraclorurii de carbon şi substanţelor chimice asemănătoare (vezi referatul general al lui Drill, 1952). Subiectul este prezentat în continuare, în legătură cu tetraclorura de carbon. În ciuda proprietăţilor sale hepatotoxice cunoscute, cloroformul a fost utilizat relativ fără urmări nocive ca anestezic general; spre exemplu, într-un studiu asupra a 65 de bolnavi, la care s-a administrat cloroform de către anestezişti experimentaţi, o serie de probe funcţionale hepatice au arătat tulburări hepatice numai cu puţin mai intense decît în grupul martor, la care s-au administrat alte anestezice (Orth şi alţii, 1951). Scopul cercetărilor de acest tip nu este acela de a se reactualiza cloroformul, ci mai mult de a se îndepărta suspiciunea că este o substanţă de-a dreptul nefastă. Oricum, este limpede faptul că şi anestezicele mai toxice nu sînt în mod necesar nocive, cu condiţia să fie administrate de specialişti şi cu măsurile de precauţie corespunzătoare.

Eterul. Spre deosebire de cloroform, eterul nu este o substanţă hepatotoxică. Chiar atunci cînd se utilizează pentru o anestezie chirurgicală profundă, timp de mai multe ore, tulburările hepatice sînt slabe, trecătoare, şi nu pot fi atribuite în mod direct eterului, nefiind nici o dovadă citologică de leziune hepatică. Merită în această privinţă să fie menţionate 2 experienţe clinice proiectate şi executate în mod foarte îngrijit. Prin utilizarea în serie a unui complex de probe funcţionale hepatice şi a unor măsuri corespunzătoare de control, menite să elimine toţi factorii variabili (vîrsta bolnavului, durata şi timpul operaţiei chirurgicale, starea de şoc, anoxia, afecţiunile generale, subnutriţia etc.), în afară de substanţa anestezică însăşi, Fairlie şi colaboratorii (1951) au pus în evidenţă faptul că la un număr însemnat de cazuri, funcţia *ficatului normal* este uşor tulburată, nu numai de anestezia *cu eter*, dar şi de anestezia cu *ciclopropan sau de anestezia rahidiană*. Modificările funcţionale hepatice observate persistă postoperator timp de mai multe zile. French şi colaboratorii (1952) au arătat cu prilejul continuării cercetărilor de mai sus, că la bolnavii cu *funcţia hepatică anormală* înainte de operaţie erau mai frecvente efectele hepatice nefavorabile ale eterului şi ciclopropanului; de asemenea că erau mai intense şi de durată mai lungă decît acelea observate în lipsa unor afecţiuni hepatice preexistente şi anume, cle erau direct proporţionale cu gradul tulburării funcţionale iniţiale. Din ambele cercetări a reieşit limpede faptul că nu există nici o deosebire semnificativă între eter şi ciclopropan cu privire la funcţia hepatică. S-a ajuns la concluzia importantă că modificările observate reprezintă probabil o parte din răspunsul total al organismului la stress, mai curînd decît un efect toxic direct al substanţelor anestezice.

Sîngele. *Elementele figurate* ale sîngelui nu sînt afectate în mod direct de anestezia cu eter, însă hematiile, leucocitele şi valorile hemoglobinei pot fi modificate în mod secundar, datorită schimbărilor de *volum plasmatic*, cît şi datorită multor altor factori şi suprasolicitări care intervin în anestezie şi în intervenţia operatorie. În mod obişnuit se produce oarecare reducere a volumului plasmatic, care asociată cu contracţia splinei provoacă o creştere proporţională a viscozităţii sîngelui, a numărului de hematii şi conţinutului de hemoglobină. În timpul anesteziei cu eter la om, volumul plasmatic scade, după cum s-a arătat, cu aproximativ 15%, concomitent cu o creştere de peste 7% a volumului de lichid extracelular.

Eterul, spre deosebire de anestezia cu substanţe barbiturice, creşte fluxul de limfă, ceea ce indică probabil transferul lichidului din compartimentul vascular în cel extravascular.

Timpul de coagulare poate fi scurtat de anestezia cu eter, însă pare să nu fie influenţat de cloroform. Timpul de sîngerare este nemodificat. Timpul de protrombină este întrucîtva prelungit de eter sau de cloroform. Deşi se poate observa în eprubetă *hemoliza* hematiilor sub acţiunea eterului şi cloroformului, fenomenul nu se observă cu concentraţiile mici, care sînt suficiente pentru anestezie. Nu s-a dovedit în mod cert că eterul şi cloroformul hemolizează hematiile în timpul anesteziei clinice. Totuşi, dacă valoarea hemoglobinei bolnavului este sub 50 pînă la 60%, anestezia generală poate deveni un procedeu nesigur. Anestezia generală, mai ales cu cloroform, poate duce la anoxie şi hipotensiune arterială, care sînt nedorite, mai ales la persoanele anemice. În plus, cloroformul poate împiedica oxigenarea hemoglobinei.

Leucocitele cresc numeric în timpul anesteziei cu eter şi se produce o leucocitoză polinucleară. Numărul total de leucocite poate creşte de aproape 3 ori şi poate să nu revină la niveluri normale timp de 3 zile sau mai multe. Aceste modificări nu sînt specifice anesteziei cu eter, ci se observă şi după alte substanţe anestezice generale, îndeosebi după ciclopropan. Mecanismul nu se cunoaşte complet. Contracţia splinei poate constitui un factor important în anestezia cu eter şi cloroform, însă sub ciclopropan dimensiunile splinei cresc.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Eterul şi cloroformul se absorb aproape instantaneu la nivelul epiteliului pulmonar şi amîndouă anestezicele se elimină aproape în întregime pe aceeaşi cale. Factorii care participă la trecerea substanţelor anestezice volatile înspre interiorul organismului şi în afară de organism sînt prezentaţi în alt loc (pag. 54). În sînge, hematiile transportă mai mult cloroform decît plasma. El pare să fie combinat în mod lax cu lipidele celulare. Pe de altă parte, eterul este repartizat în mod egal între plasmă şi globule. El nu este oxidat sau hidrolizat în organism şi se poate recupera peste 90% din el în aerul expirat. Cloroformul se descompune într-o măsură limitată în ţesuturi, însă gradul

[1] Plasmafereză = venesecţie în citrat de sodiu, centrifugare, spălarea hematiilor în ser fiziologic şi reintroducerea lor (fără plasmă) în circulaţia donatorului (N.T.).

Scanned with OKEN Scanner

acestei descompuneri este neînsemnat. O mică fracțiune, atît de eter, cît și de cloroform, se elimină prin urină, lapte, transpirație și alte lichide ale organismului. Fracțiunea de eter care nu se găsește în aerul expirat poate fi explicată prin excreția extrapulmonară.

Toate anestezicele volatile trec ușor bariera placentară și tind să atingă în circulația fetală o concentrație apropiată de aceea din sîngele matern. Concentrația eterului în sîngele copiilor care respiră imediat după naștere este net mai mică decît aceea a copiilor cu apnee *post partum*, fapt care sugerează că eterul însuși și nu anoxia întîrzie instalarea respirației.

În momentul întreruperii anesteziei, cantitatea de eter și cloroform din sînge se reduce la jumătate în interval de 5 minute; eliminarea restului urmează o curbă exponențială. Urme de eter se pot pune în evidență după 2 ore, însă după 4 ore aceasta nu mai este posibil. Inhalarea bioxidului de carbon intensifică mult ritmul de eliminare a anesteziculuí. Atunci cînd se folosește cloroformul, urmele sînt evidențiabile timp de 7 ore după întreruperea anesteziei și adesea pînă la 24 de ore.

Concentrațiile eterului și cloroformului în sînge și în aerul inspirat. Datele clinice existente cu privire la concentrația anesteziculuí în sînge și aerul inspirat în timpul diferitelor profunzimi de anestezie, sînt încă incomplete. Majoritatea datelor de informație s-au obținut din experiențe pe animale și unele discrepanțe comunicate se datoresc greutăților de apreciere a profunzimii anesteziei. Un alt factor care are importanță este originea sîngelui din care s-au făcut dozările; spre exemplu, în timpul perioadei de instituire, concentrația anesteziculuí în sîngele venos provenit direct dintr-un organ constituie singurul indice al gradului de saturație. Cifrele următoare trebuie să fie luate deci ca aproximație utilă, mai ales pentru compararea eterului cu cloroformul.

Eterul. Instituirea anesteziei necesită o concentrație de vapori de eter în aerul inspirat de aproximativ 10—15 volume %. Aceasta corespunde cu 30—45 mg/eter/100 ml aer. Pe măsură ce se atinge planul dorit din faza a III-a, concentrația se reduce treptat la 5 pînă la 10 volume %. Natural că anestezistul nu întrerupe anestezia ca să analizeze concentrația eterului de sub mască, ci se conduce bazat pe ritmul administrării eterului și pe răspunsul clinic. Dacă inhalarea a 10 pînă la 15 volume de eter % este continuată un timp suficient de lung, rezultă în cele din urmă o insuficiență respiratorie. Concentrațiile mai mari provoacă mai repede moartea. Concentrația de eter în sînge este de aproximativ 150—170 mg% în momentul opririi respirației. Nivelul din sînge pentru planul 2 de anestezie la om poate varia la diferiți indivizi între 50 și 130 mg%, însă se situează cel mai adesea între 80 și 100 mg% (vezi Potter și alții, 1941; Ridley și alții, 1951; Faulconer, 1952 și alții).

Cloroformul. Anestezia cu cloroform se efectuează cu concentrații mult mai mici în aerul inspirat și în sînge decît cele necesare pentru alte substanțe anestezice. Anestezia chirurgicală poate fi obținută cu 0,2 pînă la 1,5 volume de cloroform %; aceasta reprezintă mult mai puțin decît concentrația necesară pentru eter. Respirarea a 2 volume de cloroform % pe o perioadă lungă de timp devine mortală. Concentrația cloroformului în sînge la om în timpul anesteziei chirurgicale variază între 2 și 23 mg% (în medie 9,2); aproximativ 15 mg% sînt necesare pentru planul 4 de anestezie (vezi Morris, 1951; Morris și alții, 1951).

Concentrațiile aproximative de eter și cloroform în sînge și în aerul inspirat necesare pentru diferite niveluri de anestezie la om, sînt arătate în tabelul 2.

Tabelul 2

Concentrațiile eterului și cloroformului în sînge și în aerul inspirat

Concentrația în sînge

	Cloroform (mg %)	Eter (mg %)
Anestezie ușoară	2—10	50—130
Anestezie profundă.....	10—20	130—150
Insuficiență respiratorie	20—25	150—170

Concentrația în aerul inspirat

	Cloroform (vol. %)	Eter (vol. %)
Concentrație insuficientă pentru anestezie	0,1 —0,15	1,5— 3,0
Anestezie ușoară, realizabilă după o inhalare prelungită..	0,15—0,20	3,0— 5,0
Pentru întreținerea anesteziei chirurgicale....	0,20—1,5	5,0—10,0
Oprirea respirației	2,0	10,0—15,0

Contraindicații. *Eterul* a fost considerat multă vreme contraindicat la bolnavii cu afecțiuni pulmonare cronice, cum ar fi tuberculoza, bronșiectazia, etc., din cauza iritației bronho-pulmonare și a stimulării secretoare pe care le provoacă. Oricum, anestezia cu eter și oxigen poate fi utilizată în siguranță în prezența tuberculozei pulmonare, dacă se întrebuințează sistemul închis cu absorbția bioxidului de carbon și se iau măsuri de precauție pentru a evita acumularea secrețiilor în arborele traheo-bronșic.

Într-adevăr, eterul depășește alte substanțe în ceea ce privește inhibarea acțiunii vagului, element favorabil în chirurgia toracică. Este mai bine să nu se utilizeze eterul la bolnavii cu afecțiuni renale înaintate sau cu acidoză. Eterul este periculos atunci cînd se utilizează în timpul intervenției o flacără deschisă sau un cauter afară de cazul cînd se respectă măsuri speciale de precauție. În sfîrșit, eterul nu trebuie utilizat atunci cînd creșterea presiunii intracraniene provocată de eter ar deveni nocivă.

Deși *cloroformul* are față de eter avantajul de a produce o instituire mai rapidă, o excitație și o iritație pulmonară mai puțin pronunțate, grețuri și vărsături postoperatorii mai slabe și o relaxare musculară mai completă, el nu posedă nici un fel de avantaj evident care să depășească pericolele la care predispune utili-

Scanned with OKEN Scanner

zarea sa. S-a calculat că eterul provoacă un deces la 2 000 de anestezii, în timp ce decesele prin cloroform se produc aproape de 5 ori mai frecvent. Cloroformul este îndeosebi contraindicat la bolnavii cu afecţiuni hepatice, cardiace şi renale, cît şi la aceia cu anemie, acidoză sau diabet. Cloroformul se mai utilizează la tropice, unde eterul poate fi greu administrat prin metoda deschisă, cu picătura, din cauza volatilităţii sale pronunţate.

Toleranţa şi idiosinerazia. Se afirmă în general că există o creştere încrucişată a toleranţei între alcool şi anestezicele volatile, bazate pe hidrocarburi. Aceasta se manifestă îndeosebi în timpul perioadei de instituire. Spre exemplu, este un fapt în general cunoscut, că persoanele cu alcoolism cronic sînt greu de anesteziat, însă mai puţin cu cloroformul decît cu eterul. Se spune că morfinomanii sînt relativ insensibili la acţiunea anestezică a eterului. Bolnavii cu hipertiroidism reacţionează adesea prost, afară de cazul cînd s-a administrat o medicaţie preanestezică adecvată. Contrar părerii generale, persoanele cu obezitate nu necesită o cantitate mai mare de anestezic decît persoanele fără obezitate, la greutate egală. Cu toată afinitatea eterului şi a cloroformului pentru lipide, doar o cantitate mică de substanţă anestezică ajunge la depozitele de grăsime datorită vascularizării lor reduse. S-a observat o alergie adevărată faţă de eter, însă aceasta este deosebit de rară. Convulsiile datorite eterului sînt prezentate în alt loc.

Caracterul exploziv. Cloroformul nu este inflamabil. S-au produs multe explozii şi incendii cu eter, în parte datorită faptului că este anesteziccul cel mai frecvent utilizat. De regulă, accidentele nu sînt grave cînd se întrebuinţează metoda deschisă pentru administrarea eterului. Vaporii săi sînt de 2,6 ori mai grei decît aerul şi coboară către podeaua sălii de operaţie. Dacă o flacără descoperită este absolut necesară în timpul utilizării eterului prin metoda deschisă, ea trebuie aşezată la cel puţin 50 cm (deasupra şi la aceeaşi distanţă laterală) faţă de masca de eter. Metoda cu circuit închis este mai sigură, dacă nu se poate evita o flacără descoperită. Totuşi, introducerea metodei cu circuit închis a făcut ca exploziile cu eter să fie mai grave, din cauza utilizării oxigenului, care favorizează propagarea rapidă a flăcărilor de eter şi explozia violentă. Amestecurile de protoxid de azot şi eter sînt tot atît de periculoase ca acelea de oxigen şi eter. Dacă flăcările ajung la plămîni, ţesutul poate fi ars în aşa măsură, încît să rezulte moartea, sau explozia poate provoca ruptura plămînilor. Nu trebuie folosit un cauter în apropierea sau la nivelul capului sau gîtului dacă bolnavul este sub anestezie cu eter. Aceasta este permis la nivelul altor regiuni ale corpului numai dacă se întrebuinţează poziţia Trendelenburg (astfel încît cauterul să fie situat mai sus decît nivelul eterului) cu condiţia să se aşeze ecranul despărţitor obişnuit la locul său şi să se evite curenţii de aer.

Atunci cînd se întrerupe anestezia cu eter, aerul expirat este probabil inflamabil timp de încă aproximativ 10—15 minute. În timpul unei anestezii prelungite cu eter, cavităţile organismului şi ţesuturile conţin concentraţii explozibile din această substanţă. Spre exemplu, utilizarea cauterului la nivelul ţesutului grăsos poate produce o flacără locală. Gazele anestezice pot pătrunde de asemenea în barbotajul cu aer al vezicii urinare sondate şi pot exploda atunci cînd sînt aprinse de un aparat care funcţionează cu scînteiere.

ÎNTREBUINŢĂRI DIVERSE ALE ETERULUI ŞI CLOROFORMULUI

Eterul a fost utilizat *ca anestezic local* al pielii, sub formă de pulverizare, în acelaşi mod ca şi clorura de etil. Eterul dacă este aplicat sub formă de fricţiuni la nivelul pielii produce o *acţiune congestivă* asemănătoare cu aceea a alcoolului sau cloroformului. Este mai puţin iritant decît cloroformul şi se evaporă mai rapid. Uneori eterul se foloseşte pentru plăgile superficiale, ca *antiseptic* şi *ca un solvent de curăţire*. El s-a administrat în doze mici pe cale bucală, ca *stomahic* şi *carminativ*, sub formă de *spirt de eter (picăturile Hoffmann)* după Formularul naţional (F.N. IX), sau sub formă de *spirt compus cu eter (anodinul Hoffmann)*, după Formularul naţional (F.N. IX); doza pentru fiecare este de 4 ml. Eterul se foloseşte uneori ca *expectorant* în medicamentele pentru tuse. El a fost utilizat pentru acţiunea sa „*stimulantă*", în cazurile de lipotimie sau colaps. În acest scop, el se poate asocia cu esenţe aromate de amoniu sau se poate injecta subcutanat în doze de 1 ml.

Orice acţiune pe care o poate exercita eterul în aceste condiţii este exclusiv una de stimulare senzitivă reflexă. Administrarea eterului în ulei de măsline sau în cauciuc (latex) pe cale rectală, aşa cum îl folosesc unii pentru analgezia obstetricală, are de asemenea valoare în anumite cazuri de *crize subintrante de astm*, care au devenit refractare la toate măsurile terapeutice obişnuite, inclusiv adrenalina, iar uneori în *epilepsia cu crize subintrante* şi *în tetanos*. Rareori eterul a fost administrat intravenos pentru anestezie, însă acest procedeu nu poate fi recomandat.

Cloroformul se întrebuinţează ca revulsiv sau ca *substanţă antiiritantă*, în unguente lichide, cum ar fi *linimentul cu cloroform*, după Formularul naţional (F.N.), *apa cloroformată*, după Formularul naţional (F.N.); el se prescrie uneori pe cale bucală, în doze de 4 ml cu rol *carminativ*. Acest preparat se mai utilizează şi ca *vehiculant* pentru medicamentele contra tusei şi pentru sedative. Cloroformul se mai utilizează încă uneori pentru obţinerea *analgeziei obstetricale* în naşterile la domiciliu sau în condiţii neprevăzute unde nu există o asistenţă instruită. Tehnica este asemănătoare cu aceea descrisă pentru tricloretilen, care a înlocuit în mare măsură cloroformul ca analgezic bun pentru autoadministrare. Cloroformul aplicat local este o substanţă *antipruriginoasă* împotriva muşcăturilor de ţînţari şi insecte. Utilizarea sa a fost propusă de asemenea în chirurgia tractului biliar, ca *solvent* al calculilor biliari formaţi din colesterol; eterul a fost utilizat în mod asemănător.

ETERUL VINILIC

Istoric. Eterul vinilic (denumit şi eterul divinilic, vinetenul, oxidul de etilen şi oxidul de divinil) a fost introdus ca anestezic la propunerea lui Leake şi Chen (1930), care au considerat că această substanţă poate asocia puterea de acţiune a eterului dietilic cu rapiditatea de instituire şi toxicitatea redusă a etilenului. Ruigh şi Major (1931) au sintetizat ulterior primul eter vinilic pur. Cercetări farmacologice asupra proprietăţilor sale au urmat în curînd (Leake şi alţii, 1933; Goldschmidt şi alţii, 1934) şi au apărut numeroase comunicări clinice şi de laborator privitoare la utilizarea sa pentru anestezia chirurgicală.

Chimie şi preparate. *Eterul vinilic*, F.S.U., pentru scopuri de anestezie, constă din 96% $(CH_2{:}CH)_2O$ şi 4% alcool deshidratat, putînd conţine şi 0,025% substanţă antioxidantă inofensivă. Farmacopeea (F.S.U.) specifică faptul că eterul vinilic care se utilizează pentru anestezie trebuie păstrat în recipiente etanşe, impermeabile pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru lumină, cu capacitatea maximă de 200 ml și nu trebuie folosit dacă recipientul original a fost deschis de peste 48 de ore. El este un lichid limpede, cu un miros ușor eteric și are o fluorescență ușor purpurie, datorită substanței conservante. Eterul vinilic este mai volatil decît eterul și fierbe de la 28 la 31°. Este aproximativ tot atît de inflamabil și explozibil ca eterul etilic.

Eterul vinilic se descompune dacă vine în contact cu lumina sau cu aerul sau cu cantități foarte mici de acizi tari. El este furnizat în sticle de culoare închisă și trebuie păstrat foarte bine astupat, într-un loc răcoros. Eterul vinilic chimic pur este atît de volatil, încît dacă se utilizează ca atare, poate face ca umezeala să înghețe pe masca de anestezie sau în aparatul pentru gaze. Pentru a înlătura atît acest dezavantaj, cît și acela al alterării rapide, se adaugă alcool absolut și un inhibitor nevolatil al oxidării (fenil-α-naftilamina).

Acțiunile anestezice generale. Eterul vinilic exercită asupra sistemului nervos central efectele caracteristice ale anesteziecelor volatile pe bază de hidrocarburi. Totuși, puterea și rapiditatea sa de acțiune îl fac neîntrecut. Eterul vinilic are o putere de acțiune echivalentă cu 100%, prin aceea că poate produce faza a IV-a de anestezie, fără medicamente preanestezice, și fără anoxie (fig. 2). Pe baza nivelurilor necesare în sînge pentru anestezie, puterea sa anestezică relativă este calculată a fi 7:1, în comparație cu eterul etilic. Experiențele pe animale arată că eterul vinilic are o limită mai largă de siguranță; acest fapt are o valoare redusă sau nulă în anestezia clinică, deoarece eterul vinilic este atît de activ, încît produce o anestezie profundă, cu o rapiditate care face să se poată atinge ușor un plan periculos. Astfel, riscul potențial care însoțește întrebuințarea sa este în realitate mai mare decît în cazul eterului etilic.

Concentrațiile anestezice. Analgezia se obține prin inhalarea a 0,2 volume eter vinilic %; starea de inconștiență, prin inhalarea de 2—4 volume%, iar anestezia chirurgicală, cu o inhalare continuă a 4 volume %. Concentrațiile mai mari duc la oprirea respirației. În ceea ce privește nivelurile din sînge, anestezia chirurgicală cu relaxarea musculară abdominală necesită 18 mg eter vinilic %, adică numai a șaptea parte din concentrația necesară pentru eterul etilic. Pentru operațiile extraabdominale, în care nu este necesară o relaxare musculară abdominală pronunțată, este suficient un nivel de 11 mg% în sînge. Concentrația letală în sînge la om nu se cunoaște. La cîine, specie care necesită 28 mg% în sînge pentru o anestezie chirurgicală completă, concentrația letală este de 68 mg %.

Perioada de instituire. Instituirea anesteziei cu eter vinilic administrat corect este mai lină și mai rapidă decît cu eterul etilic, cloroformul și protoxidul de azot. Starea de inconștiență se produce într-o jumătate de minut, pînă la un minut, iar relaxarea musculară în 2—3 minute. Frecvența stării de excitație este mică, iar o agitație violentă se produce numai rareori. Instituirea este atît de rapidă, încît uneori se observă analgezia fără stare de inconștiență. Iritația laringiană sau spasmul laringian sînt rare, iar mușchii maseteri se relaxează de obicei repede, așa încît se poate introduce cu ușurință o canulă pentru respirație.

Anestezia chirurgicală. Anestezia chirurgicală se instalează rapid, de 2—3 ori mai repede decît în cazul eterului etilic. Ea poate fi menținută în mod uniform cu condiția ca anestezistul să fie obișnuit cu eterul vinilic și să-l observe cu atenție pe bolnav. Trebuie accentuat din nou faptul că este ușor de trecut în planul 4 în timpul anesteziei cu eter-vinilic și că trebuie menținută o atenție permanentă pentru a evita această eventualitate. În scopul de a obține o anestezie liniștită la nivelul dorit, administrarea eterului vinilic trebuie să fie continuă, căci altfel se produce repede ieșirea din anestezie.

S e m n e l e c l i n i c e ale anesteziei cu eter vinilic diferă întrucîtva de acelea care se observă la celelalte anestezii prin inhalare. Fenomenele caracteristice, în timpul perioadei de instituire și al planului 1 pot fi recunoscute numai cu greutate, din cauza rapidității de acțiune. În timpul anesteziei chirurgicale, respirațiile sînt mai rapide și întrucîtva mai superficiale decît la normal. Dacă se menține o cale aeriană permeabilă, culoarea rămîne bună. Globii oculari nu-și pierd mobilitatea atît de repede, cum se întîmplă cu alte anestezice. Astfel musculatura striată poate fi suficient de relaxată pentru intervenția chirurgicală; totuși, pleoapele mai pot clipi, iar globii oculari mai pot face mișcări de rotație ca în planul 1. De asemenea, dimensiunea pupilei nu reprezintă un indicator sigur atunci cînd se folosește eterul vinilic. Profunzimea anesteziei trebuie apreciată mai ales după ritmul, amplitudinea și caracterul respirației, precum și după starea reflexelor chirurgicale.

R e l a x a r e a m u s c u l a r ă este aproximativ tot atît de completă cu eterul vinilic ca aceea obținută cu eterul etilic și prin urmare este suficientă pentru majoritatea scopurilor chirurgicale. Totuși, unii chirurgi neagă acest fapt. Discrepanța de păreri se explică probabil prin dificultatea de a menține un grad uniform de anestezie cu eterul vinilic. Uneori se observă și clonii ale musculaturii striate, ca și mișcări largi în timpul anesteziei. Acest lucru este destul de frecvent cînd eterul vinilic se administrează la cîini, specie la care cercetarea experimentală a arătat că mișcările își au originea la nivelul măduvei spinării.

S a l i v a ț i a este frecventă în cazul anesteziei prin eter vinilic, deși substanța este mai puțin iritantă decît eterul etilic pentru căile respiratorii. Este probabil că salivația se datorește impurităților de eter clorurat, produselor de descompunere sau substanțelor care se adaugă pentru a inhiba oxidarea. După atropină, salivația este considerabil redusă și se poate înlătura orice secreție excesivă, care s-ar produce cu ajutorul unei doze suplimentare de atropină.

Revenirea din anestezia cu eter vinilic este rapidă, liniștită și de obicei lipsită de faza de excitație a ieșirii din anestezie. Atunci cînd anestezia durează numai o jumătate de oră, revenirea completă se produce în mai puțin de 4 minute. Frecvența vărsăturilor este excepțional de mică, fiind de aproximativ 2%. Complicațiile respiratorii sînt rare, iar eterul vinilic pare să provoace numai puține sechele pulmonare postoperatorii.

Respirația și sistemul cardio-vascular. În anestezia chirurgicală cu eter vinilic, respirațiile sînt de obicei liniștite, regulate și ușor accelerate. Fenomenele periculoase sînt respirația superficială sau stertoroasă, paloarea și cianoza. Concentrațiile letale provoacă întreruperea respirației înainte de oprirea bătăilor inimii.

Presiunea arterială poate suferi o scădere ușoară și trecătoare în prima fază a anesteziei, însă revine curînd la normal și rămîne astfel pînă cînd se ajunge în apropierea planului 4. Eterul vinilic nu influențează automatismul cardiac, așa cum face ciclopropanul (Orth și alții, 1940; Bush și alții, 1952). Ca urmare, aminele simpaticomimetice nu sînt contraindicate în anestezia cu eter vinilic. Spre deosebire de eter și ciclopropan, eterul vinilic provoacă tulburări cardiace în momentul opririi respirației, așa cum a arătat Robbins (1945). De asemenea, presiunea arterială este menținută mai greu în anestezia profundă cu această substanță (cît și cu eter etilic), decît cu ciclopropan. Se recomandă un alt paragraf (cap. 3), în legătură cu limitele relative de siguranță ale eterului vinilic, eterului etilic și cloroformului, în privința revenirii din apnee.

Scanned with OKEN Scanner

Ficatul. Efectele nocive ale eterului vinilic asupra ficatului reprezintă posibilitatea toxică cea mai serioasă. Necroza lobulară centrală, postanestezică, a ficatului se produce uneori într-un mod asemănător cu aceea provocată de cloroform, însă frecvența comunicată este mai mică decît în cazul acestuia din urmă.

În cazurile în care acest anestezic poate fi acuzat în mod sigur de decesul bolnavului au fost, de obicei, dovezi de utilizare prelungită a eterului vinilic, de dozare exagerată, concomitent cu anoxia, sau de administrare repetată la intervale scurte. Dacă acești factori ajutători sînt evitați cu grijă se pare că pericolele de lezare a ficatului normal sînt reduse. Experiențele mai vechi pe animale păreau să arate că eterul vinilic este mult mai puțin toxic pentru ficat decît cloroformul și că pentru a produce o lezare a ficatului primul trebuie administrat nu numai o pe perioadă lungă de timp, dar trebuie să existe și o anoxie asociată (Goldschmidt și alții, 1934, 1937). Totuși, cercetările lui Orth și colaboratorii (1940) sugerează că eterul vinilic poate fi mai nociv decît cloroformul pentru ficat (la ciini), chiar atunci cînd se evită anoxia. Din nefericire s-au comunicat numai cercetări de histologie și nu cercetări funcționale, iar regimul alimentar nu a fost menționat.

Există dovezi care arată că eterul vinilic nu trebuie administrat în repetate rînduri aceluiași bolnav, la intervale scurte de timp. Hawk și colaboratorii (1941) au comunicat apariția unui sindrom hepato-renal la un bolnav în urma a 2 administrări de eter vinilic (la intervale de 10 săptămîni), care au durat 40, respectiv, 100 de minute, cu restabilire întîmplătoare. Autorii au observat un caz asemănător necomunicat, cu sfîrșit letal, al unui copil de 4 ani, căruia i s-a administrat eterul vinilic prin metoda deschisă, cu picătura, în 5 rînduri, la intervale de 5 pînă la 12 zile, cu perioade de administrare care au durat de la 30 pînă la 120 de minute. Reconsiderarea observației cazului a pus în evidență unele semne de alterare a funcției hepatice înaintea ultimei anestezii, care a fost mortală.

În mod evident, bolnavii despre care se știe că au o afecțiune hepatică nu trebuie anesteziați cu eter vinilic. În toate cazurile trebuie asigurată o cale aeriană permeabilă și oxigen din abundență; pe cît posibil, regimul alimentar înainte de anestezie trebuie să fie sărac în grăsimi și bogat în proteine și glucide.

Acțiunile metabolice și alte efecte. Eterul vinilic nu suferă o descompunere în organism, ci se elimină ca atare. Se produce o ușoară hiperglicemie, însă aceasta este mai slabă decît aceea care se observă cu eter etilic. Substanța nu pare să producă o eliberare de adrenalină din medulosuprarenală. Timpii de coagulare-sîngerare sînt nemodificați. Funcția tractului gastro-intestinal este inhibată în anestezia profundă. Activitatea uterului nu este inhibată de eterul vinilic atunci cînd se întrebuințează pentru analgezie sau anestezie obstetricală. Dacă rinichii sînt normali nu există semne de iritație renală, însă nefrita constituie o contraindicație netă pentru folosirea eterului vinilic. Experiențele pe animale arată că administrarea repetată a acestui anestezic poate să influențeze în mod nefavorabil funcția renală.

Metodele de administrare. Eterul vinilic poate fi administrat prin metoda deschisă, cu picătura, sau prin tehnica semideschisă, cît și cu ajutorul oricăror aparate obișnuite, pentru anestezia cu gaze cu tehnica absorbției prin calce sodată. Pentru operațiile scurte, care nu durează mai mult de o jumătate de oră, se întrebuințează de obicei metoda deschisă, cu picătura. Se utilizează, fie o mască deschisă pentru față, fie tehnica mai simplă a unui tampon din mai multe straturi de tifon, cu aplicarea acestuia direct pe nas. Se picură eterul vinilic pe mască sau pe tifon, cu ritmul de 60—80 de picături/minut pentru adulți și pentru copiii mai mari; jumătate din această doză este suficientă pentru nou-născuți. O concentrație prea mare de vapori trebuie evitată și trebuie menținută o cale aeriană suficient de permeabilă. Dacă apar dificultăți în obținerea sau menținerea unei anestezii suficient de profunde cu ajutorul metodei deschise se poate înfășura un cîmp operator umed la baza măștii sau în jurul tifonului, în scopul de a evita scăderea concentrației prin amestec cu aer, însă nu trebuie împiedicat complet accesul aerului și eliminarea bioxidului de carbon.

Pentru operațiile care durează mai mult de o jumătate de oră, eterul vinilic se volatilizează cu oxigen pur și se administrează prin metoda circuitului închis. Nu numai că se păstrează substanța anestezică, dar, ceea ce are mai multă importanță, se asigură o cantitate abundentă de oxigen. Pentru operațiile care necesită mai mult decît o oră nu trebuie utilizat eterul vinilic. Într-adevăr, părerea generală este aceea că întrebuințarea anesteziei cu acest anestezic trebuie restrînsă la un număr relativ mic de operații chirurgicale, care nu durează mai mult de 30 de minute. Dacă operația durează mai mult decît s-a prevăzut, trebuie introdusă altă substanță anestezică.

Avantajele, indicațiile și întrebuințările speciale. Eterul vinilic oferă o instituire și revenire plăcute și rapide. El produce o relaxare musculară mulțumitoare într-o serie de intervenții chirurgicale, dar se poate să fie o relaxare abdominală nu atît de completă ca aceea care se obține cu eterul etilic. Faza de excitație, revenirea prelungită, iritația pulmonară, vărsăturile postoperatorii și alte caractere critic abile, frecvente în cazul eterului etilic, se observă numai rareori. Cu excepția posibilității de lezare a ficatului care a fost discutată mai sus, eterul vinilic nu provoacă nici un fel de modificări nedorite la nivelul organelor sau funcțiilor metabolice vitale.

Pentru operațiile mici sau de scurtă durată, atunci cînd se urmăresc o instituire și o revenire rapidă, eterul vinilic ocupă o sferă precisă de utilizare. Administrarea sa nu implică anoxia anesteziei cu protoxid de azot și oferă o relaxare superioară. Mai mult, ea nu necesită o aparatură complicată pentru operații scurte și astfel poate fi utilizată în camera de gardă și acasă sau, la bolnavii ambulatori, în cabinetul medical. Eterul vinilic mai servește de asemenea ca anestezic de instituire pentru alte substanțe sau pentru suplimentarea protoxidului de azot, respectiv etilenului, atunci cînd este necesară o relaxare complementară.

În *chirurgia dentară* și în *exodonție*, eterul vinilic are avantaje distincte față de protoxidul de azot. El acționează mai rapid decît acesta din urmă, atît în privința instituirii, cît și la revenire, evită anoxia, nu necesită nici un fel de aparat de gaze și oferă o perioadă mai lungă, cu o relaxare mai completă pentru operație. În *oftalmologie* și în *chirurgia oto-rino-laringologică*, eterul vinilic poate fi utilizat într-o serie de operații, precum și atunci cînd este nevoie de o întărire a anesteziei locale. Examinările fundului de ochi și paracenteza timpanului la copii, de exemplu, pot fi efectuate cu ușurință sub anestezia cu eter vinilic. În *chirurgia ortopedică*, substanța poate fi utilizată pentru anestezie în timpul reducerii sub roentgen a fracturilor și în timpul manipulării oaselor și articulațiilor. Eterul vinilic este folositor în cazurile traumatice, fără pregătire chirurgicală. Pentru *schimbarea unor aparate ghipsate dureroase*, mai ales la copii, sînt foarte folositoare cîteva picături de eter vinilic, putînd ameliora moralul întregii echipe de gardă. Este necesar să fie la îndemînă, în cameră, sticla cu anestezic și tifon. Ca anestezic de instituire este mai rapid și mai uniform decît protoxidul de azot, iar perioada de excitație este practic eliminată. Dacă *anestezia rahidiană* începe să dispară înainte ca operația să poată fi

Scanned with OKEN Scanner

terminată, se poate utiliza eterul vinilic. În *intervențiile obstetricale* el poate fi utilizat pentru operațiile scurte. Nu se administrează în mod obișnuit pentru analgezia obstetricală, din cauză că acționează prea repede și produce o analgezie mai profundă decît este necesară, cît și pentru că inhibează în mod pronunțat inspirația fătului.

Neajunsuri, contraindicații și măsuri de precauție. Eterul vinilic nu se utilizează în siguranță pentru operațiile care durează mai mult de o oră, iar majoritatea anesteziștilor îl folosesc numai pentru operații chirurgicale mici, care durează 20 pînă la 30 de minute. Salivația este mai frecventă decît cu celelalte anestezice, chiar după atropină. Atunci cînd trebuie evitat un exces de mucus și de secreție salivară, eterul vinilic trebuie folosit cu prudență. Posibilitatea lezării ficatului implică o atenție deosebită față de funcția hepatică și în ceea ce privește regimul; este nevoie de asemenea de o grijă deosebită pentru evitarea anoxiei în timpul anesteziei. Eterul vinilic este contraindicat la persoanele în vîrstă sau la cele debilitate, precum și la bolnavii cu afecțiuni hepatice sau renale. Anesteziile repetate cu eter vinilic la intervale scurte de timp trebuie evitate cu strictețe. El nu trebuie administrat unor bolnavi la care se poate instala ușor o lipsă de oxigen. Datorită volatilității sale extreme este greu de utilizat la altitudini mari sau în regiuni cu climă caldă.

Măsurile de precauție care trebuie respectate sînt evitarea „grăbirii" anesteziculuí, menținerea unei oxigenări suficiente, limitarea duratei de anestezie și menținerea aceleiași atenții împotriva focului și posibilităților de explozie, ca în cazul eterului etilic. Pe lîngă toate acestea, eterul vinilic trebuie folosit numai de acela care s-au familiarizat cu el, cu proprietățile sale anestezice și cu limitele întrebuințării sale. Avantajele și neajunsurile eterului vinilic au fost reconsiderate critic de către Martin și Rovenstine (1941).

CLORURA DE ETIL

Istoric. Clorura de etil a fost utilizată inițial ca anestezic local. Este un fapt de cunoștință generală acela că membrele în contact prelungit cu zăpada sau cu gheața devin insensibile. James Arnott, în 1849, a utilizat pentru prima dată, în mod curent, frigul pentru anestezie, aplicînd un amestec de gheață și sare la nivelul pielii. Zece ani mai tîrziu, Richet a utilizat evaporarea eterului de pe piele pentru a produce o anestezie locală. Clorura de etil a înlocuit curînd eterul, datorită punctului său mai mic de fierbere. Flourens în 1847 a fost primul care a atras atenția asupra proprietăților de anestezic general ale clorurii de etil. Această observație a fost trecută totuși cu vederea pînă în 1894, cînd un dentist care aplicase clorura de etil la nivelul gingiilor unui bolnav a observat că s-a produs somnul și că dintele a putut fi extras fără dureri. Fără îndoială că acesta inhalase vapori. Clorura de etil a început să fie utilizată apoi ca anestezic general.

Chimie și preparate. *Clorura de etil*, F.S.U., C_2H_5Cl, este un lichid incolor, foarte volatil și foarte inflamabil. Punctul său de fierbere se situează între 12 și 13°. Vaporii au un miros caracteristic de eter și un gust usturător. Clorura de etil este puțin solubilă în apă, însă se dizolvă repede în alcool și în eter. Ea se distribuie sub formă de lichid, în tuburi speciale de sticlă sau de metal. Unele tuburi au un orificiu punctiform, acoperit cu un capac cu arc, a cărui deschidere permite lichidului să iasă sub o formă fin pulverizată. Alte tuburi au robinete care permit să se elibereze, fie sub formă pulverizată, fie sub formă de picături. Tuburile trebuie păstrate la răcoare.

Utilizarea ca anestezic local. Clorura de etil îngheață țesuturile atunci cînd se folosește sub formă de particule fin pulverizate, care se lasă să se evapore de pe piele. Țesuturile ating temperatura de —20°. Tubul se ține la aproximativ 20 cm distanță de piele, iar jetul pulverizat este îndreptat în jos, înspre sediul intervenției. Țesuturile devin albe și înghețate, iar pielea înconjurătoare trebuie pregătită cu ulei de vaselină, pentru a se evita lezarea ei. Clorura de etil are un cîmp limitat de utilizare ca anestezic local înainte de operație. Procesul de dezghețare este dureros. Disecarea unui țesut înghețat este dificilă. În plus, înghețarea poate leza celulele, poate reduce rezistența la infecții și întîrzie cicatrizarea. În sfîrșit, anestezia durează rareori mai mult de cîteva secunde pînă la 1 minut, iar dacă operația necesită un timp mai lung decît cel prevăzut, rezultă dificultăți evidente. În consecință, clorura de etil poate fi întrebuințată numai pentru scopuri minore, cum ar fi incizarea furunculilor, panarițiilor, îndepărtarea fragmentelor dintr-un os fracturat etc. Probabil că valoarea sa principală este de natură psihică, în sensul că distrage atenția bolnavului, astfel încît poate fi efectuată o incizie simplă, care în mod obișnuit nu ar necesita anestezie locală.

Utilizarea specială pentru înlăturarea stărilor dureroase. Clorura de etil în dispersie a fost întrebuințată pentru tratamentul local al diferitelor stări dureroase, care cuprind arsurile de gradul I și al II-lea, degerăturile, înțepăturile de albine, luxațiile, diferitele tipuri de spasme ale musculaturii striate și tromboza coronariană. Baza suprimării durerii în aceste situații nu este complet lămurită. Lucrările lui Travell și ale colaboratorilor săi pot fi consultate pentru o descriere amănunțită a tehnicilor speciale și a măsurilor de precauție care trebuie să fie aplicate (vezi Travell și Rinzler, 1952; Cornell Conferences, 1952). Dispersia de clorură de etil a fost de asemenea recomandată în tratamentul ajutător al leziunilor de tricofiție *(tinea capitis)*.

Utilizarea ca anestezic general. Clorura de etil posedă acțiunile caracteristice ale anesteziceloor prin inhalație, pe bază de hidrocarburi. Prezența clorului contribuie la acțiunea sa rapidă și intensă, însă face ca substanța să fie mai periculoasă decît congenerii săi nehalogenați.

Perioada de instituire și de revenire. Anestezia generală produsă de clorura de etil apare și dispare rapid. Instituirea necesită numai o jumătate de minut pînă la 2 minute, iar revenirea se produce în 2 pînă la 3 minute după întreruperea administrării. Faze de excitație și de agitație violentă nu apar în mod obișnuit, datorită instituirii rapide. Substanța este relativ neiritantă pentru mucoasele căilor respiratorii și nu produce nici o senzație sufocantă ca eterul. Efectele secundare sînt ușoare. Anestezia chirurgicală poate fi menținută prin inhalarea a 4 volume de vapori de clorură de etil %. Concentrațiile de clorură de etil în sînge necesare pentru diferitele profunzimi de anestezie la om sînt următoarele: 20 mg% pentru anestezia ușoară, 30 mg% pentru anestezia profundă, 40 mg% pentru oprirea respirației. Limita de siguranță este îngustă.

Tehnica administrării. Clorura de etil poate fi administrată prin metoda deschisă, cu picătura, sau prin metoda în circuit închis. Astfel, clorura de etil poate fi dispersată sau picurată pe mască, sau se poate volatiliza cu aer sau oxigen administrat cu ajutorul unui aparat.

Utilizări speciale. Clorura de etil nu se folosește prea mult ca anestezic general în Statele Unite. Uneori se folosește ca un anestezic de instituire înainte de administrarea altei substanțe. Avantajele puterii și rapidității de acțiune sînt depășite de neajunsurile sale.

Neajunsuri și pericole. Clorura de etil este o hidrocarbură care conține halogen, cu posibilitatea de a leza ficatul și de a tulbura ritmul cardiac. Instituirea și revenirea sînt atît de rapide, încît specialiștii au deseori dificultăți în men-

Scanned with OKEN Scanner

ţinerea unei profunzimi uniforme de anestezie. Relaxarea musculaturii este incompletă la profunzimile de anestezie care prezintă siguranţă, iar dacă se produce anoxia apar spasme musculare. Deşi clorura de etil este mai puţin toxică decît cloroformul, se pot produce fibrilaţii ventriculare şi opriri neaşteptate ale inimii. Inima este direct inhibată de clorura de etil, iar debitul cardiac scade. În perioada de instituire, miocardul este sensibilizat faţă de adrenalină şi faţă de impulsurile nervilor simpatici în aşa fel, încît se pot produce aritmii ventriculare. Cercetările pe cîini arată că clorura de etil produce o stimulare vagală preliminară şi o inhibare consecutivă a ţesutului cardiac; de asemenea, că sensibilizează miocardul faţă de adrenalină tot aşa de mult ca ciclopropanul sau tricloretilenul (vezi Bush şi alţii, 1952; Morris şi alţii, 1953). Vărsătura postanestezică este frecventă. Dacă este utilizată anestezia cu clorură de etil, ea trebuie limitată la intervenţii chirurgicale mărunte care nu durează mai mult de 15 minute.

TRICLORETILENUL

Istoric. În timpul primului război mondial, utilizarea tricloretilenului ca solvent industrial a dus la o intoxicaţie caracterizată printr-o pierdere ciudată de sensibilitate la nivelul teritoriului de distribuţie a perechii a V-a de nervi cranieni (Plessner, 1916). S-a utilizat apoi în sens terapeutic cu oarecare succes în *nevralgiile de trigemen* pentru îndepărtarea durerilor paroxistice intense, care caracterizează acest sindrom, dar nu s-a produs anestezia feţei, comunicată de Plessner. Pe cît se pare, anestezia observată iniţial, în cursul utilizării industriale, se explică printr-o impuritate. Jackson (1934) a fost primul care a folosit tricloretilenul ca *anestezic general*. N-a căpătat însă o valoare deosebită în acest scop în Statele Unite, dar se foloseşte pentru *analgezie* în anumite intervenţii chirurgicale.

Chimie şi preparate. *Tricloretilenul* (tricloroetilenul), F.S.U., este un lichid limpede, incolor, volatil, avînd formula $CHCl:CCl_2$. El are un miros caracteristic, asemănător cu acela al cloroformului. Pentru scopuri de identificare se adaugă deseori un colorant albastru substanţei destinate pentru utilizare în anestezie. El nu este explozibil, iar amestecurile cu aerul şi cu oxigenul care se întîlnesc în mod normal în timpul anesteziei şi analgeziei clinice nu sînt inflamabile. Atît tricloretanolul, cît şi acidul tricloracetic, au fost identificaţi ca metaboliţi după inhalarea tricloretilenului (Butler, 1949) şi este probabil că cloralhidratul constituie precursorul imediat al ambilor; acidul tricloracetic din urină a fost utilizat uneori pentru a stabili gradul de expunere la tricloretilen în industrie.

Întrebuinţarea ca anestezic general. Tricloretilenul posedă acţiunile tipice asupra sistemului nervos central ale hidrocarburilor anestezice prin inhalare. Instituirea este lungă şi laborioasă, iar revenirea poate fi prelungită pe mai multe ore. Relaxarea musculaturii striate nu este atît de completă ca în cazul eterului şi poate să nu se instaleze înaintea ultimei faze a anesteziei. Se observă adesea o respiraţie rapidă şi superficială în anestezia chirurgicală cu tricloretilen, care poate fi urmată de o apnee neaşteptată. Whitteridge şi Bülbring, în 1944, au supus tahipneea unei cercetări experimentale pe animale, constatînd că tricloretilenul provoacă, spre deosebire de alte substanţe anestezice, o stimulare prelungită a receptorilor pulmonari la destindere, ceea ce duce la micşorarea de volum a plămînilor, fapt care explică probabil respiraţia accelerată şi superficială. Mişcările globilor oculari pot persista dincolo de planul 1, ca şi în cazul eterului vinilic, şi constituie o sursă de confuzii. Frecvenţa vărsăturilor postanestezice este mare.

Tricloretilenul este o hidrocarbură halogenată şi are, ca şi cloroformul, capacitatea unor efecte toxice asupra ficatului şi inimii. Atunci cînd se utilizează într-un sistem cu circuit închis, cu absorbanţi ai bioxidului de carbon, se formează impurităţi din contactul său cu calcea sodată. Una dintre aceste impurităţi, dicloracetilena, este foarte toxică, mai ales pentru sistemul nervos (paralizii ale nervilor cranieni, inclusiv anestezia teritoriului de distribuţie cutanată a nervului trigemen) şi este de asemenea explozibilă în mod spontan. De aceea, dacă se utilizează tricloretilenul, trebuie să fie administrat prin metoda deschisă sau semideschisă. *În nici o împrejurare nu trebuie utilizat tricloretilenul într-un circuit închis cu calce sodată.* Tricloretilenul a fost supus unei verificări ample în Anglia, unde este denumit de obicei „trilen".

Importanţa actuală. Întrucît cele cîteva avantaje nu depăşesc numeroasele neajunsuri şi pericole care intervin în utilizarea sa, tricloretilenul nu poate fi recomandat pentru *anestezia generală.* Pe cît se pare nu are nici un fel de avantaje importante asupra cloroformului. Această concluzie conservatoare, susţinută de numeroşi anestezişti de frunte, nu este acceptată de unii entuziaşti partizani ai tricloretilenului. Cititorii care se interesează în această direcţie pot consulta, pentru amănunte suplimentare, articolele lui Waters şi colaboratorii (1943), Barnes şi Ives (1944), Orth şi Gillespie (1945) şi alţii.

Întrebuinţarea pentru analgezie. În contrast pronunţat cu valoarea sa limitată pentru anestezia generală, tricloretilenul a cîştigat o utilizare pe scară largă ca analgezic în anumite intervenţii chirurgicale. Inhalarea unui amestec de 0,25 pînă la 0,75 volume % de tricloretilen în aer produce o analgezie rapidă, echivalentă sau superioară cu aceea care se obţine cu amestecurile de protoxid de azot şi de oxigen. Instalarea analgeziei este lină şi rapidă; iritaţia căilor respiratorii este minimă, nu este nevoie de dispariţia cunoştinţei şi efectele secundare sînt rare. Revenirea este întîrziată dacă se utilizează concentraţii mai mari sau dacă se prelungeşte inhalarea. Analgezia prin tricloretilen pare să fie deosebit de folositoare în obstetrică şi în mica chirurgie. Inhalarea intermitentă în cursul naşterii se presupune că produce o analgezie suficientă, cu oarecare amnezie la 75 pînă la 90% din cazuri, cu depresiune minimă a motilităţii uterine şi a respiraţiei fetale. Totuşi este de prevăzut că naşterile grele necesită o anestezie completă. În mod asemănător, tricloretilenul inhalat produce o analgezie suficientă pentru intervenţiile de mică chirurgie, cum ar fi curăţirea şi debridarea arsurilor, manevrele ortopedice, cistoscopia, incizarea abceselor, biopsiile superficiale şi paracenteza timpanului, precum şi în ceea ce priveşte schimbarea pansamentelor sau a gipsurilor dureroase şi pentru alte intervenţii care nu necesită o relaxare a musculaturii striate.

Analgezia cu tricloretilen a mai fost recomandată în chirurgia dentară şi în oto-rino-laringologie sau pentru narcoterapie. Dintre numeroasele comunicări favorabile utilizării tricloretilenului pentru analgezie sînt reprezentative acelea ale lui Reynolds (1949), Nowill şi colaboratorii (1953) şi Sadove şi coautorii (1953). Numeroşi cercetători pledează cu entuziasm pentru întrebuinţarea unui aparat de inhalaţie complet (cum ar fi inhalatoarele Cyprane şi cel al Universităţii Duke), adecvat pentru administrarea unor amestecuri analgezice. Fie ca rezultat al concentraţiilor mai mici de tricloretilen pentru analgezie, fie ca rezultat al existenţei unei substanţe mai perfecte, s-a comunicat că utilizarea recentă a tricloretilenului pentru analgezie n-a fost însoţită de producerea unor leziuni hepatice, care caracterizau întrebuinţarea sa anterioară pentru anestezia generală. Neregulari-

Scanned with OKEN Scanner

tățile ritmului cardiac care se observaseră au fost lipsite de gravitate și deci neîngrijorătoare.

Tricloretilenul a avut o întrebuințare curentă și pentru îndepărtarea durerilor din *angina pectorală*. Inhalarea a 1 ml de 3—4 ori/zi, poate fi de utilitate mijlocie pentru unii bolnavi. Acțiunea sedativă centrală și de reducere a durerii stă probabil la baza rezultatelor favorabile obținute. Ar părea foarte îndoielnic ca o acțiune oarecare directă asupra circulației coronare să poată să explice îndepărtarea durerii anginoase. Mascarea gravității unui acces de angină pectorală sau de tromboză coronariană prin autoadministrarea tricloretilenului reprezintă un pericol real. S-a comunicat suprimarea crizelor *migrenoase* și ale altor tipuri de cefalee în urma utilizării tricloretilenului. Deși suprimarea cefaleei este uneori spectaculoasă, frecvența rezultatelor favorabile este mică.

Utilizarea în nevralgia de trigemen. Mecanismul acțiunii tricloretilenului în „tic douloureux" — tic dureros — este obscur. Anestezia facială observată prima dată în cursul utilizării sale în industrie a fost datorită probabil unei impurități și nu se evidențiază atunci cînd se întrebuințează această substanță în clinică. Cu toate că tricloretilenul nu pare să realizeze o suprimare importantă a altor tipuri de durere nevralgică, în afară de nevralgia de trigemen (și probabil nevralgia gloso-faringiană), este probabil că analgezia obținută se datorește unei acțiuni inhibitoare centrale. S-au observat în urma întrebuințării sale stări de moleșeală, grețuri, amorțeli, somnolență și chiar o stare de inconștiență trecătoare. Tricloretilenul se comercializează în tuburi de sticlă subțiri, sigilate, conținînd 1 ml. Tubul se sparge, se introduce la capătul unui pulverizator și se inhalează vaporii, pînă cînd dispare mirosul. Există și aparate speciale pentru inhalație. Doza pentru nevralgia de trigemen este de 1 ml, care se repetă după cîteva minute, dacă este nevoie. S-a propus să nu se inhaleze peste 4 ml în decurs de 24 de ore. Bolnavul trebuie să stea culcat în timpul cît inhalează substanța. Tratamentul poate fi continuat timp de mai multe săptămîni. Suprimarea completă a durerii se obține numai în 15% din cazuri, însă se poate produce o înlăturare parțială aproximativ în 50% din ele, ceea ce permite o amînare temporară a intervențiilor chirurgicale proiectate. O suprimare permanentă a durerii observate uneori fără utilizarea continuă a substanței rămîne neexplicată. Totuși, sindromul prezintă în mod obișnuit remisiuni spontane.

Deși majoritatea clinicienilor consideră inhalarea tricloretilenului în nevralgia de trigemen drept o măsură terapeutică benignă, există unele pericole legate de aceasta și care merită să fie menționate. S-au produs *psihoze* toxice în urma supradozării în cursul autoadministrării. Simptomele, deși trecătoare, sînt îngrijorătoare. Se pot produce *aritmii cardiace* de natură gravă, cuprinzînd tahicardia ventriculară cu focare multiple, în urma inhalării unor doze terapeutice. De aceea, tricloretilenul trebuie folosit cu prudență și numai sub supravegherea strictă a medicului curant.

Toxicologie. Există dovezi clinice și experimentale numeroase, care arată că tricloretilenul este nociv pentru ficat și s-au comunicat cazuri de necroză hepatică datorită utilizării acestei substanțe ca anestezic general. De aceea, toate neajunsurile și măsurile de precauție, legate de utilizarea cloroformului, se aplică și tricloretilenului. Are o importanță deosebită frecvența mare a neregularităților grave ale ritmului cardiac, observate în cursul utilizării tricloretilenului, care sensibilizează miocardul la descărcarea simpatico-suprarenală și la adrenalină. Se pot produce aritmii periculoase, cuprinzînd puls bigeminat, extrasistole ventriculare și tahicardie, ritm nodal, deplasarea centrului de automatism cardiac și ritmuri ventriculare cu focare multiple (vezi Waters și alții, 1943; Geiger, 1943; Barnes și Ives, 1944; Orth și Gillespie, 1945; Morris și alții, 1953 și alții). S-au comunicat decese prin fibrilații ventriculare sau prin oprirea inimii. Faptul că acestea nu se datoresc impurităților toxice rezultînd din contactul tricloretilenului cu calcea sodată, într-un aparat cu circuit închis, reiese din aceea că astfel de tulburări de ritm se produc și atunci cînd se întrebuințează metoda deschisă, cu picătura. S-a mai menționat că leziunile hepatice și neregularitățile ritmului cardiac par să fie mai puțin frecvente sau chiar absente în cazul utilizării tricloretilenului pentru analgezie, comparativ cu utilizarea sa pentru anestezia generală. Nu pare să producă leziuni renale. Frecvența convulsiilor în cursul anesteziei cu tricloretilen pare să fie mai mare decît cu alte substanțe.

Toxicologia *industrială* a tricloretilenului nu este direct valabilă pentru utilizarea clinică a acestei substanțe chimice, din cauză că otrăvirile în industrie pot fi complicate de prezența unor impurități toxice.

BIBLIOGRAFIE

Barnes, C. G., J. Ives. Electrocardiographic changes during trilene anaesthesia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1944, **37**, 528—532.

Beecher, H. K., Francis, L., C. B. Anfinsen. Metabolic effects of anesthesia in man. I. Acid-base balance during ether anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **98**, 38—44.

Bennett, H. S., Bassett D. L., H. K. Beecher. Influence of anesthesia (ether, cyclopropane, sodium evipal) on the circulation under normal and shock conditions. *J. Clin. Investigation*, 1944, **23**, 181—208.

Brewster, W. R., Jr., Bunker, J. P., H. K. Beecher. Metabolic effects of anesthesia. VI. Mechanism of metabolic acidosis and hyperglycemia during ether anesthesia in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1952, **171**, 37—47.

Brewster, W. R., Jr., Isaacs, J. P., T. Waln ø-Anderson. Depressant effect of ether on myocardium of the dog and its modification by reflex release of epinephrine and nor-epinephrine. *Am J. Physiol.*, 1953, **175**, 399—414.

Bunker, J. P., Beecher, H. K., Briggs, B. D., Brewster, W. R., B. A. Barnes. Metabolic effects of anesthesia. II. A comparison of acid-base equilibrium in man and in dogs during ether and during cyclopropane anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **102**, 62—70.

Burnett, C. H., Bloomberg, Ester L., Shortz, G., Compton D. W., H. K., Beecher. A comparison of the effects of ether and cyclopropane anesthesia on the renal function of man. *J. Parmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **96**, 380—387.

Bush, O. F., Bittenbender, G., J. Adriani. Electrocardiographic changes during ethyl clorhide and vinyl ether anesthesia in the dog and man. *Anesthesiology*, 1952, **13**, 197—202.

Butler, T. C. Metabolic transformations of tricloroethylene. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 84—92.

Cornell Conferences on Therapy. Relief of pain by ethyl chloride spray. *New York J. Med.*, 1952, **52**, 1550—1558.

Craig, F. N., Visscher, F. E., C. R. Houck. Renal function in dogs under ether or cyclopropane anesthesia. *Am. J. Physiol.*, 1945, **143**, 108—118.

Fairlie, C. W., Barss, T. P., French, A. B., Jones, C. M., H. K. Beecher. Metabolic effects of anesthesia in man,

Scanned with OKEN Scanner

IV. A comparison of the effects of certain anesthetic agents on the normal liver. *New England J. Med.*, 1951, **244**, 615—622.

Faulconer, A., Jr. Correlation of concetrations of ether in arterial blood with electro-encephalographic patterns occurring during ether-oxygen and during nitrous oxide, oxygen and ether anesthesia of human surgical patients. *Anesthesiology*, 1952, **13**, 361—369.

Fisher, C. W., Bennett, L. L., A. Allahwala. The effect of inhalational anesthetic agents on the myocardium of the dog. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 19—26.

French, A. B., Barss, T. P., Fairlie, C. S., Bengle, A. L., Jr., Jones, C. M., Linton, R. R., H. K. Beecher. Metabolic effects of anesthesia in man. V. A comparison of the effects of ether and cyclopropane anesthesia on the abnormal liver. *Ann. Surg.*, 1952, **135**, 145—163.

French, J. D., Verzeano, M., H. W. Magoun. A neural basis of the anestetic state. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1953, **69**, 519—529.

Gabbard, J. G., Roos, A., Eastwood, D. E., T. H. Burford. The effect of ether anesthesia upon alveolar ventilation and acid-base balance in man. *Ann. Surg.*, 1952, **136**, 680—690.

Geiger, A. J. Cardiac dysrhythmia and syncope from therapeutic inhalation of chlorinated hydrocarbons. *J. Am. M. A.*, 1943, **123**, 141—144.

Gold, H. The use of bulk ether in anesthesia. (Report of the Council on Pharmacy and Chemistry). *J. Am. M. A.*, 1942, **120**, 44—45.

Goldschmidt, S., Ravdin, I. S., B. Lucke. Anesthesia and liver damage; protective action of oxygen against necrotizing effect of certain anesthetics on liver. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1937, **59**, 1—14.

Goldschmidt, S., Ravdin, I. S., Lucke, B., Muller, G. P., Johnston, C. G., W. L. Ruigh. Divinyl ether; experimental and clinical studies. *J. Am. M. A.*, 1934, **102**, 21—27.

Goldschmidt, S., Vars, H. M., I. S. Ravdin. The influence of the foodstuffs upon the susceptibility of the liver to injury by chloroform, and the probable mechanism of their action. *J. Clin. Investigation*, 1939, **18**, 277—289.

Gross, E. G., S. C. Cullen. The effects of anesthetic agents on muscular contraction. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **78**, 358—365.

Habif, D. V., Papper, E. M., Fitzpatrick, H. F., Lowrance, P., Smythe, C. M., S. E. Bradley. The renal and hepatic blood flow, glomerular filtration rate, and urinary output of electrolytes during cyclopropane, ether, and thiopental anesthesia, operation, and the immediate postoperative period. *Surgery*, 1951, **30**, 241—255.

Hawk, M. H., Orth, O. S., F. J. Pohle. Hepatorenal syndrome following administration of vinethene. *Anesthesiology*, 1941, **2**, 388—392.

Hershey, S. G., B. W. Zweifach. Peripheral vascular homeostasis in relation to anesthetic agents. *Anesthesiology*, 1950, **11**, 145—154.

Hershey, S. G., Zweifach, B. W., Chambers, R., E. A. Rovenstine. Peripheral circulatory reactions as a basis for evaluating anesthetic agents. *Anesthesiology*, 1945, **6**, 362—375.

Hershey, S. G., Zweifach, B. W., E. A. Rovenstine. Effects of depth of anesthesia on behavior of peripheral vascular bed. *Anesthesiology*, 1953, **14**, 245—254.

Hill, I. G. W. Human heart in anesthesia; electrocardiographic study. *Edinburg M. J.*, 1932, **39**, 533—555.

———. Cardiac irregularities during chloroform anesthesia. *Lancet*, 1932, **1**, 1139—1142.

Jackson, D. E. Study of analgesia and anesthesia, with special reference to such substances as trichlorethylene and vinethene (divinyl ether), together with apparatus for their administration. *Anesth. & Analg.*, 1934, **13**, 198—203.

Krantz, J. C., Jr. Carr, C. J., Lu, G., Mary J. Fassel. Anesthesia. XXXVII. The anesthetic action of isopropyl vinyl ether. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **105**, 1—6.

Krantz, J. C., Jr., Evans, W. E., Jr., Carr, C. J., Dorothy V. Kibler. Anesthesia. XIX. The anesthetic action of n-propyl methyl ether. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **86**, 138—144.

Leake, C. D., M. Y. Chen. Anesthetic properties of certain unsaturated ethers. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1930, **28**, 151—154.

Leake, C. D., Knoefel, P. K., A. E. Guedel. Anesthetic action of divinyl oxide in animals. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1933, **47**, 5—16.

Levy, A. G. The exciting causes of ventricular fibrillation in animals under chloroform anesthesia. *Heart*, 1913, **4**, 319—378.

———. The genesis of ventricular extrasystoles under chloroform with special reference to consecutive ventricular fibrillation. *Ibid.*, 1914, **5**, 299—334.

Martin, S. J., E. A. Rovenstine. Vinethene: recent laboratory and clinical evaluation. *Anesthesiology*, 1941, **2**, 285—299.

Miller, L. L., G. H. Whipple. Chloroform liver injury increases as protein stores decrease. *Am. J. M. Sc.*, 1940, **199**, 204—216.

———. Liver injury, liver protection and sulfur metabolism. Methionine protects against chloroform liver injury even when given after anesthesia. *J. Exper. Med.*, 1942, **76**, 421—435.

Morris, L. E. Chloroform in blood and respired atmosphere. Chapter V, in Chloroform; a study after 100 years. (Waters, R. M., Editor.) University of Wisconsin Press, Madison, 1951.

Morris, L. E., Frederickson, E. L., O. S. Orth. Differences in the concentration of chloroform in the blood of man and dog during anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **101**, 56—62.

Morris, L. E., Noltensmeyer, M. H., J. M. White, Jr. Epinephrine induced cardiac irregularities in the dog during anesthesia with trichloroethylene, cyclopropane, ethyl chloride and chloroform. *Anesthesiology*, 1953, **14**, 153—158.

Naess, K. A. Comparison of the effect of ether and curare on the neuro-muscular transmission, investigated by means of prostigmine. *Acta physiol. Scandinav.*, 1950, **20**, 117—124.

Nowill, W. K., Stephen, C. R., P. W. Searles. Evaluation of trichloroethylene as an anesthetic and analgesic agent. *A.M.A. Arch. Surg.*, 1953, **66**, 35—46.

Orth, O. S., N. A. Gillespie. A further study of trichloroethylene anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.*, 1945, **29**, 161—172.

Orth, O. S., Pohle, F. J., L. Sims. The effect of chloroform on hepatic function. Chapter I, in Chloroform; a study after 100 years. (Waters, R. M., Editor.) The University of Wisconsin Press, Madison, 1951.

Orth, O. S., Slocum, H. C., Stutzman, J. W., W. J. Meek. Studies of vinethene as anesthetic agent. *Anesthesiology*, 1940, **1**, 246—260.

Papper, E. M. Renal function during general anesthesia and operation. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 1686—1689.

Plessner, W. Ueber Trigeminuserkrankung infolge von Trichloräthylenvergiftung. *Berl. klin. Wchnschr.*, 1916, **53**, 25—26.

Scanned with OKEN Scanner

Potter, R., Livingston, Huberta, Andrews, E., Geraldine Light. Blood ether levels in surgical anesthesia, *Sugery*, 1941, **10**, 757—765.

Ravdin, I. S., Vars, H. M., Goldschmidt, S., L. E. Klingensmith. Anesthesia and liver damage. II. The effect of anesthesia on the blood sugar, the liver glycogen, and liver fat. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1938, **64**, 111—129

Reynolds, F. N. Trilene as an analgesic in labour. Report of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Brit. M. J.*, 1949, **1**, 537—538.

Ridley, R. W., Faulconer, A., Jr., J. E. Osborn. Concentrations of oxygen, nitrous oxide, nitrogen and ether and their correlation with certain physiologic variables during surgical anesthesia in man. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 276—292.

Robbins, B. H. The effect of ether, divinyl ether and cyclopropane anesthesia upon heart rate and rhythm and blood pressure during normal respiratory activity and during artificial respiration after respiratory arrest. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **85**, 192—197.

Ruigh, W. L., R. T. Major. Preparation and properties of pure divinyl ether. *J. Am. Chem. Soc.*, 1931, **53**, 2662—2671.

Sadove, M. S., Wyant, G. M., L. A. Gittelson. Trichlorocthylene in general practice. *Illinois M. J.*, 1953, **103**, 95—101.

Secher, O. The peripheral action of ether estimated on isolated nerve-muscle preparation. II. Synergism of ether and curarising substances. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1951, **7**, 83—93.

Travell, Janet, S. H. Rinzler. The myofascial genesis of pain. *Postgrad. Med.*, 1952, **11**, 425—434.

Waters, R. M. Present status of cyclopropane. *Brit. M. J.*, 1936, **2**, 1013—1017.

Waters, R. M., Orth, O. S., N. A. Gillespie. Trichlorethylene anesthesia and cardiac rhythm. *Anesthesiology*, 1943, **4**, 1—5.

Whitteridge, D., E. Bülbring. Changes in activity of pulmonary receptors in anaesthesia and their influence on respiratory behaviour. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **81**, 340—359.

Zweifach, B. W., Hershey, S. G., Rovenstine, E. A., Lee, R. E., R. Chambers. Anaesthetic agents as factors in circulatory reactions induced by hemorrhage. *Surgery*, 1945, **18**, 48—65.

Monografii și referate generale

Dawes, G. S. Experimental cardiac arrhythmias and quinidine-like drugs. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 43—84.

Drill, V. A. Hepatotoxic agents: mechanism of action and dietary interrelationship. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 1—42.

Guedel, A. E. Inhalation anesthesia. The Macmillan Co., New York, second edition, 1951.

Lundy, J. S. Clinical anesthesia. A manual of clinical anesthesiology. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1942.

Orth, O. S. Liebenow, R. R., R. T. Capps. The effect of chloroform on the cardiovascular system. Chapter III, in Chloroform; a study after 100 years. (Waters, R. M. Editor.) University of Wisconsin Press, Madison, 1951.

Toman, J. E. P. Neuropharmacology of peripheral nerve. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 168—218.

Toman, J. E. P., Jean P. Davis. The effects of drugs upon the electrical activity of the brain. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 425—492.

Waters, R. M. (Editor.) Chloroform; a study after 100 years. The University of Wisconsin Press, Madison, 1951.

Wikler, A. Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 435—506.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

ANESTEZICELE GENERALE (*continuare*)

II. GAZELE ANESTEZICE: PROTOXIDUL DE AZOT, ETILENUL ŞI CICLOPROPANUL

PROTOXIDUL DE AZOT

Istoric. Protoxidul de azot (monoxidul de azot, „gaz ilariant") este cel mai vechi dintre anestezicele prin inhalaţie şi a fost preparat de Priestly, în 1776. Humphry Davy, în 1799, după ce l-a experimentat pe el însuşi, a anunţat că protoxidul de azot are proprietăţi anestezice şi a sugerat ideea că poate fi utilizat pentru suprimarea durerii. El scria: „întrucît protoxidul de azot pare capabil să suprime durerea fizică în cursul operaţiilor largi, el poate fi utilizat probabil cu folos în timpul operaţiilor chirurgicale în care nu se produc pierderi importante de sînge". Ipoteza lui Davy a trecut neobservată mai mulţi ani de-a rîndul. S-a arătat mai sus modul în care Wells, în 1844, a început să se intereseze de protoxidul de azot datorită demonstraţiei lui Colton. În 1868, Andrews a introdus administrarea oxigenului o dată cu protoxidul de azot în modul utilizat astăzi, iar în 1879, Bert a introdus utilizarea amestecului de protoxid de azot cu oxigen sub presiune. Ca rezultat al cercetărilor clasice ale lui Bert a devenit accesibilă prima cunoaştere precisă a acţiunii protoxidului de azot.

Chimie, preparate şi proprietăţi. *Protoxidul de azot (monoxidul de azot)*, F.S.U., N_2O, este un gaz incolor, fără miros sau gust apreciabil. El se găseşte în cilindri de oţel ca un lichid incolor la presiunea de 30 atmosfere. Atunci cînd presiunea scade, protoxidul de azot revine la starea gazoasă. El este uşor solubil în apă şi este mai greu decît aerul. Deşi nu este un compus organic, protoxidul de azot are acţiunea tipică a seriei de anestezice prin inhalaţie din grupa hidrocarburilor. El este singurul gaz anorganic utilizabil în clinică drept agent anestezic.

Protoxidul de azot este foarte solubil în sînge, care fixează 45 de volume % dacă este pus în contact cu gazul pur pentru un timp suficient de îndelungat. Protoxidul de azot nu se combină cu hemoglobina şi este transportat în sînge numai în soluţie fizică. El este eliminat nemodificat prin plămîni; o fracţiune mică, datorită difuziunii rapide a gazului, scapă însă prin piele. Afinităţile chimice ale gazului sînt slabe şi acest fapt explică probabil lipsa acţiunilor secundare în utilizarea sa.

Oxigenul din molecula protoxidului de azot este neutilizabil pentru respiraţia animală, din cauză că protoxidul de azot nu se descompune în organism. În acest gaz, seminţele nu pot germina şi nici plantele nu cresc. Totuşi, o bucată de chihlimbar la roşu dă flacără dacă este aruncată în el, întocmai ca şi cînd ar fi aruncată în oxigen. Astfel, la temperaturi suficient de mari, oxigenul este disociat din protoxid de azot. Deşi nu este inflamabil, el susţine arderea tot aşa de activ ca şi oxigenul, dacă se găseşte într-o concentraţie corespunzătoare cu un anestezic inflamabil. Cu amestecul de protoxid de azot şi eter s-au produs explozii mortale (vezi Jones şi Thomas, 1942). Protoxidul de azot măreşte şi caracterul explozibil al etilenului, iar instituirea anesteziei cu etilen, împreună cu acest gaz, conţine un anumit pericol. Violenţa unei explozii a amestecului de etilen cu protoxid de azot este mai mare decît aceea a etilenului amestecat cu oxigen sau cu aer. Dacă cele 2 gaze sînt utilizate laolaltă, tuburile nu trebuie deschise în acelaşi timp. În prezenţa uleiului, amestecurile de oxigen şi protoxid de azot la presiuni ridicate sînt, de asemenea, explozibile.

Mecanismele acţiunii anestezice. Protoxidul de azot nu se combină chimic cu nici un constituent al organismului, iar în afară de sistemul nervos central celelalte ţesuturi nu sînt influenţate în nici un fel de prezenţa sa. Se ridică în mod firesc problema dacă protoxidul de azot este numai un gaz asfixiant indiferent, ca şi azotul sau hidrogenul, sau produce anestezia printr-o acţiune directă asupra celulelor nervoase. Prima concepţie a predominat cîtăva vreme, însă în prezent se ştie în mod sigur că protoxidul de azot este un anestezic şi nu un gaz asfixiant. Deşi fenomenele constatate în cursul anesteziei cu protoxid de azot pur, nediluat, sînt în parte de origine anoxică, dovada faptului că acest gaz este un anestezic este indiscutabilă.

Atunci cînd se administrează protoxid de azot cu oxigen suficient pentru a împiedica anoxia, cum ar fi într-un amestec de 80:20 părţi, la unii bolnavi se produce starea de inconştienţă. De fapt, starea de conştienţă poate fi suprimată cu o concentraţie mai mică de protoxid de azot, iar dozele subanestezice sînt net analgezice. Aceasta trebuie să fie atribuită acţiunii gazului asupra sistemului nervos central; altfel, un amestec de 80:20 ar acţiona în acelaşi fel cu aerul. Spre exemplu, dacă azotul înlocuieşte protoxidul de azot într-un astfel de amestec, anestezia se întrerupe imediat. Chiar dacă oxigenul conţinut este redus în aşa fel, încît amestecul conţine 90% volume azot şi 10% volume oxigen, nu se produce nici o anestezie, în timp ce este posibil ca majoritatea persoanelor să fie aduse la planul 1 de anestezie cu ajutorul unui amestec de protoxid de azot, plus oxigen, în proporţii de 90:10. Mai mult, oprirea respi-

rației apare mai precoce atunci cînd se respiră protoxid de azot nediluat, decît atunci cînd se inhalează azot. În mod evident, protoxidul de azot nu acționează exclusiv printr-un mecanism anoxic, concluzie susținută și de cercetările electroencefalografice.

Rolul anoxiei. Factorul anoxic, deși este secundar, este de obicei esențial pentru anestezia chirurgicală completă cu protoxid de azot. Bert (1878, 1879) a susținut, pe baza experiențelor sale, făcute la animale și la bolnavi, faptul că protoxidul de azot este capabil să producă o anestezie completă fără anoxie dacă este administrat împreună cu oxigenul la presiuni crescute. Spre exemplu, el a utilizat un amestec de 85:15 protoxid de azot și oxigen la 1¼ atmosfere. Aceasta a permis administrarea protoxidului de azot la o presiune parțială, echivalentă cu aceea care se obține cu gazul pur la presiunea de o atmosferă și a asigurat în același timp oxigenarea normală a sîngelui. După Bert, procedeul său a dus la o anestezie chirurgicală corectă, și el a tras concluzia că dacă presiunea parțială a protoxidului de azot se crește la 760 mm Hg, se dizolvă o cantitate suficientă de gaz în sînge pentru a asigura anestezia, independent de tensiunea parțială a oxigenului.

Brown, Lucas și Henderson (1927) au adus o excepție la experiențele lui Bert. Repetînd condițiile de lucru ale acestuia la iepuri și pisici, ei nu au reușit să producă anestezia. Chiar atunci cînd s-a administrat un amestec de 80:20 părți de protoxid de azot și oxigen la presiuni crescute, ajungînd uneori pînă la 2 atmosfere (presiunea parțială a protoxidului de azot fiind aproximativ 1200 mm Hg), nu s-a obținut totuși o anestezie completă. Cercetătorii au atras atenția asupra faptului că aceste criterii pentru anestezia corectă sînt cu totul diferite astăzi, decît pe vremea lui Bert, și au tras concluzia că anestezia cu protoxid de azot este posibilă numai cu condiția să existe un anumit grad de anoxie.

Totuși este posibil să se crească în așa măsură presiunea parțială a protoxidului de azot, încît să se producă moartea la animalele de experiență în lipsa anoxiei, însă sînt necesare presiuni de 3 atmosfere sau mai mult.

Inhalarea protoxidului de azot nediluat. Inhalarea protoxidului de azot nediluat reprezintă un procedeu periculos, care nu trebuie utilizat niciodată. Gazul nediluat produce o anestezie rapidă însă superficială. Perioada de instituire este atît de rapidă, încît fazele anestezice se urmăresc cu greutate. Chiar dacă se manifestă efectul complet al gazului, bolnavul este numai în planul 1 al fazei a III-a. De aceea, protoxidul de azot singur nu reprezintă un anestezic puternic. Nu există nici tendința la sufocare, în ciuda lipsei de aer, datorită faptului că protoxidul de azot nu este iritant, iar instituirea anesteziei este rapidă. Bolnavul simte o amorțeală și are o senzație de căldură agreabilă, cît și țiuituri intense în urechi. Curînd apare starea de confuzie și uneori bolnavul manifestă o veselie exagerată sau izbucnește în hohote de rîs. Cunoștința este suprimată într-un interval de 20 pînă la 30 de secunde. El poate avea vise foarte vii, ajungînd chiar pînă la halucinații. Numeroase femei au afirmat, spre exemplu, că dentistul a încercat să le violeze în cursul anesteziei cu protoxid de azot, și insistau asupra acestei afirmații, în ciuda faptului că soții lor fuseseră de față în cursul operației. Mai multe cazuri medico-judiciare celebre se datoresc proprietăților protoxidului de azot de a produce halucinații. Evoluția anesteziei este prea rapidă pentru a permite o stare de excitație prelungită sau cu mișcări violente. Respirațiile sînt profunde și rapide, pulsul este accelerat, iar presiunea sîngelui crește. Pupilele sînt dilatate, iar pielea este cenușie sau cianotică. Salivația și secrețiile bronhiilor nu sînt stimulate.

La 1—2 minute după ce a început inhalarea se ajunge la planul 1 al fazei a III-a. Membrele sînt lipsite de tonicitate, pupilele sînt încă dilatate, iar fața este cianotică. Respirațiile sînt ușor neregulate și stertoroase, datorită relaxării vălului palatin; presiunea sîngelui poate crește în mod pronunțat, din cauza anoxiei progresive. După o creștere preliminară a tensiunii arteriale se produce de obicei o scădere treptată sau bruscă, datorită efectului depresor al anoxiei asupra miocardului ventricular. Apar modificări electrocardiografice identice cu cele observate în anoxie, și anume reducerea, inversarea sau suprimarea undei *T*. Centrii bulbari nu sînt inhibați în mod direct de protoxidul de azot. Anoxia însoțitoare poate stimula chiar centrii vasomotori, cît și respirația (prin sistemul chemoceptorilor corpusculului carotidian). Protoxidul de azot și etilenul sînt de fapt stimulenți ai respirației în tot cursul anesteziei și nu produc niciodată depresiune prin acțiunea lor proprie. Anestezia durează aproximativ 30 de secunde pînă la 1 minut după ce s-a scos masca. Bolnavul este complet treaz după 1—3 minute.

Revenirea este rapidă, iar gazul nu se mai poate pune în evidență în sînge la 5 minute după ce s-a terminat anestezia.

Dacă administrarea protoxidului de azot nediluat este continuată mai mult decît 2 minute, apar repede *semne de anoxie gravă*. Se produce o cianoză intensă, albastră întunecată, presiunea sîngelui poate fi mult crescută, iar pulsul este lent. Reflexul corneean este absent. Apar zvîcnituri musculare care apoi se transformă în mișcări clonice necoordonate în special ale membrelor. Sub protoxid de azot nu se produc convulsii, ori sînt ușoare, datorită acțiunii depresoare combinate a anesteziculul și anoxiei asupra scoarței cerebrale motorii. Mișcările clonice necoordonate trebuie diferențiate de mișcările corpului din faza a II-a care sînt coordonate și orientate într-un anumit scop; ele nu trebuie confundate cu excitația din faza de alarmă afară de cazul cînd s-a dat mai mult protoxid de azot și anoxia a crescut prin aceasta. Respirațiile, care sînt violente, pe măsură ce se instalează asfixia gravă, devin superficiale și neregulate, iar apoi dispar complet. Inima continuă să bată pentru cîtăva vreme și de aceea măsurile de reanimare sînt de obicei încununate de succes, deși după revenirea la normal se pot observa semne de leziuni cerebrale trecătoare sau permanente datorite anoxiei. Modificările de respirație și de circulație sînt aproape în întregime secundare anoxiei.

Trebuie subliniat faptul că *cianoza nu este niciodată un indiciu precis al gradului de anoxie.* O colorație cianotică depinde de cantitatea de hemoglobină redusă din sînge, iar un bolnav cu o anemie gravă poate fi într-o carență fatală de oxigen și totuși să nu aibă cele 5 g % de hemoblogină redusă necesare pentru apariția cianozei. O persoană cu o valoare a hemoglobinei sub 40% nu poate prezenta cianoză. Bolnavul cu o anemie moderată, avînd o valoare de 60% a hemoglobinei, poate să nu prezinte cianoză pînă cînd jumătate din cantitatea disponibilă de hemoglobină nu a fost redusă. Invers, persoanele cu policitemie pot să fie în mod normal ușor albăstrui sau pot deveni cianotice foarte curînd în cursul anesteziei cu protoxid de azot, atunci cînd încă mai există o cantitate suficientă de oxihemoglobină în sînge. În plus, unii factori, cum ar fi grosimea și culoarea pielii, densitatea rețelei sale capilare și tipul de iluminare utilizat în sala de operație, modifică aspectul cianozei, reducînd astfel valoarea sa ca semn clinic. La bolnavii negri este greu de pus în evidență cianoza.

Contraindicațiile și pericolele utilizării protoxidului de azot cu mai puțin de 20% oxigen sînt în realitate cele legate de anoxie. Administrarea de protoxid de azot nediluat sau în concentrații mari este desigur contraindicată la bolnavii la care anoxia ar fi nocivă chiar pentru perioade relativ

Scanned with OKEN Scanner

scurte de timp şi îndeosebi la cei cu afecţiuni cardio-vasculare, cu hipertensiune, hipertiroidism, presiune intracraniană crescută sau vîrstă înaintată. Copiii foarte mici şi persoanele cu metabolismul bazal crescut tolerează îndeosebi greu carenţa de oxigen şi adesea nu pot fi anesteziate în mod satisfăcător cu protoxid de azot. Din aceste motive, utilizarea acestui gaz concomitent cu o cantitate insuficientă de oxigen, chiar pe intervale scurte de timp, poate fi periculoasă.

Inhalarea amestecurilor de protoxid de azot şi oxigen. În scopul de a permite utilizarea în siguranţă a protoxidului de azot ca anestezic, oxigenul trebuie asociat cu acest gaz în concentraţie potrivită. Atunci cînd se inhalează un amestec de 88 : 12 părţi protoxid de azot şi oxigen este foarte posibil să se aducă majoritatea bolnavilor în planul 1 al fazei a III-a de anestezie (fig. 2), însă apar semne de anoxie dacă se continuă inhalarea amestecului. Atunci cînd protoxidul de azot este amestecat cu 20 de volume % de oxigen, semnele de anoxie lipsesc. Anestezia poate fi continuată în acest caz de obicei pe perioade lungi de timp, chiar dacă concentraţia redusă a protoxidului de azot slăbeşte efectul anestezic. Spre exemplu, bolnavii care nu au primit o medicaţie preanestezică pot să nu ajungă la faza a II-a de anestezie. Se pot observa stare de veselie, rîs, ataxie, somnolenţă moderată şi analgezie însă simţul tactil este virtual normal. Se produce confuzie mintală, însă poate să nu se ajungă la inconştienţă. Atunci cînd se administrează în prealabil o cantitate suficientă de morfină şi de scopolamină sau o anestezie de bază cu tribrometanol sau substanţe barbiturice, un amestec de 80 : 20 de părţi este cu totul capabil să producă anestezia chirurgicală.

Semnele clinice. Acestea diferă, firește, cu procentele protoxidului de azot şi ale oxigenului, cît şi cu natura tratamentului preanestezic. Spre exemplu, cu un amestec de 90 : 10 şi cu morfină plus atropină, administrate înainte, stadiul de anestezie chirurgicală se caracterizează printr-o respiraţie regulată şi stertoroasă, printr-o piele de culoare uşor cenuşie, printr-un puls moderat accelerat, printr-o presiune arterială uşor crescută şi printr-o scădere moderată a tonusului muşchilor striaţi. Cu un amestec de 80 : 20 de părţi, respiraţia, circulaţia şi celelalte procese vitale sînt influenţate numai în mică măsură. Respiraţia poate fi mai lentă şi mai profundă, fără o modificare a volumului respirator pe minut, iar singura modificare perceptibilă a circulaţiei este o dilatare moderată a vaselor periferice.

Tehnica administrării. Tehnica sistemului închis se utilizează în mod obişnuit pentru anestezia cu protoxid de azot şi oxigen. Morfina asociată cu scopolamină sau atropină se administrează de obicei în prealabil şi accentuează profunzimea la care poate fi dusă anestezia (vezi fig. 2). Sedaţia preanestezică permite de asemenea utilizarea unei cantităţi mai mari de oxigen în amestec gazos. Anestezia este instituită uneori cu un amestec de 90: 10 protoxid de azot-oxigen, iar în momentul cînd bolnavul intră în planul 1 al fazei a III-a, proporţia se modifică pînă la 80:20. În mod periodic, sacul de respiraţie confinată trebuie golit de azotul care se acumulează. Dacă relaxarea musculară nu este completă, se poate administra un supliment de eter sau ciclopropan. Curara se utilizează adesea cu protoxidul de azot pentru acelaşi scop. Administrarea suplimentară intravenoasă de narcotice (morfină, meperidină, metorfinan) a fost de asemenea cercetată cu rezultate promiţătoare în timpul anesteziei cu protoxid de azot (vezi Wilkins şi alţii, 1951).

Limita de siguranţă şi accidentele. Limita de siguranţă cu protoxid de azot este foarte largă, cu condiţia ca anestezicul să fie utilizat corect, adică evitîndu-se cu grijă anoxia în tot cursul anesteziei. Protoxidul de azot însuşi este cu totul lipsit de nocivitate pentru ţesuturi şi pentru funcţiile vitale. Spre exemplu, cîinii ţinuţi în mod continuu sub anestezie cu protoxid de azot timp de 3 zile îşi revin tot atît de repede ca şi cînd ar fi fost anesteziaţi numai pentru cîteva minute, şi nu prezintă nici o modificare patologică perceptibilă. Cifrele morbidităţii şi ale mortalităţii anestezice ar părea să indice faptul că protoxidul de azot este cel mai sigur dintre toate anestezicele.

Totuşi trebuie amintit faptul că numeroase accidente, în special cele din practica curentă şi din dentistică rămîn necunoscute şi necomunicate îndeosebi din cauză că sechelele pot apărea cu întîrziere. Cazurile de moarte sînt considerate de obicei ca datorite anesteziculuí numai dacă se produc în sala de operaţie sau curînd după ce s-a terminat anestezia; de asemenea, dacă se produc unele dificultăţi cu protoxidul de azot, care să necesite utilizarea unei substanţe suplimentare, aceasta din urmă este făcută adesea răspunzătoare de efectele secundare defavorabile.

Pericolul real în cursul utilizării protoxidului de azot rezultă din anoxie şi nu din acţiunea gazului însuşi. Acest pericol este serios şi i s-a acordat multă atenţie. Cîţiva autori de frunte, cu prestigiu, afirmă că acţiunile nefavorabile apărute în mod accidental în cursul utilizării protoxidului de azot nediluat sau în concentraţii mari sînt atît de grave, încît tot timpul trebuie utilizat minimum 20% oxigen. Medicaţia preanestezică ar fi aproape totdeauna necesară ca o completare; numeroase procedee, cum ar fi extracţiile nedureroase, nu ar fi posibile în practica zilnică şi probabil că ar trebui să se propună tehnici noi; evitarea posibilităţilor de anoxie ar reprezenta însă un cîştig nemăsurat pentru public. Nu numai utilizarea concentraţiilor mari de protoxid de azot în dentistică trebuie părăsită, dar se sugerează şi faptul că anestezia cu protoxidul de azot pentru chirurgia generală trebuie executată totdeauna cu cel puţin 20% volume oxigen în cursul perioadei de instituire, cît şi în cursul celei de întreţinere. În timpul instituirii, spre exemplu, chiar dacă există o concentraţie de 14 volume % oxigen, presiunea arterială a oxigenului, stabilită prin măsurare directă, se situează în limitele hipoxiei periculoase (vezi McQuiston şi alţii, 1943).

Printre accidentele cauzate de anoxie, care însoţesc anestezia cu protoxid de azot, se numără: tulburări acute ale circulaţiei şi respiraţiei, care pot contribui la producerea de atelectazie pulmonară şi edem pulmonar, sau la apariţia insuficienţei cardiace; moartea prin lipsă acută de oxigen;

Scanned with OKEN Scanner

leziuni cerebrale organice cu manifestări precoce sau tardive neurologice sau psihice, cum ar fi rigiditatea decerebrată și alte semne de leziuni ale nucleilor bazali, psihoze, modificări emoționale și mintale etc.

Efectele nocive ale anoxiei asupra sistemului nervos sînt prezentate în alt loc (cap. 4 și 39).

Plecînd de la convingerea că anoxia nu trebuie utilizată niciodată ca mijloc pentru obținerea anesteziei cu protoxid de azot, s-a propus ca un amestec de 80: 20 protoxid de azot cu oxigen să fie oferit în tuburi de oțel, în ciuda costului crescut. Dacă nu se obține o relaxare suficientă cu un amestec de 80: 20 trebuie utilizate alte tehnici decît carența de oxigen. (Pentru o trecere în revistă convingătoare a faptelor existente, cît și pentru o prezentare sigură a acestui punct de vedere, a se vedea Barach și Rovenstine, 1945. Se recomandă, de asemenea, monografia lui Courville, 1939, și lucrările lui Batten și Courville, 1940; McQuiston și colaboratorii, 1943; Fletcher, 1945 și alții.)

Avantajele și întrebuințările protoxidului de azot. Protoxidul de azot este neiritant și nu provoacă nici un fel de acțiuni secundare nocive dacă se evită anoxia. Într-adevăr, în afară de faptul că protoxidul de azot este un inhibitor relativ slab al sistemului nervos central, el poate fi calificat drept gaz anestezic perfect. Protoxidul de azot s-a dovedit folositor în dentistică, îndeosebi înainte de epoca în care anestezia locală a devenit cu totul obișnuită. Anestezia cu protoxid de azot și oxigen (80 : 20) este utilă pentru analgezie în cursul nașterii, *atunci cînd este administrată de un anestezist expert*, astfel încît să asigure, atît pentru mamă, cît și pentru făt, o cantitate suficientă de oxigen în mod constant. Evoluția nașterii nu este tulburată. Frecvența asfixiei nou-născutului nu este mărită de protoxidul de azot atunci cînd se evită hipoxia. O utilizare specială a protoxidului de azot este aceea pentru *instituirea unei anestezii generale rapide*, plăcute și sigure, cum se întîmplă cu compoziția „gaz-eter" propusă pentru prima dată de Clover, în 1876. Ea reduce teama și face să se evite perioada de excitație a anesteziei cu eter. După instituirea anesteziei cu protoxid de azot, eterul se adaugă treptat, pe măsură ce se retrage protoxidul de azot. Efectele eterului și ale protoxidului de azot sînt exclusiv de sumație. Utilizarea asociată a curarei (pentru relaxarea musculaturii striate) și a protoxidului de azot (pentru anestezie) a fost obiectul unei atenții favorabile.

Protoxidul de azot este net *analgezic* în concentrații subanestezice. Concentrația optimă a gazului pentru anestezie fără pierderea cunoștinței este de 35—40 volume % (Seevers și alții, 1937). Efectele analgezice ale protoxidului de azot au fost comparate cu cele ale morfinei la om de către Chapman și colaboratorii (1943), care au constatat că o concentrație de 20% gaz în oxigen este tot atît de activă ca 15 mg sulfat de morfină, atunci cînd se face proba împotriva durerii produse de o ischemie musculară sau de încălzire prin iradiere a pielii frunții. Acțiunea analgezică a protoxidului de azot (33% în oxigen) este mai activă împotriva durerii profunde (cufundarea mîinii în apă la temperatura gheței) decît împotriva durerii superficiale (căldura cutanată radiantă) și diferă de acțiunea narcoticelor prin aceea că este mai curînd neutralizată decît crescută sub acțiunea amfetaminei (Nickerson, 1950). Acțiunea analgezică a protoxidului de azot poate fi utilizată cu folos la bolnavii la care utilizarea morfinei sau a celorlalte substanțe analgezice este nedorită sau nu dă o suprimare a durerii. Protoxidul de azot, utilizat în concentrație subanestezică, îndepărtează inhibiția și permite bolnavului să colaboreze cu medicul, în sensul de a răspunde la întrebări și de a ajuta informarea acestuia. Substanțele barbiturice sînt utilizate în mod mai curent pentru aceasta. Utilizarea unică și valoroasă a protoxidului de azot este aceea a determinării *debitului de singe cerebral* (vezi Kety și Schmidt, 1948; Kety, 1951). Se utilizează o concentrație mică de gaz (15%), care are numai puține acțiuni farmacologice perceptibile la majoritatea persoanelor.

Neajunsuri. Neajunsurile protoxidului de azot sînt mai ales cele ale anoxiei (vezi mai sus). Atunci cînd oxigenul într-o concentrație suficientă pentru a împiedica anoxia se utilizează concomitent cu protoxidul de azot, gradul de relaxare musculară necesară în majoritatea procedeelor chirurgicale nu se obține ușor. Adesea este imposibil să se anestezieze bolnavi cu o excitabilitate reflexă crescută. Cîteva cazuri de oprire bruscă a respirației și de moarte au fost comunicate la persoane sănătoase fără să fi fost o stare de anoxie; există unele dovezi în sensul că puteau fi incriminate reflexe respiratorii pornite de la nivelul sinusului carotidian sensibilizat. În sfîrșit, anestezia cu protoxid de azot necesită o aparatură specială și un anestezist experimentat. În mod evident, dezavantajul principal al gazului constă în puterea sa anestezică slabă, care necesită de obicei o suplimentare cu medicație preanestezică adecvată, cu anestezie de bază, curara sau alte substanțe.

ETILENUL

Istoric. Hermann (1865) a fost primul care a observat acțiunea anestezică a etilenului. Eulemberg (1876) și Luessem (1885) au comunicat observații asemănătoare, însă nu s-a ajuns la rezultate practice pînă în 1908, cînd s-a constatat că etilenul era toxic pentru plante în diluții foarte mari. În anul respectiv, anumiți cultivatori de garoafe au suferit mari pierderi din cauză că florile transportate la serele din Chicago nu se deschideau. Crocker și Knight, din laboratorul botanic Hull, au cercetat gazul de iluminat utilizat în sere și au constatat că etilenul, care reprezintă 4% din gaze, era agentul toxic. O diluție de 1: 2 000 000 etilen în aer este suficientă pentru a altera aceste flori. Acțiunea anestezică a etilenului asupra animalelor a fost redescoperită în mod independent de Luckhardt și Lewis (1923) și de Brown (1924). Luckhardt și Lewis s-au ocupat în mod activ de introducerea cu succes a etilenului ca anestezic chirurgical. Chirurgia clinică sub anestezie cu etilen a fost executată pentru prima dată în 1923.

Chimie. *Etilenul*, F. S. U., are formula $H_2C = CH_2$ și este o hidrocarbură nesaturată din seria alifatică. Este un gaz incolor, care are gust și miros dulcege. Gazul este solubil în apă 1: 9 volume la 25°, avînd un punct

de fierbere la—103°,9. Etilenul este întrucîtva mai uşor decît aerul, în timp ce eterul, protoxidul de azot şi ciclopropanul sînt mai grele. El se distribuie sub formă comprimată în cilindri de metal. Pentru utilizarea sa ca anestezic, etilenul se vinde lipsit de impurităţi, a căror prezenţă ar putea provoca accidente. Etilenul este explozibil şi inflamabil atunci cînd se găseşte în amestecuri cu oxigen, într-o anumită concentraţie, deşi prin el însuşi nu este explozibil şi nu întreţine arderea. Tendinţa la explozie este probabil motivul cel mai important de reţinere în utilizarea sa.

Acţiuni anestezice generale. Etilenul are acţiunile tipice ale anesteziceior prin inhalaţie din seria hidrocarburilor. Amestecurile de etilen cu oxigen produc o anestezie mulţumitoare lipsită practic de orice efecte nocive asupra funcţiilor vitale. Lipsa de nocivitate a etilenului reprezintă caracterul său cel mai important.

Perioada de instituire. Viteza instituirii este rapidă, depăşind pe aceea a protoxidului de azot. După ce bolnavul l-a inhalat prin 6 sau mai multe respiraţii profunde, se produce starea de obnubilare mintală şi în curînd urmează pierderea cunoştinţei. Instituirea nu este neplăcută, deşi unii bolnavi, chirurgul sau anestezistul pot să se plîngă de mirosul gazului (probele cele mai pure sînt de obicei lipsite de miros neplăcut). Etilenul nu irită mucoasa respiratorie şi prin aceasta lipsesc neregularităţile reflexe ale respiraţiei în timpul instituirii. Dacă se inhalează gaz nediluat se produce totuşi o senzaţie de sufocare şi poate apărea o jenă reflexă în respiraţie sau deglutiţia reflexă.

Instituirea rapidă a anesteziei chirurgicale necesită 90 de volume % de etilen, lăsînd numai 10 volume % de oxigen disponibile în amestecul anestezic. Afară de cazul cînd concentraţia etilenului este de cel puţin 90% la început, la anumiţi bolnavi poate fi imposibilă instituirea anesteziei chirurgicale fără o medicaţie preanestezică adecvată. Anestezia cu etilen şi oxigen oferă un exemplu foarte bun al valorii unei medicaţii preanestezice corecte, care permite o instituire a anesteziei chirurgicale cu un amestec de 80: 20 părţi. Anoxia, care este un adjuvant în cursul anesteziei chiar pentru perioada scurtă a instituirii, trebuie evitată cu grijă. Cel mai sigur este să se utilizeze totdeauna cel puţin 20% părţi oxigen cu etilen.

Anestezia chirurgicală. Anestezia chirurgicală completă se produce în 2 pînă la 5 minute. Etilenul este mai puternic decît protoxidul de azot, însă mai puţin activ decît ciclopropanul sau eterul. În condiţii favorabile, el poate duce anestezia pînă la marginea inferioară a planului 1, adică la 25% din totalul pe care-l reprezintă faza a III-a (fig. 2). Acest fapt acordă etilenului o capacitate anestezică de 25%, în comparaţie cu aceea de 15% a protoxidului de azot. Se poate aminti faptul că substanţele obişnuite care posedă o capacitate anestezică de 100% sînt eterul, cloroformul, eterul vinilic şi ciclopropanul. Totuşi, concentraţiile subanestezice de etilen sînt net analgezice, iar inhalarea a 25—35 volume % produce o anestezie fără pierderea cunoştinţei sau a capacităţii de colaborare cu medicul (Seevers şi alţii, 1937). Pe baza acestui fapt, etilenul are numai 1/6 din puterea ciclopropanului, care nu necesită decît 5 volume % pentru analgezie şi este cu puţin mai activ decît protoxidul de azot, care necesită 35—40 volume %.

O dată ce se obţine anestezia chirurgicală se constată că în mod obişnuit un amestec de 80: 20 etilen cu oxigen este suficient pentru majoritatea tipurilor de operaţii, cu excepţia celor intraabdominale. Un astfel de amestec conţine oxigen suficient pentru a împiedica anoxia. Relaxarea musculară este mai profundă cu etilen decît cu protoxid de azot, însă mai slabă decît aceea cu eter, eter vinilic sau ciclopropan. Chiar cu o medicaţie preliminară satisfăcătoare, se depăşeşte rareori planul 2, iar etilenul trebuie completat cu alte substanţe anestezice sau cu o substanţă de tipul curarei, atunci cînd se efectuează operaţii care necesită o relaxare musculară pronunţată.

Mişcările respiratorii în timpul anesteziei chirurgicale cu etilen sînt corecte, lente şi regulate. Etilenul nu este niciodată un depresor al respiraţiei prin acţiunea sa proprie şi astfel este imposibil să se producă paralizia respiratorie prin acţiunea exclusivă a acestuia. Bulbul nu este inhibat; el poate fi chiar uşor stimulat (prin mecanismul chemoceptor carotidian) datorită tensiunii scăzute a oxigenului, care se produce în cursul utilizării etilenului în concentraţii de peste 85 volume %.

Presiunea arterială poate creşte moderat în cursul perioadei de instituire şi în faza precoce a anesteziei chirurgicale, însă revine curînd la normal şi rămîne astfel de-a lungul întregii anestezii. Debitul cardiac poate creşte sub anestezia cu etilen. Aritmiile se produc mai puţin frecvent atunci cînd se utilizează etilenul, decît cu oricare alt anestezic general, iar efectele cardio-vasculare ale acestui gaz sînt cu totul benigne. Inima izolată de mamifer este nealterată, spre exemplu, atunci cînd este perfuzată cu lichid saturat cu acest gaz.

Culoarea rămîne bună dacă se evită anoxia. Scăderea *temperaturii corpului* nu este atît de pronunţată ca pentru eter; nu există nici un fel de transpiraţie, iar *salivaţia* este neînsemnată sau absentă. Nu se produce iritaţie pulmonară, iar *secreţia de mucus bronşic* nu este stimulată. Etilenul este de aceea adesea anestezic de alegere pentru numeroase tipuri de operaţii toracice, îndeosebi la bolnavii cu afecţiuni pulmonare. *Funcţiile renale şi hepatice* sînt nealterate de gaz, iar *modificările metabolice* sînt neînsemnate atunci cînd se evită anoxia. *Acidoza* se produce mai rar cu etilen decît cu eter sau cu cloroform. Mecanismul respirator al fătului şi activitatea uterului nu sînt deprimate cînd se utilizează etilenul în obstetrică, cu condiţia să se ia precauţii de evitare a hipoxiei.

Revenirea. Revenirea din anestezia cu etilen este foarte rapidă. De regulă, bolnavul este treaz, cu mintea limpede şi capabil să umble în interval de 2—4 minute după ce s-a oprit administrarea gazului. De fapt, perioada de instituire şi cea de revenire sînt atît de rapide, încît este nevoie de atenţia permanentă a anestezistului pentru a se menţine o anestezie lină în planul dorit. Revenirea rapidă, cu o restabilire imediată a reflexului de tuse, este îndeosebi importantă în chirurgia toracică sau în afecţiunile pulmonare. Etilenul se elimină aproape complet cantitativ prin aerul exhalat şi nu suferă nici o modificare chimică în organism. Greaţa şi vărsătura postanestezică sînt întrucîtva mai puţin frecvente şi mai puţin intense decît în cazul eterului, iar frecvenţa pentru etilen este de 33%, în comparaţie cu frecvenţa de 57% pentru eter (p. 63). Durerile datorite gazului par să fie mai slabe şi mai rare după etilen, iar frecvenţa distensiei abdominale postoperatorii este de numai 7%, în comparaţie cu frecvenţa de 16.5% pentru eter. Întreaga musculatură intestinală este mai curînd stimulată decît inhibată de anestezia uşoară cu etilen şi rămîne normală în cursul planurilor profunde de anestezie. Secreţia gastrică şi timpul de golire pot fi totuşi încetinite.

Medicaţia preanestezică. Medicaţia prealabilă în anestezia cu etilen este practic indispensabilă şi nu diferă de aceea utilizată pentru ceilalţi anestezici prin inhalare, cu excepţia faptului că atropina şi scopolamina nu sînt de importanţă esenţială. Prin scăderea cantităţii de etilen necesară preanesteziei se permite un procent mai mare de oxigen în amestec, iar prin reducerea iritabilităţii reflexe a bolnavului se poate atinge un plan mai profund de anestezie. În plus se favorizează o instituire lină, fără anoxie.

Scanned with OKEN Scanner

Avantaje. Etilenul are numeroase avantaje ca agent anestezic. El permite o instituire rapidă, plăcută și sigură. Perioadele de excitație și de agitație sînt minime sau absente. Revenirea din anestezie este rapidă, iar complicațiile postoperatorii sînt relativ rare. Miocardul nu este „sensibilizat" la adrenalină sub acțiunea etilenului. Nu se produc depresiuni respiratorii și vasomotorii sau tulburări metabolice. Lipsesc iritațiile pulmonare și renale, iar secrețiile salivare și bronșice nu sînt stimulate. Nu se produce transpirație și astfel pierderea de apă și scăderea temperaturii corpului nu sînt pronunțate. Este posibilă o relaxare musculară mai completă cu etilen decît cu protoxid de azot. Avantajele și importanța etilenului au fost trecute în revistă de către Guthrie și Woodhouse (1940), pe baza experienței lor cu acest gaz în 35 500 de anestezii; același lucru l-a făcut Livingstone, în 1945.

Cazuri mortale. Moartea datorită concentrației de etilen utilizată în anestezia clinică este extrem de rară și astfel acest gaz este unul din agenții preferați pentru bolnavii în „stare foarte proastă". În scopul de a crește concentrația gazului pînă la punctul toxic, oxigenul trebuie redus atît de mult, încît simptomele consecutive să fie aproape exclusiv rezultatul anoxiei. Este greu să se omoare animalele cu etilen singur, afară de cazul cînd se crește presiunea gazului. Spre exemplu, la o presiune de 2 atmosfere sînt necesare 70 de volume de etilen % (cu presiunea parțială de 1 064 mm Hg), pentru a omorî șoareci, dacă există suficient oxigen în amestec.

Neajunsuri. Neajunsul principal al etilenului constă în faptul că este explozibil în anumite amestecuri cu oxigen. Accidente mortale s-au produs îndeosebi în primele zile ale utilizării gazului. Totuși, precauțiile care se iau în prezent împotriva exploziilor sînt cu totul suficiente (pag. 56). *Amestecurile de etilen cu protoxid de azot sînt violent explozibile, iar dacă gazele sînt utilizate concomitent, cele 2 tuburi nu trebuie niciodată deschise în același timp.* Limita de explozie a amestecului de etilen cu oxigen este largă, amestecul cel mai periculos fiind între 5 și 25% etilen diluat cu aer sau oxigen. De aceea, timpul cel mai critic este la sfîrșitul anesteziei, cînd se întrerupe etilenul. Amestecul expirat rămîne în limita explozivă timp de 3—4 minute după ce s-a întrerupt etilenul. Amestecurile de etilen cu oxigen nu ard dacă concentrația etilenului este peste 80 sau sub 2,5 volume %. Oricum, în scopul unei siguranțe maxime, anestezia trebuie condusă tot timpul ca și cînd s-ar mînui un amestec exploziv.

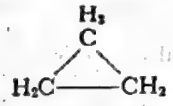
Etilenul oferă o relaxare musculară mai redusă decît aceea obținută cu eter. Acesta nu este totuși un neajuns important, deoarece, cu o medicație prealabilă corectă sau cu cantități mici de substanțe suplimentare, cum ar fi eterul sau unul dintre medicamentele de tipul curarei, se poate realiza o anestezie chirurgicală mulțumitoare. Pentru anestezia cu etilen este necesar un aparat cu sistem închis, cît și un anestezist care să aibă o experiență amplă cu acest gaz în trecutul său.

Întrebuințări speciale. Pe lîngă utilitatea anesteziei cu etilen în operațiile de chirurgie generală, ea mai poate fi deosebit de valoroasă în obstetrică. *Analgezia obstetricală* de intensitate suficientă pînă cînd partea prezentată destinde vulva este posibilă cu o concentrație de numai 25 pînă la 50 de volume % etilen în aer. Etilenul nu inhibează activitatea uterului în timpul nașterii. Frecvența asfixiei fătului nu este excesivă, dacă se evită anoxia. Totuși, unii consideră că etilenul crește hemoragiile *post partum*. Administrarea intermitentă a etilenului în timpul nașterii pentru suprimarea durerii implică un pericol serios de explozie. La fiecare intrare și ieșire din analgezie cu etilen se străbate întregul interval exploziv al gazului, iar aplicarea și îndepărtarea frecventă a măștii favorizează producerea unei scîntei electrostatice între amestec și fața parturientei. În acest mod s-au produs mai multe explozii mortale. Etilenul a fost utilizat în *encefalografie*, injectîndu-se gaz în spațiul subarahnoidian, în locul aerului.

CICLOPROPANUL

Istoric. Ciclopropanul a fost preparat pentru prima dată de către von Freund, în 1882, însă proprietățile sale anestezice nu au fost apreciate atunci. Cu mulți ani mai tîrziu s-a cercetat pe scară largă propilenul ($CH_3 \cdot CH{:}\ CH_2$), un izomer al ciclopropanului, pentru utilitatea sa ca anestezic general, însă a fost găsit prea toxic pentru inimă. În căutarea cauzei acestei toxicități, Lucas și Henderson (1929) au studiat ciclopropanul ca pe o impuritate posibilă. Ciclopropanul nu a fost exclus, ci s-a constatat că reprezintă prin el însuși o substanță anestezică puternică și sigură. După o perioadă de 3 ani de cercetări amănunțite și de verificări clinice la Spitalul general al Universității din Wisconsin, Waters și Schmidt (1934) au publicat prima comunicare clinică asupra utilizării ciclopropanului ca anestezic general.

Chimie și preparate. *Ciclopropanul* (trimetilenul), F.S.U., este hidrocarbura ciclică cea mai simplă posibil, cu următoarea formulă structurală:



Ciclopropan

El este un gaz incolor, cu miros caracteristic, care nu displace, asemănător cu cel al eterului de petrol, și avînd un gust ușor înțepător. În concentrații anestezice este inodor. Se păstrează în cilindri din aliaje de metal sub formă de lichid sub presiune și rămîne complet stabil. Un volum de gaz se dizolvă în aproximativ 2,7 volume apă la 15°.

Ciclopropanul este mai greu decît aerul, este inflamabil și exploziv. Limitele între care explodează ciclopropanul în aer se situează între 3,0 și 8,5%, iar în oxigen, între 2,5 și 50%. Trebuie multă atenție în timpul utilizării sale pentru prevenirea exploziilor. Dacă se folosește cauterul sau bisturiul electric în timpul anesteziei cu ciclopropan trebuie avut grijă să nu scape de loc gazul din mască sau din sacul de respirație confinată. Adăugarea de heliu la amestecul ciclopropanului cu oxigen ajută la prevenirea exploziilor, utilizîndu-se 40—60% heliu în raport cu proporția concentrației de ciclopropan față de oxigen (vezi Jones și alții, 1940).

Concentrațiile anestezice eficiente. Ciclopropanul reprezintă cel mai puternic dintre anestezicele gazoase utilizate în clinică. El provoacă *analgezia* fără pierderea cunoștinței dacă este inspirat în mod continuu la o concentrație de numai 3—5 volume % (Seevers și alții, 1937). Concentrația medie a ciclopropanului în căile respiratorii în timpul diferitelor planuri ale anesteziei chirurgicale la om se desfășoară după cum urmează: în planul 1, 7 volume %; în planul 2, 13

Scanned with OKEN Scanner

volume %; în planul 3, 23 de volume %; în planul 4, 43 de volume %. Aceste valori se aplică atunci cînd s-a administrat o medicaţie preliminară cu morfină. Fără morfină administrată în prealabil sînt necesare spre exemplu, 26 de volume % de ciclopropan pentru a realiza planul 2. Aceste date oferă o dovadă suplimentară a valorii medicaţiei preanestezice. În mod experimental s-a dovedit că medicaţia prealabilă cu doze moderate de morfină, barbiturice sau meperidină scade cantitatea necesară de ciclopropan pentru planurile superficiale ale anesteziei, fără a scădea totuşi concentraţia de gaz necesară pentru oprirea respiraţiei (vezi Robbins, 1945). Totuşi, într-un studiu clinic, Cohen şi Beecher (1951) nu au putut pune în evidenţă faptul că preanestezia cu morfină scade în sînge nivelul ciclopropanului necesar pentru operaţiile chirurgicale. *Concentraţia sanguină* a ciclopropanului se situează între 2,5 mg % pentru anestezia superficială pînă la 17 mg % pentru anesteziile profunde.

Două avantaje clinice importante ale ciclopropanului devin foarte uşor evidente. Există o limită largă de siguranţă între concentraţiile anestezice şi cele toxice ale gazului din amestecul respirator. Concentraţia de ciclopropan necesară pentru anestezie este atît de mică, încît conţinutul de oxigen al amestecului anestezic poate fi totdeauna de 20 de volume % sau mai mult. Chiar utilizîndu-se aerul ca vehicul este posibilă o oxigenare corectă a ţesuturilor; oxigenul se utilizează însă de obicei ca diluant.

Absorbţie şi excreţie. Ciclopropanul se absoarbe repede şi este eliminat aproape complet pe cale pulmonară. O cantitate mică difuzează prin piele. În faza de revenire a cunoştinţei după anestezia cu ciclopropan, concentraţia gazului în aerul expirat scade pînă la 1% şi se găsesc numai urme după 3 ore.

Tehnica administrării. Pentru ciclopropan se utilizează o metodă cu circuit închis. Bolnavul respiră în spaţiu confinat un amestec de oxigen şi ciclopropan, iar bioxidul de carbon expirat se absoarbe. Un debit de oxigen dozat în mod permanent înlocuieşte oxigenul consumat şi se adaugă ciclopropan la amestec în măsura necesităţilor. Nu trebuie făcută nici o încercare de a goli azotul din aerul de respirat din sacul de respiraţie confinată. Azotul scade posibilităţile de explozie şi cel care rămîne în plămîni ajută la împiedicarea atelectaziei. Ciclopropanul este atît de puternic, încît există suficient spaţiu în sacul de respiraţie confinată, în ciuda acumulării azotului, pentru a permite o concentrare anestezică şi existenţa unei cantităţi suficiente de oxigen. Atunci cînd s-a atins planul dorit de anestezie şi cînd relaxarea musculară este corespunzătoare, se întrerupe debitul de ciclopropan, iar bolnavul respiră în spaţiu confinat amestecul existent.

Medicaţia preanestezică şi substanţele complementare. Atropina sau scopolamina sînt indispensabile înainte de anestezia cu ciclopropan, în scopul de a reduce secreţia de mucus şi de a neutraliza proprietăţile parasimpaticomimetice ale ciclopropanului. Morfina şi meperidina se utilizează în mod obişnuit în concentraţii mici sau medii. Dozele mari de morfină trebuie evitate înaintea ciclopropanului. Eterul, blocajul anestezic al cîmpului operator sau curara se utilizează uneori ca adjuvanţi pentru obţinerea relaxării musculare corespunzătoare în anumite procedee chirurgicale. Administrarea anestezicei de bază cu tribrometanol înainte de ciclopropan este considerată de numeroşi anesteziști drept cauza unui grad prea intens de deprimare a respiraţiei.

Acţiuni anestezice generale. *Perioada de instituire.* Instituirea cu ciclopropan necesită numai 2 pînă la 3 minute. Ea este agreabilă, mai rapidă decît cu eter, însă mai lentă decît cu protoxid de azot sau cu etilen. Senzaţiile subiective neplăcute sînt eliminate prin utilizarea unei cantităţi suficiente de oxigen; senzaţia de „cap greu" observată în cazul protoxidului de azot lipseşte. Ciclopropanul nu este iritant pentru căile respiratorii şi de aceea nu se produc neregularităţi ale respiraţiei. Salivaţia nu este exagerată. Se poate produce un laringo-spasm în timpul instituirii sau al unei anestezii foarte superficiale cu ciclopropan, datorită acţiunii parasimpaticomimetice a gazului. De obicei însă, medicaţia preliminară cu scopolamină sau morfină este suficientă pentru a-l împiedica. Spasmul laringian este rar, dacă se conduce anestezia cu finețe. Uneori poate fi necesară o canulă endotraheală sau administrarea de curară pentru a suprima durerea, dacă spasmul laringian devine plictisitor. Capacitatea anestezică a ciclopropanului se apropie de aceea a eterului, iar anestezistul trebuie să fie avizat să nu „grăbească" bolnavul de la o fază la alta. Starea de inconştienţă se produce în 20 de secunde pînă la 3 minute. Planul 2 al fazei a III-a se atinge în decurs de 5 minute. Ciclopropanul nu provoacă vise, aşa cum provoacă protoxidul de azot şi etilenul. Faza de instituire trebuie realizată cu o concentraţie mică mai curînd decît cu una mare de ciclopropan, în scopul de a evita aritmiile cardiace.

Semnele clinice. Semnele clinice în timpul anesteziei cu ciclopropan sînt în general asemănătoare cu cele date de ceilalţi anestezici prin inhalare, însă există cîteva diferenţe importante. În ceea ce priveşte *respiraţia* merită atenţie deosebită următoarele caractere: 1) bolnavul poate respira o concentraţie anestezică de ciclopropan fără iritaţie respiratorie, întrucît gazul nu are proprietăţi iritante; aceasta înseamnă că reflexele fiziologice de apărare (tusea, apneea, laringo-spasmul, agitaţia) împotriva unei creşteri rapide a concentraţiei, nu se produc; 2) ciclopropanul nu este un stimulent respirator şi nu provoacă o creştere iniţială a ritmului respiraţiei şi a volumului său pe minut, aşa cum se întîmplă cu eterul, eterul vinilic şi cloroformul; cu ciclopropan nu se observă nici o modificare a ritmului respirator, ci numai o scădere uşoară însă continuă a volumului fluctuaţiilor respiratorii pînă la instalarea depresiunii respiraţiei (fig. 3); 3) datorită abundenţei de oxigen,

Scanned with OKEN Scanner

respirația diafragmatică în cursul planului 3 nu este exagerată și nici ritmul respirator nu crește cu ciclopropan, așa cum se întîmplă cu celelalte anestezice; de aceea trebuie să se urmărească de aproape respirația în timpul acestui plan; 4) respirația liniștită și o reducere a fluctuațiilor respiratorii favorizează reținția de bioxid de carbon cu acidoză respiratorie consecutivă și cu hipotensiune postanestezică (șocul prin ciclopropan) (Dripps, 1947).

Semnalele de alarmă. În anestezia cu ciclopropan lipsesc semnele clinice obișnuite din partea respirației corespunzătoare anesteziei profunde; în plus sînt mascate și o serie de semnale de alarmă mai puțin importante. Aceasta se referă la modificările pupilare și la culoarea pielii. Valoarea *dimensiunilor pupilei* pentru aprecierea profunzimii anesteziei cu ciclopropan este redusă, datorită administrării prealabile a morfinei sau atropinei. În ciuda acțiunii acestor alcaloizi, pupilele se dilată de obicei în cursul planului 3 inferior cu majoritatea anestezicelor. Totuși, atunci cînd se utilizează această medicație preanestezică în cazul ciclopropanului se produce numai o dilatație pupilară redusă și tardivă. Chiar planul 4 poate fi atins fără o modificare a pupilei, iar dilatația nu este pronunțată pînă cînd rezerva de oxigen a țesuturilor nu este consumată după oprirea respirației. Fără o medicație prealabilă, dilatația pupilară se poate produce în cazul ciclopropanului în cursul planului 3 sau în cursul planului 4 superior. *Culoarea pielii* nu poate fi utilizată ca un indice de pericol în timpul anesteziei cu ciclopropan, din cauză că oxigenul este administrat în cantitate suficientă, astfel încît pielea se menține roz în tot timpul anesteziei.

Modificările pulsului oferă indicația cea mai bună în cazul ciclopropanului. Modificările de volum ale pulsului, aritmiile, încetinirea inimii pînă la 50 de bătăi/min. sau mai puțin, sau o accelerare netă pînă la 120 de bătăi/min. sau mai mult, informează anestezistul asupra faptului că trebuie scăzută concentrația ciclopropanului. Dacă o astfel de scădere ar prejudicia operația chirurgicală se poate adăuga eter sau etilen ori se întrerupe ciclopropanul, în favoarea unui alt agent anestezic. *Mișcările globilor oculari* în planul 1 al anesteziei cu ciclopropan pot fi considerabil diminuate; orice mișcare ușoară în timpul unei perioade de observare de 30 de secunde arată că bolnavul se găsește încă în planul 1.

Respirația. Anumite aspecte ale respirației au fost discutate mai înainte. Respirația este foarte liniștită de-a lungul întregii anestezii. Nu se observă nici un fel de efect depresor pînă cînd se instalează anestezia chirurgicală profundă (fig. 3); atunci cînd apneea anunță trecerea spre planul 4, este suficientă o reducere a concentrației de ciclopropan pentru a restabili respirația corectă. Absența hipoxiei în timpul acestei anestezii reprezintă un avantaj net pentru mamă și făt în operațiile obstetricale.

Atelectazia. Anumite proprietăți ale ciclopropanului predispun la atelectazie parțială sau masivă. Într-o serie de 36 980 de administrări de ciclopropan (Taylor, 1941) s-a produs atelectazia cu o frecvență de 0,5%, ceea ce reprezintă o cifră întrucîtva mai mare decît frecvența generală în cursul anesteziei. Respirațiile sînt calme sub ciclopropan și pot fi superficiale datorită lipsei de iritație, abundenței de oxigen din amestecul anestezic, deprimării mecanismului respirației de către gaz (îndeosebi dacă s-a utilizat o medicație prealabilă prea intensă cu morfină) și datorită utilizării tehnicii cu absorbție de bioxid de carbon. Respirația liniștită tinde să favorizeze absorbția amestecului de ciclopropan și oxigen din alveolele distale. În plus, proprietățile parasimpaticomimetice ale ciclopropanului pot reprezenta un factor în acest sens prin contractarea bronhiolelor și favorizarea secreției. Dacă se golește azotul din sacul de respirație confinată, proprietatea acestui gaz de a susține mecanic plămînii se pierde. Mucusul care se acumulează poate bloca bronhiile și amestecul de ciclopropan cu oxigen se absoarbe din plămîni la un nivel distal față de punctul de obstrucție. Dacă atelectazia se produce în cursul anesteziei, ea nu poate fi observată, afară de cazul cînd se urmăresc mișcările toracelui sau se privește periodic toracele, deoarece este disponibil suficient oxigen pentru țesutul pulmonar funcțional, spre a împiedica cianoza și anoxia. Numai atunci cînd s-a terminat anestezia și cînd amestecul bogat în oxigen a fost îndepărtat brusc poate deveni evident faptul că schimburile respiratorii sînt deficitare. Simptomele se pot produce dramatic și brusc, și pot duce repede la moarte sau, dacă colapsul pulmonar, este mai puțin masiv complicația nu poate fi constatată înainte de apariția infecției pulmonare și a pneumoniei.

Prevenirea atelectaziei necesită o atenție activă și permanentă din partea anestezistului, utilizarea exclusivă a unor doze mici de morfină preanestezică și a unor doze corecte de atropină sau scopolamină, o hiperpnee periodică obținută cu bioxid de carbon în cursul operației și timp de cîteva ore după aceea; de asemenea, utilizarea de heliu pe cît posibil în amestecul anestezic, grija de a nu goli azotul din sacul de respirație confinată, împiedicarea aspirației de mucozități în plămîni, examinarea toracelui la sfîrșitul operației, evitarea legăturilor strînse la nivelul abdomenului superior și recomandarea de a tuși energic și a respira profund, atît înainte, cît și după anestezie. *Tratamentul* constă din drenaj postural, tuse, hiperventilație voluntară și provocată cu bioxid de carbon, aspirare bronhoscopică a dopurilor de mucus, chimioterapie și alte măsuri. Amănunte suplimentare asupra mecanismelor fiziologice care participă la patogenia și tratamentul atelectaziei apărută ca rezultat al anesteziei se pot găsi în literatura de specialitate.

Sistemul cardio-vascular. Ciclopropanul este relativ lipsit de nocivitate în ceea ce privește sistemul cardiovascular, cu excepția acțiunii sale asupra ritmului cardiac, așa cum se arată mai jos. *Presiunea arterială* este de obicei influențată în mică măsură de concentrațiile care produc anestezia chirurgicală, cu condiția ca eficiența respiratorie să nu fie diminuată; creșterea care s-a observat se atribuie în mod diferit anoxiei tranzitorii, reflexului presor sau reținției de bioxid de carbon. În stadiul opririi respirației, presiunea sanguină se menține mai bună cu ciclopropan decît cu eter sau eter vinilic (Robbins, 1945).

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea imediată a presiunii arteriale observată uneori la sfîrşitul anesteziei cu ciclopropan („şocul prin ciclopropan") se datoreşte scăderii bruşte a tensiunii plasmatice de bioxid de carbon, anormal crescută anterior (Dripps, 1947; Buckley şi alţii, 1953). *Frecvenţa cardiacă* tinde să fie relativ lentă în timpul anesteziei provocat în parte de o creştere a bioxidului de carbon din plasma arterială, în parte de bradicardie, iar parţial de o scădere a presiunii intratoracice negative (datorită respiraţiilor spontane reduse) şi probabil în parte prin efectul gazului asupra capacităţii de lucru a inimii; este de asemenea posibil ca ciclopropanul

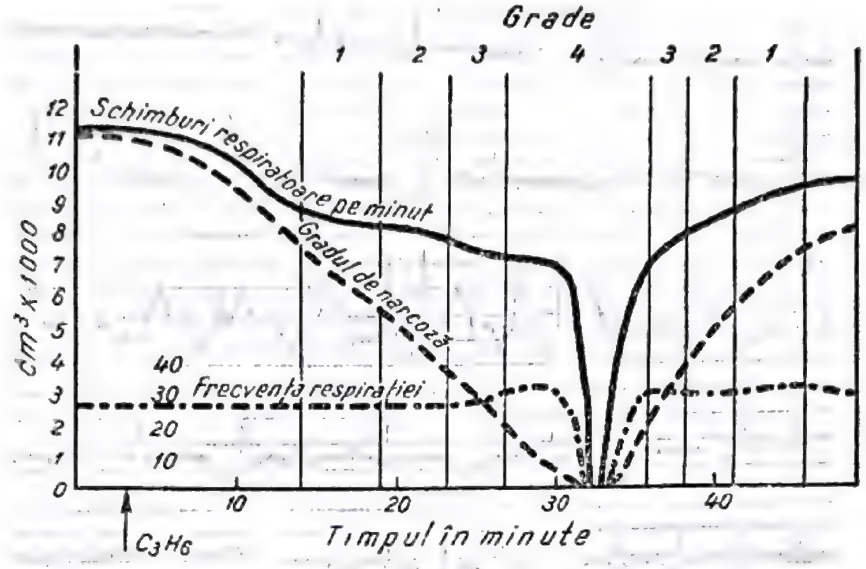


Fig. 3. — Efectul anesteziei cu ciclopropan asupra respiraţiei la om.

Modificarea periodicităţii şi a ritmului respirator au fost măsurate cu ajutorul unui spirometru cu apă, aşezat în circuit închis, pentru a înregistra pe un chimograf. Din aceste date s-a calculat volumul schimburilor respiratorii pe minut. Anestezia a fost introdusă în mod intenţionat, treptat, şi s-au străbătut în mod lent diferitele faze şi planuri (grade), astfel încît punctul de oprire a respiraţiei a fost atins în 28 de minute. Ciclopropanul a fost întrerupt apoi şi s-a administrat oxigen pur, iar respiraţia a reînceput în mod spontan, în interval de 30 de secunde. De observat că nu s-a produs nici o creştere a ritmului sau a volumului mişcărilor respiratorii, după ce s-a început anestezia cu ciclopropan. Mai curînd s-a produs o scădere foarte treptată a profunzimii însă nu şi a ritmului pînă la începutul paraliziei diafragmului, la care moment s-a produs o creştere a ritmului, insuficientă pentru a menţine eficiente schimburile respiratorii. Astfel, ciclopropanul nu produce nici o stimulare a respiraţiei în timpul perioadei de instituire şi provoacă numai o uşoară inhibiţie pe măsură ce înaintează anestezia, pînă cînd se atinge o concentraţie situată la distanţă mică de aceea care în scurtă vreme urmează să provoace oprirea respiraţiei (după Waters, 1936; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *British Medical Journal*).

chirurgicale cu ciclopropan, de obicei de 60—70 de bătăi/min.: bradicardia este îndeosebi evidentă dacă se utilizează morfina pentru medicaţia preanestezică. O tahicardie pronunţată, apărută brusc precedă de obicei instalarea *ritmurilor ventriculare*. Deşi ciclopropanul poate produce ritmuri ventriculare patologice, el nu determină semne de leziune miocardică, iar aritmiile care apar sînt funcţionale şi tranzitorii şi într-o anumită măsură sînt de origine reflexă. Deşi *rezerva cardiacă*, măsurată după răspunsul la efort la cîinii intacţi şi pe preparatele de inimă-plămîn, poate fi redusă de ciclopropan, chiar la nivelul planului 1, *debitul cardiac* nu începe să scadă înainte de planul 4 (Moe şi alţii, 1949; Fisher şi alţii, 1951). Ciclopropanul inhibează contractilitatea miocardică, însă într-o măsură mai mică decît eterul şi cloroformul. *Presiunea venoasă centrală* este crescută în mod caracteristic în anestezia cu ciclopropan, efect să aibă o acţiune directă venopresoare sau să deschidă şunturile arterio-venoase (Price şi alţii, 1953). *Fluxul sanguin periferic* la om este intensificat de ciclopropan în parte datorită scăderii tonusului vasomotor central; aceasta poate explica o tendinţă a ciclopropanului de a creşte transsudarea prin capilare. Acţiunile ciclopropanului asupra sistemului circulator au fost trecute în revistă de Robbins (1940), Dripps (1947) şi alţii.

Aşa cum s-a arătat în alt loc (pag. 62), s-au consacrat multe cercetări experimentale şi clinice rolului anesteziei în *şoc* şi, invers, problemei alegerii substanţei anestezice la bolnavii cu şoc sau cu hemoragie, ori la cei grav răniţi. S-a acumulat un volum considerabil de fapte, care arată superioritatea ciclopropanului asupra eterului (şi tiopentalului intravenos) în privinţa limitei de siguranţă pentru anestezia la aceşti bolnavi. În timpul anesteziei cu ciclopropan există o menţinere la valori ridicate a presiunii arteriale, a fluxului de sînge prin paturile vasculare de importanţă vitală şi a dinamicii circulaţiei periferice; de asemenea, o menţinere mai bună

a reacțiilor de compensare ale circulației la hemoragii, un răspuns mai bun la transfuzie și la tratamentul de susținere (vezi Bennett și alții, 1944; Zweifach și alții, 1945; Hershey și alții, 1945, 1950, 1953 și alții).

În rezumat se poate afirma că experiența clinică a prezentat ciclopropanul drept sigur atunci cînd se administrează cu pricepere, ca în cazurile de „stări foarte grave" și de afecțiuni cardio-vasculare. Totuși se produce o sensibilizare a țesutului de conducere al inimii și se pot instala aritmii grave tranzitorii și de natură pur funcțională. Deși tulburările ritmului cardiac, atît în timpul anesteziei generale, cît și al celei locale, se produc mult mai des decît se recunoaște în mod obișnuit, totuși cele datorite ciclopropanului sînt adesea de origine ventriculară și este necesară o atenție permanentă pentru a evita consecințele serioase posibile (fig. 4). Măsurile de precauție cuprind evitarea anoxiei, a acumulării bioxidului de carbon, evitarea adrenalinei și a anumitor amine simpaticomimetice înrudite și reducerea rapidă a concentrației ciclopropanului sau înlocuirea cu o altă substanță de îndată ce se observă tulburări de ritm sau de frecvență. Practica obișnuită a utilizării substanțelor de tipul curarei pentru relaxarea musculară în asociație cu anestezia prin ciclopropan a redus concentrația gazului utilizat pînă la o limită la care devin rare aritmiile cardiace cu caracter grav.

Fig. 4. — Anomaliile electrocardiografice provocate de anestezia cu ciclopropan.

Femeie, în vîrstă de 32 ani, cu inima normală: operație pelvină. (A) Înainte de operație: înregistrări normale în derivațiile I, II și III. (B) Planul 1 de anestezie, la 10 minute după instituirea acesteia și în timpul pregătirii cîmpului operator: ritm ventricular extrasistolic (derivația II). (C) Planul 1 de anestezie, la 36 minute după instituire, în timpul explorării abdomenului: tahicardie ventriculară cu focare multiple (derivația II). (D) Planul 1 de anestezie, la 43 de minute după instituire: extrasistole ventriculare (derivația II). (E) Zece ore după operație: ritmul sinuzal normal s-a restabilit. (După Kurtz, Bennett și Shapiro, 1936. Prin bunăvoința redacției revistei *Journal of the American Medical Association.)*

Aritmiile cardiace. S-au făcut comunicări în legătură cu apariția a o serie de aritmii cardiace la animalele și oameni anesteziați cu ciclopropan. Ciclopropanul provoacă o frecvență mai mare de aritmii decît eterul, însă diferă de eter (și de cloroform) prin aceea că aritmiile pot apărea îndeosebi pe măsură ce crește profunzimea anesteziei (tabelul 3). Tul-

Tabelul 3

Frecvența aritmiilor [1]

Faza a III-a	Ciclopropan			Eter		
	cazuri	număr	%	cazuri	număr	%
Planul 1	635	13	2,22	31	2	6,45
Planul 2	1.263	72	5,70	275	7	2,54
Planul 3	471	37	7,86	305	8	2,62
Planul 4	298	38	12,72	115	2	1,74
Total	2 667	160	6,00	726	19	2,60

[1] Aritmii puse în evidență prin palparea pulsului. (După Waters, 1936. Prin bunăvoința redacției revistei *British Medical Journal.*)

Scanned with OKEN Scanner

burările ritmului cardiac sub ciclopropan reprezintă un motiv de preocupare deosebită, deoarece tind să fie de origine ventriculară şi anume extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară cu focare multiple şi fibrilaţie ventriculară. Ca şi eterul, ciclopropanul provoacă o inhibiţie vagală reflexă (bradicardie sinuzală, ritm atrio-ventricular nodal, bloc atrio-ventricular parţial şi complet etc.); aceasta se poate împiedica în mare măsură printr-o atropinizare intensă (Johnstone, 1951). S-a produs moartea subită uneori datorită fibrilaţiei ventriculare pe neaşteptate, la bolnavi sub anestezie cu ciclopropan. De aceea s-a acordat o atenţie deosebită, atît din punct de vedere experimental, cît şi clinic, metodelor de prevenire sau de corectare a aritmiilor datorite ciclopropanului, cît şi mecanismului fundamental al producerii lor.

S-a stabilit mai de mult că *anoxia* acţionează în mod sinergic cu ciclopropanul în producerea ritmurilor ventriculare; de aceea trebuie aplicate clinic toate mijloacele pentru evitarea carenţei de oxigen, îndeosebi în cursul planului profund de anestezie, atunci cînd respiraţia poate fi inhibată. S-a mai arătat că *bioxidul de carbon* în exces precipită ritmurile ventriculare în timpul anesteziei cu ciclopropan şi că o eliminare eficientă a bioxidului de carbon printr-o respiraţie ajutată de manevre manuale previne şi suprimă aceste aritmii. Rolul *adrenalinei* în provocarea aritmiilor la bolnavii sub ciclopropan a fost de asemenea recunoscut mai de mult. S-au produs decese prin fibrilaţie ventriculară în urma injecţiei de adrenalină la bolnavii anesteziaţi cu ciclopropan. Numeroase cercetări experimentale, începînd cu studiul de bază al lui Meek şi al colaboratorilor săi (vezi Meek şi alţii, 1937; Meek, 1941), au clarificat caracterele principale ale sensibilizării ţesutului conductor ventricular de către ciclopropan faţă de acţiunile anumitor amine simpaticomimetice. Ca rezultat s-a realizat un test standard, în care cîinii sînt anesteziaţi cu ciclopropan (sau alte substanţe) şi apoi li se injectează doze echivalente din diferite amine vasopresoare. Prin acest procedeu este posibil, nu numai să se stabilească faptul că un anestezic „sensibilizează" miocardul faţă de descărcarea simpato-suprarenală dar să se determine şi care dintre numeroasele substanţe simpaticomimetice sînt capabile să producă ritmurile ventriculare la inimile astfel sensibilizate. Spre exemplu, eterul şi eterul vinilic diferă de ciclopropan prin aceea că nu sensibilizează ventriculul faţă de aminele simpaticomimetice. De asemenea, adrenalina, noradrenalina, epinina, kefrina şi cobefrina produc ritmuri ventriculare periculoase atunci cînd sînt administrate în cursul anesteziei cu ciclopropan, în timp ce efedrina, norefedrina, amfetamina, hidroxiamfetamina (paredrina), sinefrina, fenilefrina (neosinefrina) şi aminele alifatice nu produc astfel de ritmuri; aminele simpaticomimetice care produc în mod net tahicardia ventriculară la cîini sub ciclopropan sînt aminele primare şi secundare care posedă un nucleu catecolic, în timp ce substanţele lipsite de nocivitate sînt aminele terţiare cu un nucleu catecolic, cît şi alte amine (vezi Orth şi alţii, 1939, 1944).

O serie de substanţe au fost administrate înainte de anestezia cu ciclopropan cu scopul de a se găsi o medicaţie preanestezică menită să reprezinte o protecţie faţă de aritmii. Pe baza experienţelor la animale s-a afirmat, pe de o parte, şi s-a negat, pe de altă parte, faptul că substanţele *barbiturice* oferă astfel de protecţie. Oricum, o anestezie de bază cu tiopental sau cu hexobarbital administrate intravenos înainte de ciclopropan pare să reducă frecvenţa aritmiilor. Experimental, pe baza testului ciclopropan-adrenalină la cîini, o serie de cercetători au constatat că morfina, cocaina, meperidina, chinidina, atropina (în doze mari) şi substanţele de blocaj adrenergic (alcaloizii ergotinici dihidrogenaţi, ergotamina, tolazolina şi dibenamina şi congenerii săi) oferă o protecţie parţială sau completă împotriva aritmiilor ventriculare spontane sau a celor produse de adrenalină sub anestezia cu ciclopropan (vezi Allen şi alţii, 1941; Nickerson şi Smith, 1949 etc.). S-a emis ipoteza că morfina îşi poate exercita acţiunea de protecţie printr-o decerebrare funcţională, sugestie interesantă datorită rolului presupus al descărcării hipotalamice simpatice centrale în aritmiile prin ciclopropan, cît şi din cauza efectelor de protecţie ale decerebrării dovedite în mod experimental (Allen şi alţii, 1940); totuşi, în dozele utilizate în clinică, morfina nu apără împotriva aritmiilor prin ciclopropan. Protecţia oferită de substanţe, cum sînt chinidina, meperidina, atropina şi ergotamina este numai parţială şi reprezintă rezultatul inhibiţiei miocardice nespecifice; protecţia oferită de tolazolină şi îndeosebi de dibenamină şi congenerii săi este puternică şi specifică. Într-adevăr, dibenamina împiedică aritmiile ventriculare periculoase care apar în mod spontan la bolnavii supuşi anesteziei profunde cu ciclopropan (Nickerson şi Brown, 1951). Această problemă este prezentată în continuare în legătură cu substanţele blocante adrenergice (capitolul 26). S-a constatat că eterul oferă o protecţie parţială, atît la animale, cît şi la oameni (Stutzman şi alţii, 1942), iar unii anestezişti utilizează anestezia cu ciclopropan şi eter în acest scop; eterul pare să fie favorabil chiar atunci cînd nu se reduce concentraţia de ciclopropan.

Unii autori au afirmat că aritmiile nu apar la bolnavii sub respiraţie controlată, dacă se creşte concentraţia ciclopropanului pînă la 50% şi mai mult, adică au afirmat că există o *„zonă aritmică"* care poate fi evitată printr-o concentraţie ridicată a gazului. Totuşi, alţii nu au putut confirma această afirmaţie. Spre exemplu, Lee şi colaboratorii (1943) au constatat că aritmiile spontane apăreau la cîinii sub ciclopropan aproximativ la nivelul opririi respiraţiei; chiar atunci cînd se dădea suficient oxigen prin respiraţie controlată, frecvenţa şi gravitatea aritmiilor creşteau pe măsură ce se mărea concentraţia ciclopropanului.

Mecanismul prin care ciclopropanul influenţează în sens nefavorabil automatismul cardiac nu se cunoaşte în întregime, în ciuda cercetărilor considerabile consacrate acestei probleme. Deşi aritmiile ventriculare şi fibrilaţia pot fi provocate de ciclopropan pe inimi denervate şi pe preparate de inimă-plămîn, există numeroase dovezi că o serie de manevre operatorii pe sistemul nervos central şi pe sistemul nervos simpatic oferă o protecţie parţială sau completă; aceste procedee cuprind decerebrarea, extirparea lanţurilor simpatice lombare sau toracice, extirparea ganglionului stelat, denervarea sinusurilor carotidiene şi a arcului aortic, suprarenalectomia şi denervarea abdominală parţială sau eviscerarea. Există de asemenea fapte care arată că reflexele simpatice iniţiate de receptorii abdominali pot juca un rol în producerea aritmiilor prin ciclopropan. Problema a fost revăzută de Meek (1941) şi Dawes (1952). Deşi s-a pus în discuţie mecanismul prin care adrenalina precipită aritmiile datorite ciclopropanului, s-ar părea că sînt implicate, atît efecte directe ale adrenalinei asupra miocardului, cît şi efecte indirecte de creştere a presiunii arteriale (vezi Moe şi alţii, 1948; Nickerson şi Nomaguchi, 1949).

Atitudinea clinică cea mai sigură de urmat în prezent, în momentul cînd apar aritmii cardiace, este aceea de a reduce repede concentraţia ciclopropanului sau de a-l schimba cu alte substanţe anestezice. Merită de asemenea să se repete noţiunea că o dată cu utilizarea crescîndă a substanţelor curarizante şi a celor complementare, pentru manevrele chirurgicale care necesită o relaxare musculară, aritmiile cardiace sînt mult mai puţin frecvente decît înainte, deoarece concentraţia gazului din amestecul anestezic este menţinută la un nivel scăzut.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiuni metabolice și efecte diverse. Tulburările metabolice sînt moderate sau absente în anestezia cu ciclopropan. *Funcția hepatică* este tulburată în mod trecător: natura și mecanismul tulburării sînt prezentate în capitolul referitor la eter. *Tulburările funcționale renale* nu apar ca efect direct al gazului. Mecanismul scăderii fluxului urinar datorită anesteziei cu ciclopropan este asemănător cu cel din cazul utilizării eterului și este studiat la pag. 63. Se produce o *acidoză respiratorie* moderată atunci cînd se administrează ciclopropan prin tehnicile care permit bioxidului de carbon să se acumuleze sau atunci cînd periodicitatea respirației nu este corespunzătoare. Acidoza respiratorie poate fi însoțită de o *acidoză metabolică paralelă* (vezi Stormont și alții, 1942; Dripps, 1947; Bunker și alții 1951; Frumin și alții, 1953). Se poate produce o ușoară creștere a *glicemiei* în timpul anesteziei cu ciclopropan. În timpul acestei anestezii se eliberează adrenalina din glandele suprarenale, însă într-o măsură mai mică decît în anestezia cu eter (Elmes și Jefferson, 1942). Hiperglicemia este probabil secundară descărcării simpato-suprarenale. Toleranța la glucoză poate fi scăzută în mod trecător, însă gazul poate fi utilizat în siguranță la bolnavii cu diabet zaharat. Dimensiunile *splinei* sînt considerabil mărite de acest gaz, însă niciodată nu se produce o leucocitoză polinucleară, cum se întîmplă în cazul eterului. *Timpul de protrombină* este, fie neinfluențat, fie ușor prelungit, iar timpii de sîngerare și coagulare sînt nemodificați. O serie de date experimentale arată că gazul posedă proprietăți *parasimpaticomimetice*, însă acestea nu au urmări clinice importante atunci cînd se utilizează alcaloizii beladonei pentru medicația preanestezică. Anestezia profundă cu ciclopropan tinde să inhibeze motilitatea și tonusul *intestinului subțire*, probabil datorită unui efect direct, fie asupra musculaturii, fie asupra inervației intrinseci; tonusul *colonului* poate fi intensificat în anestezia ușoară. Contracția *musculaturii striate* ca răspuns la acetilcolină sau la stimulări nervoase nu este redusă de ciclopropan, care este astfel lipsit de acțiunea de tipul curarei pe care o posedă eterul și permite utilizarea în siguranță a curarei și a substanțelor înrudite în asociație cu el. Uneori se poate produce priapism sub anestezia cu ciclopropan.

Revenirea din anestezie. Revenirea din anestezia cu ciclopropan se produce cu aceeași viteză ca din cea cu protoxid de azot și etilen, adică în decurs de cîteva minute după întreruperea anesteziei. Grețurile, vărsăturile și distensia abdominală postoperatorii sînt mai puțin intense și mai puțin frecvente decît după eter, însă sînt mai frecvente decît după protoxid de azot și etilen. Se produc mai puține complicații respiratorii cu ciclopropan decît cu celelalte anestezice puternice prin inhalație. Tahicardia și scăderea intensă postoperatorie a presiunii arteriale sînt probabil mai frecvente cu ciclopropan decît cu eter, însă frecvența absolută este redusă. Se pare că se produce mai frecvent cefalee în timpul perioadei de revenire din anestezia cu ciclopropan decît în urma celorlalte anestezice generale. Taylor (1941) a prezentat o privire de ansamblu și o analiză a complicațiilor postanestezice observate în cursul a 41 690 de administrări de ciclopropan.

Neajunsuri. Ciclopropanul este explozibil și inflamabil în toată seria amestecurilor anestezice. Totuși este mai puțin explozibil decît etilenul sau protoxidul de azot amestecate cu eter. Anestezia cu ciclopropan necesită un circuit complet închis cu sistem de absorbție de bioxid de carbon, atît pentru siguranță, cît și pentru economie. Costul gazului ar deveni prohibitiv dacă nu s-ar utiliza un sistem închis. Ciclopropanul trebuie administrat de un anestezist experimentat. Trebuie împiedicată atelectazia și dacă se produce trebuie tratată prompt. Unii chirurgi afirmă că ciclopropanul produce transsudare la nivelul capilarelor, deși alții neagă faptul. Sînt destul de frecvente hipotensiunea postoperatorie și tahicardia. Hipotensiunea postanestezică, delirul și cefaleea sînt probabil mai frecvente decît după utilizarea altor substanțe. Ciclopropanul poate provoca tulburări serioase ale ritmului cardiac și trebuie observate cu strictețe anumite măsuri de precauție, pentru a scădea pericolul acestei acțiuni a gazului. Ciclopropanul nu trebuie utilizat niciodată fără o canulă endotraheală la îndemînă pentru ventilație pulmonară imediată, în cazul cînd ar fi necesară această susținere a respirației.

Avantaje, indicații și întrebuințări speciale. Ciclopropanul permite o cantitate mai mare de oxigen în cursul tuturor fazelor de anestezie, în comparație cu etilenul și protoxidul de azot. El nu este iritant și nu provoacă neregularitățile respirației din cursul fazei a II-a. Concentrațiile anestezice nu inhibează inima sau circulația. Salivația nu este pronunțată. Cu excepția acidozei respiratorii, efectele metabolice nocive sînt de obicei absente. Nu se produc leziuni ale ficatului și rinichilor ca rezultat direct al ciclopropanului. Revenirea după anestezie este rapidă și lină, cu mai puține grețuri și vărsături, cu mai puțină distensie postoperatorie și cu mai puține complicații respiratorii decît după eter. Ciclopropanul produce o relaxare mai bună a musculaturii striate decît celelalte gaze anestezice, deși în cursul planului 3 al anesteziei pot fi necesare anestezice suplimentare sau substanțe de tipul curarei pentru a obține gradul dorit de relaxare. În sfîrșit, există o limită largă de siguranță între concentrațiile anestezice și cele mor-

Scanned with OKEN Scanner

tale, probabil mai largă decît aceea care există cu oricare altă substanţă anestezică utilizată în prezent.

Ciclopropanul a fost utilizat cu succes ca anestezic în aproape toate tipurile de operaţii chirurgicale. El este îndeosebi folosit atunci cînd menţinerea oxigenării complete a ţesuturilor este de importanţă capitală, cum ar fi în graviditate şi la bolnavii cu hipertiroidism, cu insuficienţă cardiacă congestivă cu complicaţii grave la nivelul circulaţiei, cu anemie şi afecţiuni pulmonare sau obstruare a căilor respiratorii. Anestezia cu ciclopropan este deosebit de valoroasă în chirurgia toracică, datorită respiraţiei liniştite, abundenţei de oxigen, lipsei de iritaţie a bronhiilor şi revenirii rapide a reflexului de tuse. În procedeele obstetricale, gazul poate fi utilizat pentru analgezie sau anestezie. Faptul că anestezia cu ciclopropan nu produce hipoxie la mamă sau la copil reprezintă un avantaj net. Activitatea uterului nu este inhibată pînă cînd se atinge planul 3. Ciclopropanul este utilizat cu folos în asociaţie cu alte substanţe, cum ar fi eterul, etilenul, tiopentalul, anestezicele locale şi substanţele de tipul curarei.

ACETILENA

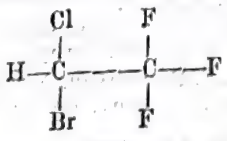
Acetilena s-a bucurat la un moment dat de oarecare utilizare ca anestezic chirurgical în Europa, însă nu a fost utilizată în Statele Unite. Ea este mai explozibilă şi nu reprezintă un anestezic atît de satisfăcător ca etilenul, care reprezintă gazul cel mai apropiat. Acetilena nu se metabolizează în organism şi este repede absorbită şi excretată de plămîni. Într-o anumită epocă, ea a fost utilizată pentru determinarea debitului cardiac.

NOI ANESTEZICE VOLATILE*

FLUOTANUL

Fluotanul (halotan) face parte, împreună cu fluoromarul' din categoria derivaţilor de fluor prevăzuţi cu proprietăţi anestezice generale. Sintetizat de Raventos şi Sycking, în 1956, el este rezultatul cercetărilor îndreptate în direcţia descoperirii de substanţe anestezice volatile neexplozive şi puţin toxice.

Chimie. Din punct de vedere chimic, fluotanul este 2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetan şi se prezintă ca un lichid incolor volatil, puţin iritant şi cu miros dulceag. Vaporii rezultaţi atacă unele metale (aluminiu) şi de aceea trebuie evitat contactul direct cu intrumentele nenichelate. Pentru a avea o stabilitate mai mare a substanţei se recomandă să se adauge 0,01 g timol %. Fluotanul are următoarea formulă structurală:



Fluotan

Acţiuni farmacologice. Principala acţiune a fluotanului se exercită la nivelul sistemului nervos central, determinînd efecte anestezice generale care se instalează rapid şi dispar la scurtă vreme de la încetarea administrării. Puterea sa anestezică este considerabilă şi se aseamănă din acest punct de vedere cu a cloroformului. O concentraţie de 0,5% fluotan în aer este suficientă pentru a provoca o stare de obnubilare, în timp ce concentraţii de 1—2% determină pierderea cunoştinţei în 2 minute.

Fazele anesteziei se succed cu o rapiditate aşa de mare, încît uneori faza de excitaţie iniţială nici nu poate fi observată. De asemenea revenirea este rapidă, ea nedepăşind 10 minute, indiferent de durata şi profunzimea anesteziei. În general, efectul anestezic este de 4 ori mai puternic decît al eterului şi o dată şi jumătate decît al cloroformului, deşi toxicitatea este mult mai redusă. Funcţiile hepatice şi renale nu sînt tulburate.

Efecte secundare. Concomitent cu instituirea narcozei apar însă o serie de efecte secundare reprezentate de inhibarea respiraţiei, scăderea tensiunii arteriale şi rărirea ritmului inimii. Fiind puţin iritant şi uşor spasmolitic, fluotanul nu provoacă hipersalivaţie sau bronhoree, ci diminuează, atît spasmul, cît şi secreţia bronşică. Controlul şi asistenţa respiraţiei de către anestezist sînt totuşi unele din condiţiile esenţiale ale bunei desfăşurări a anesteziei. Cînd frecvenţa respiraţiilor şi ventilaţia scad, este suficient să se reducă ritmul de administrare. În cazuri alarmante se poate întrerupe administrarea pentru a se relua cu atmosfera îmbogăţită în oxigen. Hipotensiunea şi bradicardia se produc, atît prin mecanismul central de inhibare a centrilor vasomotori, cît şi prin acţiunea deprimantă periferică de la nivelul fibrei cardiace. Despre o componentă ganglionară a acţiunii sale nu poate fi vorba, deoarece produsul nu exercită efecte ganglioplegice remarcabile. Acţiunea hipotensivă este proporţională cu profunzimea narcozei şi apare mai puternică atunci cînd fluotanul se administrează după d-tubocurarină, flaxedil sau ganglioplegice. De aici rezultă necesitatea de a evita administrarea prealabilă a acestora şi de a recurge la atropină, care diminuează, atît acţiunea hipotensoare, cît şi bradicardia. De altfel, pentru a preveni scăderea brutală a presiunii sanguine din timpul anesteziei cu fluotan se recomandă o premedicaţie cu 0,6 mg atropină şi 50 mg petidină sau asocierea cu protoxid de azot şi succinilcolină. În acelaşi scop al facilitării inducţiei se poate folosi un barbituric cu acţiune scurtă (pentiobarbital).

Mod de administrare. Fluotanul se poate administra, în circuit închis, semideschis sau deschis, cu absorbţie, fie sub formă de vapori cu ajutorul unor aparate speciale (de exemplu, *Oxford vaporiser*), aşezate între sursa de gaz şi circuit. Substanţa se găseşte în butelii de 50 sau 125 ml, de culoare închisă, pentru a evita descompunerea ei de către lumină; se foloseşte în concentraţie de 2—3% în aer, cu debit de 4—6 l/min.

Ca accidente de supradozaj se citează sensibilizarea inimii faţă de adrenalină, tendinţa la colaps şi oprirea respiraţiei.

FLUOROMARUL

Fluoromarul sau *trifluoroetilvinileterul* este un lichid incolor, volatil, puţin iritant şi inflamabil, începînd de la concentraţii mai mari de 3%.

Proprietăţile sale anestezice, deşi sînt, după Krantz, egale cu ale eterului, au o valoare foarte apropiată de a fluotanului. Perioada de inducţie este rapidă, pierderea cunoştinţei fiind obţinută în 1—2 minute la copil şi în 2—4 minute la adult. Instalarea anesteziei propriu-zise şi atingerea fazei a III-a necesită însă 15—20 de minute. Pentru atingerea acestei faze sînt necesare folosirea unui amestec de 5—8% şi o concentraţie sanguină de 17—30 mg substanţă%.

* Completare aparţinînd Editurii medicale.

Comparîndu-l cu amestecul de 2% și cu concentrația de 10—15 mg din cazul fluotanului, rezultă că fluoromarul este un anestezic mai slab decît analogul său. Revenirea completă are loc în aproximativ 25—30 de minute. Pe lîngă acțiunea anestezică, produsul este prevăzut și cu proprietăți analgetice, curarizante, hipotensoare și deprimante respiratorii. Oprirea respirației este frecvent întîlnită, dar cedează la scurtă vreme de la instituirea respirației artificiale. Fluoromarul provoacă relaxare musculară mai ales în teritoriul abdominal, contribuind astfel la liniștea abdominală necesară în anumite intervenții chirurgicale. Modul de administrare nu diferă de al fluotanului, iar concentrația variază între 3 și 8%, după caz.

Accidentul major îl constituie oprirea respirației, fapt care impune controlul continuu al anesteziei. Analogul 1,1,1-trifluoroetil al etilvinileterului sau *vinamarul* are acțiuni și utilizări similare fluoromarului.

FREONUL

Freonul (diclorotetrafluoroetan), deși structural este foarte apropiat de fluotan, posedă proprietăți anestezice locale. Efectul anestezic se produce prin răcirea locală a pielii. Este indicat în intervenții dermatologice, cicatrice, nevi, chisturi și abcese cutanate.

BIBLIOGRAFIE

Allen, C. R., Stutzman, J. W., W. J. Meek. The production of ventricular tachycardia by adrenaline in cyclopropane anesthesia. *Anesthesiology*, 1940, **1**, 158—166.

Allen, C. R., Stutzman, J. W., Slocum, H. C., O. S. Orth. Protection from cyclopropane-epinephrine tachycardia by various drugs. *Anesthesiology*, 1941, **2**, 503—514.

Barach, A. L., E. A. Rovenstine. The hazard of anoxia during nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 1945, **6**, 449—461.

Batten, C. T., C. B. Courville. Mental disturbances following nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 1940, **1**, 261—273.

Bennett, H. S., Bassett, D. L., H. K. Beecher. Influence of anesthesia (ether, cyclopropane, sodium evipal) on the circulation under normal and shock conditions. *J. Clin. Investigation*, 1944, **23**, 181—208.

Bert, P. Sur la possibilité d'obtenir, à l'aide du protoxyde d'azote, une insensibilité de longue durée, et sur l'innocuité de cet anesthésique. *Compt. rend. Acad. Sc.* 1878, **87**, 728—730.

———. Anesthésie par le protoxyde d'azote mélangé d'oxygène et employé sous pression. *Ibid.*, 1879, **89**, 132—135.

Brown, W. E. Ethylene as a general anesthetic. *Am. J. Surg., Anesthesia Supp.*, 1924, **38**, 4—7.

Brown, W. E., Lucas, G. H. W., V. E. Henderson. Anesthetic value of nitrous oxide under pressure. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1927, **31**, 269—289.

Buckley, J. J., Van Bergen, F. H., Dobkin, A. B., Brown, E. B., Jr., Miller, A. F., R. L. Varco. Postanesthetic hypotension following cyclopropane anesthesia: its relationship to hypercapnia. *Anesthesiology*, 1953, **14**, 226—237.

Bunker, J. P., Beecher, H. K., Briggs, B. D., Brewster, W. R., B. A. Barnes. Metabolic effects of anesthesia. II. A comparison of acid-base equilibrium in man and in dogs during ether and during cyclopropane anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **102**, 62—70.

Chapman, W. P., Arrowood, Julia G., H. K. Beecher. The analgetic effects of low concentrations of nitrous oxide compared in man with morphine sulphate. *J. Clin. Investigation*, 1943, **22**, 871—875.

Cohen, E. N., H. K. Beecher. Narcotics in preanesthetic medication; a controlled study. *J. Am. M. A.*, 1951, **147**, 1664—1668.

Crocker, W., L. I. Knight. Effect of illuminating gas and ethylene upon flowering carnations. *Bolan. Gaz.*, 1908, **46**, 529—576.

Dripps, R. D. The immediate decrease in blood pressure seen at the conclusion of cyclopropane anesthesia: „cyclopropane shock." *Anesthesiology*, 1947, **8**, 15—23.

Elmes, P. C., A. A. Jefferson. The effect of anesthesia on the adrenaline content of the suprarenal glands. *J. Physiol.*, 1942, **101**, 355—361.

Fisher, C. W., Bennett, L. L., A. Allahwala. The effect of inhalational anesthetic agents on the myocardium of the dog. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 19—26.

Fletcher, D. E. Personality disintegration incident to anoxia: observations with nitrous oxide anesthesia. *J. Nerv. & Ment. Dis.*, 1945, **102**, 392—403.

Frumin, M. J., Schwartz, H., Ballinger, C., Holaday, D. A., E. M. Papper. Respiratory and metabolic responses to cyclopropane anesthesia in man. *Fed. Proc.*, 1953, **12**, 322—323.

Guthrie, D., K. W. Woodhouse. Safety factors in ethylene anesthesia. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 1846—1850.

Hershey, S. G., B. W. Zweifach. Peripheral vascular homeostasis in relation to anesthetic agents. *Anesthesiology*, 1950, **11**, 145—154.

Hershey, S. G., Zweifach, B. W., Chambers, R., E. A. Rovenstine. Peripheral circulatory reactions as a basis for evaluating anesthetic agents. *Anesthesiology*, 1945, **6**, 362—375.

Hershey, S. G., Zweifach, B. W., E. A. Rovenstine. Effects of depth of anesthesia on behavior of peripheral vascular bed. *Anesthesiology*, 1953, **14**, 245—254.

Johnstone, M. General anaesthesia and cardiac inhibition. *Brit. Heart J.*, 1951, **13**, 47—55.

Jones, G. W., Kennedy, R. E., G. J. Thomas. Explosive properties of cyclopropane: prevention of explosions by dilution with inert gases. U. S. Dept. Interior, Bureau of Mines, Report of Investigations 3511, May 1940.

Jones, G. W., G. J. Thomas. The explosion hazard of ether-nitrous oxide-oxygen mixture. *Anesth. & Analg.*, 1943, **22**, 220—227.

Kety, S. S., C. F. Schmidt. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man; theory, procedure and normal values. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 476—483.

Kurtz, C. M., Bennett, J. H., H. H. Shapiro. Electrocardiographic studies during surgical anesthesia. *J. Am. M. A.*, 1936, **106**, 434—441.

Lee, W. V., Orth, O. S., Wangeman, C. P., W. J. Meek. The mechanism of production of spontaneous cardiac irregularities with high concentrations of cyclopropane. *Anesthesiology*, 1943, **4**, 487—496.

Livingstone, H. M. The present status of ethylene-oxygen anesthesia. *Ann. Surg.*, 1945, **122**, 1071—1085.

Lucas, G. H. W., V. E. Henderson. New anesthetic gas: cyclopropane; preliminary report. *Canad. M. A. J.*, 1929, **21**, 173—175.

Luckhardt, A. B., D. Lewis. Clinical experiences with ethylene-oxygen anesthesia. *J. Am. M. A.*, 1923, **81**, 1851—1857.

McQuiston, W. O., Cullen, S. C., Evelyn V. Cook. Arterial oxygen tension with nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 1943, **4**, 145—149.

Scanned with OKEN Scanner

Meek, W. J., Hathaway, H. R., O. S. Orth. Effects of ether, chloroform and cyclopropane on cardiac automaticity. *J. Pharmacol & Exper. Therap.*, 1937, **61**, 240—252.

Moe, G. K., Malton, S. D., Rennick, Barbara R., W. A. Freyburger. The role of arterial pressure in the induction of idioventricular rhythms under cyclopropane anesthesia. *J. Pharmacol & Exper. Therap.*, 1948, **94**, 319—327.

Moe, G. K., Rennick, Barbara R., Freyburger, W. A., S. D. Malton. The effect of cyclopropane on cardiac work capacity. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 706—713.

Nickerson, M. Analgesic effects of nitrous oxide and meperidine, alone and combined with amphetamine. *Am. J. Med.*, 1950, **8**, 541.

Nickerson, M., H. O. Brown. Protection by dibenamine against „spontaneous" arrhythmias occurring during cyclopropane anesthesia. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 216—224.

Nickerson, M., G. M. Nomaguchi. Mechanism of dibenamine protection against cyclopropane-epinephrine cardiac arrhythmias. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **95**, 1—11.

Nickerson, M., S. M. Smith. Protection against cyclopropane-epinephrine arrhythmias by dibenamine and other agents. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 562—576.

Orth, O. S., Leigh, M. D., Mellish, C. H., J. W. Stutzman. Action of sympathomimetic amines in cyclopropane, ether and cloroform anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **67**, 1—16.

Orth, O. S., Stutzman, J. W, W. J. Meek. Relationship of chemical structure of sympathomimetic amines to ventricular tachycardia during cyclopropane anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **81**, 197—202.

Price, H. L., Conner, E. H., R. D. Dripps. Concerning the increase in central venous and arterial blood pressures during cyclopropane anesthesia in man. *Anesthesiology*, 1953, **14**, 1—9.

Robbins, B. H. The effect of ether, divinyl ether and cyclopropane anesthesia upon the heart rate, rhythm and blood pressure during normal respiratory activity and during artificial respiration after respiratory arrest. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **85**, 192—197.

Seevers, M. H., Bennett, J. H., Pohle, H. W., E. W. Reinardy. Analgesia produced by nitrous oxide, ethylene, and cyclopropane in normal human subject. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1937, **59**, 291—300.

Stormont, R. T., Hathaway, H. R., Shideman, F. E., M. H. Seevers. The acid-base balance during cyclopropane anesthesia. *Anesthesiology*, 1942, **3**, 369—378.

Stutzman, J. W., Allen, C. R., W. J. Meek. The prevention of cyclopropane-epinephrine tachycardia by diethyl ether. *Anesthesiology*, 1942, **3**, 259—264.

Taylor, I. B. Cyclopropane anesthesia: with a report of the results of 41,690 administrations. *Anesthesiology*, 1941, **2**, 641—653.

von **Freund, A.** Ueber trimethylene. *Monatschr. f. Chemie*, 1882, **3**, 625—635.

Waters, R. M. Present status of cyclopropane. *Brit. M. J.*, 1936, **2**, 1013—1017.

Waters, R. M., E. R. Schmidt. Cyclopropane anesthesia. *J. Am. M. A.*, 1934, **103**, 975—983.

Wilkins, D. S., Cullen, S. C., M. Brotman. Intravenous supplementation during nitrous oxide anesthesia: application of multiple covariant analysis to the comparison of demerol, morphine and a new potent analgesic drug (15431). *Anesthesiology*, 1951, **12**, 145—163.

Zweifach, B. W., Hershey, S. G., Rovenstine, E. A., Lee, R. E., R. Chambers. Anesthetic agents as factors in circulatory reactions induced by hemorrhage. *Surgery*, 1945, **18**, 48—65.

Monografii şi referate generale

Clement, F. W. Nitrous oxide-oxygen anesthesia: McKesson-Clement viewpoint and technique. Lea & Febiger, Philadelphia, 1945.

Courville, C. B. Untoward effects of nitrous oxide anesthesia. Pacific Press Publishing Association, Mountain View, Cal., 1939.

Dawes, G. S. Experimental cardiac arrhythmias and quinidine-like drugs. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 43—84.

Guedel, A. E. Inhalation anesthesia. The Macmilan Co., New York, second edition, 1951.

Kety, S. S. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 1—41.

Lundy J. S. Clinical anesthesia. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1942.

Meek, W. J. Cardiac automaticity and response to blood pressure raising agents during inhalation anesthesia. *Physiol. Rev.*, 1941, **21**, 324—356.

Robbins, B. H. Cyclopropane anesthesia. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1940.

Seevers, M. H., R. M. Waters. Pharmacology of anesthetic gases. *Physiol. Rev.*, 1938, **18**, 447—479.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

ANESTEZICELE DE BAZĂ

Anestezia de bază presupune un grad de anestezie care oferă starea de inconştienţă, însă nu suficient de profundă, pentru a permite manevre chirurgicale. Anestezicele de bază sînt *tribrometanolul* şi *substanţele barbiturice;* acestea din urmă sînt prezentate în capitolul 9.

TRIBROMETANOLUL

Istoric. Tribrometanolul (avertin) a fost utilizat de Butzengeiger pentru prima dată în clinică în 1926, ca un anestezic cu „doză fixată" pentru administrarea rectală. Utilizarea sa principală în prezent este anestezia de bază, anesteziştii experimentaţi fiind de acord că nu trebuie utilizat în mod izolat pentru anestezia chirurgicală completă. Tribrometanolul a fost încercat ca anestezic intravenos, însă nu a fost găsit corespunzător pentru acest scop.

Chimie şi preparate. *Tribrometanolul (tribromoetanol, alcool tribrometilic)*, F.S.U., $CBr_3 \cdot CH_2 \cdot OH$, este o pulbere cristalină albă, cu miros şi gust uşor aromatice. Este instabil în aer şi la lumină. 1 g se dizolvă în 35 ml apă. Este foarte solubil în hidrat de amilen. Tribrometanolul este strîns înrudit din punct de vedere chimic cu cloralul (CCl_3CHO) şi cu alcoolul etilic (CH_3CH_2OH). Bromarea alcoolului etilic creşte mult acţiunea anestezică, rezultat obţinut în general prin halogenarea unei hidrocarburi alifatice. Ionul de brom ca atare nu contribuie la acţiunea inhibitoare, din cauză că tribrometanolul nu se disociază de loc în organism.

Tribrometanolul se găseşte pentru utilizare în clinică sub formă de *soluţie de tribrometanol (soluţie de tribromoetanol brometol)*, F.S.U. *(soluţie de avertin în hidrat de amilen*, M.N.N.). Soluţia de tribrometanol constă din 100 g substanţă într-o cantitate suficientă de solvent lichid special, hidratul de amilen, astfel încît se formează 100 ml soluţie finală, care este limpede şi incoloră şi are un miros de camfor şi un gust usturător. Din cauză că solventul este volatil, iar soluţia se descompune atunci cînd este expusă la lumină, soluţia de tribrometanol trebuie păstrată în sticle brune, bine astupate. Hidratul de amilen este inflamabil.

Hidratul de amilen (alcool amilic terţiar), F.S.U., este un inhibitor al sistemului nervos central şi joacă un rol secundar în anestezia produsă de soluţia de tribrometanol. 1 ml soluţie conţine 1 g tribrometanol şi 0,5 g hidrat de amilen. În cele ce urmează, ori de cîte ori se dă o doză de tribrometanol, ea se referă la soluţia de tribrometanol şi deci este inclusă automat o jumătate din aceeaşi greutate sub formă de hidrat de amilen. În prezentarea acţiunilor tribrometanolului sînt luate în considerare acţiunile combinate cu hidrat de amilen.

Hidratul de amilen, introdus ca sedativ de către Harnack şi Meyer, în 1894, este un alcool amilic terţiar $(CH_3)_2C(OH)C_2H_5$. El se situează între cloralhidrat şi paraldehidă în privinţa proprietăţilor hipnotice şi este destul de lipsit de toxicitate. Este lichid incolor, solubil în 8 părţi de apă şi uşor miscibil cu glicerină. Doza hipnotică la om este de 1 — 5 g, administrate în glicerină, însă substanţa nu se utilizează în clinică în scop de sedare. Cantitatea de hidrat de amilen conţinută în soluţia de tribrometanol administrată unui bărbat de 60 kg la o doză de 80 mg tribrometanol/kilocorp, este de numai 2,4 g şi de aceea acţiunea inhibitoare a solventului însuşi nu poate contribui mult la anestezie.

Acţiuni anestezice generale. Tribrometanolul are asupra sistemului nervos central acţiuni inhibitoare tipice, care caracterizează hidrocarburile anestezice prin inhalaţie.

Instituirea. Instituirea anesteziei care urmează administrării rectale a soluţiei de tribrometanol este destul de rapidă şi agreabilă, existînd de obicei o fază redusă sau nulă de excitaţie. Bolnavul adesea „adoarme" pur şi simplu în decurs de 5—15 minute. Anestezicul poate fi administrat în camera bolnavului adesea fără a i se spune că este pregătit pentru operaţie. Acest caracter are uneori mare valoare la bolnavii cu tireotoxicoză la care anestezia pe cale rectală poate fi administrată ca o „clismă obişnuită".

Anestezia de bază. Efectul maxim ca anestezic de bază se obţine în 20—30 de minute, cînd concentraţia de tribrometanol în sînge este de circa 6—10 mg%. Anestezia devine mai uşoară la circa 60 de minute, iar cunoştinţa revine în $1\,^1/_2$—3 ore, cînd concentraţia tribrometanolului în sînge a scăzut la 2 sau 3 mg%. Trezirea este de obicei urmată de un somn prelungit postoperator, care durează mai multe ore, şi pentru toată perioada de timp se produce o amnezie completă.

Relaxarea musculaturii striate. Gradul de relaxare obţinută cu tribrometanol diferă în raport cu doza. Ea este completă cu dozele mari, care produc anestezie chirurgicală profundă, însă este numai parţială cu dozele de siguranţă, care produc anestezia de plan 1. O relaxare corectă se produce atunci cînd se utilizează cantităţi mici de eter sau ciclopropan în mod suplimentar o dată cu dozele de tribrometanol ca anestezie de bază.

Circulaţia. Tribrometanolul provoacă de obicei o scădere a presiunii arteriale, precoce şi relativ pronunţată, însă temporară, care variază între 15 şi 40 mm Hg, cu o medie de

Scanned with OKEN Scanner

25 mm Hg. Uneori, cum ar fi în cazurile de hipertensiune, presiunea sistolică poate scădea în mod pronunțat. Hipotensiunea durează numai 5 pînă la 15 minute și este rareori periculoasă. Ea poate fi combătută ușor cu o substanță vasopresoare, cum ar fi efedrina, care poate fi în anumite cazuri administrată înaintea tribrometanolului. Scăderea presiunii arteriale se datorește inhibiției centrului vasomotor bulbar de către tribrometanol și în parte unei acțiuni directe asupra inimii și vaselor sanguine. Inhibiția miocardică datorită tribrometanolului este neglijabilă din punct de vedere clinic atunci cînd se utilizează dozele de anestezie de bază. Experiențele prin perfuzie arată că substanța are numai a 16-a parte din toxicitatea cloroformului față de inima de mamifere. Modificările electrocardiografice în timpul anesteziei cu tribrometanol sînt de importanță minoră.

Respirația. Respirația este inhibată în mod pronunțat de dozele anestezice complete, iar oprirea respirației reprezintă pericolul principal al anesteziei cu tribrometanol. Cauza obișnuită de moarte prin tribrometanol este paralizarea respirației; dacă se administrează însă doze corecte pentru anestezia de bază, tribrometanolul provoacă rareori tulburări serioase ale respirației. Întrucît tribrometanolul nu este o substanță volatilă eliminată prin plămîni, nu există nici o modalitate rapidă pentru reducerea concentrației sale din organism, în cazurile de urgență. O dată ce s-a administrat, el se găsește în afara unui control precis al anestezistului. De aceea nu se utilizează singur pentru anestezia chirurgicală completă, ci se folosește mai ales pentru anestezia de bază, urmat de mijloace complementare, cum ar fi anestezia locală, protoxidul de azot, etilenul, ciclopropanul și eterul. Atunci cînd se oprește respirația datorită supradozării, respirația artificială nu poate face mai mult decît să mențină oxigenarea sîngelui și nu favorizează eliminarea pulmonară a substanței toxice, ca în cazul anestezicelor volatile.

Din cauză că tribrometanolul produce inhibiția respirației, nu trebuie utilizată morfină în prealabil, decît în doze mici (8 mg) la o oră, o oră și jumătate înainte de anestezie. Dacă inhibarea respirației datorită anesteziei de bază cu tribrometanol este pronunțată, schimburile pulmonare pot fi prea intens reduse pentru a permite instituirea planului corect de anestezie chirurgicală cu un anestezic prin inhalație (cap. 3), afară de cazul cînd se administrează bioxid de carbon. Ar trebui să fie o regulă să nu se utilizeze tribrometanol ca anestezic de bază, afară de cazul cînd anestezistul este antrenat în intubarea traheei. Lindskog și Spicer (1941) au măsurat volumul pulmonar așa cum este influențat de tribrometanol și au constatat că este scăzut cu o medie de 19% la punctul de anestezie maximă. Scăderea a fost atribuită reducerii tonusului muscular cu o tulburare consecutivă a echilibrului normal dintre plămînul elastic și musculatura susținătoare a toracelui și abdomenului, fenomen care nu este specific tribrometanolului. Au fost găsite reduse și ventilația pe minut și consumul de oxigen.

Tribrometanolul tinde să producă o relaxare pronunțată a mușchilor maxilarului inferior și faringelui, putînd rezulta din aceasta o obstruare a căilor respiratorii. Trebuie introdusă o canulă de îndată ce anestezia de bază este completă și nu trebuie îndepărtată pînă cînd bolnavul nu se trezește complet.

Revenirea postanestezică. Revenirea din anestezia cu tribrometanol este de regulă plăcută, bolnavul trezindu-se ca dintr-un somn natural. Grețurile și vărsăturile sînt mai puțin frecvente decît cu etilen sau cu eter, frecvența fiind de circa 20%.

Acțiuni metabolice. Atunci cînd tribrometanolul se utilizează pentru anestezia de bază, tulburările metabolice sînt de regulă moderate. Temperatura corpului scade întrucîtva, glicemia crește ușor, iar puterea sîngelui de a se combina cu CO_2 scade moderat. Nivelul metabolismului bazal este redus cu o medie de 15%.

Ficatul. Dozele de tribrometanol utilizate în anestezia de bază au rareori un efect serios asupra ficatului normal. Totuși se produce o deficiență funcțională detectabilă prin teste potrivite, mai frecvent după tribrometanol decît după eter sau anestezia cu protoxid de azot. Dozele mari la persoanele normale sau dozele mici la bolnavii cu afecțiuni ale ficatului pot provoca leziuni hepatice. La animalele de experiență sînt necesare doze mari repetate pentru a produce leziuni hepatice care sînt numai de intensitate moderată și reversibile. Deși tribrometanolul a fost administrat bolnavilor icterici pe cît se pare fără nici o urmare patologică, acest procedeu este desigur nerecomandabil. Rolul jucat de ficatul sănătos în detoxificarea tribrometanolului și pentru îndepărtarea lui din țesuturi este subliniat de următoarele experiențe de perfuzie. Un ficat de cîine normal a redus concentrația tribrometanolului din sînge de la 130 la 6 mg% în decurs de 90 de minute, în timp ce un ficat în care se provocase degenerescența grasă pe cale experimentală a avut numai jumătate din această acțiune. Aceasta este în concordanță cu constatările clinice că la bolnavii cu leziuni hepatice se pot produce prin tribrometanol anestezii prelungite în mod periculos. Andersen (1945) a trecut în revistă literatura asupra deceselor prin intoxicația cu tribrometanol, cuprinzînd comunicarea unui caz de atrofie galbenă a ficatului cu nefroză toxică. Corelația dintre anestezie și leziunile hepatice este prezentată în altă parte (pag. 64).

Rinichiul. Tribrometanolul poate provoca albuminurie și leziuni renale nete dacă se utilizează la bolnavi cu afecțiuni renale.

Se poate produce o anestezie anormal de prelungită și de profundă dacă se utilizează atunci cînd funcția renală este redusă, deoarece rinichiul reprezintă calea obligatorie de excreție a fracțiunii de tribrometanol rămasă neconjugată de către ficat și care mai posedă o capacitate anestezică. Insuficiența renală scade considerabil limita de siguranță a substanței.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Absorbția rectală a soluției de tribrometanol este rapidă. 50% se absoarbe în decurs de 10 minute, 75% în decurs de 20 de minute, 85% în decurs de 25 de minute, iar 90 sau 95% în decurs de 2 ore. Totuși, aceste cifre reprezintă numai medii aproximative, deoarece ritmul de absorbție diferă mult. Spre exemplu, prin cercetare s-a constatat că un anumit bolnav absoarbe 38% în curs de 10 minute, iar un altul numai 11% în timp de 60 de minute. Primul absoarbe un total de 80%, iar al doilea numai 29%. Atunci cînd se apreciază că acțiunea anesteziculuí depinde mai mult de rapiditatea de absorbție decît de cantitatea finală absorbită, variabilitatea răspunsului la tribrometanol poate fi ușor înțeleasă. Substanța este legată de acidul glicuronic în ficat, iar detoxificarea este din această cauză redusă atunci cînd funcția hepatică este scăzută. Aceasta reprezintă un alt motiv de prudență în utilizarea tribrometanolului la bolnavii cu orice semne de insuficiență hepatică.

Glicuronatul de tribrometanol (acidul urobromalic) se excretă cantitativ complet prin rinichi și aceasta în mod rapid. Excreția întîrzie numai puțin față de absorbție, iar produsul de conjugare este eliminat aproape complet după 2 ore. De aceea, tribrometanolul nu poate fi utilizat singur pentru operații prelungite. Dacă funcția renală este slabă, excreția poate fi considerabil întîrziată, iar toxicitatea sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanței crește în mod corespunzător. De aceea, insuficiența renală reprezintă o contraindicație netă pentru utilizarea tribrometanolului.

Administrare și posologie. *Medicație preliminară.* De obicei se administrează atropină și morfină înainte de tribrometanol, însă doza de morfină trebuie redusă cu aproximativ jumătate și trebuie administrată cu 60 pînă la 90 de minute înaintea tribrometanolului.

Posologie. Dozarea corectă este de primă importanță pentru o utilizare sigură a tribrometanolului. În cazurile medii, o doză de 50 pînă la 60 mg/kilocorp provoacă somnolență, somn și amnezie; doze de 70 pînă la 80 mg/kilocorp duc la o stare ușoară de inconștiență și la analgezie; doze de 90 pînă la 100 mg/kilocorp provoacă anestezie completă, cu grade variabile de relaxare musculară și de pierdere a reflexelor. Totuși, ultima doză menționată duce la o anestezie chirurgicală satisfăcătoare numai la 20% dintre bolnavi. Dozele de 125—150 mg/kilocorp cresc această cifră numai pînă la 50 sau 60%. În măsura în care amplitudinea dozei de siguranță se întinde numai pînă la 100 mg/kilocorp este clar că tribrometanolul nu trebuie utilizat pentru anestezia chirurgicală completă. Chiar 100 mg/kilocorp pot produce uneori o anestezie completă mai mult decît una de bază. Se recomandă în mod obișnuit ca doză maximă 80 mg/kilocorp.

De regulă, doza totală se bazează pe greutatea bolnavului. Totuși, unii anesteziști utilizează întinderea suprafeței corpului în calcularea dozei. Deși există tabele pentru precizarea rapidă a dozei totale pe baza greutății corpului sau a suprafeței acestuia, ele nu trebuie să înlocuiască judecata anestezistului în ceea ce privește necesitățile specifice ale fiecărui caz în parte. Independent de greutatea bolnavului, nu trebuie depășită o doză totală de 9—10 g la bărbați sau 6—8 g la femei. Doza se reduce la bolnavii în vîrstă sau la cei cașectici și nu este niciodată mai mare de 60—80 mg/kilocorp la bolnavii cu obezitate, la cei hipertensivi sau la persoanele cu arterioscleroză, ori la cei cu afecțiuni degenerative și cronice care debilitează.

Copiii sînt în mod net mai rezistenți la tribrometanol, însă oricum, se utilizează aceeași scară de doze ca pentru adulți. Totuși, dacă gradul de anestezie de bază este insuficient, trebuie crescută mai curînd cantitatea de anestezic suplimentar decît aceea de tribrometanol. Utilizarea substanței pentru o anestezie chirurgicală completă la copii nu trebuie menținută, în ciuda unor comunicări de succes.

Nivelul de iritabilitate reflexă a bolnavului are importanță în calcularea dozei. Spre exemplu, se pot administra la 2 bolnavi cîte 80 mg/kilocorp. Unul cu excitabilitate reflexă scăzută poate adormi în decurs de cîteva minute, în timp ce al doilea, care are excitabilitatea reflexă crescută, poate rămîne în stare de delir cu agitație. Dacă primul bolnav ar primi 60 mg/kilocorp, iar al doilea 100 mg/kilocorp s-ar găsi amîndoi aproximativ în aceeași stare de anestezie de bază.

Tehnică. Soluția de tribrometanol se administrează numai pe cale rectală, deși s-au făcut încercări intermitente de a se utiliza pe cale intravenoasă. Se administrează în prealabil o clismă evacuatoare. Soluția preparată corect și proaspătă se lasă să curgă încet în baza gravitației într-un tub de clismă (de la înălțimea de 60 cm). Soluția de tribrometanol se administrează la 20 de minute sau mai mult înainte de începerea operației. Trebuie lăsate 3 sau 5 minute pentru administrare. O clismă înaltă și rapidă poate provoca o absorbție precipitată și poate determina o inhibiție nedorită a respirației și a tensiunii arteriale.

Doza calculată de soluție de tribrometanol se dizolvă în aproximativ 40 de volume apă distilată sau de ser fiziologic, încălzite în prealabil la 40° în mod exact și agitată viguros pînă cînd au dispărut toate bulele. Peste 40° se poate elibera acidul hidrobromic și dibromacetaldehida. Amîndouă pot să lezeze grav mucoasa rectală. Tribrometanolul trebuie să treacă complet în soluție, iar dacă apar cristale de substanță, amestecul trebuie îndepărtat. Se distribuie soluție de roșu de Congo împreună cu fiecare flacon de soluție de tribrometanol utilizat ca test pentru pH amestecului anestezic. Dacă apare o culoare albăstruie sau violetă, soluția este prea acidă și nu trebuie utilizată, deoarece conține produși toxici de descompunere. Soluția anestezică se administrează înainte de a se răci. Amănuntele acestea trebuie respectate cu strictețe, întrucît tehnicile vicioase pot duce la reacții grave, cum ar fi o rectită hemoragică. Afecțiunile rectului și sigmoidului contraindică în mod evident tribrometanolul.

Avantaje și întrebuințări speciale ale tribrometanolului ca anestezic de bază. Tribrometanolul are avantajul ușurinței de administrare și al unei perioade de instituire agreabile. Starea proastă mintală și iritația respiratorie care se produc la utilizarea anumitor anestezice prin inhalație sînt evitate. Sechelele postoperatorii sînt reduse ca număr, iar frecvența greșurilor și vărsăturilor nu este mare. Anestezia de bază cu tribrometanol scade cu jumătate sau mai mult cantitatea necesară de anestezic prin inhalație. Totuși, efectele inhibitoare rezultante sînt numai de sumație. Perioada de sedare postanestezică prelungită are o deosebită valoare în cazurile de chirurgie cerebrală și de hipertiroidism grav. Ea durează mai multe ore și suprimă nevoia administrării de analgezice sau de hipnotice.

Întrebuințări speciale. La bolnavii cu *tireotoxicoză*, care sînt nervoși și anxioși, tribrometanolul poate fi administrat fără ca bolnavul să știe că este programat pentru operație. La bolnavii cu *afecțiuni pulmonare*, substanța are avantajul că nu se elimină prin plămîni și că reduce mult cantitatea necesară din anestezicul prin inhalație. În timp ce anestezicele prin inhalație cresc în general presiunea lichidului cefalorahidian, tribrometanolul, dimpotrivă, contractă vasele din pia mater și tinde să scadă presiunea intracraniană. Acest caracter a fost de utilitate deosebită în *neurochirurgie.* Pentru *biopsii* la bolnavii cu proliferări maligne discutabile, tribrometanolul suprimă teama prin aceea că menține bolnavul inconștient în timpul cît se efectuează secțiunile congelate, examinarea anatomopatologică, diagnosticul și consultul medical. Dacă se hotărăște o operație radicală, bolnavul se găsește încă sub anestezia de bază. Tribrometanolul a fost utilizat de asemenea pentru a rupe cercul vicios din *astmul cu crize subintrante.*

În anumite *stări cu crize convulsive subintrante*, substanța poate fi utilizată uneori cu eficacitate în tratamentul simptomatic. Aceste stări cuprind *tetanosul*, *epilepsia* cu crize subintrante și *eclampsia.* Ea poate fi utilă de asemenea în suprimarea *stărilor maniacale* cum ar fi *delirium tremens.* Pentru convulsiile din tetanos se poate administra în mod repetat tribrometanol pe o perioadă de mai multe zile (vezi Spaeth, 1940, 1941). Se administrează pînă la 30 de doze, de 60—80 mg/kilocorp pentru suprimarea unor convulsii grave. Într-un caz s-a administrat 170 g pe o perioadă de 12 zile. A urmat revenirea din anestezie și nu s-au produs leziuni hepatice. Pe măsură ce se produce ameliorarea, dozele se reduc și se mărește intervalul dintre ele.

Neajunsuri. Neajunsul principal al tribrometanolului este faptul că reprezintă un anestezic nevolatil, care se dă pe o cale ce împiedică un control corect de către anestezist o dată ce a fost administrat. Tribrometanolul este o hidrocarbură halogenată și prin aceasta are capacitatea virtuală de a leza organele parenchimatoase. Diferențele de ritm de absorbție și excreție pot provoca variații intense ale profunzimii și duratei anesteziei. Substanța este sigură

Scanned with OKEN Scanner

numai în dozele care produc anestezia de bază şi de aceea este necesară o a doua substanţă anestezică. Atenţia constantă necesară din momentul administrării tribrometanolului pînă la revenirea completă din anestezie reprezintă o supraîncordare pentru personalul de asistenţă din spital. În multe împrejurări nu este de dorit un somn postanestezic prelungit. Anestezia cu tribrometanol este limitată la operaţiile cu durată medie, datorită ritmului rapid de excreţie a substanţei, iar dacă operaţia se prelungeşte, trebuie intensificată de anestezia complementară.

Contraindicaţii. Persoanele cu etilism prezintă o toleranţă încrucişată faţă de tribrometanol; de aceea, doza pentru anestezia de bază este greu de apreciat şi poate să fie necesară una atît de mare, încît să se producă leziuni ale organelor parenchimatoase. Insuficienţa hepatică sau afecţiunile hepatice contraindică de obicei utilizarea tribrometanolului, din cauză că ficatul joacă un rol important în detoxificarea substanţei. De asemenea se pot produce leziuni hepatice suplimentare. La bolnavii cu insuficienţă renală nu trebuie administrată substanţa, din cauză că rinichiul reprezintă calea obligatorie de excreţie. Mai mult, se pot produce leziuni renale suplimentare. Afecţiunile rectului şi colonului, cum ar fi tumorile, colita, ileusul, obstrucţia etc., contraindică utilizarea tribrometanolului. Substanţa nu trebuie administrată bolnavilor cu hipotensiune sau hipertensiune, afară de cazul cînd se administrează efedrina sau o amină vasopresoare asemănătoare pentru a împiedica o scădere pronunţată a tensiunii arteriale. Bolnavii cu schimburi respiratorii reduse, datorite unei afecţiuni pulmonare foarte înaintată, nu trebuie să primească tribrometanolul şi nu este judicios să se utilizeze nici la cei în vîrstă înaintată, cu afecţiuni grave cardiace, cu acidoză, toxemie, şoc, infecţi grave, anemie, obezitate, astenie, caşexie sau hipotiroidism. Deşi tribrometanolul tinde să producă atonie uterină, el a fost utilizat în al doilea stadiu al naşterii; chiar dozele mici însă (60 mg/kilocorp), care provoacă numai analgezie şi amnezie, pot întîrzia naşterea şi pot face ca parturienta să fie agitată şi greu de condus. Cantităţile mai mari pot inhiba în mod grav mecanismul respirator al fătului. Substanţa nu este recomandată în obstetrică. *Lipsa de experienţă cu tribrometanol constituie o contraindicaţie absolută pentru utilizarea sa.*

Importanţa variabilă a tribrometanolului ca anestezic de bază a fost revăzută de Wood şi Bickley (1936), Beecher (1938), Dorman (1943) şi Edwards (1945). O dată cu introducerea unor substanţe şi a unor tehnici mai potrivite, popularitatea tribrometanolului a scăzut mult.

Substanţe antagoniste. În cazul în care acţiunea anestezică a tribrometanolului devine prea adîncă, pot fi necesare substanţe antagoniste din punct de vedere farmacologic. Tratamentul cuprinde utilizarea oxigenului prin respiraţie artificială dacă aceasta este necesară, cît şi administrarea unor substanţe care stimulează centrii vasomotori şi respiratori, reduc intensitatea anesteziei şi cresc presiunea arterială. Efedrina, picrotoxina, pentilentetrazolul şi cafeina sînt utile. Dacă apare în mod precoce o respiraţie superficială şi un puls slab, ca semn de supradozare, trebuie evacuat rectul, pentru a îndepărta substanţa neabsorbită. Celelalte măsuri se găsesc la prezentarea tratamentului intoxicaţiei cu barbiturice şi cu morfină.

BIBLIOGRAFIE

Andersen, Dorothy H. Avertin poisoning with acute yellow atrophy of the liver and toxic nephrosis. *Anesthesiology*, 1945, **6**, 284—301.

Beecher, H. K. Fatal toxic reactions associated with tribromethanol anesthesia. *J. Am. M. A.*, 1938, **111**, 122—129.

Dorman, D. B. Avertin anesthesia in gynecology. Report of a series of cases. *Am. J. Surg.*, 1943, **60**, 403—410.

Edwards, G. Tribromethyl alcohol (avertin, bromethol), 1928—1945. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1945, **39**, 71—76.

Lindskog, G. E., A. D. Spicer. Lung volume under surgical anesthesia: The effect of avertin on the subtidal air. *J. Clin. Investigation*, 1941, **20**, 355—359.

Spaeth, R. A clinical study of tetanus. *Am. J. Dis. Child.*, 1940, **60**, 130—169.

———. Therapy of tetanus. *Arch. Int. Med.*, 1941, **68**, 1133—1160.

Wood, P. M., R. S. Bickley. Observations on the use of tribromethanol (avertin). *Am. J. Surg.*, 1936, **34**, 598—605.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8

ALCOOLII ALIFATICI

ALCOOLUL ETILIC

Băuturile alcoolice au fost utilizate de la începuturile îndepărtate ale istoriei, iar părerile şi tradiţiile din trecut deformează prezentarea acestui subiect. S-a considerat la început că alcoolul este un remediu practic pentru toate afecţiunile. Aceasta este indicată de termenul de *Whisky* (în limba celtică: *usquebaugh* = apă de viaţă). Se ştie în prezent că valoarea terapeutică a alcoolului este mult mai limitată decît valoarea sa socială. Amploarea „problemei alcoolului" sub diferitele sale aspecte medicale şi sociologice este prezentată mai jos, în legătură cu alcoolismul cronic.

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Acţiuni locale. Alcoolul lezează celulele prin precipitarea şi deshidratarea protoplasmei. Astfel el este o substanţă astringentă. Este de asemenea un iritant pentru suprafeţele denudate şi pentru mucoase. Cu cît alcoolul este mai concentrat, cu atît sînt mai pronunţate efectele sale. Utilizarea sa pentru solidificarea şi deshidratarea ţesuturilor în pregătirea secţiunilor histologice reprezintă un caz obişnuit de acţiune locală a alcoolului.

Pielea. Alcoolul provoacă răcirea pielii prin evaporare, de aceea se utilizează în mod obişnuit bureţi alcoolizaţi în stările febrile. Alcoolul aplicat prin fricţiuni pe piele produce o uşoară roşeaţă şi senzaţie de arsură şi de aceea se utilizează ca un antiiritant şi ca un revulsiv. El se foloseşte adesea la bolnavii care stau în pat pentru a împiedica eroziunile şi ulceraţiile de decubit, deoarece întăreşte şi curăţă pielea şi ajută la reducerea transpiraţiei.

Mucoasele. Acţiunea iritantă a alcoolului este pronunţată la nivelul mucoaselor. Utilizarea soluţiilor concentrate poate duce la o inflamaţie considerabilă. Spre exemplu, gastrita cronică este frecventă la băutorii de alcooluri tari.

Ţesutul subcutanat. Alcoolul injectat subcutanat provoacă o durere violentă, urmată de anestezie. Dacă injecţia se face în apropierea nervilor, se pot produce nevrită şi degenerarea nervului. Injecţiile în nervi sau în vecinătatea lor se utilizează în mod intenţionat, pentru a produce o anestezie cu caracter prelungit sau chiar permanent în tratamentul unor dureri intense, cum ar fi, spre exemplu, în sciatică sau în nevralgia de trigemen.

Acţiunea asupra bacteriilor. Concentraţia bactericidă optimă a alcoolului este de 70% din *greutate* (Price, 1950). Concentraţiile de alcool considerabil diferite de această valoare optimă sînt mai puţin eficiente. O concentraţie de alcool sub 60% sau peste 90% nu poate fi sigură în privinţa acţiunii germicide.

Sistemul nervos central. Sistemul nervos central este influenţat în modul cel mai intens de alcool în comparaţie cu oricare alt sistem din organism. Problema dacă alcoolul este un „stimulant" a fost dezbătută multă vreme. Profanii consideră îndeosebi băuturile alcoolice drept stimulante. Se poate afirma în mod categoric că alcoolul nu este un stimulant, ci mai curînd un deprimant principal şi continuu al sistemului nervos. În această privinţă, el posedă acţiunea caracteristică a anesteziceloor generale. Stimularea aparentă rezultă din activitatea necontrolată a centrilor inferiori eliberaţi prin deprimarea mecanismelor superioare de control.

Efectele psihice. Horaţiu scria: „Ce minuni nu face vinul! El scoate la iveală secretele; justifică şi confirmă speranţele noastre; îi dă încredere laşului pentru bătălie; eliberează mintea îngîndurată de povara ei; inspiră în artă. Pe cine nu l-a făcut elocvent un pahar vesel! Pe cine nu l-a scăpat şi nu l-a eliberat de sărăcia stînjenitoare!"

Fenomenele psihice care urmează ingestiei de alcool provin dintr-o inhibiţie sau deprimare a funcţiilor intelectuale superioare, îndeosebi a celor care depind de obişnuinţa şi experienţa anterioară şi care de obicei formează sobrietatea şi stăpînirea de sine. Precizia de discriminare, memoria, concentraţia şi introspecţia se reduc şi apoi se pierd. Rezultă o impulsivitate în vorbe şi acţiuni, iar inhibiţiile sînt suprimate. Confidenţele devin abundente, personalitatea este expansivă şi vioaie, iar vorbirea devine elocventă şi uneori strălucitoare. Ieşirile temperamentale sînt necontrolate şi izbucnirile emoţionale sînt

Scanned with OKEN Scanner

frecvente. Individul se poate crede destul de puternic pentru a trînti mai mulți oameni voiniei, chiar atunci cînd are nevoie de toți aceștia pentru a-l ține în picioare. Tipul special de comportare manifestată sub influența alcoolului este rezultanta a 3 factori: personalitatea individului, toleranța față de substanță și stimulii externi cuprinzînd pe cei produși de prezența celorlalte persoane. Băutura se desfășoară de obicei în compania altora și bună parte din rîs, bună dispoziție și veselie depind de stimularea reciprocă.

Experiențele efectuate în mod amănunțit au arătat că alcoolul nu crește nici capacitatea intelectuală, nici pe cea fizică. Deși individul respectiv apreciază că este mult crescută capacitatea sa proprie, în realitate măsurătorile precise arată că aceasta este inferioară. Probele psihologice s-au referit la scrisul cu mașina, tragerea la țintă etc., cît și la probleme intelectuale complicate, iar rezultatele indică o scădere a eficienței. Acțiunile familiale și obișnuite, îndeosebi dacă sînt de natură mecanică, sînt mai puțin influențate decît cele care necesită îndemînare, gîndire și atenție (vezi Jellinek și McFarland, 1940).

Creierul și măduva spinării. Alcoolul este un inhibitor atipic descendent al sistemului nervos central, în sensul definit în alt loc (cap. 8). Pentru un anumit nivel în sînge, efectele alcoolului asupra sistemului nervos central sînt mai pronunțate atunci cînd concentrația crește, decît atunci cînd scade, și de asemenea sînt mai pronunțate cînd ritmul de creștere este lent. Anestezia generală cu alcool durează mult mai mult decît aceea cu cloroform sau eter, datorită oxidării lente și eliminării întîrziate a alcoolului. Alcoolul diferă de anesteziceie volatile prin aceea că se distruge în proporție de peste 90% în organism. Există o limită redusă între doza anestezică chirurgicală completă și aceea care inhibează în mod periculos respirația. Din aceste motive, alcoolul se utilizează rareori ca anestezic (vezi pag. 103). El se mai utilizează uneori ca analgezic și hipnotic, însă mult mai mult de către profani decît de corpul medical. Ingerarea a 60 ml alcool de 95% crește pragul pentru durere aproximativ cu 35—40% și nu modifică celelalte percepții senzoriale (Wikler și alții, 1945). Ca și morfina, alcoolul provoacă o euforie și modificări ale reacției bolnavilor la durere, de la o participare directă la o desprindere relativă. Haggard și Jellinek (1942) au trecut în revistă efectele neurologice și psihologice ale alcoolului.

Respirația. Alcoolul nu afectează în mod pronunțat respirația, cu excepția dozelor destul de mari, care provoacă o intoxicație gravă; în acest moment, respirația poate fi serios inhibată. La om, concentrația de alcool în sînge de 400 mg% și mai mult se însoțește de o inhibiție periculoasă sau mortală a respirației. Există o întrebare asupra faptului dacă alcoolul stimulează respirația la concentrații mici în sînge. Lucrarea lui Hitchcock (1942), referitoare la oameni, ar părea să dovedească faptul că dozele relativ mici de alcool stimulează net respirația, printr-o acțiune directă, și nu reflex, prin iritarea cavității bucale sau a stomacului. Totuși, gradul de stimulare este redus, iar durata este trecătoare, așa încît alcoolul nu are nici o importanță practică în calitate de stimulent respirator. Se poate reaminti că anumite anestezice generale prin inhalație au o acțiune stimulatoare reflexă asupra respirației înainte de efectul inhibitor.

Electroencefalograma. Alcoolul produce o încetinire a ritmului undelor cerebrale, evidentă îndeosebi pe măsură ce se instalează intoxicația. Într-adevăr, gradul de încetinire este un indiciu mai sigur de intoxicație decît producerea oricăror frecvențe speciale. La bolnavii cu alcoolism cronic, cu psihoze alcoolice și cu convulsii alcoolice se constată o frecvență crescută de electroencefalograme anormale. Deși alcoolul produce modificări electroencefalografice asemănătoare cu cele ale hipoxiei și hipoglicemiei, nu trebuie trasă concluzia că mecanismele implicate sînt identice (vezi referatul general al lui Toman și Davis, 1949).

Sistemul cardio-vascular. Alcoolul exercită numai efecte de importanță minoră asupra circulației. Presiunea arterială și debitul cardiac nu se modifică semnificativ după cantități moderate de alcool. Frecvența pulsului poate crește, însă aceasta se întîmplă de obicei după stimularea activității musculare sau stimularea reflexă. Acțiunile cardiace sînt slabe și inconstante, și greu de atribuit alcoolului. Orice afirmație că forța de contracție a inimii normale este crescută de concentrații de alcool realizabile clinic nu este dovedită în mod sigur. Concentrații foarte mari de alcool pot inhiba inima, însă acțiunea toxică este cu mult mai puțin pronunțată de cît la eter sau cloroform. Spre exemplu, bătăile inimii izolate de mamifer se opresc în interval de 2 minute atunci cînd organul este perfuzat cu cloroform 0,15%, însă nu sînt influențate în mod perceptibil printr-o concentrație mult mai mare de alcool. Haggard și colaboratorii (1941) au constatat la șobolani că inima nu este lezată în mod grav de concentrațiile de alcool care provoacă insuficiență respiratorie și că atunci cînd s-a făcut respirația artificială pentru a împiedica anoxia nu s-a produs insuficiența cardiacă pînă cînd concentrația de alcool din sînge nu a fost cu 30% mai mare decît aceea care produce oprirea respirației, adică nu a fost de aproximativ 1,25%. Factorii vasomotori centrali și inhibiția respirației contribuie în mod neîndoielnic la depresiunea cardio-vasculară observată în intoxicația alcoolică gravă acută. Anomaliile cardio-vasculare observate uneori la marii băutori

Scanned with OKEN Scanner

cronici sînt în mare parte rezultatul nutriției vicioase și al carenței de vitamine.

Alcoolul în doze medii produce vasodilatație, îndeosebi a vaselor cutanate, și produce o piele caldă și congestivă. Vasodilatația poate fi rezultatul unui efect inhibitor vasomotor central, întrucît acțiunea directă a alcoolului asupra vaselor de sînge este neînsemnată. Credința larg răspîndită că arterele coronare sînt dilatate și că fluxul de sînge coronar este crescut cu dozele medii de alcool nu este susținută de probe clinice și de laborator acceptabile. Deși s-a constatat că alcoolul se aseamănă în mod favorabil cu trinitroglicerina în privința capacității de a împiedica durerea anginoasă la bolnavii cu arterioscleroză coronariană supuși unui test standard de efort muscular, el nu a împiedicat modificările caracteristice ale segmentelor *RS-T* și ale undelor *T* ale electrocardiogramei (Russek și alții, 1950). Orice răspuns salutar la alcool observat în angina pectorală trebuie să fie datorit proprietăților sale inhibitoare centrale și nu creșterii circulației coronare. Alcoolul administrat la oameni în doze suficiente pentru a produce vasodilatația feței și o ușoară beție nu produce nici o modificare a fluxului de sînge cerebral, a metabolismului creierului sau a rezistenței vasculare cerebrale; totuși, o cantitate care provoacă intoxicație alcoolică gravă crește în mod pronunțat fluxul de sînge cerebral mediu, reduce intens consumul de oxigen cerebral și scade rezistența vasculară la nivelul creierului (Battey și alții, 1953). Astfel, concentrațiile mari de alcool în sînge (300 mg%) inhibează consumul cerebral de oxigen în ciuda unei creșteri a debitului sanguin. Nu există nici o bază rațională pentru utilizarea alcoolului ca vasodilatator la bolnavii cu afecțiuni vasculare cerebrale.

Temperatura corpului. Deși după ingestia de alcool se simte căldură, datorită creșterii debitului sanguin la nivelul pielii și al stomacului, pierderea de căldură crește, iar temperatura internă scade. Se poate produce o transpirație mai intensă și aceasta mărește pierderea de căldură. Numai cu cantități mari de alcool devine pronunțată scăderea temperaturii corpului datorită în bună parte deprimării mecanismelor termoreglatoare centrale. Acțiunea alcoolului de a scădea temperatura corpului este în mod natural mai mare atunci cînd temperatura înconjurătoare este scăzută sau atunci cînd mecanismele de eliminare a căldurii sînt tulburate, cum ar fi în timpul febrei. Ingerarea de băuturi alcoolice pentru „a se încălzi" în timpul rece de iarnă este evident lipsită de rațiune și poate fi periculoasă, dacă menținerea căldurii corpului constituie o necesitate esențială. Cei care au experiența explorărilor polare știu foarte bine aceste fapte.

Tractul gastro-intestinal. Efectele diferitelor concentrații și tipuri de băuturi alcoolice asupra funcțiilor motorii și secretoare ale tractului gastro-intestinal sînt influențate de o serie de factori. Printre aceștia se numără: stadiul proceselor digestive, prezența sau absența afecțiunilor gastro-intestinale, cantitatea și tipul de hrană, gradul de toleranță pentru alcool, factorii psihici asociați etc. Secreția salivară este de obicei stimulată în mod reflex de alcool. Dacă persoanei respective îi place alcoolul, rezultă producerea unei secreții psihice gastrice bogate în acid și cu un conținut normal de pepsină. Prezența alcoolului în stomac în concentrații de aproximativ 10% duce la o secreție gastrică bogată în acid; ea este însă săracă în pepsină, afară de cazul cînd, așa cum s-a afirmat, se dezlănțuie secreția psihică. Uneori se utilizează un prînz cu alcool ca probă funcțională pentru capacitatea glandelor stomacale de a secreta acid clorhidric liber. Secreția gastrică provocată cu alcool nu este inhibată prin dozele terapeutice de atropină. Ingerarea băuturilor alcoolice nu se recomandă la bolnavii cu boală ulceroasă, din cauza stimulării secreției de acid. Există dovezi după care alcoolul poate provoca secreție gastrică printr-un mecanism care cuprinde eliberarea de histamină (Dragstedt și alții, 1940). Un factor de stimulare nervoasă reflexă poate fi și el incriminat. Deși concentrația pepsinei este redusă, digestia peptică nu este împiedicată de concentrații mici de alcool, iar motilitatea gastrică nu este nici ea tulburată.

Pe măsură ce concentrația de alcool din băuturile ingerate crește cu aproximativ 20% sau mai mult, secreția tinde să fie inhibată, iar activitatea peptică este redusă. Lichidele pe bază de malț și vinurile, chiar în concentrație mică, provoacă o inhibiție asemănătoare. Aceasta se datorește mai ales substanțelor coloidale, taninilor și acizilor organici din aceste băuturi mai mult decît conținutului lor în alcool. Băuturile alcoolice tari cu concentrație de 40% sau mai mult sînt foarte iritante pentru mucoasă și provoacă o hiperemie congestivă cu inflamație. Prezența hranei tinde să scadă concentrația alcoolului și să reducă iritația, iar stomacul însuși secretă un mucus de protecție și suc gastric care diluează alcoolul. Utilizarea prelungită a unor băuturi alcoolice tari poate duce la gastrită cronică aproximativ la 1/3 din persoane. Aclorhidria este relativ frecventă în alcoolismul cronic. O cantitate mică de alcool concentrat poate acționa ca un carminativ.

Constipația care rezultă din utilizarea obișnuită a unor cantități exagerate de alcool se poate datori în mare măsură lipsei unei ingestii corecte de hrană și, în consecință, lipsei bolului intestinal rezidual. Diareea poate fi datorită acțiunii iritante a anumitor esențe uleioase aromate. La băutorii cronici, ea poate corespunde unei carențe vitaminice. Activitatea motorie a colonului nu este influențată în mod semnificativ de alcool în cantități moderate. Alcoolul ingerat

Scanned with OKEN Scanner

pînă la nivel de intoxicaţie duce la o întrerupere virtuală a funcţiilor secretoare şi motorii ale tractului gastro-intestinal. Absorbţia este întîrziată şi te poate produce un spasm pilorie independent de orice reflex, datorit iritaţiei locale.

Pe cît se pare, alcoolul are un efect nociv redus asupra secreţiei intestinale sau pancreatice. Digestia intestinală nu pare să fie tulburată, iar secreţia sucului pancreatic poate fi chiar stimulată de dozele mici de alcool. Alcoolul care ajunge în intestin este considerabil diluat de secreţiile şi mucusul din stomac. La om, intoxicaţia acută cu alcool nu se însoţeşte de modificări ale funcţiei hepatice, aşa cum reiese din rezultatele unei serii de probe funcţionale hepatice efectuate simultan (Beazell şi alţii, 1942).

Nu se contestă faptul că utilizarea prelungită a unor cantităţi *mari* de alcool ar fi fără efecte serioase asupra funcţiei tractului gastro-intestinal. Problema principală se grupează în jurul utilizării unor cantităţi *moderate* de băuturi alcoolice. Dacă cineva uzează de alcool, cantităţile moderate nu pot fi considerate nocive şi pot influenţa digestia în mod favorabil dacă sînt luate o dată cu mesele. Influenţa alcoolului asupra tractului digestiv a fost revăzută pe larg de Beazell şi Ivy (1940), şi de Oettingen (1943).

Rinichiul. Faptul că alcoolul exercită un *efect diuretic* a fost stabilit de o serie de cercetători. Deşi cantităţile mari de lichid ingerate de obicei o dată cu băuturile alcoolice pot contribui în mod neîndoios la creşterea debitului urinar, se poate arăta că alcoolul prin el însuşi produce o reacţie diuretică pronunţată la om, datorită unei scăderi a reabsorbţiei de apă la nivelul tubilor renali (vezi Eggleton, în 1942 şi ulterior; Strauss şi alţii, 1950). Efectul este în mare proporţional cu concentraţia alcoolului în sînge şi se produce atunci cînd nivelul sanguin creşte, însă nu atunci cînd este staţionar sau în scădere. Reacţia diuretică la alcool seamănă cu aceea la apă, prin faptul că amîndouă pot fi inhibate prin administrarea de clorură de sodiu sau de hormon antidiuretic din hipofiza posterioară şi amîndouă pot fi asociate cu o scădere a concentraţiei clorurilor urinare. Fapte abundente arată că alcoolul provoacă diureza acţionînd asupra sistemului supraopticohipofizar, prin inhibarea secreţiei hormonului antidiuretic retrohipofizar. Spre exemplu, van Dyke şi Ames (1951) au arătat că alcoolul nu produce diureză la ciinii cu diabet insipid, că doza diuretică este mult mai mică pe cale intracarotidiană decît pe cale intravenoasă şi că răspunsul antidiuretic la acetilcolină administrată intravenos (care se datoreşte stimulării sistemului supraopticohipofizar) este mult redus la alcool. Astfel, anumite substanţe (nicotina, morfina, acetilcolina) provoacă o antidiureză, înlesnind secreţia hormonului retrohipofizar, în timp ce alcoolul provoacă diureză prin inhibarea secreţiei hormonale (fig 5).

Deşi rinichii marilor băutori obişnuiţi pot să nu fie normali, aceasta nu se poate atribui în mod necesar alcoolului ca atare. Cu excepţia posibilă a unor persoane cu nefrită arteriosclerotică, ingerarea unor canităţi variabile de alcool sau de whisky nu are nici o acţiune nocivă asupra funcţiei

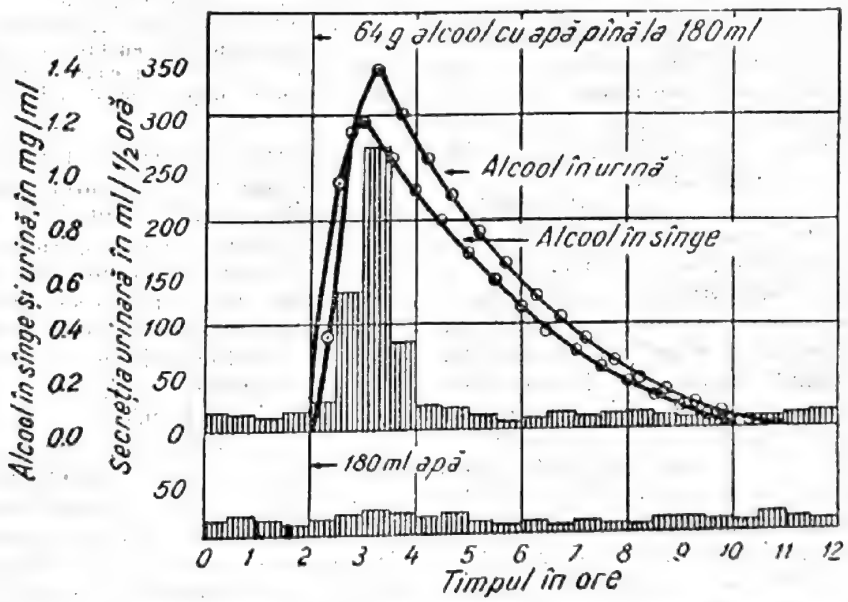


Fig. 5. — Nivelurile alcoolului în sînge şi urină după ingerarea pe cale bucală a 64 g de alcool etilic; efectul diuretic al alcoolului.

Suprafaţa haşurată de la baza figurii arată ritmul-martor al formării urinii şi efectul ingerării a 180 ml apă. Suprafaţa haşurată reprezentată mai sus, arată efectul diuretic pronunţat produs de 64 g de alcool etilic diluat cu apă, pînă la un volum de 180 ml şi luat pe cale bucală. Sînt prezentate de asemenea nivelurile atinse de alcool în sînge şi urină. (După Haggard, Greenberg şi Carroll, 1941. Prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.*)

Scanned with OKEN Scanner

renale la persoanele normale sau la bolnavii cu nefrită cronică sau acută. Bruger (1940) a trecut în revistă efectele alcoolului asupra rinichiului normal și patologic.

Funcțiile sexuale. S-a scris mult și cu valoare redusă asupra problemei relației dintre alcool și activitatea sexuală. Este populară noțiunea că alcoolul constituie un afrodisiac. Comportarea agresivă pe plan sexual se observă adesea după alcool și este datorită de obicei pierderii inhibiției și autocontrolului. Totuși, Shakespeare a înțeles că beția perturbă raportul sexual. Spre exemplu, în „*Macbeth*" se desfășoară următoarea conversație (actul 2, scena a 3-a):

„ Macduff: Care sînt cele 3 lucruri pe care le produce îndeosebi băutura?

Porter: Ce să spun, Sir, înroșirea nasului, somn și urinare. Destrăbălarea o produce și nu o produce; dezlănțuie dorința, însă înlătură putința...".

Experiențele făcute de Gantt (1952) privitoare la efectele alcoolului asupra reflexelor sexuale ale cîinilor normali confirmă observațiile lui Shakespeare; la cîinii nevrotici, alcoolul are o oarecare valoare terapeutică.

Musculatura striată. Alcoolul nici nu stimulează, nici nu inhibează activitatea musculaturii striate. Din experiențele făcute la om s-ar părea că totalul lucrului mecanic efectuat poate fi crescut sub influența dozelor mici de alcool, însă aceasta se datorește în mare parte unei scăderi a senzației de oboseală. Alcoolul este de asemenea un izvor ușor utilizabil de energie pentru lucrul muscular. Mai mult, vasodilatația poate îmbunătăți circulația la nivelul mușchilor. Există puține motive să se considere că alcoolul are vreo acțiune directă asupra contractilității musculare. Dozele mari de alcool scad cantitatea de lucru muscular efectuat, datorită inhibării sistemului nervos central.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. *Absorbția.* Alcoolul se absoarbe repede din stomac, din intestinul subțire și colon. Alcoolul evaporat poate fi absorbit prin plămîni și s-au produs intoxicații mortale ca rezultat al inhalării de alcool. El se mai absoarbe la nivelul unor sedii subcutanate, dacă concentrația lui nu este exagerată. Absorbția alcoolului prin piele la om este neglijabilă.

Numeroși factori modifică absorbția alcoolului în *stomac.* În primul rînd, absorbția este rapidă, însă scade apoi la un ritm foarte redus, chiar dacă rămîn neabsorbite cantități considerabile. Astfel, timpul de golire a stomacului reprezintă un factor important pentru absorbția ulterioară a alcoolului din intestin. Spre exemplu, spasmul piloric datorit cantităților mari sau concentrațiilor mari de alcool poate întîrzia mult absorbția. Se pot produce vărsături. Ritmul golirii stomacului reprezintă factorul primar în determinarea timpului necesar pentru ca absorbția din tractul intestinal să fie completă. Prezența hranei, volumul, caracterul și diluarea băuturilor alcoolice, perioada de timp folosită pentru ingerarea băuturii și particularitățile individuale constituie influențele principale în ceeace privește ritmul cu care se golește stomacul. În raport cu acești factori, absorbția completă poate necesita 2 pînă la 6 ore sau mai mult. O dată cu creșterea concentrației de alcool ingerat, absorbția este favorizată, pînă cînd se atinge concentrația care o împiedică. Majoritatea alimentelor din stomac tind să întîrzie absorbția, laptele fiind îndeosebi eficient, însă grăsimile pot înlesni acest proces. Berea exercită o acțiune de întîrziere, asemănătoare cu aceea a hranei. Absorbția din *intestinul subțire* este rapidă și completă, și este independentă atît de concentrația alcoolului, cît și de prezența alimentelor în stomac sau în intestin.

Timpul și valoarea nivelurilor maximale în sînge variază nu numai cu factorii enumerați mai sus, care influențează absorbția, dar depind și de ritmul oxidării și excreției alcoolului. Atunci cînd absorbția este suficient de lentă, concentrația alcoolului în sînge poate rămîne aproape la zero. Cantitatea unei băuturi alcoolice anumite care trebuie ingerată pentru a realiza o concentrație dată de alcooli în sînge diferă mult de la individ la individ și nu se poate stabili după nivelul sanguin cantitatea de alcool care a fost ingerată. Invers, nu se poate prevedea dacă ingerarea unei cantități date dintr-o anumită băutură alcoolică duce la niveluri sanguine care se însoțesc în mod obișnuit de intoxicație. O serie de cercetători au studiat curbele nivelului în sînge la om după ingerarea unor băuturi alcoolice obișnuite, cu varietăți, cantități și tării diferite, atît pe stomacul gol, cît și după mese (vezi Haggard și colaboratorii, 1941; Newman și Abramson, 1942, cît și monografiile lui Newman, 1941, și Haggard și Jellinek, 1942). Se pot cita cîteva constatări tipice. La cantități egale de alcool, berea produce o concentrație mai mică în sînge decît whisky sau un cocktail Martini. La un grup mare de adulți cu greutate medie, 44 g alcool ingerat sub formă de whisky (4 uncii) sau sub formă de cocktail Martini ($5^1/_2$ uncii) pe stomacul gol, au dus la o concentrație maximă de 67—92 mg% în sînge; după o masă mixtă, pînă la concentrații de 30 — 53 mg%. Aceeași cantitate de alcool ingerat sub formă de bere cu tăria convențională (12,5 uncii) pe stomacul gol a dus la concentrații maxime de 41—49 mg% în sînge; după o masă mixtă, la concentrații de 23—29 mg%.

Repartizarea în organism. După absorbție, alcoolul se repartizează în toate țesuturile și lichidele organismului, atît cele celulare, cît și cele extracelulare. Concentrația din plasmă este întrucîtva mai mare decît aceea din hematii. Placenta este permeabilă pentru alcool, care are astfel acces liber spre circulația fetală. După ce se instalează echilibrul, există o repartizare destul de uniformă a alcoolului în diferitele țesuturi și organe ale corpului, deși se pot produce anumite variații. În măsura în care alcoolul influențează în primul rînd sistemul nervos central, s-a acordat multă atenție concentrației din creier care, ca rezultat al bogatei sale irigații sanguine, se apropie de sînge în ceea ce privește concentrația alcoolului. Conținutul de alcool din creier tinde să varieze în mod direct proporțional cu cel din sînge, deși nivelul comparativ la un moment dat depinde de numeroși factori variabili și îndeosebi de faptul că nivelul din sînge crește sau scade. Cantitatea de alcool găsită în creierul unor persoane decedate prin intoxicație alcoolică varia de la 270 pînă la 510 mg %. Alcoolul se găsește de asemenea în lichidul cefalorahidian

Scanned with OKEN Scanner

într-o concentrație inferioară celei din sînge, atunci cînd nivelul sanguin crește, și într-o concentrație superioară, atunci cînd nivelul sanguin scade.

Metabolismul alcoolului. 90 pînă la 98% din alcoolul care pătrunde în organism este oxidat complet. Oxidarea începe imediat după absorbție și continuă atît timp cît alcoolul rămîne în organism. Cantitatea de alcool oxidat pe unitatea de timp este aproximativ proporțională cu greutatea corpului și probabil cu greutatea ficatului. La adultul de dimensiuni medii, aproximativ 10 ml (9 pînă la 15 ml) pot fi metabolizați pe oră. Astfel, alcoolul din aproximativ 4 uncii de whisky (44 g) sau din 12,5 uncii de bere (respectiv aceeași cantitate de alcool) ar necesita 5 pînă la 6 ore pentru a fi oxidat. Ritmul oxidării alcoolului este o funcție liniară de timp și este accelerat numai în mod moderat de o creștere a concentrației din sînge. Astfel, un ritm relativ lent și constant al metabolizării alcoolului realizează o limită precisă a cantității de alcool care poate fi consumată pe o perioadă dată de timp, fără ca un individ să se îmbete prin acumularea acestuia. Prin determinări directe la om s-a constatat că metabolizarea zilnică maximă de alcool este de aproximativ 380 ml (Newman și alții, 1952).

S-au studiat diferiți factori în privința influenței lor asupra metabolismului alcoolului. Creșterea toleranței nu duce la o capacitate crescută de a oxida alcoolul. Exercițiul muscular nu intensifică metabolizarea alcoolului. Totuși, marii băutori cronici care muncesc intens pot suferi mai puțin în urma alcoolului decît lucrătorii sedentari, explicația acestui fapt fiind aceea că primii trebuie să ingereze hrană mai multă pentru a asigura necesitățile suplimentare de energie, pe care nu le poate asigura alcoolul, datorită ritmului său lent de oxidare; atunci cînd se ingerează hrana se ingerează și elemente nutritive esențiale. Există deosebiri de păreri asupra problemei dacă glucidele și insulina intervin în metabolismul alcoolului și dacă administrarea de glucoză asociată cu insulina accelerează oxidarea alcoolului la indivizii intoxicați. Există unele dovezi care arată că insulina este necesară pentru o viteză optimă de oxidare a alcoolului în ficat și numeroase cercetări clinice sugerează existența unui efect salutar al insulinei asociată cu glucoză în tratamentul intoxicației alcoolice acute. Sînt necesare lucrări suplimentare în domeniul corelației metabolismului glucidic cu oxidarea alcoolului pentru a răspunde la întrebarea dacă insulina participă în mod semnificativ la metabolizarea acestei substanțe.

Ritmul și caracterul mai mult sau mai puțin complet al oxidării alcoolului pot diferi de la o varietate de alcool distilat la alta. Spre exemplu, aceleași cantități din 2 băuturi deosebite de tip whisky cu conținut egal de alcool pot necesita perioade diferite de timp pentru oxidare și pot produce alte intensități de intoxicație și efecte secundare de durate deosebite (Haggard și alții, 1943). Natura substanțelor congenere care explică acest fenomen este neprecizată. Nu se cunoaște nici o substanță care accelerează în mod net metabolizarea alcoolului. Cele care grăbesc revenirea din intoxicație nu scad nivelul alcoolului din sînge, ci mai curînd neutralizează efectele alcoolului asupra sistemului nervos central. Influența disulfurii de tetraetiltiuram (antabus) asupra metabolismului alcoolului este prezentată la pag. 108.

Amănuntele procesului prin care este metabolizat alcoolul în organism necesită o scurtă prezentare. Ficatul reprezintă sediul principal al oxidării inițiale a alcoolului, iar oxidarea aceasta este considerabil redusă la animalul hepatectomizat. Alcoolul este oxidat probabil în ficat mai ales în acid acetic sau acetil activ. Ficatul conține enzime (dehidrogenaze ale etanolului și aldehidei, xantinoxidază, catalază), care ar putea efectua această oxidare. Atunci cînd alcoolul este pus la termostat cu felii de ficat de mamifere sau cu triturat de ficat, se formează acid acetic. Alte țesuturi nu efectuează această transformare sau o realizează într-o măsură foarte limitată. În sfîrșit, cercetările cu izotopi sugerează cu tărie ideea că etanolul este transformat în acid acetic în organism. O dată ce alcoolul este transformat în acid acetic sau în acetil activ, transformarea sa ulterioară pînă la bioxid de carbon ar putea fi realizată de ciclul acizilor tricarboxilici, care a fost propus drept cale a metabolizării fazelor intermediare ale grăsimilor și glucidelor; sau ar putea fi transformat în mod indirect în bioxid de carbon după încorporarea în elementele constituente ale organismului pentru care acetilul activ poate servi drept precursor. Spre exemplul, etanolul este un precursor mai bun al colesterolului decît acetatul. În cursul oxidării alcoolului, dehidrogenaza etanolului catalizează transformarea în acetaldehidă; flavoproteinele și dehidrogenazele aldehidelor catalizează apoi oxidarea acetaldehidei în acid acetic sau acetil activ. Iacobsen (1952) a trecut în revistă pe larg și cu competență metabolismul alcoolului etilic.

Excreția. În mod normal, aproximativ 2% din alcoolul ingerat scapă de oxidare și se excretă. În condiții speciale și atunci cînd s-au consumat doze mari de alcool, această cifră poate ajunge pînă la 10%. Alcoolul este eliminat din organism mai ales prin rinichi și plămîni, însă poate fi pus în evidență în transpirație, în lacrimi, bilă, suc gastric, salivă și alte secreții. Concentrația alcoolului în urină, în aerul expirat și în salivă reflectă concentrația din sînge după ce s-a instalat echilibrul și poate fi utilizată în diagnosticul chimic al intoxicației, cu condiția să se respecte anumite măsuri de precauție.

Cantitatea de alcool eliminată prin plămîni este de obicei mai mică decît 0,5% și depășește rareori 2% din cantitatea ingerată. Mirosul „puternic" pe care îl transmite respirației

Scanned with OKEN Scanner

se datorește mai ales altor constituienți volatili ai băuturii. Concentrația alcoolului în aerul expirat evoluează paralel cu concentrația din sînge și a fost utilizată pe scară largă drept indicator al cantității de alcool din sînge și țesuturi. O persoană intoxicată poate elimina mai multe miligrame de alcool la 1 litru de aer; numai 1 g/oră se poate elimina însă din organism pe această cale, chiar atunci cînd nivelul sanguin este ridicat și cînd volumul respirator pe minut este crescut (prin stare de excitație emotivă, exercițiu fizic sau inhalare de bioxid de carbon). Astfel, utilizarea hiperpneei provocată de bioxid de carbon pentru a accelera eliminarea pulmonară și pentru a scoate prin aceasta bolnavii din coma alcoolică este lipsită de rațiune. Totuși, inhalarea bioxidului de carbon are un alt merit, prin aceea că se opune inhibării centrului respirator, pe care a provocat-o alcoolul, și poate împiedica astfel moartea prin comă alcoolică.

Concentrația alcoolului în urină diferă de asemenea în raport cu aceea din sînge. Urina unei persoane intoxicate poate conține pînă la 5 g alcool/l. Totuși, excreția totală de alcool prin rinichi depășește rareori 3% din cantitatea ingerată și de regulă urina nu mai conține alcool după un interval de 8 ore.

Așa cum s-a afirmat, se găsesc urme de alcool și în celelalte secreții ale organismului. Deși alcoolul poate apărea în lapte, există puține dovezi în sensul concepției că nou-născuții se pot intoxica datorită alcoolului ingerat de mamă. De asemenea, cantitatea și calitatea laptelui nu sînt tulburate de ingerarea alcoolului în cantități moderate de către mama care alăptează. Se pot găsi urme de alcool în bilă. Alcolul apare în sucul gastric și în salivă într-o concentrație care evoluează strîns paralel cu cea din sîngele venos.

Concentrația alcoolului în lichidele organismului în raport cu intoxicația alcoolică. Dozarea alcoolului în lichidele organismului este adesea importantă în scopuri medico-legale, pentru a se stabili dacă s-a ingerat alcool sau pentru a ajuta diagnosticul de stare de ebrietate. Pentru dozare se utilizează în modul cel mai obișnuit, probe de sînge, de urină și de aer expirat. În Statele Unite se utilizează rareori sîngele pentru probele medico-legale; se utilizează urina într-o măsură considerabilă și deseori aerul expirat. Concentrația alcoolului în urină reflectă concentrația din sînge, însă este în general cu 30% mai mare; trebuie respectate anumite măsuri de precauție în utilizarea urinii pentru probele chimice de intoxicație. Există un raport precis între concentrațiile alcoolului din sînge și cele din aerul alveolar, raportul fiind aproximativ 2 000:1. S-au descris o serie de metode chimice pentru dozarea precisă a alcoolului din țesuturi, din sînge, aerul expirat și urină, ale căror amănunte depășesc scopul acestei prezentări. Levine și Bodansky (1939), Newman (1941), Jetter (1941), Ellerbrook și Van Gaasbeek (1943), Oettingen (1943) și alții au publicat referate generale asupra metodelor existente, cuprinzînd metodele care pot fi utilizate de un ofițer de poliție neexperimentat, cît și importanța fiziologică și medico-legală a rezultatelor obținute cu ajutorul lor.

Diagnosticul intoxicației. Există numeroase controverse privitoare la definirea și diagnosticul intoxicației, iar această divergență de păreri este deosebit de evidentă atunci cînd se încearcă să se redacteze legi privitoare la *conducerea vehiculelor* cu motor de către persoane în stare de ebrietate. Mai multe state au emis legi care cuprind recomandațiile Comitetului pentru studierea accidentelor de vehicule motorizate, comitet aparținînd Asociației americane a medicilor și Consiliului național de asigurări. Recomandațiile sînt în esență următoarele: dacă sîngele acuzatului are o concentrație de alcool de 150 mg% sau mai mult, el trebuie considerat a fi „sub influența" băuturilor producătoare de intoxicație; dacă are o concentrație de 50 mg% sau mai puțin, nu este sub influența lor; dacă această concentrație se situează între 50 și 150 mg%, faptul trebuie considerat numai în raport cu alte dovezi pozitive concomitente, privitoare la vinovăția sau nevinovăția acuzatului. Majoritatea autorităților în materie sînt de acord cu delimitările enumerate mai sus. Totuși, Newman și colaboratorii (vezi Newman și alții, 1942) subliniază gradul considerabil al variației efectului unei concentrații date de alcool în sînge la diferiți indivizi, efect măsurat prin diferite teste de vedere și de capacitate de a conduce. Ei consideră că legea de stat citată mai sus poate pedepsi faptul de a bea și nu pe conducătorul în stare de ebrietate și astfel se poate produce o eroare judiciară. Această concluzie nu este aprobată de alții, care subliniază faptul că de cele mai multe ori un individ cu o concentrație de 150 mg % alcool în sînge nu este capabil să conducă corect un vehicul și că legea cere alte dovezi decît nivelurile alcoolului din sînge (vezi Jetter, 1941; Haggard și Jellinek, 1942). Studiul lui Holcomb (1938) a arătat, nu numai faptul predominanței accidentelor de circulație în care sînt implicați conducători în stare de ebrietate, dar a arătat și faptul că persoane cu o concentrație de 150 mg % alcool în sînge sînt de 55 de ori mai predispuse să aibă un accident, decît un conducător fără nici o cantitate de alcool în sîngele său. În plus, experiențele de laborator și testele practice pe artere de circulație au arătat că pragul de tulburare a capacității de conducere la conducătorii experimentați și obișnuiți să consume cantități moderate de alcool poate coexista cu o concentrație de alcool în sînge de numai 40 mg % (Bjerver și Goldberg, 1950).

Deși nivelurile exacte ale alcoolului din sînge care indică intoxicația sau starea de ebrietate pot fi discutate, se admite în general că o concentrație de alcool de 200 mg%, fie în sînge, fie în urină, se însoțește de o intoxicație ușoară, pînă la moderată. Aceasta a fost denumită „concentrația cheie". La unii indivizi, într-adevăr, acest nivel nu indică starea de ebrietate și trebuie considerat ca o simplă medie. În mod evident, datele de laborator trebuie interpretate în lumina rezultatelor cercetării clinice a subiectului.

În același sens, un nivel al alcoolului din sînge de 250 mg% înseamnă de obicei o intoxicație moderată sau pronunțată. Peste 90% din persoanele cu concentrații de 300 mg% alcool în sînge sînt în mod evident intoxicate. O concentrație de 400 mg% alcool în sînge indică totdeauna o stare de ebrietate înaintată. Concentrația letală se situează între 500 și 800 mg %.

Concentrațiile de alcool în sînge sub 200 mg% se însoțesc adesea de semne clinice neîndoielnice de intoxicație. Jumătate dintr-un grup de persoane cu o concentrație de alcool de 150 mg% în sînge (sau cu 1,0 mg alcool la litrul de aer expirat) ar putea fi clasificați din punct de vedere clinic drept intoxicați și aproape toți ar putea fi considerați incapabili să execute acțiuni de îndemînare de tipul conducerii unui vehicul motorizat. Aproximativ un sfert din persoanele cu niveluri sanguine de 100 mg% ar putea fi clasificate ca atare. Atunci cînd concentrația alcoolului în sînge este de circa 50 mg%, majoritatea persoanelor manifestă o capacitate redusă, însă în mod virtual nici una nu prezintă semne evidente de intoxicație. În lucrările medico-legale, ultima cifră citată este luată de obicei în testele chimice efectuate la conducătorii auto drept dovada „prima facie" de trezie.

Studiul lui Jetter (1938) este foarte instructiv în privința diagnosticelor chimice și clinice ale stării de ebrietate. El a dozat concentrația alcoolului în sînge la 1 100 de persoane spitalizate cu diagnosticul de alcoolism acut, pus înainte de internare, și a găsit valori care se situau între 150 și 300 mg%

Scanned with OKEN Scanner

la 80% dintre cazuri. În 70% din 381 de examene de urină, concentrația alcoolului a fost de 200 pînă la 350 mg%. Frecvența intoxicației clinice constatată la diferite niveluri de alcool în sînge este prezentată în tabelul 4. Dintr-un studiu făcut la 500 de persoane de către Newman și Ashenburg (1945) rezultă în esență date asemănătoare cu cele pe care le-a obținut Jetter atunci cînd s-a avut în vedere tipul de populație cercetată.

Tabelul 4

Raportul dintre frecvența intoxicației clinice și nivelurile alcoolului în sînge *

Concentrația alcoolului în sînge	0,05 %	0,10 %	0,15 %	0,20 %	0,25 %	0,30 %	0,35 %	0,40 %	0,45 %	0,50 %
Numărul total de cazuri	38	87	132	330	176	141	74	15	5	2
Numărul de cazuri de intoxicație	4	16	61	276	158	133	71	14	5	2
Procentajul cazurilor de intoxicație	10,5	18,4	47,0	83,6	90,0	95,1	96,0	93,3	100	100

* (După Jetter, 1938. Prin bunăvoința redacției revistei *American Journal of the Medical Sciences*).

Problema *pietonilor intoxicați* trebuie de asemenea luată în considerație, datorită neglijenței din partea unora dintre ei în stare de ebrietate, care poate constitui un factor important în accidentele de circulație. Spre exemplu, Gonzales și Gettler (1941) au constatat prin cercetarea a 2 472 de pietoni uciși în accidente pe autostrăzi că aproximativ 31% erau sub influența alcoolului și aproximativ 26% avuseseră o concentrație de alcool în creier între 100 și 250 mg% sau mai mult.

În plus, trebuie ținut seama de faptul că alcoolul reprezintă un factor într-un mare număr de morți violente, fără legătură cu accidentele de circulație. Spre exemplu, cercetările făcute în anumite colective din Statele Unite au pus în evidență faptul că alcoolul etilic constituie un factor determinant sau favorizant în 27 pînă la 37% din cazurile de *moarte violentă* (Spain și alții, 1951; Wilentz, 1953).

Toleranța și eufomania pentru alcool. Utilizarea repetată a alcoolului duce la o creștere a toleranței, în care caz trebuie luate doze mai mari pentru a produce efectele caracteristice. Gradul de creștere a toleranței nu este atît de pronunțat ca în cazul morfinei sau nicotinei. Spre exemplu, cel cu eufomanie pentru alcool mai are încă o limită superioară de toleranță care reprezintă de obicei o cantitate de alcool numai de 3 sau 4 ori mai mare decît aceea care poate fi ingerată de un băutor sporadic.

Mecanismul creșterii toleranței pentru alcool nu este complet clarificat. Cercetările au arătat că toleranța nu se datorește unei absorbții întîrziate, unei scăderi a permeabilității cerebrale pentru alcool, unei oxidări mai rapide sau unei eliminări mai intense. Există dovezi care arată că se instalează la animale o creștere reală a toleranței țesuturilor pentru alcool (vezi Newman, 1941) și că intoxicația se manifestă numai atunci cînd se ating niveluri superioare de alcool în sînge în comparație cu nivelurile animalelor martore. Sînt necesare mai multe luni pentru dispariția unei creșteri cîștigate de toleranță. Sistemul nervos central pare să cîștige capacitatea de a funcționa în mod mai eficient la o concentrație dată de alcool. Din această cauză, nivelul alcoolului în sînge, legat de obicei de starea de ebrietate la un băutor sporadic, poate să nu fie el însuși un indicator sigur al intoxicației la un băutor care se îmbată cronic.

Dovada indirectă a faptului că se instalează o creștere a toleranței în țesuturi se poate obține din experiențele lui Mirsky și colaboratorii (1941), care au cercetat efectele acute ale dozelor toxice de alcool la marii băutori cronici. Ei au constatat, ca și alții, că atunci cînd concentrația de alcool în sînge era în scădere, indivizii își regăseau starea de trezie la un nivel care se însoțea de comă atunci cînd concentrația alcoolului era în creștere. Mai mult, se producea o „adaptare" a sistemului nervos central care făcea se dispară simptomele de intoxicație în interval de mai multe ore, chiar atunci cînd se menținеau concentrațiile sanguine care inițial provocau intoxicația. Nu se cunoaște natura acestui fenomen de adaptare.

Toleranța încrucișată cu anestezicele pe bază de hidrocarburi se manifestă și la alcoolici. Spre exemplu este greu să se anestezieze băutori cronici cu cloroform, eter sau tribrometanol. La animalele cu toleranță crescută pentru alcool s-a pus în evidență toleranța încrucișată față de substanțele barbiturice și față de eter.

Eufomania pentru alcool se poate produce și ea, manifestîndu-se atît dependența psihică, cît și cea organică (vezi mai jos). Așa cum s-a afirmat, persoanele cu eufomanie manifestă în mod obișnuit o creștere a toleranței pentru alcool. Totuși, unii indivizi pot avea o creștere a toleranței pentru alcool și cu toate acestea să nu se manifeste simptomele sindromului de întrerupere. În această privință, creșterea toleranței pentru alcool diferă de aceea pentru morfină, prin faptul că aceasta din urmă este însoțită de obicei de o dependență fizică

Scanned with OKEN Scanner

dnv. 188589

Alcoolul ca aliment. Alcoolul reprezintă un izvor prompt de energie și este utilizat mai repede în acest scop decît majoritatea alimentelor, din cauză că se absoarbe repede din tractul gastro-intestinal și nu necesită nici o digestie prealabilă. Energia eliberată dintr-un gram de alcool etilic este de aproximativ 7 calorii și proporțional cu aceasta el poate înlocui alte izvoare de energie. Unele băuturi alcoolice conțin proteine și substanțe alimentare glucidice; spre exemplu, berea conține aproximativ 500 cal./l dintre care numai jumătate sînt produse de conținutul său de alcool. Spre deosebire de aceasta, alcoolurile distilate (whisky, gin și romul) nu conțin astfel de substanțe alimentare. Alcoolul se deosebește de alimentele obișnuite în mai multe privințe. El este metabolizat într-un ritm constant, independent de absorbție. Alcoolul are acțiuni precise farmacologice și toxicologice pe care nu le au alimentele; atunci cînd este ingerat în mod excesiv pe o perioadă lungă de timp, el poate contribui la producerea de afecțiuni organice și mintale. În sfîrșit, alcoolul reprezintă un izvor foarte scump de calorii.

Longevitatea și ereditatea. Datele statistice existente din mai multe izvoare arată că marii băutori au în medie o durată mai scăzută de viață, în comparație cu persoanele abstinente sau cu băutorii moderați, însă că mărimea efectivă a acestei diferențe nu poate fi stabilită cu precizie. Concluzia la care a ajuns, în 1923, Comitetul consiliului de cercetări medicale din Anglia și mai tîrziu autorul Pearl (1926), și anume că o consumare moderată de băuturi alcoolice poate fi considerată fără nocivitate din punct de vedere fiziologic în majoritatea cazurilor de adulți normali, a fost confirmată în linii mari de cercetări ulterioare. Pentru toate scopurile practice nu pare să existe o deosebire semnificativă în privința duratei vieții celor abstinenți în comparație cu băutorii *moderați*.

Afirmațiile privitoare la ereditatea înclinării pentru alcool și la frecvența mare a deficiențelor mintale, a demenței și a epilepsiei la descendenții părinților alcoolici trebuie desigur analizate în mod critic. În timp ce este adevărat că unii copii pot moșteni defectele (demența, deficiențele mintale etc.) pe care le-a provocat alcoolismul la părinți, ei nu moștenesc alcoolismul însuși. Alcoolismul însuși nu duce la descendenți cu deficiențe, ci mai curînd numeroși alcoolici cronici reprezintă progenitura unor părinți cu deficiențe și moștenesc defectele părinților lor. Spre exemplu, într-o cercetare asupra copiilor unor alcoolici care proveneau din familii normale, frecvența deficiențelor mintale, a idioției și a epilepsiei nu a fost găsită mai mare decît printre copiii populației normale; spre deosebire de aceasta, progenitura marilor băutori care proveneau din părinți cu carențe, manifesta o frecvență a tulburărilor enumerate mai sus aproape de 4 ori mai mare decît frecvența normală. Dovezile existente nu susțin afirmația că alcoolismul alterează celulele germinale ale omului. Numărul de avorturi tinde să fie mai mare la femeile alcoolice. Aceasta se datorește mai ales faptului că ele au tendința să aibă un număr mai mare de copii (o traducere a scăderii simțului de responsabilitate), iar numărul de avorturi crește o dată cu numărul de concepții. De asemenea, mortalitatea infantilă este mai mare în familiile de alcoolici. Aceasta se datorește, de asemenea, în mare măsură lipsei de îngrijiri postnatale și nu defectelor fizice ale descendenței.

Efectele patologice ale alcoolismului și raporturile sale cu bolile și infecțiile. Efectele patologice care urmează utilizărilor cronice ale alcoolului pot fi prezentate numai pe scurt mai jos. Există numeroase fapte care arată că anumite boli și sindrome, atribuite anterior efectelor toxice ale ingerării cronice de alcool, sînt în realitate rezultatul carențelor vitaminice care intervin o dată cu ingestia redusă de hrană sau cu deficiențele funcționale gastro-intestinale ale toxicomanului alcoolic. Desigur, aceasta este valabil pentru sindromele neuropsihiatrice ale alcoolicilor, cum ar fi polinevrita, encefalopatia prin carență de acid nicotinic și oftalmoplegia Wernicke. Fapte clinice și experimentale sugestive, însă neconcludente, arată de asemenea rolul important al carenței nutritive la marii băutori care suferă de psihoza Korsakov, *delirium tremens*, halucinoze acute alcoolice și infiltrație grasă a ficatului. Așa cum a subliniat Jolliffe (1941), atunci cînd o altă afecțiune sau un alt sindrom decît traumatismele și infecțiile apar mai frecvent la alcoolici decît la populația normală, există posibilitatea ca factorul etiologic să fie o carență nutritivă. Totuși, în ceea ce privește ficatul, infiltrația grasă a acestui organ se produce la majoritatea alcoolicilor cronici și poate predispune la leziuni prin infecții, carențe alimentare etc. Ciroza ficatului se produce la 8% dintre alcoolicii cronici, spre deosebire de 1% dintre cei abstinenți sau băutorii moderați. Oricum, rezultatele experimentale arată că ciroza nu se datorește unei acțiuni directe toxice a alcoolului și că nu se cunoaște natura reală și importanța factorilor etiologici favorizanți.

Afecțiunile „alcoolice" enumerate mai sus apar rareori la marii băutori la care consumul și asimilarea hranei sînt corecte. Ingerarea alcoolului dă calorii, iar prin aceasta reduce pofta de mîncare și aportul de hrană. Băutorii de talie mijlocie își pot acoperi jumătate sau mai mult din nevoile calorice zilnice prin alcoolul consumat și aceasta continuă adesea timp de mai mulți ani. Mai mult decît atît, cei cu stări de ebrietate cronică se situează în grupa de vîrstă în care își fac pentru prima dată apariția afecțiunile degenerative. Astfel este riscant să se atribuie alcoolului un rol etiologic direct în afecțiunile care sînt legate numai în mod secundar de alcoolismul cronic. Nu există nici o dovadă că alcoolul prin el însuși ar fi direct răspunzător de unele afecțiuni organice grave ale inimii. S-a stabilit cu siguranță în prezent că tipul cardiac de beriberi se poate produce la alcoolici ca rezultat al carenței de tiamină. Rinichii nu par să fie interesați în mod primar în cadrul alcoolismului. Disfuncțiile tractului gastro-intestinal sînt frecvente la marii băutori, însă nu se pot pune în evidență modificări organice concrete. Spre exemplu, cercetările gastroscopice asupra indivizilor care beau intens timp de mai mulți ani au arătat că mai mult de jumătate din grup nu aveau gastrită.

Numeroase cercetări clinice și experimentale au stabilit faptul că dozele moderate de alcool nu afectează direct sensibilitatea sau rezistența cuiva la boli sau la infecții. Astfel, utilizarea moderată a alcoolului nici nu scade rezistența la tuberculoză, la pneumonie sau la alte afecțiuni, nici nu oferă vreo protecție. Alcoolismul cronic poate tulbura în mod indirect mecanismele de apărare a organismului, însă aceasta se datorește de obicei stării fizice deficiente a marilor băutori, datorită carenței vitaminice sau traumatismelor. Frecvența infecției sifilitice la femeile alcoolice este deosebit de mare, probabil datorită promiscuității și neglijenței, cît și faptului că femeile intoxicate pot fi expuse unor agresiuni sexuale.

Chimie și preparate. Alcoolul, whisky, brandy și vinul de Xeres sînt preparate oficiale. *Alcoolul (etanolul, alcoolul etilic)*, F.S.U., conține cel puțin 94,9 volume % C_2H_5OH. Proprietățile sale fizice și chimice nu necesită o descriere aici. *Alcoolul deshidratat („alcoolul absolut")*, F. N., conține cel puțin 99% C_2H_5OH din greutatea sa. *Alcoolul diluat* F.S.U., este un amestec de alcool și apă,

Scanned with OKEN Scanner

care conţine cel puţin 48,4% şi maximum 49,5% C_2H_5OH din volumul său. *Whisky (spiritus frumenti)*, F.N., este o băutură alcoolică obţinută prin distilarea grăunţelor de cereale, transformate parţial sau total în malţ şi fermentate şi care conţine cel puţin 47 şi maximum 53 volume % C_2H_5OH. Trebuie să fie păstrat în recipiente de lemn pe o perioadă de minimum 2 ani. Este un lichid de culoarea chihlimbarului, cu nuanţă deschisă, uneori mai închisă, avînd miros şi gust caracteristice. *Brandy (spiritus vini vitis)*, F. N., este un licihd alcoolizat, obţinut prin distilarea sucului fermentat al boabelor coapte de struguri, care conţine cel puţin 48 şi maximum 54% C_2H_5OH. El trebuie menţinut în recipiente de lemn pe o perioadă de minimum 2 ani. Este de asemenea un lichid de culoarea chihlimbarului, cu nuanţă deschisă, avînd miros şi gust caracteristice. *Sherry Wine (Vinum Xericum)*, F.N., este o băutură alcoolică obţinută prin fermentarea sucului de struguri copţi, întărită cu brandy. Conţine aproximativ 20 volume % C_2H_5OH şi are o culoare brună-gălbuie deschisă, cu miros, gust şi aromă caracteristice. Pe lîngă preparatele oficiale de alcool există în toată lumea, numeroase băuturi alcoolice, care cuprind diferite tipuri de gin, rom, vin, lichioruri, bere englezească şi bere obişnuită. Alcoolul constituie de asemenea o componentă a numeroase clase de substanţe vehiculante.

Raporturile dintre structura chimică şi acţiunile farmacologice şi toxice ale unui mare număr de alcooli alifatici au fost trecute în revistă de Oettingen (1943), într-o monografie care conţine şi un rezumat larg al literaturii asupra alcoolului etilic.

Întrebuinţări terapeutice ale alcoolului. Alcoolul şi băuturile alcoolice sînt utilizate pe scară largă de profani pentru numeroase remedii, iar o delimitare corectă a întrebuinţărilor reglementare ale acestora în medicină devine uneori dificilă.

Întrebuinţările externe. Alcoolul este un *solvent* excelent pentru numeroase substanţe medicamentoase şi se întrebuinţează adesea ca vehiculant în *mixturile de medicamente*. El este un solvent pentru *toxicodendrolul* care provoacă intoxicaţia cu iederă; spălarea precoce, intensă, cu alcool a porţiunilor atinse, poate jugula sau reduce gravitatea dermatitei. *În arsurile pielii cu fenol* trebuie folosit imediat alcoolul prin spălare, dacă nu există la îndemînă ulei de castor. Alcoolul nu trebuie utilizat pentru spălătură gastrică atunci cînd fenolul a fost înghiţit. Alcoolul *răceşte* pielea atunci cînd este lăsat să se evaporeze şi de aceea în stările febrile se utilizează bureţi cu alcool. El este de asemenea un *revulsiv* şi se include în linimente. Alcoolul (cu tăria de 50 pînă la 70 volume %) se utilizează ca agent revulsiv pentru pielea bolnavilor care stau mult în pat, în scopul de a se împiedica *ulceraţiile de decubit*. El se mai utilizează pentru *reducerea transpiraţiei* şi constituie un ingredient al multor loţiuni astringente şi antisudoripare. Alcoolul etilic rămîne încă cel mai popular *dezinfectant al pielii*. El este ieftin, uşor de procurat, activ din punct de vedere bacteriologic (mai ales în concentraţie de 70% *ponderе)* şi este lipsit de nocivitate pentru piele (Price, 1950). El nu este folositor pentru dezinfectarea plăgilor sau a suprafeţelor excoriate, deoarece lezează ţesuturile descoperite, iar acţiunea sa antibacteriană este neutralizată de proteinele din plagă. Soluţiile de alcool tind să provoace ruginirea metalelor şi nu pot prezenta siguranţă pentru a omorî sporii, astfel că nu trebuie utilizate pentru sterilizarea la rece a instrumentelor.

Injecţiile de alcool pentru calmarea durerii. Alcoolul poate fi injectat în imediata apropiere a nervilor sau ganglionilor, pentru suprimarea durerii. În tratamentul simptomatic al *anginei pectorale*, injectarea alcoolului deshidratat în ganglionul stelat şi în ganglionul simpatic dorsal superior este de preferat uneori ganglionectomiei atunci cînd se urmăreşte întreruperea aferentaţiei nervoase a inimii. În *nevralgia de trigemen*, injecţia de alcool în nervul afectat, la ieşirea sa din craniu, sau injectarea în ganglionul Gasser, realizează adesea suprimarea durerii pentru mai multe luni. Injecţiile de alcool în nervii regionali reprezintă un procedeu valoros pentru suprimarea durerii provocată de *carcinoamele inoperabile, laringita tuberculoasă* etc. *Pruritul anal* insuportabil poate fi suprimat prin injectarea subcutanat sau intracutanat de alcool în zona afectată. Injectarea epidurală de alcool în regiunea sacrată poate fi utilizată pentru înlăturarea durerilor rebele ale *carcinoamelor pelvine*. Injecţia paravertebrală în regiunea lombară a fost utilizată pentru a produce vasodilataţie, pentru a înlătura durerea şi pentru a stimula cicatrizarea leziunilor la bolnavii cu afecţiuni vasculare ale extremităţilor inferioare, mecanismul acestor acţiuni presupunînd distrugerea ganglionilor simpatici.

Întrebuinţările pentru tractul digestiv. Dacă bolnavul agreează băuturile alcoolice, ele se pot da ca *stomahice* înaintea meselor, pentru a stimula pofta de mîncare şi digestia, mai ales la bolnavii convalescenţi şi debilitaţi sau la cei în vîrstă. Alcoolul poate reduce cazurile cu meteorism şi colici. Stimularea reflexă care rezultă din administrarea unui alcool concentrat la nivelul cavităţii bucale, faringelui şi stomacului este utilizată pentru tratamentul *lipotimiilor*.

Întrebuinţările pe cale parenterală. Alcoolul acţionează ca *hipnotic* şi ca *antipiretic*, fiind întrebuinţat pe scară largă de profani pentru aceste scopuri. Băuturile alcoolice, cum ar fi punciurile pe bază de lapte şi amestecurile pe bază de whisky, în care intră gălbenuşul de ou, sînt uneori utile pentru convalescenţi ca izvoare de *energie* uşor asimilabile. Whisky sau şampania pot rămîne singurele alimente tolerate de unii bolnavi agitaţi, cu stări febrile. Un rom fierbinte sau un grog pe bază de whisky înainte de culcare constituie un remediu cunoscut de mult pentru *insomnii*. El poate da adesea rezultate acolo unde alte substanţe dau greş, probabil datorită senzaţiei de bine pe care o produce uşoara inhibiţie corticală şi eliberarea de griji. Alcoolul se utilizează pentru a produce vasodilataţie la persoanele cu *afecţiuni vasculare periferice*. Totuşi nu prezintă siguranţă pentru acest scop şi este relativ ineficient. Este posibil ca acţiunea sedativă a alcoo-

Scanned with OKEN Scanner

lului să reprezinte un factor important în reacția salutară observată uneori. Acțiunile alcoolului în *afecțiunile arterelor coronare* sînt prezentate mai sus. Cercetările clinice făcute de Stearns și colaboratorii (1946), cît și de Russek și colaboratorii (1950), ajung la ipoteza că rezultatele favorabile observate în urma ingerării de băuturi alcoolice la bolnavii cu angină pectorală se datoresc probabil mai curînd unei acțiuni inhibitoare centrale, decît unei creșteri a debitului de sînge coronar. „Whisky cu sifon" reprezintă probabil băutura alcoolică de elecție pentru bolnavii cardiaci. Ei trebuie să evite berea și băuturile la gheață.

Merită să fie menționată utilizarea obișnuită a alcoolului pentru prevenirea unei „răceli". Generații de-a rîndul au întrebuințat băuturi alcoolice pentru a jugula instalarea unor guturaiuri iminente, mai ales după cazuri de îngheț prin expunere la vreme friguroasă. Fără a contesta faptul că această practică are o eficacitate sau că poate opri evoluția limitată de la sine, a răcelii obișnuite, trebuie spus că alcoolul posedă anumite acțiuni care pot fi folositoare chiar dacă nu sînt de importanță esențială. Vasodilatația care poate rezulta din ingerarea alcoolului ajută la restabilirea circulației la nivelul suprafețelor de piele și de mucoase înghețate. De asemenea, dacă alcoolul îl face pe bolnav mai amețit și mai somnoros, astfel încît să stea în pat în loc să rămînă ambulatoriu, aceasta poate servi unui scop util. Hamburger (1936) a recomandat de mai mulți ani, cu humor, următorul tratament extras dintr-o veche carte englezească și care urmează să fie instituit la primul semn al unei răceli, și anume: bolnavul respectiv să-și agațe pălăria la marginea patului, să bea dintr-o sticlă de whisky bun pînă cînd apar două pălării, iar apoi să intre în pat și să rămînă acolo.

Inhalarea alcoolului în edemul pulmonar acut. Alcoolul a fost utilizat sub formă de inhalație ca *substanță neutralizantă pentru spumă* în tratamentul acceselor paroxistice de edem pulmonar acut prin insuficiență ventriculară stîngă. S-au obținut rezultate bune chiar în cazuri care nu răspundeau la mijloacele terapeutice obișnuite (vezi Luisada ș.a., 1952). Alcoolul reduce spuma care astupă căile traheo-bronșice, prin acțiunea sa asupra tensiunii superficiale. El poate fi inhalat dintr-un strat de tifon îmbibat sau poate fi administrat sub formă de vapori în oxigen, cu ajutorul unei măști faciale sau al unei sonde nazale. Se mai cercetează alte substanțe reductoare ale spumei, care cuprind 2-etilhexanolul și siliconii, pentru valoarea lor în edemul pulmonar acut.

Întrebuințarea pe cale intravenoasă. Alcoolul a fost întrebuințat în mod sporadic pe cale intravenoasă pentru sedație, analgezie și anestezie. S-a afirmat că are o limită suficientă de siguranță atunci cînd se administrează intravenos pentru anestezia chirurgicală, însă această afirmație necesită o confirmare. Doza medie pentru anestezia chirurgicală este de 2 pînă la 3 ml alcool 95%/kilocorp, administrat *lent*, sub formă de soluție 5 pînă la 10% în ser fiziologic sau în soluție glucozată. Efectele secundare observate uneori sînt: vărsăturile, cefaleea și tromboflebita. Alcoolul a mai fost administrat intravenos pentru sedare preoperatorie și postoperatorie, pentru analgezia obstetricală, cît și pentru analgezie la bolnavii care nu reacționau la alte mijloace. Întrebuințarea intravenoasă a alcoolului reprezintă un procedeu aparte, care are numeroase contraindicații și pericole, astfel că trebuie aplicat numai de persoane cu experiență în folosirea sa (vezi Adams, 1944; Karp și Sokol, 1951).

Contraindicații. Alcoolul nu trebuie utilizat în afecțiunile hepatice și renale. Ulcerațiile tractului gastro-intestinal și hiperaciditatea care însoțesc suferințele digestive constituie de asemenea contraindicații. Alcoolul nu trebuie ingerat de epileptici. Băuturile alcoolice trebuie evitate în infecțiile tractului urinar. Alcoolul trebuie interzis bolnavilor care au avut cîndva o cufomanie pentru el. Utilizarea alcoolului în cazul fiecărei boli în parte constituie o problemă pe care o rezolvă medicul practician de la caz la caz.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ALCOOL

Sînt bine cunoscute semnele subiective și obiective caracteristice pentru intoxicația acută cu alcool. Oricum, se pune adesea un diagnostic greșit de ebrietate la bolnavii care au aspectul acestei stări, însă nu au ingerat alcool. Trebuie foarte mare atenție în sensul asigurării că simptomele bolnavului se datoresc alcoolului. Spre exemplu, într-un studiu efectuat, aproximativ 10% din 1 159 de cazuri consecutive internate cu diagnosticul provizoriu de intoxicație acută cu alcool nu ingeraseră alcool. Cauzele cele mai frecvente ale erorilor de diagnostic au fost, în ordinea citării: barbitalul, paraldehida, accidentele cardio-vasculare, schizofrenia și fracturile de bază (Jetter, 1938). Mirosul aerului expirator este un indiciu cunoscut ca nesigur și poate duce adesea la erori grave. În scopuri medico-judiciare trebuie determinată concentrația alcoolului din sînge, urină, salivă, sau aerul expirat.

În intoxicația acută gravă cu alcool, bolnavul este în stare de stupoare sau comă, pielea este rece și vîscoasă, temperatura corpului scăzută, respirațiile sînt lente și zgomotoase, pupilele normale sau dilatate, iar ritmul bătăilor inimii este accelerat. Dacă această stare persistă timp de 8 sau 10 ore se poate produce o pneumonie de decubit sau o creștere a presiunii intracraniene. Moartea este rară, afară de cazul cînd starea de inconștiență persistă mai multe ore sau cînd cazul este complicat de traumatisme ori de infecții. Restabilirea se consideră compromisă dacă o comă profundă persistă mai mult de 12 ore.

Tratament. Bolnavul trebuie ținut la căldură. Stomacul poate fi spălat, însă trebuie atenție pentru împiedicarea aspirării în plămîni a lichidului la întoarcere. Obiceiul de a se injecta apomorfină ca emetizant trebuie părăsit, deoarece această substanță este un inhibitor (după o primă stimulare de scurtă durată) și astfel intensifică inhibiția datorită alcoolului. Substanțele analeptice pot fi utilizate judicios pentru a se accelera ieșirea din intoxicația acută cu alcool. Acest tratament poate restabili repede un bolnav comatos, readucîndu-l la starea de trezire, fără să influențeze nivelul alcoolului din sînge. Se utilizează adesea cafeina ca substanță antagonistă eficientă. Ea se poate da pe cale rectală sub formă de cafea neagră tare sau se poate injecta intramuscular, sub formă de benzoat de sodiu și cafeină (0,5 g). Se mai

Scanned with OKEN Scanner

pot utiliza efedrina şi alte stimulatoare. Unii cercetători au subliniat valoarea pentilentetrazolului; alţii au întrebuinţat amfetamina, îndeosebi pentru a întrerupe ciclul (metabolic) din alcoolismul acut. Dacă respiraţia este foarte deprimată, poate deveni necesară respiraţia artificială cu oxigen sau cu bioxid de carbon şi oxigen. Unii cercetători au subliniat efectele salutare ale bioxidului de carbon în tratamentul comei alcoolice. Presiunea intracraniană crescută datorită edemului cerebral se tratează cu mijloacele medicale obişnuite, cum ar fi soluţia hipertonică de glucoză, administrată intravenos, drenajul lichidului cefalorahidian etc. S-au comunicat rezultate promiţătoare cu tratament asociat cu glucoză şi insulină în intoxicaţia acută cu alcool. Este necesară o îngrijire atentă la patul bolnavului pentru a se împiedica traumatismele şi complicaţiile pulmonare prin decubit. Cefaleea, şi gastrita după intoxicaţia cu alcool pot necesita de asemenea un tratament aparte. Tratamentul alcoolismului acut nu diferă în mod semnificativ de tratamentul inhibiţiei centrale acute provocate de anestezicele sau hipnoticele obişnuite. Cititorul se poate informa pentru alte măsuri terapeutice, din capitolul privitor la tratamentul intoxicaţiei acute cu substanţe barbiturice, cît şi la tratamentul intoxicaţiei cu morfină. Newman (1941) a revăzut pe larg această problemă.

ALCOOLISMUL CRONIC

Este greu de apreciat importanţa uriaşă a problemelor medicale, sociologice, de sănătate publică şi economice pe care le pune alcoolismul cronic. S-a calculat că în Statele Unite 3 000 000 de persoane beau pînă la o limită care se învecinează cu alcoolismul cronic şi că aproape 1 000 000 de persoane suferă de alcoolism cronic confirmat. Aproape 10 000 000 000 de dolari se cheltuiesc în Statele Unite pe an pentru băuturi alcoolice, majoritatea de către băutorii cronici. Trei sferturi de miliard de dolari se pierd sub formă de salariu virtual sau prin crime, accidente şi asistenţa medicală ori judiciară. Costul căminelor distruse, al vieţilor dezorganizate, al pierderilor pentru societate şi al mizeriei omeneşti este imposibil de calculat.

Aspectele pur medicale ale utilizării prelungite şi exagerate de alcool nu au nevoie să fie prezentate în amănunt. Acţiunile asupra diferitelor organe ale corpului, asupra lungimii vieţii, fertilităţii şi asupra caracterului progeniturii au mai fost arătate. Semnele subiective şi obiective ale alcoolismului cronic sînt variabile şi pot cuprinde: gastro-enterite (anorexie, greţuri, vărsături şi diaree), dilatarea capilarelor cutanate mai ales la nivelul feţei, pierderea în greutate, subnutriţia, pînă la caşexie, modificarea personalităţii, *delirium tremens*, tulburările mintale şi morale; ciroza „alcoolică", pelagra, polinevrita, atrofia optică şi psihozele; de asemenea, afecţiuni organice grave, concomitente, datorite scăderii vitalităţii şi rezistenţei.

În ultimii ani, accentul a trecut de la aspectele pur medicale la cele mai largi, biologice, sociologice şi psihologice ale uzului şi abuzului, foarte răspîndite, de alcool. Această tendinţă a influenţat cadrul ideilor asupra eufomaniei alcoolicului. El este considerat în prezent o persoană bolnavă care necesită asistenţă medicală psihiatrică şi sufletească, precum şi o reabilitare socială şi economică. Alcoolismul este admis ca o boală provocată de condiţii sociale nefavorabile şi de caractere constituţionale anormale, legate de personalitate şi de organism. Aspectele psihiatrice ale personalităţii alcoolicului şi ale alcoolismului cronic ca boală socială au atras atenţia asupra lor cu intensitate mereu crescîndă. Interesul în creştere din partea societăţii, privitor la problemele respective, reiese din romanele psihologice, din articolele de reviste, filme, programele de radio şi televiziune, cît şi din discuţiile publice consacrate acestui subiect. Este inevitabilă concluzia că soluţionarea definitivă a problemei implică mult mai mulţi factori şi forţe decît acelea care pot interveni exclusiv din partea corpului medical. Totuşi, medicul de familie trebuie să joace adesea un rol conducător în tratamentul alcoolicului cronic.

Tratamentul alcoolismului cronic. Nu se pot prezenta mai jos decît liniile mari ale tratamentului pentru alcoolismul cronic. S-a făcut o distincţie întrucîtva arbitrară, însă utilă între alcoolicul simptomatic, eufomanul adevărat şi alcoolicul cu înclinare secundară. Ingerarea de băuturi în cazul eufomanului simptomatic constituie o manifestare a unei psihoze preexistente, iar un astfel de individ poate fi tratat corect numai de un psihiatru competent. Eufomanul adevărat nu este psihopat, însă are deficienţe profunde de adaptare, pregătitoare pentru alcoolism (senzaţii de nesiguranţă, de insuficienţe etc.), pentru care băutura reprezintă un mecanism de evadare. Eufomanii adevăraţi sînt bolnavi reali pentru psihiatri. Acei cu înclinare secundară beau în bună parte datorită factorilor din mediul înconjurător. Din fericire, ei cuprind grupul cel mai mare şi pot fi ameliorati de medicul practician general.

Fiecare din metodele numeroase şi diverse de tratament pentru alcoolismul cronic au grupurile lor de susţinători; fiecare din ele este susţinută cu căldură de cei entuziaşti; pentru fiecare se anunţă procentaje mari de vindecări. Este suficient să se amintească numai un tratament devenit popular cu 30 de ani în urmă (format din atropină şi stricnină) pentru care se pretindea o proporţie de 60% vindecări şi care este astăzi complet discreditat. Totuşi, numeroase metode diferite realizează un procent suficient de mare de succese; explicaţia se poate da prin aceea că posedă toate anumite caractere indispensabile comune.

Legătura cu medicul practician trebuie stabilită cît mai precoce. Atitudinea doctorului are importanţă primordială şi trebuie să fie de simpatie, înţelegere, optimism, lipsită de orice gest de condamnare sau inferiorizare. Constrîngerile exterioare şi măsurile de pedepsire nu-şi au locul în tratamentul modern al alcoolismului. Bolnavul trebuie să vrea să fie tratat, trebuie să dorească ameliorarea, trebuie să vrea cu tot dinadinsul să colaboreze cu medicul şi trebuie să aibă convingerea că se poate simţi bine. Pe baza raporturilor şi atitudinilor menţionate mai sus din partea medicului şi bolnavului, se pot enumera diferite măsuri medicamentoase şi psihoterapice. „Vindecarea prin convingere" poate constitui o parte importantă a programului. Asociaţia alcoolicilor anonimi, o organizaţie de alcoolici cu ramificaţii în toate Statele Unite, poate reprezenta o formă perfectă pentru unii bolnavi. Alţii pot beneficia de tratamentul prin repulsie (stabilire de reflexe condiţionate negative la vederea, mirosul şi gustul băuturii alcoolice prin greaţa şi vărsăturile provocate de administrarea simultană a unor substanţe emetizante de tipul emetinei, apomorfinei etc.). Poate fi eficient un mediu de izolare protectoare (de spital), asociat cu o activitate „pe cuvînt de încredere". *Antabuzul (disulfura de tetraetiltiuram)* are o valoare netă şi de aceea este prezentat aparte. Psihoterapia are importanţă fundamentală pentru succes şi trebuie îndreptată înspre corectarea defectelor personalităţii şi spre eliminarea pe cît posibil a factorilor exteriori care contribuie la alcoolizarea anormală. S-au utilizat cu rezultate bune analiza psihiatrică (narcoanaliza), hipnoza şi alte mijloace.

Majoritatea bolnavilor nu pot justifica o îngrijire psihiatrică sau de instituţie spitalicească; readucerea lor la o viaţă utilă constituie o responsabilitate a medicului din practica generală. S-au consacrat numeroase cercetări problemei alcoo-

Scanned with OKEN Scanner

totdeauna de orbire. O cantitate de numai 15 ml alcool metilic a provocat orbirea.

La *necropsie* se constată în mod obișnuit o congestie a viscerelor, edem pulmonar și cerebral, cît și o necroză întinsă a pancreasului.

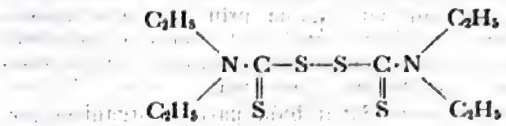
Tratament și prognostic. Simptomul cardinal al intoxicației cu alcool metilic este acidoza, iar corectarea acestei acidoze constituie cheia de boltă a unui tratament corect. Prognosticul *quo ad vitam* și salvarea vederii depind în mod direct de rapiditatea și desăvîrșirea cu care se corectează acidoza. Din cauza oxidării lente a alcoolului metilic există marele risc al unei recidive a acidozei după o perioadă de tratament reușit și de aceea trebuie continuată observația atentă însoțită de tratament adecvat timp de mai multe zile. În caz contrar se pot produce recăderi bruște și moartea.

Acidoza se tratează cu substanțe alcaline, administrate în cantitățile și pe căile determinate de gravitatea și evoluția cazului. În intoxicația gravă pot deveni necesare cantități uriașe de bicarbonat de sodiu. Sînt destul de obișnuite dozele mergînd pînă la 150 g în decurs de 3 ore; se administrează pe cale intravenoasă o soluție sterilă de 3 pînă la 5%. Se poate utiliza în loc de bicarbonat de sodiu o soluție molară 1/6 de lactat de sodiu. Bicarbonatul poate fi administrat pe cale bucală la bolnavii care nu varsă sau se poate da prin sondă. Tratamentul este ajutat mult de indicații periodice din partea laboratorului asupra pH sanguin și concentrației plasmatice a bicarbonatului. Hipokaliemia provocată de tratamentul cu substanțe alcaline poate impune administrarea unor săruri de potasiu. În ciuda alcalozei care poate rezulta din administrarea dozelor mari de substanțe alcaline, nu se observă tetania. Dacă durerea abdominală este intensă pot deveni necesare morfina sau meperidina. Pentru delir se poate administra scopolamină bromhidrică (0,2 pînă la 0,5 mg). Inhalarea oxigenului corectează de obicei cianoza. Bolnavul trebuie ținut la căldură, iar ochii trebuie apărați de lumina puternică. Alimentația, apa și echilibrul electrolitic trebuie întreținute corect. Dacă este o cetoză pronunțată, trebuie administrată glucoză. Atunci cînd există edem cerebral, el se combate cu soluție hipertonică de glucoză dată intravenos, prin puncție lombară cu extragere de lichid cefalorahidian, cît și prin alte mijloace corespunzătoare. Restul tratamentului este de susținere și simptomatic. Ingerarea alcoolului etilic s-a recomandat uneori pe baza faptului că întîrzie oxidarea alcoolului metilic în acid formic, așa cum s-a arătat mai sus; acest aspect al tratamentului este însă cu totul secundar pentru corectarea acidozei (Røe, 1950). Administrarea de alcool etilic poate constitui un act care salvează viața dacă tratamentul cu substanțe alcaline trebuie amînat pentru un motiv oarecare, așa cum se întîmplă în timpul unei transportări întîrziate a bolnavului la spital. Røe (1946), Chew și colaboratorii (1946) și Cooper și colaboratorii (1952) au trecut în revistă amănunțit și au subliniat aspectele clinice, patologice și terapeutice ale intoxicației cu alcool metilic, bazîndu-se pe experiența lor obținută într-un mare număr de cazuri.

DISULFURA DE TETRAETILTIURAM (DISULFIRAM, ANTABUZ)

Istoric. Disulfura de tetraetiltiuram (disulfiramul, antabuzul, aversanul, abstinilul, refuzalul), prescurtată mai jos prin TETD, a fost utilizată în industria cauciucului ca antioxidant. Deși lucrătorii care veneau în contact cu el manifestau o hipersensibilitate la alcoolul etilic nu s-a publicat nici o comunicare asupra acestui subiect, pînă cînd 2 medici danezi care lucrară TETD în cadrul unei cercetări asupra utilității sale ca substanță antihelmintică posibilă s-au simțit rău la un cocktail. Înțelegînd repede că TETD modificase răspunsul lor la alcool, ei au inițiat o serie de cercetări farmacologice și clinice, care au realizat baza utilizării acestei substanțe ca adjuvant în tratamentul alcoolismului cronic (Hald și alții, 1948; Hald și Jacobsen, 1948; Jacobsen, 1950). Se cunosc și alte clase de substanțe care „sensibilizează" la alcool; spre exemplu cei care lucrează cu cianamidă și ingerează alcool, prezintă congestia feței, o respirație frecventă și profundă, tahicardie și ameteală, sindrom denumit „mal rouge" în literatura franceză asupra acestei probleme. O sensibilizare asemănătoare se produce în urma ingerării ciupercii *Coprinus atramentarius* sau după *cărbune animal*.

Chimie și preparate. Formula chimică a TETD este următoarea:



Disulfură de tetraetiltiuram

Această substanță este o pulbere cristalizată albă sau de culoare cenușie deschisă, inodoră și aproape fără gust. Este solubilă în apă, ușor solubilă în alcool și foarte solubilă în eter și cloroform. Formează complexe chimice cu anumite metale, îndeosebi cu fierul și cuprul. Raportul dintre structura și activitatea manifestată de TETD și congenerii săi a fost comunicat de Hall și colaboratorii săi (1952). TETD se găsește sub formă de tablete marcate, utilizabile pe cale bucală, care conțin 0,5 g de substanță. Nu este înscrisă în publicațiile oficiale, însă se găsește cuprinsă în colecția medicamentelor noi și neoficiale sub numele generic de *disulfiram*.

Mecanism de acțiune. TETD „sensibilizează" la alcool, mărind concentrația acetaldehidei din organism. Faptele existente în prezent sugerează că această concentrație crescută a acetaldehidei nu rezultă dintr-o producere accelerată, ci dintr-o inhibare a oxidării acetaldehidei, care se formează în cursul metabolismului intermediar al alcoolului. Atunci cînd se administrează singură, TETD nu crește conținutul de acetaldehidă din sînge sau alte țesuturi; totuși, atunci cînd se administrează acetaldehida animalelor tratate cu TETD, metabolismul său este întîrziat în mod izbitor. Mai mult, atunci cînd se administrează la martori și la animalele tratate cu TETD sau la oameni doze egale de alcool, concentrația acetaldehidei din sînge crește de 5 pînă la 10 ori mai mult în lotul care a primit TETD decît la martori. În plus s-a arătat că această substanță nu accelerează metabolizarea alcoolului și că o poate întîrzia chiar, în anumite cazuri. În sfîrșit este destul de sigur faptul că majoritatea semnelor obiective și subiective dramatice (dacă nu toate), care se observă după ingerarea de TETD și alcool, se pot atribui concentrației crescute consecutive a acetaldehidei din organism; într-adevăr, perfuzia intravenoasă cu acetaldehidă la om, cu un ritm care realizează niveluri sanguine (de 0,2 pînă la 0,7 mg %), corespunzătoare celor observate după ingerarea de TETD + alcool, provoacă aceleași semne subiective și obiective cu intensitate egală. Din aceste fapte trebuie trasă concluzia că TETD „sensibilizează" la alcool, împiedicînd oxidarea acetaldehidei în așa fel, încît nu dispare din țesuturi cu viteza cu care este produsă în metabolizarea alcoolului (vezi Larsen, 1948; Asmussen și colaboratorii, 1948; Hald și colaboratorii, 1948, 1949; Jacobsen, 1950;

Loomis, 1950; Newman şi Petzold, 1951; Hine şi colaboratorii, 1952).

Cercetările asupra mecanismului mai profund al acţiunii TETD asupra metabolizării acetaldehidei au dat unele rezultate interesante. S-a arătat că ficatul constituie sediul principal pentru formarea acetaldehidei la animalele tratate cu TETD şi care primesc alcool; de asemenea, că oxidarea acetaldehidei adăugate în sîngele perfuzat prin ficat izolat, scos de la astfel de animale, este mult întîrziată. TETD în concentraţie foarte mică scade în mod pronunţat consumul de oxigen al homogenatelor de ficat, cît şi activitatea xantinoxidazei, succinoxidazei şi a dehidrogenazei acetaldehidice din ele. Albastrul de metilen împiedică şi inversează inhibarea xantinoxidazei provocate de TETD. Această substanţă intră în competiţie cu nucleotidul difosfopiridinic pentru punctele de acţiune ale dehidrogenazei acetaldehidei, iar glutationul redus şi acidul ascorbic inversează efectul inhibitor al TETD asupra acestei enzime. Experienţele făcute la om sugerează că TETD poate inhiba şi metabolismul enzimatic al acidului lactic. Unele date preliminare tind să arate că TETD intensifică toxicitatea alcoolului metilic şi a alcoolului etilic. Mai mulţi autori au comunicat faptul că TETD prelungeşte pronunţat durata somnului provocat cu barbiturice la anumite animale de laborator; faptele de observaţie necesită o verificare şi o explicaţie corespunzătoare. La om, tratamentul cu TETD nu intensifică efectul sedativ sau anestezic al tiopentalului (vezi Jacobsen şi Larsen, 1949; Hald şi alţii, 1949; Richert şi alţii, 1950; Graham, 1951 şi alţii).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. TETD se absoarbe repede din tractul gastro-intestinal al omului. Experienţele efectuate la om cu substanţa marcată S^{35} arată că dintr-o doză pe cale bucală se absoarbe 80—95% şi că restul se elimină prin fecale (Eldjarn, 1950). Cea mai mare parte din substanţa absorbită se oxidează în organism şi este excretată prin urină sub formă de sulfat, în parte liber, iar în parte esterificat; cantităţi mici pot fi găsite în urină, fie nemodificate, fie sub forma redusă (dietilditiocarbamat). Întrucît substanţa se absoarbe repede şi totuşi necesită o perioadă de 12 ore pentru exercitarea acţiunii sale complete, s-a emis ipoteza că ar exista un anumit produs metabolic al său, responsabil de acţiunea asupra metabolismului acetaldehidei (vezi mai jos). Eliminarea este relativ lentă, în aşa fel, încît numai 50% dintr-o doză ingerată se elimină în 24 de ore şi rămîne aproximativ 1/5 în organism timp de o săptămînă. Aceasta explică de ce efectul TETD persistă după ce s-a întrerupt administrarea sa. Nivelul care trebuie realizat în plasmă la om este de 0,5—1 mg %. Aproximativ 1/3 din substanţa existentă în plasmă se găseşte sub formă redusă. TETD nu pătrunde în hematii. Datele obţinute la şobolani, la care s-a administrat substanţa marcată cu S^{35} arată că ea însăşi sau produşii săi de degradare se acumulează în primul rînd în ficat, splină şi glandele suprarenale; această repartizare a sulfului după administrarea TETD este asemănătoare cu repartizarea disulfurii de carbon. Substanţa este probabil degradată, mai întîi prin reducere în anioni de dietiltiocarbamat, iar apoi grupul sulfurat este oxidat în sulfat. Animalele cu hepatectomie subtotală sînt mai sensibile la acţiunile letale ale TETD, ceea ce sugerează faptul că ficatul este important pentru detoxificarea substanţei.

Efectele TETD, administrată singură. TETD prin ea însăşi este o substanţă relativ lipsită de toxicitate şi atunci cînd se administrează singură, în doze potrivite, la animale sau la om, nu se observă decît puţine efecte secundare nocive. Dozele izolate de 6 g pe cale bucală, au fost bine tolerate de oameni, iar cei care au luat cantităţi mai mici (0,25—0,75 g/zi), timp de luni de-a rîndul, n-au avut efecte novice evidente. Totuşi, TETD însăşi nu este cu totul lipsită de nocivitate. Ea poate provoca erupţii acneiforme, dermatită alergică sau urticarie; aceste reacţii se pot suprima uneori sau împiedica prin substanţe antihistaminice. Anumiţi bolnavi simt moleşeală, tremurături, agitaţie, o scădere a capacităţii sexuale, cefalee, ameţeli, un gust de usturoi sau de metal în gură şi uşoare tulburări gastro-intestinale, cum ar fi: constipaţie, tenesme trecătoare şi diaree. Electroencefalograma normală nu este mult influenţată sub acţiunea TETD, însă cea anormală devine mai disritmică. Psihoze acute au fost comunicate de mai mulţi cercetători drept complicaţii ale tratamentului cu TETD. Aceste reacţii pot constitui rezultatul eliminării protecţiei pe care o realizează alcoolul pentru personalitatea labilă a bolnavului. Deşi majoritatea semnelor subiective şi obiective atribuite TETD dispar o dată cu reducerea dozei, este foarte posibil ca unele din ele să fie provocate mai curînd de întreruperea alcoolului decît de TETD însăşi. Alte semne pot fi datorite ingestiei repetate a unor cantităţi mici de alcool sub formă neobservată. Dozele letale de TETD provoacă la animale stare de depresiune, ataxie, hipotermie, respiraţie încetinită, bradicardie, paralizie ascendentă şi convulsii terminale asfixice.

Acţiunile alcoolului după TETD. Lanţul dramatic de fenomene provocate de alcoolul etilic la o persoană tratată în prealabil cu TETD a fost descris pentru prima dată de Hald şi colaboratorii (1948), iar ulterior a fost confirmat de numeroşi cercetători. Dacă a fost luată o cantitate suficientă de TETD, la cîteva ore (4 pînă la 24 de ore) înainte, chiar doze mici de alcool (sub 50 ml) provoacă în mod rapid simptome subiective şi obiective pronunţate („sindromul acetaldehidic"). În interval de 5—10 minute, aproximativ, faţa devine fierbinte şi în curînd congestivă, de culoare roşie-aprins. Vasodilataţia cutanată se întinde apoi la nivelul extremităţilor superioare şi toracelui, putînd cuprinde uneori abdomenul şi şoldurile. Vasele scleroticii şi conjunctivei sînt injectate, iar subiectul se prezintă cu „ochi ca de taur". Pleoapele inferioare devin uşor edemaţiate. Pe măsură ce progresează congestia, el simte vîjîituri puternice în cap şi gît, iar uneori se poate instala o cefalee cu pulsaţii. Frecvenţa bătăilor inimii este moderat accelerată. Faringele este iritat şi poate apărea tusea. Unele persoane se plîng de greutate în respiraţie. Atunci cînd cantitatea de alcool depăşeşte 50 ml, efectele enumerate mai sus sînt mai pronunţate şi se observă simptome suplimentare, cuprinzînd greţuri, vărsături abundente, sudoraţie, sete, hiperpnee, dureri toracice, hipotensiune foarte pronunţată, stare de lipotimie ortostatică, nelinişte pronunţată, slăbiciune, ameţeli, vedere tulbure şi confuzie. Eritemul feţei se schimbă în paliditate, iar presiunea arterială poate scădea la nivelul de şoc.

Intensitatea şi durata simptomelor diferă de la un individ la altul, depinzînd de doza de alcool şi într-o oarecare măsură de personalitatea bolnavului. Toate tipurile de băuturi alcoolice provoacă reacţia TETD-alcool. Doza de numai 7 ml alcool provoacă simptome uşoare, la persoanele sensibile; 15 ml produc congestie în toate cazurile. Efectele sînt adesea complet produse, atunci cînd nivelul alcoolului din sînge are numai 10—20 mg %, o concentraţie care nu provoacă nici un fel de modificări la persoanele normale. În mod obişnuit, efectele durează 30—60 de minute în cazurile uşoare şi timp de mai multe ore în cazurile grave. După ce trec simptomele, bolnavul este istovit şi poate dormi timp de mai multe ore, după care se simte din nou bine. Sindromul TETD + alcool este atît de neplăcut pentru bolnav, încît o dată ce l-a simţit este probabil că nu mai ingerează o băutură alcoolică atîta vreme cît ia TETD. S-a sugerat cu tărie propunerea ca orice medic practician care urmăreşte administrarea de TETD

Scanned with OKEN Scanner

la bolnavii săi alcoolici să încerce el însuși efectele acestei substanțe urmată de alcool.

Reacțiile grave la TETD și alcool. Uneori se pot produce reacții îngrijorătoare în urma ingerării unor cantități mici de alcool la persoanele tratate cu TETD. Reacțiile nocive observate sînt: o depresiune respiratorie pronunțată, colapsul cardio-vascular, modificări electrocardiografice, aritmii cardiace, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă acută, pierderea cunoștinței, convulsii, revenirea întîrziată din criză și o cefalee intensă, de lungă durată. S-au produs cazuri mortale subite și fără explicație. În mod evident, utilizarea TETD ca agent terapeutic nu este lipsită de pericol. Inhalarea oxigenului corectează sindromul acetaldehidic și poate salva viața în cazurile grave. S-a recomandat de asemenea sulfatul de efedrină pe cale parenterală. S-a comunicat faptul că administrarea pe cale bucală sau intravenoasă a 1 g de acid ascorbic suprimă în mod impresionant unele dintre reacțiile toxice; acest fapt necesită o verificare.

Măsuri de precauție și contraindicații. TETD este o substanță virtual periculoasă și de aceea trebuie respectate în cursul utilizării sale unele măsuri de precauție, cît și contraindicațiile absolute sau relative. TETD nu trebuie administrată dacă se găsește alcool în țesuturi. Ea nu trebuie întrebuințată niciodată pentru a scoate „din beție" un alcoolic. Substanța nu trebuie lăsată în mîinile persoanelor lipsite de seriozitate sau de responsabilitate. Punerea unui bolnav sub acțiunea tratamentului cu TETD + alcool trebuie încercată numai în condiții de spitalizare și sub îngrijire atentă din partea medicilor și personalului auxiliar. Bolnavul trebuie prevenit de faptul că atîta vreme cît ia TETD ingerarea alcoolului sub orice formă îl va face să se simtă foarte rău și îi poate pune în pericol viața. El trebuie învățat să se ferească de formele de alcool mascat, cum ar fi unele sosuri, oțetul fermentat și siropurile de tuse. Chiar fricțiunile cu alcool sau întrebuințarea unor loțiuni de bărbierit, cît și inhalarea vaporilor de alcool, pot face rău bolnavului. Contraindicațiile tratamentului cu TETD pentru alcoolism cronic cuprind: insuficiența cardiacă, afecțiunile arterelor coronare, ciroza sau insuficiența hepatică, leziunile cerebrale, nefrita acută sau cronică, epilepsia, euforia, psihozele, graviditatea, hipotiroidismul, diabetul zaharat și astmul. Bolnavii care primesc TETD nu trebuie să ia paraldehidă. Medicamentul trebuie prescris numai de medicii care cunosc în amănunt accidentele posibile.

Orice bolnav care ia TETD trebuie să poarte un bilet special de identitate, pe care să scrie: *„Iau antabuz.* Dacă sînt găsit inconștient sau comportîndu-mă în mod anormal, starea mea este gravă. Nu sînt intoxicat. *Nu-mi dați alcool*". Pe fața cealaltă a cartonului se găsesc trecute o certificare din partea medicului curant al bolnavului, cît și semnătura și adresa acestui medic. Întrucît astfel de buletine au fost utilizate deseori în mod ilegal în scopul de a scăpa de o arestare justificată, ele trebuie să poarte data perimării, socotită peste 30 de zile, și trebuie să fie reînnoite atunci cînd este nevoie.

Mod de administrare și posologie. S-au propus diferite scheme pentru administrarea tratamentului cu TETD. Mai jos este dată o schemă destul de edificatoare. Bolnavul se internează, este cercetat în amănunțime din punct de vedere medical și psihic și este instruit cu privire la procedeele și scopurile tratamentului. După o perioadă de dezintoxicare de mai multe zile, el primește 200 ml alcool 95% pe o perioadă de 3 ore sub forma băuturii preferate pentru a controla toleranța sa. Peste 5 zile se începe administrarea de TETD, dînd 2 g în prima zi, 1,5 g în a doua, 1 g în a treia și cîte 0,5 g în a patra zi și următoarele. În a cincea zi de tratament cu TETD se administrează pe cale bucală o cantitate de băutură conținînd 10 ml alcool 95%. Se înregistrează la fiecare 5 minute presiunea arterială și frecvența pulsului. Se repetă doza de alcool la 15 minute. Dacă reacția la TETD plus alcool nu este pronunțată, se administrează o a treia doză de alcool peste 15 minute. În mod obișnuit este suficient un total de 20—30 ml alcool 95% pentru a provoca bolnavului simptomele grave pe care le simte atunci cînd ingerează alcool în timpul cît ia TETD; uneori este necesară o doză totală de 40—50 ml. Unii recomandă să se repete o a doua probă de alcool asemănătoare, la 4 sau 5 zile mai tîrziu (dacă bolnavul afirmă cu insistență că alcoolul a fost schimbat, i se poate permite să-și controleze sensibilitatea cu băutura sa proprie, însă trebuie prevenit să bea încet, în cantități mici și cu mare băgare de seamă). Bolnavul este totdeauna surprins de faptul că alcoolul în cantități atît de mici poate avea efecte distrugătoare asupra lui. Prezentarea demonstrativă a sindromului acetaldehidic înaintea unui grup de alcoolici pe cale să întreprindă tratamentul cu TETD exercită chiar mai multă impresie asupra anumitor bolnavi, decît propria lor experiență. O dată ce bolnavul a prezentat o reacție mulțumitoare în condițiile controlului spitalicesc, el poate fi lăsat să iasă din spital. I se dau destule tablete de TETD necesare pînă la următoarea vizită a medicului. Doza zilnică de întreținere poate fi redusă la 0,25 g sau mai puțin, dacă apar efecte secundare neplăcute. Doza zilnică trebuie luată dimineața, perioadă în care hotărîrea de a nu bea este de obicei cea mai puternică. Sensibilizarea la alcool persistă 6 pînă la 12 zile după ce s-a întrerupt ingerarea de TETD. Nu s-au comunicat cazuri de obișnuință sau creștere a toleranței față de medicament. Mai curînd tinde să crească intensitatea reacției la alcool o dată cu utilizarea prelungită a TETD, astfel încît doza acesteia din urmă poate fi redusă în mod corespunzător. Durata tratamentului cu TETD este de obicei de 3 pînă la 6 luni. Atunci cînd se încheie tratamentul poate persista un timp o aversiune reflex condiționată atît de intensă pentru alcool, încît ingerarea acestuia provoacă manifestările subiective ale sindromului acetaldehidic.

Întrebuințare terapeutică. Singura utilizare terapeutică a TETD este aceea din tratamentul *alcoolismului cronic.* Totuși, substanța reprezintă o unealtă de valoare în cercetarea metabolismului alcoolului și al acetaldehidei. Deși TETD este o substanță virtual periculoasă și, în ciuda limitelor, măsurilor de precauție și contraindicațiilor prezentate amănunțit aici, marea majoritate a comunicărilor clinice confirmă valoarea sa considerabilă, ca ajutător în tratamentul alcoolismului cronic. *TETD nu reprezintă un tratament vindecător pentru alcoolism.* În cel mai bun caz, ea realizează o perioadă de abstinență, utilă, atît bolnavului, cît și medicului său. Rezultatele optime se obțin atunci cînd bolnavul însuși caută tratamentul, este orientat asupra naturii bolii sale și dorește în mod activ să-și învingă euforia. Natura voluntară a tratamentului este evidentă și de aceea TETD dă rezultate slabe sau nule la bolnavii lipsiți de discernămînt și înțelegere sau la cei care vin la tratament numai din cauza presiunilor familiale, juridice, economice sau sociale. El oferă voluntarului o cîrjă prin care se poate consolida dorința sa sinceră de a întrerupe băutura. În timp ce este greu de rezistat tentației de a cădea în recidivă, hotărîrea de a lua tableta de TETD dimineața este relativ mai ușoară, mai ales dacă se găsesc de față o rudă sau un prieten care să-l susțină pe bolnav. O dată ce a luat tableta de TETD, bolnavul știe că nu poate bea timp de cel puțin 3 pînă la 4 zile; în acest mod, el poate „ține pasul cu jocul". Tratamentul cu TETD trebuie considerat numai ca o parte a programului general destinat să-l reabiliteze pe bolnav, ceea ce constituie un aspect foarte important, de resortul psihoterapiei; fără un astfel de program, bolnavul nu obține o ameliorare cu TETD.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi multe mii de bolnavi au primit TETD, mai ales în Ţările Scandinave şi Statele Unite, trebuie amintit faptul că medicamentul este relativ nou. Vor fi necesari încă mulţi ani de experienţă clinică înainte de a se realiza confirmarea sa deplină. Se anexează referinţele bibliografice importante din literatura originală şi din referatele generale (vezi Jacobson şi Martensen-Larsen, 1949; Glud, 1949; Jacobsen, 1950; Dale şi Ebaugh, 1950—1951; Bowman şi alţii, 1951; Hoff şi McKeown, 1953; Martensen-Larsen, 1953 şi alţii).

BIBLIOGRAFIE

Adams, R. C. Intravenous anesthesia. Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1944.

Asmussen, E., Hald, J., V. Larsen. The pharmacological action of acetaldehyde on the human organism. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1948, **4**, 311-320.

Bartlett, G. R. Combustion of C^{14} labeled methanol in intact rat and its isolated tissues. *Am. J. Physiol.*, 1950, **163**, 614—618.

— . Inhibition of methanol oxidation by ethanol in the rat. *Ibid.*, 1950, **163**, 619—621.

Bastrup, J. T. On the excretion of formic acid in experimental poisoning with methyl alcohol. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1947, **3**, 312—322.

Battey, L. I., Heyman, Alberta, J. L. Patterson, Jr. Effects of alcohol on cerebral blood flow and metabolism. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 6—10.

Beazell, J. M., Berman, A. L., Hough, V. H., A. C. Ivy. The effect of acute alcoholic intoxication on hepatic function. *Am. J. Digest. Dis.*, 1942, **9**, 82—85.

Beazell, J. M., A. C. Ivy. The influence of alcohol on the digestive tract, *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1940, **1**, 45—73.

Benton, C. D., Jr., F. P. Calhoun, Jr. The ocular effects of methyl alcohol poisoning: report of catastrophe involving three hundred and twenty persons. *Tr. Am. Acad. Ophth.*, 1952, **56**, 875—883.

Bjerver, K., L. Goldberg. Effect of alcohol ingestion on driving ability. Results of practical road tests and laboratory experiments. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1950, **11**, 1—30.

Bowman, K. M., Simon A., Hine, C. H., Macklin, E. A., Crook, G. H., Burbridge N., K. Hanson. A clinical evaluation of tetraethylthiuramdisulphide (antabuse) in the treatment of problem drinkers. *Am. J. Psychiat.*, 1951, **107**, 832—838.

Bruger, M. The effects of alcohol on the normal and pathologic kidney: a rewiew. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1940, **1**, 85—94.

Chew, W. B., Berger, E. H., Brines, O. A., M. J. Capron. Alkali treatment of methyl alcohol poisoning. *J. Am. M. A.*, 1946, **130**, 61—64.

Cooper, M. N., Mitchell, G. L., Jr., Bennett, I. L., Jr. F. H. Cary. Methyl alcohol poisoning: an account of the 1951 Atlanta epidemic. *J. M. A. Georgia*, 1952, **41**, 48—51.

Dale, P. W., F. G. Ebaugh. Antabuse therapy in chronic alcoholism. *Am. J. M. Sc.*, 1950, **220**, 103—109.

— . Personality structure in relation to tetraethylthiuramdisulfide (antabuse) therapy of alcoholism. *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 314—319.

Dragstedt, C. A., Gray, J. S., Lawton, A. H., M. R. de Arellano. Does alcohol stimulate gastric secretion by liberating histamine? *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, **43**, 26—28.

Eggleton, M. Grace. The diuretic action of alcohol in man. *J. Physiol.*, 1942, **101**, 172—191.

— . Urine acidity in alcohol diuresis in man. *Ibid.*, 1946, **104**, 312—320.

Eggleton, M. Grace, Isabel G. Smith. The effect of ethyl alcohol and some other diuretics on chloride excretion in man. *J. Physiol.*, 1946, **104**, 435—442.

Eldjarn, L. The metabolism of tetraethyl thiuramdisulphide (antabus, aversan) in the rat, investigated by means of radioactive sulphur. *Scandinav. J. Clin. & Lab. Investigation*, 1950, **2**, 198—201.

— . The metabolism of tetraethyl thiuramdisulphide (antabus, aversan) in man, investigated by means of radioactive sulphur. *Ibid.*, 1950, **2**, 202—208.

Ellerbrook, L. D., C. B. Van Gaasbeek. The reliability of chemical tests for alcoholic intoxication. *J. Am. M. A.*, 1943, **122**, 996—1002.

Gantt, W. H. Effect of alcohol on the sexual reflexes of normal and neurotic male dogs. *Psychosomatic Med.*, 1952, **14**, 174—181.

Glud, E. The treatment of alcoholic patients in Denmark with „antabuse"; with suggestions for its trial in the United States. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1949, **10**, 185—197.

Gonzales, T. A., A. Gettler. Alcohol and the pedestrian in traffic accidents. *J. Am. M. A.*, 1941, **117**, 1523—1525.

Graham, W. D. *In vitro* inhibition of liver aldehyde dehydrogenase by tetraethylthiuram disulphide. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 1951, **3**, 160—168.

Haggard, H. W. The physician and the problem of alcoholism. *Bull. New York Acad. Med.*, 1945, **21**, 451—466.

Haggard, H. W., Greenberg, L. A., R. P. Carroll. Studies in the absorption, distribution and elimination of alcohol. VIII. The diuresis from alcohol and its influence on the elimination of alcohol in the urine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **71**, 348—357.

Haggard, H. W., Greenberg, L. A., L. H. Cohen. The influence of the congeners of distilled spirits upon the physiological action of alcohol. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1943, **4**, 3—56.

Haggard, H. W., Greenberg, L. A., Cohen, L. H., N. Rakieten. Studies on the absorption, distribution and elimination of alcohol. IX. The concentration of alcohol in the blood causing primary cardiac failure. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **71**, 358—361.

Haggard, H. W., Greenberg, L. A., G. Lolli. The absorption of alcohol with special reference to its influence on the concentration of alcohol appearing in the blood. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1941, **1**, 684—726.

Hald, J., E. Jacobsen. A drug sensitising the organism to ethyl alcohol. *Lancet*, 1948, **2**, 1001—1004.

—. The formation of acetaldehyde in the organism after ingestion of antabuse (tetraethylthiuramdisulphide) and alcohol. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1948, **4**, 305—310.

Hald, J., Jacobsen, E., V. Larsen. The sensitizing effect of tetraethylthiuramdisulphide (antabuse) to ethylalcohol. *Acta Pharmacol. et. toxicol.*, 1948, **4**, 285—296.

—. Formation of acetaldehyde in the organism in relation to dosage of antabuse (tetraethylthiuramdisulphide) and to alcohol-concentration in blood. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1949, **5**, 179—188.

—. The rate of acetaldehyde metabolism in isolated livers and hind limbs of rabbits treated with antabuse (tetraethylthiuramdisulphide). *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1949, **5**, 298—308.

—. The antabuse effect of some compounds related to

Scanned with OKEN Scanner

antabuse and cyanamide. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1952, **8**, 329—337.

Hald, J., V. Larsen. The rate of acetaldehyde metabolism in rabbits treated with antabuse (tetraethylthiuramdisulphide). *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1949, **5**, 292—297.

Hamburger, L. P., Some minor ailments; their importance in the medical curriculum. *Yale J. Biol. & Med.*, 1936, **8**, 365—386.

Hine, C. H., Burbridge, T. N., Macklin, E. A., Anderson, H. H., A. Simon. Some aspects of the human pharmacology of tetraethylthiuramdisulphide (antabus)-alcohol reactions. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 317—325.

Hitchcock, F. A. Alteration in respiration caused by alcohol. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1942, **2**, 641—660.

Hoff, E. C., C. E. McKeown. An evaluation of the use of tetraethylthiuram disulfide in the treatment of 560 cases of alcohol addiction. *Am. J. Psychiat.*, 1953, **109**, 670—673.

Holcomb, R. L. Alcohol in relation to traffic accidents. *J. Am. M. A.*, 1938, **111**, 1076—1085.

Jacobsen, E. Is acetaldehyde an intermediary product in normal metabolism? *Biochim. et Biophys. Acta*, 1950, **4**, 330—334.

—. Biochemical methods in the treatment of alcoholism, with special reference to antabuse. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1950, **43**, 519—526.

Jacobsen, E., V. Larsen. Site of the formation of acetaldehyde after ingestion of antabuse (tetraethylthiuramdisulphide) and alcohol. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1949, **5**, 285—291.

Jacobsen, E., O. Martensen-Larsen. Treatment of alcoholism with tetraethylthiuram disulfide (antabus). *J. Am. M. A.*, 1949, **139**, 918—922.

Jellinek, E. M. Recent trends in alcoholism and alcohol consumption. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1947, **8**, 1—42.

Jellinek, E. M., R. A. McFarland. Analysis of psychological experiments on effects of alcohol. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1940, **1**, 272—371.

Jetter, W. W. Studies in alcohol; diagnosis of acute alcoholic intoxication by correlation of clinical and chemical findings. *Am. J. M. Sc.*, 1938, **196**, 475—487.

—. A critical survey of various chemical methods for determining the alcohol content of body fluids and tissues with their physiological and medicolegal significance. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1941, **2**, 512—543.

Jolliffe, N. Vitamin deficiencies and liver cirrhosis in alcoholism. Introduction and part I. *Quart J. Stud. Alcohol*, 1941. **1**, 517—557. Part II. Circulatory disturbances. Part III. Pellagra. *Ibid*, 1941, **1**, 727—750.

Jolliffe, N., E. M. Jellinek. Vitamin deficiencies and liver cirrhosis in alcoholism. Part VII. Cirrhosis of the liver. *Qart. J. Stud. Alcohol*, 1941, **2**, 544—583.

Jolliffe, N., Wirtis, H., M. H. Stein. Vitamin deficiencies and liver cirrhosis in alcoholism, Parts IV, V and VI. Wernicke syndrome; nicotinic acid deficiency encephalopathy; encephalopathies with possible nutritional involvements. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1941, **2**, 73—97.

Karp, Mary., J. K. Sokol. Intravenous use of alcohol in the surgical patient. *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 21—23.

Larsen, V. The effect on experimental animals of antabuse (tetraethylthiuramdisulphide) in combination with alcohol. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1948, **4**, 321—332.

Lemere, F., W. L. Voegtlin. An evaluation of the aversion treatment of alcoholism. *Quart J. Stud. Alcohol*, 1950, **11**, 199—204.

Levine, H., M. Bodansky. Determination of alcohol in tissue and body fluids. Summary of practical procedures for the pathological laboratory. *Am. J. Clin. Path.*, 1939, **9**, 159—173.

Lolli, G. The treatment of alcohol addiction. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1952, **13**, 461—471.

Loomis, T. A. A study of the rate of metabolism of ethyl alcohol, with special reference to certain factors reported as influencing this rate. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1950, **11**, 527—537.

Luisada, A. A., Goldmann, M. A., Ruth Weyl. Alcohol vapor by inhalation in the treatment of acute pulmonary edema. *Circulation*, 1952, **5**, 363—369.

Lund, A. Excretion of methanol and formic acid in man after methanol consumption. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1948, **4**, 205—212.

Martensen-Larsen, O. Five years' experience with disulfiram in the treatment of alcoholics. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1953 **14**. 406—418.

Mirsky, I. A., Piker, P., Rosenbaum, M., H. Lederer. „Adaptation" of the central nervous system to varying concentrations of alcohol in the blood. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1941, **2**, 35—45.

Newman, H. W. Acquired tolerance to ethyl alcohol. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1941, **2**, 453—463.

Newman, H. W., M. Abramson. Some factors influencing the intoxicating effect of alcoholic beverages. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1942, **3**, 351—369.

Newman, H. W., N. J. Ashenburg. Chemical diagnosis of drunkenness. *U.S. Nav. M. Bull.*, 1945, **44**, 744—745.

Newman, H. W., Fletcher, E., M. Abramson. Alcohol and driving *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1942, **3**, 15—30.

Newman, H. W., H. V. Petzold. The effect of tetraethylthiuram disulfide on the metabolism of ethyl alcohol. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1951, **12**, 40—45.

Newman, H. W., Wilson, R. H. L., Edith J. Newman. Direct determination of maximal daily metabolism of alcohol. *Science*, 1952, **116**, 328—329.

Pearl, R. Alcohol and longevity. Alfred A. Knopf, Inc., New York, 1926.

Price, P. B. Reevaluation of ethyl alcohol as a germicide. *Arch. Surg.*, 1950, **60**, 492—502.

Richert, D. A., Vanderlinde, R., W. W. Westerfeld. The composition of rat liver xanthine oxidase and its inhibition by antabuse. *J. Biol. Chem.*, 1950, **186**, 261—274.

Roe, O. Clinical investigations of methyl alcohol poisoning, with special reference to pathogenesis and treatment of amblyopia. *Acta med. Scandinav.*, 1943, **113**, 558—608.

—. The ganglion cells of the retina in cases of methanol poisoning in human beings and experimental animals. *Acta ophth.*, 1948, **26**, 169—182.

—. The roles of alkaline salts and ethyl alcohol in the treatment of methanol poisoning. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1950, **11**, 107—112.

Russek, H. I., Naegele, C. F., F. D. Ragan. Alcohol in the treatment of angina pectoris. *J. Am. M. A.*, 1950, **143**, 355—357.

Spain, D. M., Bradess, Victoria A., A. A. Eggston. Alcohol and violent death, A one year study of consecutive cases in a representative community. *J. Am. M. A.*, 1951. **146**, 334—335.

Stearns, S., Riseman, J. E. F., W. Gray. Alcohol in the treatment of angina pectoris. *New England J. Med.*, 1946, **234**, 578—582.

Strauss, M. B., Rosenbaum, J. D., W. P. Nelson. III. The effect of alcohol on the renal excretion of water and electrolyte. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 1053—1058.

van Dyke, H. B., Rosse G. Ames. Alcohol diuresis. *Acta endocrinol.*, 1951, **7**, 110—121.

Scanned with OKEN Scanner

Wikler, A., Goodell, Helen, H. G. Wolff. Studies on pain. The effects of analgesia agents on sensations other than pain. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **83**, 294—299.
Wilentz, W. C. The alcohol factor in violent deaths. *Am. Pract.*, 1953, **4**, 21—24.
Zatman, L. J., The effect of ethanol on the metabolism of methanol in man. *Biochem. J.*, 1946, **40**, LXVII.

Monografii şi referate generale

Bowman, K. M., E. M. Jellinek. Alcohol addiction and its treatment. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1941, **2**, 98—176.
Emerson, H. (Editor.) Alcohol and man. The Macmillan Co., New York, 1932.
Haggard, H. W., E. M. Jellinek. Alcohol explored. Doubleday, Doran & Co., Inc., Garden City, N. Y., 1942.
Henderson R. M., R. Strauss, Alcoholism, 1941—1945: A survey of activities in research, education and therapy VI. Programs on alcoholism in the United States, 1952. *Quart. P. Stud. Alcohol*, 1952, **13**, 472—495.
Jacobsen, E. The metabolism of ethyl alcohol. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 107-135. (153 references).
Jellinek, E. M. (Editor.) Alcohol addiction and chronic alcoholism. Yale University Press, New Haven, 1942.
McCarthy, R. G. Alcoholism, 1941—1945: A survey of activities in research, education and therapy. VII. Activities of state departments of education concerning instruction about alcohol. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1952, **13**, 496—511.
Newman, H. W. Acute alcoholic intoxication; a critical review. Stanford University Press, Stanford University, Cal., 1941.
Oettingen, W. F. von. The aliphatic alcohols: Their toxicity and potential dangers in relation to their chemical constitution and their fate in metabolism. Public Health Bulletin No. 281, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1943.
Ritchie, O. W. A sociohistorical survey of Alcoholics Anonymous. *Quart J. Stud. Alcohol*, 1948, **9**, 119—156.
Röe, O. Methanol poisoning; its clinical course, pathogenesis and treatment. Mercators Tryckeri, Oslo, 1946.
Toman, J. E. P., Jean P. Davis. The effects of drugs upon the electrical activity of the brain. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 425—492.
Veterans Administration Technical Bulletin. The managements of alcoholism. TB 10—67, October 31, 1950.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9

SUBSTANȚELE HIPNOTICE ȘI SEDATIVE

I. SUBSTANȚELE BARBITURICE

Substanțele barbiturice cuprind o clasă importantă și valoroasă a inhibantelor sistemului nervos central pe care le prescriu adesea medicii practicieni. Ele se utilizează pe scară largă de profani în acele comunități în care legile nu opresc vînzarea lor fără control. În permanență se introduc barbiturice noi, adesea cu nume deosebite, care creează confuzii, și se afirmă că un anumit compus este superior în ceea ce privește puterea de acțiune, limita de siguranță sau durata de acțiune.

O selecție corectă și o utilizare rațională a substanțelor barbiturice se bazează pe o cunoaștere aprofundată a farmacologiei și toxicologiei lor, cît și pe o familiarizare cu variațiile importante de acțiune și toxicitate pe care le manifestă unele substanțe. De aceea, în acest capitol se vor prezenta substanțele barbiturice ca un grup și se vor menționa diferențele importante ale acțiunilor sau utilizărilor fiecărui barbituric în parte, ori de cîte ori se prezintă ocazia. Aceasta este posibil pentru motivul că numeroși reprezentanți ai acestui grup nu diferă în mod semnificativ în ceea ce privește proprietățile lor farmacologice sau terapeutice. Într-adevăr, variațiile principale se produc în privința duratei acțiunii inhibitoare, în privința locului de distrugere în organism și în privința corespondenței pentru anumite scopuri terapeutice, cum ar fi epilepsia sau anestezia chirurgicală.

Istoric. Barbitalul, cea mai veche substanță barbiturică, a fost introdusă pentru prima dată în medicină de Fischer și von Mering, sub denumirea de *veronal*, în 1903. Barbitalul a supraviețuit mulți ani probei clinice, a fost multă vreme o substanță oficială în Farmacopeea Statelor Unite, și este încă unul dintre hipnoticele cele mai bune.

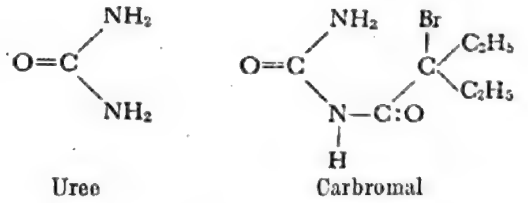
Al doilea barbituric foarte vechi este fenobarbitalul; el a fost introdus în terapeutică simultan și independent în 1912, de către Loewe, Juliusburger și Impens și a fost difuzat sub denumirea de *luminal*. El și-a dovedit valoarea și pentru numeroase scopuri este superior altor barbiturice mai noi.

În anii următori au fost sintetizate mai mult de 2 500 de substanțe barbiturice, dintre care multe au fost cercetate amănunțit din punct de vedere farmacologic și aproximativ 50 dintre ele au fost difuzate pentru utilizare clinică. Avantajul principal al multor dintre aceste substanțe este durata lor mai scurtă de acțiune, în comparație cu aceea a barbitalului și fenobarbitalului.

Un progres important a fost înlocuirea oxigenului cu sulf la nivelul carbonului ureic din molecula de acid barbituric pentru a da naștere unei serii omologe de substanțe *tiobarbiturice*, cu proprietăți farmacologice distincte și cu utilizări speciale.

Structură chimică. Acidul barbituric (malonilureca) ia naștere din condensarea acidului malonic cu ureea. Ureea nu este prin ea însăși un inhibitor central. Totuși, produșii de substituție ai ureei pot avea o anumită acțiune hipnotică, lucru care este valabil pentru *ureide*, care sînt formate din combinarea ureei cu acizii organici.

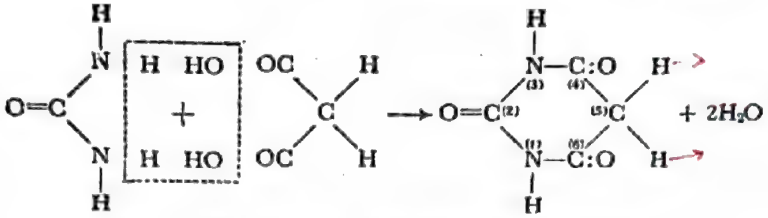
Ureidele cuprind 2 grupe: monoureide și diureide. *Monoureidele* (ureele monoacilice) sînt substanțe în care numai o grupare aminică a ureei este condensată cu un grup carboxil. Un exemplu de monoureid sedativ este *carbromalul*, F.N. (monobromodietilacetilureea). Formula sa structurală și înrudirea cu ureea sînt următoarele:



Uree Carbromal

O altă monoureidă este *bromuralul* (α-monobromizovalerilureea). Monoureidele se descompun în organism în uree și sînt eliminate rapid, limita lor de siguranță fiind astfel largă. Utilizarea clinică a monoureidelor a fost întrucîtva o decepție datorită efectelor lor inhibitoare slabe. Doza hipnotică pentru adult în cazul carbromalului este de 0,6 pînă la 1,2 g în administrarea pe cale bucală; pentru bromural este de 0,6 g.

Diureidele (diacilureele), care iau naștere din condensarea acizilor dicarboxilici cu urea, sînt hipnotice mai puternice. Diureidul cel mai important din punct de vedere farmacologic este *acidul barbituric*, produsul de condensare al ureei cu acidul malonic, așa cum se vede din reacția următoare:



Uree + acid malonic = acid barbituric (malonilurec)

Acidul barbituric însuși nu este un inhibitor central. Cei 2 hidrogeni situați la nivelul atomului de carbon în poziția 5, pot fi înlocuiți prin diferiți radicali. Derivații de acid barbituric care rezultă se numesc *substanțe barbiturice*.

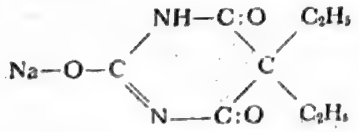
Barbitalul rezultă din înlocuirea celor 2 hidrogeni prin grupe etil spre a forma acid dietilbarbituric (dietilmalonilurec).

Dacă se înlocuiește o grupare etil a barbitalului prin gruparea fenil se obține *fenobarbitalul*.

Majoritatea substanțelor barbiturice utilizate în clinică au grupuri alkil înlocuite în nucleul acidului barbituric.

Se mai pot insera alți radicali și în anumiți membri ai seriei (hexobarbitalul, kemitalul și ciclobarbitalul) un radical ciclohexenil înlocuiește un hidrogen. Înlocuirea se poate efectua la nivelul unuia dintre atomii de azot sau la ambii; mefobarbitalul, hexobarbitalul și metarbitalul conțin o grupare metil la nivelul unui azot.

În ciuda faptului că acidul barbituric și derivații săi nu conțin o grupare carboxil, ei au proprietăți acide, din cauză că forma lactam (ceto) (—CO—NH—) se găsește în echilibru cu forma lactim (enol) [—C (OH): N—], al cărui hidrogen se disociază ușor, presupunînd formarea de săruri cu bazele. Spre exemplu, sarea sodică a acidului dietilbarbituric (barbitalul sodic) are următoarea formulă structurală:



Barbital sodic

Se poate obține o serie cu totul nouă de substanțe barbiturice prin condensarea tioureei cu acidul malonic. Acești compuși sînt cunoscuți sub denumirea de substanțe *tiobarbiturice*, ale căror proprietăți aparte sînt prezentate mai jos.

În tabelul 5 sînt prezentate denumirile chimice și formulele substanțelor oficiale din F.S.U. și ale celor din M.N.N. existente în Statele Unite, cît și anumite alte barbiturice utilizate în clinică. Se poate observa că numai amobarbitalul, fenobarbitalul, pentobarbitalul, secobarbitalul și tiopentalul sînt înscrise în F.S.U. Terminația „al" este comună tuturor barbituricelor, cu cîteva excepții. Există numeroase sinonime comerciale pentru fiecare substanță barbiturică, iar abundența de nume duce adesea la confuzii. Oridecîte ori este posibil trebuie utilizată terminologia oficială sau aceea din M.N.N.

Raportul dintre structura chimică și acțiunile farmacologice. S-au preparat peste 2 500 de substanțe barbiturice și multe dintre ele au fost cercetate amănunțit din punct de vedere farmacologic. În urma acestor cercetări s-au propus anumite principii generale, privind raportul dintre structura chimică și acțiunea farmacologică. Spre exemplu, ambii atomi de hidrogen situați la carbonul din poziția 5 a acidului barbituric trebuie înlocuiți prin grupări alkil sau aril, pentru a obține substanțe cu proprietăți hipnotice. O creștere a lungimii unui lanț lateral alkil sau a ambelor lanțuri duce la o creștere a acțiunii și la scăderea duratei inhibiției; dacă însă lanțurile laterale sînt prea lungi (adică peste 5 sau 6 atomi de C), acțiunea hipnotică scade și pot apărea proprietăți convulsivante. Excitația nervoasă centrală poate să se manifeste și prin stimularea secreției gastrice și salivare.

Numeroase dintre substanțele utile în clinică au un radical alkil scurt și un substituent cu greutatea moleculară mai mare la nivelul carbonului din poziția 5. Grupurile alkil legate de ambii atomi de N tind de asemenea să dea substanțe convulsivante, însă substanțele barbiturice cu înlocuirea de alkil la un singur atom de N se caracterizează adesea printr-o putere mărită de acțiune și printr-o durată relativ scurtă a acesteia.

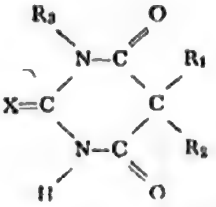
În general substanțele barbiturice cu radicali alkil la nivelul carbonului din poziția 5 sînt relativ stabile în organism, în timp ce acelea cu radicali aliciclici sînt nestabile și se distrug mai repede. De asemenea, substanțele barbiturice cu constituenți aliciclici la nivelul carbonului 5 sînt mai puternice decît acelea cu un număr identic de atomi de carbon sub forma unui lanț alifatic. Derivații acidului tiobarbituric se localizează de obicei în mod rapid în depozitele de grăsimi ale organismului și prin aceasta durata lor de acțiune este scurtă după doze mici izolate. S-au sintetizat numeroase

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5

Denumirile, formulele chimice, situația oficială și dozele hipnotice ale substanțelor barbiturice existente, importante în clinică

Formula generală:



Substanțe barbiturice	Situația oficială	Numele curente și sinonimele	R_1	R_2	R_3	X	Doza hipnotică (în g)*
Acid alilbarbituric	F. N.	sandoptal	alil	izobutil	H	O	0,2—0,4
Amobarbital	F. S. U.	amital	etil	izoamil	H	O	0,05—0,2
Aprobarbital	F. N.	alurat	alil	izopropil	H	O	0,065—0,13
Barbital	F. N.	veronal, barbiton	etil	etil	H	O	0,3—0,5
Butabarbital +	M. N. N.	butisol	etil	*sec*-butil	H	O	0,1—0,2
Butalilonal +	F. N.	pernoston	2-bromalil	*sec*-butil	H	O	0,2
Butetal	F. N.	neonal	etil	*n*-butil	H	O	0,1—0,2
Ciclobarbital	F. N.	fanodorm	etil	ciclohexenil	H	O	0,1—0,3
Ciclopal	———	———	alil	ciclopentenil	H	O	0,15
Acid dialilbarbituric	F. N.	dial	alil	alil	H	O	0,1—0,3
Hexetal +	M. N. N.	ortal	etil	*n*-hexil	H	O	0,2—0,4
Hexobarbital ‡	F. N.	evipal, hexobarbiton	metil	ciclohexenil	CH_3	O	———
Kemital ‡	———	———	alil	ciclohexenil	H	S	———
Mefobarbital	F. N.	mebaral	etil	fenil	CH_3	O	0,1—0,2
Pentobarbital	F. S. U.	nembutal	etil	1-metil-butil	H	O	0,05—0,1
Fenobarbital	F. S. U.	luminal, fenobarbiton	etil	fenil	H	O	0,1—0,2
Probarbital +	F. N.	ipral	etil	izopropil	H	O	0,25
Propalilonal	———	nostal	izopropil	2-brom-alil	H	O	0,1—0,3
Secobarbital +	F. S. U.	seconal	alil	1-metil-butil	H	O	0,1—0,2
Tiamilal ‡	M. N. N.	surital	alil	1-metil-butil	H	S	———
Tiopental ‡	F. S. U.	pentotal	etil	1-metil-butil	H	S	———
Vinbarbital ‡	F. N.	delvinal	etil	1-metil-1-butenil	H	O	0,1—0,2

* Doză medie pe cale bucală pentru adult.
\+ Substanță utilizată mai ales ca sare sodică.
‡ Substanță utilizată pentru anestezie pe cale intravenoasă, sub formă de sare sodică.

tiobarbiturice, însă numai acelea cu greutate moleculară relativ mare au o limită de siguranță satisfăcătoare pentru utilizarea în clinică. Substanțele tiobarbiturice existente se utilizează aproape exclusiv ca anestezice intravenoase sau rectale. Tiopentalul este tiocompusul analog cu pentobarbitalul; tiamilalul este tio-compusul analog cu secobarbitalul; kemitalul nu are nici un oxi-analog utilizat în clinică.

Substanțele cu lanțuri laterale ramificate pot manifesta numai efecte deprimante de scurtă durată. Nesaturarea la nivelul lanțului lateral sau bromurarea acestuia tinde să dea o activitate hipnotică intensificată. Izomerii pot manifesta proprietăți farmacologice cu totul diferite asupra altor funcții, decît acelea ale sistemului nervos central. Spre exemplu, amobarbitalul inhibează acțiunea nervului vag asupra inimii, în timp ce pentobarbitalul este lipsit de această proprietate. O cercetare a izomerilor ilustrează și faptul că substanțele barbiturice cu substituenți alkil la nivelul carbonului din poziția 5 care provin din alcooli secundari sînt mai deprimante decît cele derivate din alcooli primari. Astfel, la aceiași greutate, pentobarbitalul este aproximativ de 2 ori mai activ decît amobarbitalul. Substituirea unui radical etil cu unul fenil în cuprinsul barbitalului formează baza proprietății anticonvulsivante specifice a luminalului în epilepsie; deși medicamentul din urmă este mai inhibitor decît primul, la același nivel de doză, puterea hipnotică și acțiunea antiepileptică nu sînt în mod necesar paralele. Derivații acidului fenil-alkil-barbituric posedă în general o acțiune anticonvulsivantă mai puternică decît congenerii corespunzători difenil sau dialkil, iar derivații alkil cu lanț drept sînt de obicei mai activi decît substanțele analoge cu lanțuri ramificate.

Metabolismul intermediar al unei anumite substanțe barbiturice în organism depinde de structura sa chimică. Spre exemplu, barbitalul se excretează mai ales prin urină, în timp ce amobarbitalul, pentobarbitalul, hexobarbitalul și tiobarbituricele sînt distruse în mare măsură în cuprinsul organismului (vezi tabelul 6). Anumiți derivați ai acidului N-alkil barbituric, însă nu toți, sînt dezalkilați în organism și substanțele barbiturice corespunzătoare sînt excretate în urină. Astfel este evident faptul că modificări ușoare de structură chimică ale grupărilor substituite în nucleul aci-

Scanned with OKEN Scanner

dului barbituric influențează în mod însemnat acțiunea, metabolismul intermediar și secreția substanțelor rezultate.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Acțiunea principală a substanțelor barbiturice și anume aceea pentru care sînt utilizate în terapie este inhibarea sistemului nervos central.

Sistemul nervos central. Toate numeroasele substanțe barbiturice sedativ-hipnotice au același tip general de acțiune inhibitoare asupra axului cerebrospinal. Ele pot fi considerate — cel puțin din punct de vedere clinic — ca diferite mai ales în privința vitezei de instalare a acțiunii, în privința duratei acesteia și a utilității pentru anumite scopuri. Cu ajutorul substanțelor barbiturice se poate obține orice grad de depresiune, de la o sedare ușoară pînă la coma profundă. Acțiunea inhibitoare centrală este utilizată de aceea pentru producerea liniștii, pentru a provoca somnul, a inhiba convulsiile și a instaura o anestezie de bază sau una chirurgicală completă. Intensitatea efectului obținut depinde, nu numai de substanțele barbiturice alese, de doza respectivă și calea de administrare, dar și în mare măsură de nivelul de excitabilitate reflexă a sistemului nervos al bolnavului în momentul în care se administrează substanța.

Locul și mecanismul de acțiune. Deși s-au făcut încercări de a se localiza acțiunea substanțelor barbiturice în anumite regiuni anatomice mai largi sau strict precizate ale axului cerebrospinal, cum ar fi hipotalamusul sau sistemul „desincronizant" reticulat diencefalic, neuronii intercalari sau neuronii mici din scoarță, dovezile par să arate că această clasă de medicamente acționează la toate nivelurile segmentare și la toate nivelurile de organizare funcțională ale sistemului nervos central. Totuși, scoarța cerebrală și sistemul activator reticulat sînt cele mai sensibile la acțiunile substanțelor barbiturice, în timp ce sistemul cerebelos, sistemul vestibular și spinal sînt mai puțin sensibile, iar sistemele vitale bulbare, responsabile cu respirația și circulația, sînt cele mai puțin sensibile. Noțiunile de mai sus asupra localizării precise, bazate pe metode histochimice, sînt lipsite de valabilitate. Spre exemplu, s-a arătat prin utilizarea barbitalului marcat cu N^{15}, la cîini, că nu există nici o localizare a acestei substanțe la nivelul unui anumit sector al sistemului nervos central (Maynert și van Dyke, 1950). Pe de altă parte, tiopentalul tinde să se acumuleze în talamus și în scoarță la cîini, îndeosebi atunci cînd nivelul acestei substanțe în plasmă este ridicat (Hubbart și Goldbaum, 1950).

Cercetări considerabil de abundente destinate efectelor neurofiziologice și electroencefalografice ale substanțelor barbiturice, dintre care unele sînt prezentate în paragraful următor, au realizat mult pentru lărgirea cunoștințelor noastre asupra numeroaselor acțiuni centrale pe care le posedă; rezultatele au fost însă exprimate în majoritatea lor prin termeni pur descriptivi, iar mecanismul mai fin de acțiune nu este încă deplin clarificat. Oricum, au fost stabilite 2 proprietăți principale ale substanțelor barbiturice, și anume: creșterea pragului de excitabilitate a neuronilor prin stabilizarea membranei celulare și prelungirea timpului de refacere în urma excitației. Este necunoscut modul în care se realizează aceasta. Încercările de a pune în legătură efectele substanțelor barbiturice cu anumite modificări ale acțiunilor neuroenzimatice sînt prezentate mai jos (vezi referatul general al lui Toman și Davis, 1949; Wikler, 1950, 1952).

Acțiunea hipnotică. Substanțele barbiturice sînt utilizate mai mult pentru producerea somnului decît pentru oricare alt scop. Cu dozele corespunzătoare pe cale bucală din orice substanță barbiturică se produce somnul în interval de 20 pînă la 60 de minute. El seamănă îndeaproape cu somnul fiziologic, atît din punct de vedere subiectiv, cît și în privința înregistrărilor electroencefalografice. El este lipsit de vise și de regulă odihnitor. Mai ales atunci cînd se utilizează substanțe barbiturice cu acțiune de lungă durată, poate exista moleșeală la trezire. Chiar dacă nu există o moleșeală evidentă, așa cum se întîmplă după preparatele cu acțiune de scurtă durată, tulburarea fiziologică poate fi pusă în evidență timp de cîteva ore după trezire dacă se utilizează pentru detectarea ei anumite probe speciale de performanță psihomotorie (Goodnow și alții, 1951; Felsinger și alții, 1953).

Substanțele barbiturice accentuează în parte indiferența față de stimulii externi și ajută prin aceasta somnul natural, atunci cînd situația înconjurătoare este favorabilă. Este de asemenea posibil ca ele să exercite o acțiune specifică asupra mecanismelor nervoase centrale care reglează procesele somnului.

Acțiunile hipnotice ale acestei clase de substanțe sînt prezentate mai jos, în legătură cu utilizările lor terapeutice.

Anestezia. În doză suficientă, substanțele barbiturice pot produce o anestezie chirurgicală caracterizată prin același tip de depresiune descendentă în mod atipic, la nivelul axului cerebro-spinal, așa cum a fost descrisă pentru anestezicele volatile. Acțiunile barbituricelor asupra creierului și măduvei spinării diferă totuși în multe privințe de acelea ale substanțelor anestezice volatile. Spre exemplu, eterul are o acțiune mai slabă decît substanțele barbiturice asupra timpului de refacere neuronală și provoacă o reducere mai slabă a capacității scoarței de a răspunde la stimulare cu frecvență înaltă. Aceste deosebiri, cît și altele, sînt prezentate în amănunt în referatul general al lui Toman și Davis (1949). La pagina 60 este prezentată o bază neurologică pentru starea de anestezie produsă de eter și substanțele barbiturice (pentobarbital). Atunci cînd se utilizează substanțele barbiturice cu acțiune de durată ultrascurtă, pentru anestezia chirurgicală, depresiunea respiratorie este mai pronunțată pentru un anumit grad de relaxare a musculaturii striate, decît atunci cînd se utilizează anestezice prin inhalație.

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristicile clinice de prim plan ale depresiunii nervoase centrale, produsă prin administrarea intravenoasă a barbituricelor, sînt prezentate în legătură cu utilizarea lor clinică.

Analgezia. Substanțele barbiturice diferă net de morfină și alcaloizii înrudiți, de meperidină, metadonă și celelalte substanțe analgezice, cum sînt salicilații, prin aceea că sînt lipsite de o capacitate însemnată de inhibare a sensibilității dureroase, fără o anumită perturbare a stării de conștiință. Spre exemplu, o doză de substanțe barbiturice compatibile numai cu starea de trezie crește pragul durerii la om numai cu 20% și lasă nemodificate pragurile celorlalte modalități de sensibilitate (tactilă, vibratoare, discriminativă olfactivă și auditivă) (Wolf și alții, 1941; Wikler și alții, 1945).

Astfel, substanțele barbiturice nu sînt adevărate analgezice și nu pot fi utilizate pentru a produce sedarea sau somnul, în prezența unei dureri moderate sau puternice. Într-adevăr, dacă se administrează singure în această condiție, ele pot provoca delir printr-o alterare a inhibiției corticale. Oricum, atunci cînd se asociază substanțele barbiturice cu medicamente analgezice, cum ar fi salicilații, acetanilida și codeina, combinația se poate dovedi mai activă decît atunci cînd agentul analgezic este singur; deși s-ar putea să nu se pună în evidență o urcare a pragului pentru perceperea durerii dincolo de aceea provocată de agentul analgezic singur acțiunea sedativă și efectele asupra anxietății, stării psihologice și mintale, pot să se însumeze. Printr-o cercetare comparativă asupra bolnavilor spitalizați care prezentau dureri postoperatorii, Keatts și Beecher (1950) au constatat că injectarea intravenoasă de pentobarbital sodic (60—90 mg), suprimă durerea la un număr mai mare de persoane (50%), decît un „placebo" (20% din cazuri), însă într-un număr mai mic de cazuri decît 8 mg morfină (80%).

Inhibarea fazei psihice a senzației de durere poate fi astfel modificată cu ajutorul barbituricelor, însă aproape toți cercetătorii sînt de acord, pe baza cercetărilor experimentale respective făcute la om și animale, asupra faptului că această clasă de medicamente nu crește pragul de percepere a durerii. Chiar dozele anestezice ale substanțelor barbiturice cu durată de acțiune ultrascurtă nu inhibează corespunzător reacțiile reflexe la impulsurile care în stare de conștiență ar fi simțite ca dureroase. Spre deosebire de morfină, substanțele barbiturice nu împiedică activitatea legată de anticiparea durerii experimentale, chiar în doze mari. Se recomandă referatul general de dimensiuni mari al lui Wikler (1950) pentru discutarea foarte valoroasă a mecanismului neurofiziologic, care stă la baza durerii și a efectelor medicamentelor asupra acesteia.

Acțiunea anticonvulsivantă. În doze anestezice, toate substanțele barbiturice utilizate în clinică sînt capabile să inhibeze convulsiile, cum ar fi acelea care apar în intoxicația cu stricnină, în tetanos și în crizele epileptice subintrante. Totuși, luminalul are o acțiune anticonvulsivantă selectivă, utilă îndeosebi în tratamentul simptomatic al epilepsiei cu „grand mal". Această acțiune antiepileptică nu o posedă celelalte substanțe barbiturice, cu excepția mefobarbitalului și metarbitalului (N-metilbarbital). Acțiunea nu este legată de sedare, întrucît adesea sînt eficiente doze nesedative și deoarece amfetamina neutralizează sedația, fără să suprime acțiunea anticonvulsivantă. Nu se știe cauza pentru care numeroase alte barbiturice sedative nu au acțiune antiepileptică.

Luminalul a fost cercetat mai mult și de aceea sînt mai bine explicate proprietățile sale anticonvulsivante.

Depresiunea corticomotorie specifică produsă de luminal a fost cercetată experimental de mai mulți autori. Keller și Fulton (1931) au constatat că numai luminalul, dintre mai multe substanțe barbiturice cercetate, suprima complet excitabilitatea electrică a scoarței motorii la maimuțe, atunci cînd se utilizau doze anestezice. Acest lucru nu se producea în anestezia cu alte substanțe barbiturice, cu cloralhidrat, sau cu tribrometanol. Merritt și Putnam (1938) au notat faptul că luminalul în doze sedative era mult mai activ decît alte substanțe barbiturice sau bromul în ceea ce privește împiedicarea convulsiilor mari de electroșoc la pisici. Proprietățile anticonvulsivante ale luminalului au fost comparate cu acelea ale multor alte substanțe antiepileptice utilizate în clinică cu ajutorul unei serii de probe efectuate la animalele de laborator și la bolnavii din clinici psihiatrice, la care se produceau convulsii prin electroșoc (vezi Bárány și Stein-Jensen, 1946; Toman și alții, 1946, 1947; Swinyard și alții, 1952; Brown și alții, 1953 etc.). Rezultatele acestor cercetări arată că luminalul este unul dintre cei mai puternici anticonvulsivanți la îndemînă, că are un spectru larg de activitate în ceea ce privește împiedicarea acceselor convulsive produse experimental prin electroșoc și prin șoc chimic și că are un indice terapeutic și o durată de acțiune satisfăcătoare. El se aseamănă cu difenilhidantoina în privința capacității sale de a modifica tipul de accese convulsivante majore (tonico-clonice) de electroșoc, însă diferă prin faptul că aceasta din urmă nu poate crește pragul convulsivant prin electroșoc și nici acela al convulsiilor obținute cu pentilentetrazol, cu excepția unor condiții speciale. Luminalul se deosebește de oxazolidină-2,4-dion prin incapacitatea sa de a suprima sau de a împiedica în mod selectiv disritmiile de cîte 3 „vîrfundă" pe secundă („petit mal"). Atît luminalul, cît și difenilhidantoina, împiedică în mod activ salvele cu repetiție la nivelul nervului periferic stimulat supramaximal (vezi referatele generale ale lui Toman și Goodman, 1948 și Goodman și alții, 1949). Acțiunea antiepileptică și specificitatea de acțiune a luminalului sînt discutate în continuare, în legătură cu tratamentul medicamentos al epilepsiei (capitolul 11).

Măduva spinării și nervii periferici. S-a știut de multă vreme că substanțele barbiturice cresc în multe moduri pragul de stimulare senzitivă a *măduvei spinării* și că stricnina acționează în mod invers față de această deprimare. A putut fi pusă în evidență asemănarea dintre efectele anesteziei cu substanțe barbiturice și secționarea joasă a măduvei spinării în ceea ce privește scăderea pronunțată a postdescărcării și a scurtării „circuitării lungi" a impulsurilor senzitive de-a lungul lanțurilor intercalare din măduva spinării. Substanțele barbiturice împiedică de asemenea producerea unor reacții susținute și cumulative la stimularea reflexă rapidă (Beecher și alții, 1939). Wikler și colaboratorii au arătat la animale spinale în experiență cronică faptul că pentobarbitalul, asemenea eterului, însă spre deosebire de morfină, metadonă și mefenesină, deprimă transmiterea sinaptică pe arcurile reflexe bineuronale (reflexe la întindere) și în cele plurineuronale (nociceptive) (a se vedea referatul general al lui Wikler, 1950). Natura blocajului sinaptic a fost analizată amănunțit de Eccles (1946) și de Brooks și Eccles (1947), care au cercetat procesul transmiterii sinaptice în arcurile bineuronale ale măduvei spinării. O salvă de impulsuri senzoriale produce un „potențial sinaptic" (depolarizare parțială) în neuronii motori

Scanned with OKEN Scanner

ai măduvei spinării. Atunci cînd potențialul sinaptic atinge o valoare critică, depolarizarea ajunge să fie completă și impulsurile propagate sînt descărcate de-a lungul fibrelor motorii în sens descendent. Pentobarbitalul deprimă activitatea tuturor componentelor căii monosinaptice, însă blochează transmisia în primul rînd prin creșterea gradului depolarizării locale, necesar pentru inițierea descărcării impulsurilor propagate. Acești cercetători au adus dovada faptului că o creștere locală a pragului neuronal motor este rezultatul unei rezistențe electrice crescute (permeabilitate scăzută, stabilitate crescută) a membranei celulare. S-a dovedit de asemenea faptul că injectarea intrarahidiană a substanțelor barbiturice la om provoacă anestezia măduvei spinării; paralizia motorie este însă incompletă, iar efectele secundare sînt neplăcute. Substanțele barbiturice nu sînt potrivite din această cauză pentru scopul de mai sus.

Atît pentobarbitalul, cît și eterul, cresc pragul de excitabilitate electrică a *nervului periferic*, prelungesc perioadele refractare absolute și relative și reduc amplitudinea vîrfului potențialului de acțiune. Cele 2 substanțe diferă prin aceea că eterul provoacă o creștere considerabilă a acomodării fibrelor periferice în timp ce pentobarbitalul este mai activ în prelungirea refacerii neuronilor și a corpurilor celulare (Heinbecker și Bartley, 1940). Toman a constatat că fenobarbitalul, mefobarbitalul și pentobarbitalul blochează conducerea în nervii periferici; numai fenobarbitalul oferă însă o protecție împotriva hiperexcitabilității provocată pe cale electrică, proprietate care poate avea o legătură cu acțiunea anticonvulsivantă a acestei substanțe (vezi referatul general al lui Toman, 1952). Acțiunile substanțelor barbiturice asupra măduvei spinării și nervilor periferici sînt în concordanță cu acelea asupra centrilor superiori, însă dozele mai mici au acțiune centrală.

Efectele electroencefalografice. S-a acumulat o literatură uriașă asupra efectelor diferitelor sedative asupra traseului electroencefalogramei animalelor și omului. Din cauză că substanțele barbiturice sînt utilizate pe scară atît de largă ca sedative, această clasă de substanțe a fost cercetată mai amănunțit decît celelalte. S-au cercetat cu ajutorul unor înregistrări de suprafață, nu numai efectele barbituricelor asupra electroencefalogramelor în repaus, în somn și sub acțiunea activatoare a medicamentelor excitante, dar mai recent s-a studiat influența acestor substanțe asupra electrogramei de profunzime la indivizi cu electrozi implantați (derivații de profunzime) (Bickford și alții, 1953).

Diferitele rezultate obținute variază cu numeroși factori (doza, specia, nivelul funcțional de activitate etc.), însă, în general, înregistrarea electroencefalografică obținută sub doze hipnotice de barbiturice la animale și la om este asemănătoare cu aceea obținută în somnul natural. Activitatea rapidă apare o dată cu depresiunea precoce a scoarței, însă modificarea principală este o deplasare a frecvenței către banda lentă, concomitent cu pierderea cunoștinței.

S-au obținut informații mai precise prin cercetarea descărcărilor electrice subcorticale și a celor corticale, după stimularea senzorială. Bremer (1936, 1937), spre exemplu, ajunge la concluzia că o acțiune importantă a substanțelor barbiturice este aceea de a împiedica activarea neuronilor corticali de către descărcările aferente. Adrian (1941) a constatat că această acțiune era vizibilă chiar după doze care nu suprimau activitatea spontană a scoarței însăși. Marshall (1941) a pus în evidență un tip interesant de depresiune, comună, atît scoarței cerebrale, cît și talamusului, la pisici tratate cu pentobarbital; îndeosebi la nivelul talamusului era considerabil prelungit ciclul de refacere a neuronilor, astfel încît impulsurile senzoriale ajungeau la nivel cortical în grupuri, chiar atunci cînd ele soseau în mod continuu la nivelul talamusului. Această grupare a descărcărilor ca rezultat al refacerilor întîrziate a fost de asemenea menționată și de alți cercetători, care au studiat activitatea electrică a scoarței, și a fost observată în porțiunea de ieșire din scoarță a tractului motor piramidal (Adrian și Moruzzi, 1939). Această prelungire a timpului de refacere nu se observă în cazul eterului.

Din suma totală a rezultatelor obținute de numeroși cercetători reiese concluzia că mecanismele esențiale de acțiune ale substanțelor barbiturice sînt creșterea timpului de refacere și creșterea pragului neuronilor cerebrali în general. Așa cum au subliniat Toman și Davis (1949), efectele electroencefalografice nu reprezintă un tip suplimentar de acțiune medicamentoasă, ci reprezintă expresia organizării funcționale a creierului însuși, care poate interveni în cadrul a mai multor stări semistabile de autoreglare; starea este determinată în parte de parametri dominanți de timp și voltaj ai excitabilității, în parte de afluxul impulsurilor aferente și în parte de unele particularități încă necunoscute, care caracterizează o mașină proiectată pentru a învăța și a visa.

Substanțele barbiturice oferă mijloace valoroase de cercetare în neurofiziologie și sînt utile în cercetările de diagnostic din electroencefalografia clinică (pag. 129). Într-o cercetare întreprinsă pentru a determina dacă barbituricele modifică în mod semnificativ electroencefalograma normală, în așa fel încît să necesite o reconsiderare a graficelor la persoanele care iau sedative, s-a arătat că 35% dintre persoane prezintă o modificare; de obicei, activitatea rapidă este intensificată, însă poate predomina activitatea lentă după individ, mai curînd decît în raport cu medicamentul. Procentul cel mai mare de înregistrare anormală se produce la aceia care primesc substanțele barbiturice cu 12 ore înainte de înregistrarea electroencefalografică. Dintre barbituricele cercetate, amobarbitalul este cel mai înclinat să producă modificări electroencefalografice. Hidratul de cloral și paraldehida modifică mai puțin decît barbituricele electroencefalograma (Lennox, 1946).

Amănuntele acestui domeniu complex și important depășesc scopul prezentării de față. Pentru o analiză critică și largă a problemei efectelor medicamentelor asupra activității electrice a creierului se recomandă referatul general al lui Toman și Davis (1949).

Efectele neuroenzimatice. S-a căutat în repetate rînduri o explicație a efectelor substanțelor barbiturice (și a celorlalte inhibitoare centrale) asupra sistemului nervos central, prin acțiunile lor enzimatice și metabolice. Marea varietate a acțiunii observată *in vitro* face interpretarea aceasta dificilă; mai mult, unele dintre efectele substanțelor barbiturice asupra activității enzimatice sînt produse și de substanțele convulsivante, cît și de substanțele chimice lipsite de acțiuni inhibitoare selective asupra sistemului nervos central. Respirația *in vitro* a țesutului nervos oferă date de informație asupra metabolismului de repaus mai curînd decît asupra celuia de acțiune, deși mijloacele de cercetare asupra metabolismului activ nu au fost încă puse la punct. O cercetare a acțiunilor substanțelor barbiturice asupra metabolismului sistemului nervos central *in situ* permite numai observații asupra rezultatelor finale ale respirației și mai puține asupra mecanismelor intermediare fine implicate. Este greu să se precizeze dacă efectele multiple obținute de diferiți cercetători reprezintă cauza inhibiției nervoase centrale sau dacă sînt numai secundare acesteia. Este limpede că mai sînt necesare multe cercetări înainte de a se clarifica raportul efectelor metabolice ale barbituricelor cu acțiunile lor inhibitoare centrale. Cercetătorului care se interesează de aceasta i se recomandă literatura originală și numeroase referate generale în acest domeniu (vezi referatul general al lui Quastel, 1939; Bernheim, 1946; Gerard, 1947; Butler, 1950; Himwich, 1951; Bain, 1952 și alții).

Scanned with OKEN Scanner

Respirația. Substanțele barbiturice sînt inhibitoare ale respirației datorită efectelor lor directe asupra centrului respirator bulbar. Inhibarea respirației este proporțională cu doza de barbituric. O doză mare hipnotică, spre exemplu de 0,2 g pentobarbital, scade volumul respirator pe minut cu aproximativ 10%, în comparație cu scăderea de 20% obținută cu 15 mg morfină; în parte, scăderea se datorește sedației și activității musculare reduse. Doze mai mari provoacă o depresiune respiratorie mai pronunțată; aceasta reprezintă pericolul major în intoxicația cu substanțe barbiturice. Într-adevăr, moartea prin otrăvire cu barbiturice se datorește de regulă insuficienței respiratorii. Una dintre contraindicațiile principale ale utilizării substanțelor barbiturice cu acțiune de durată foarte scurtă pentru anestezia chirurgicală este inhibarea respirației. Profunzimea respirației este redusă în mod caracteristic, ceea ce explică reducerea ventilației pulmonare. Acțiunea asupra ritmului este foarte variabilă; el poate fi crescut sau scăzut, în bună parte depinzînd de procentul de bioxid de carbon din sînge. Afară de cazul cînd depresiunea barbiturică este pronunțată, inhalarea de bioxid de carbon în concentrație de 5% mai poate crește ritmul respirației. Se afirmă că scopolamina neutralizează efectele produse de barbiturice la nivelul respirației la om, așa cum face în cazul depresiunii provocate de morfină, însă faptul necesită o verificare; medicamentele analeptice, cum sînt picrotoxina, pentilentetrazolul și amfetamina sînt mult mai sigure și utile în neutralizarea depresiunii respiratorii și centrale din anumite cazuri de intoxicație gravă cu substanțe barbiturice. Pe lîngă depresiunea directă a centrului respirator, barbituricele pot tulbura respirația, provocînd edem pulmonar sau o pneumonie hipostatică, prima complicație apărînd practic în intoxicația acută prin substanțe cu acțiune scurtă, iar a doua producîndu-se tardiv, în cursul intoxicației prin barbiturice cu acțiune lungă. Tiobarbitalul administrat intravenos provoacă adesea sughiț, laringospasm și tuse; afară de cazurile cînd se administrează atropina sau scopolamina și toată medicația preanestezică, respirația poate fi serios tulburată. Barbituricele sînt lipsite de acțiunea sedativă selectivă antitusică, pe care o posedă morfina și metadona, asupra mecanismului respirator central.

Acțiunea barbituricelor asupra respirației și integrării mecanismelor de control respirator a fost clarificată de mai multe grupuri de cercetători. Substanțele barbiturice diminuează sensibilitatea centrului respirator față de stimulul său normal, bioxidul de carbon, iar în doză mare, o poate suprima. Un exces pronunțat de bioxid de carbon, așa cum se acumulează în sînge în timpul depresiunii respiratorii grave, combinate cu efectele inhibitoare ale anoxiei asupra centrului respirator, poate reduce serios volumul respirator pe minut; în mod asemănător, concentrațiile ridicate de bioxid de carbon în aerul inspirat pot intensifica efectele inhibitoare asupra respirației ale unei doze date de barbiturice și pot provoca insuficiență respiratorie.

Sensibilitatea centrului respirator față de bioxidul de carbon poate fi suprimată complet printr-un nivel de anestezie cu substanțe barbiturice, care nu influențează mult intensitatea răspunsului reflex față de impulsurile hipoxice (chemoceptoare) sau impulsurile fizice ale ventilației (proprioceptive vago-pulmonare). De aceea, în timp ce respirația este reglată sub anestezia superficială cu substanțe barbiturice de către tensiunea bioxidului de carbon din sînge, respirația sub anestezia profundă cu barbiturice este în mare măsură sub controlul stimulului respirator al hipoxiei, prin mecanismul chemoceptor carotidian și aortic. Tensiunile joase ale oxigenului din sînge pot masca astfel temporar o inhibiție barbiturică bulbară serioasă; tensiunile foarte joase ale oxigenului exercită în cele din urmă asupra bulbului un efect inhibitor, care se combină cu inhibiția barbiturică, provocînd moartea. Atunci cînd stimularea anoxică a respirației sub anestezie profundă cu barbiturice este suprimată prin administrarea oxigenului, respirația se oprește și se poate produce moartea afară de cazurile cînd se iau măsuri corecte. O asociere a tensiunii joase a oxigenului cu tensiunea ridicată a bioxidului de carbon în aerul inspirat este îndeosebi riscantă sub anestezia cu substanțe barbiturice, din motivele menționate mai sus, și poate explica „decesele fără preaviz", comunicate în clinică. S-a mai atras atenția asupra inhibării respirației și asupra insuficienței rezultînd în urma unei creșteri reduse a presiunii în căile respiratorii ale cîinelui care inspiră oxigen sută la sută, în timp ce se găsește sub anestezie cu barbiturice. Inhibarea se datorește unui reflex proprioceptiv, transmis prin nervii vagi. Importanța clinică a acestei constatări este greu de stabilit, îndeosebi la bolnavii cu astm; fapte de observație sugerează însă că substanțele barbiturice nu trebuie utilizate la bolnavii care necesită o anestezie sub presiune pozitivă. În măsura în care efectele substanțelor barbiturice asupra respirației sînt strîns dependente de tensiunea gazelor din sînge, anestezia cu barbiturice este contraindicată în stările în care tensiunea oxigenului din sînge poate fi joasă sau tensiunea bioxidului de carbon ridicată, așa cum se întîmplă la bolnavii cu astm, sau la cei emfizematoși. S-a constatat într-o cercetare experimentală asupra efectelor substanțelor barbiturice, cît și ale morfinei, eterului și ciclopropanului, privind echilibrul dintre mecanismul central și cel chemoceptor, care reglementează respirația, că toate substanțele enumerate inhibau răspunsurile respiratorii la inhalarea de bioxid de carbon, însă nu reduceau reflexele chemoceptoare, cu excepția eterului și a ciclopropanului (vezi Moyer, 1941; Beecher și Moyer, 1941; Moyer și Beecher, 1942; Dripps și Dumke, 1943; Swank și Foley, 1948; Patrick și Faulconer, 1952).

Sistemul cardio-vascular. Dozele hipnotice obișnuite de substanțe barbiturice nu au nici un fel de acțiuni importante asupra sistemului cardio-vascular. Presiunea sîngelui și ritmul pulsului pot scădea întrucîtva, ca rezultat al acțiunii sedative sau al somnului produs de medicamente.

O scădere pronunțată a presiunii arteriale, însă de obicei tranzitoare, poate apărea după o injecție intravenoasă rapidă a unei doze relativ moderate de substanță barbiturică. Dozele mari deprimă centrii vasomotori superiori și urmează o vasodilatație periferică cu hipotensiune. Substanțele barbiturice

Scanned with OKEN Scanner

mai pot produce dilatația vaselor mici sanguine printr-o acțiune directă asupra musculaturii, iar concentrațiile excesive pot dilata și leza paturile capilare, astfel încît pot produce starea de șoc. Substanțele barbiturice, chiar atunci cînd sînt utilizate pe cale intravenoasă pentru anestezie, nu par să fie direct toxice pentru miocard sau să modifice în mod semnificativ ritmul ori conductibilitatea inimii. Deși dozele foarte mari pot produce neregularități cardiace la animalele de laborator și chiar o insuficiență cardiacă pe preparate inimă-plămîn, numeroase fapte clinice arată că dozele corecte din aceste substanțe nu provoacă nici o tulburare însemnată a ritmului sau volumului cardiac la om.

Tiobarbituricele utilizate ca anestezice intravenoase nu sensibilizează țesutul automat al inimii față de adrenalină; anestezia cu tiopental la om scade întrucîtva presiunea medie a sîngelui arterial și presiunea pulsului, scade presiunea venoasă intratoracică și reduce reacția vasomotorie față de hipotensiune; respirația artificială cu presiune pozitivă trebuie deci evitată la bolnavii sub anestezie cu substanțe barbiturice, afară de cazul cînd este absolut indispensabil pentru menținerea unei ventilații pulmonare corecte (vezi Price și alții, 1952). La persoanele cu sistem cardio-vascular normal, anestezia cu tiopental nu reduce debitul de sînge cerebral, în ciuda scăderii presiunii arteriale medii, însă reduce mult utilizarea oxigenului în creier; aceasta susține concepția după care utilizarea oxigenului de către creier este împiedicată la nivelul celulelor (vezi Wechsler și alții, 1951).

Efectele cardio-vasculare nocive observate în anestezia acută cu substanțe barbiturice sînt în bună parte secundare hipoxiei, datorită inhibării respirației. Oprirea respirației, mai curînd decît oprirea inimii, reprezintă aproape totdeauna cauza deceselor prin doze mortale de substanțe barbiturice administrate intravenos la om.

S-au menționat în alt loc acțiunile circulatorii periferice ale anestezicelor generale în condiții de șoc și hemoragie (cap. 5) și s-a scos în evidență superioritatea ciclopropanului asupra eterului. Atît cercetările clinice, cît și cele de hemodinamică la animalele supuse unei hemoragii progresive (rezistență la pierderea de sînge, debit sanguin, vasomotricitate, reactivitate la adrenalină și răspuns la înlocuirea lichidului), arată că tiopentalul este intermediar între ciclopropan și eter, însă acțiunile sale asupra circulației capilare sînt mai variabile decît acelea ale anestezicelor prin inhalație menționate. Aceasta limitează siguranța administrării tiopentalului la bolnavii cu șoc sau hemoragii. O concluzie asemănătoare s-a tras cu privire la anestezia cu hexobarbital, pe baza experiențelor făcute la cîinii în stare de șoc; nici eterul, nici substanțele barbiturice nu oferă o margine largă de siguranță, așa cum oferă ciclopropanul în privința tensiunii arteriale și a debitului de sînge prin paturile vasculare principale. Din aceste observații nu rezultă că anestezia intravenoasă cu substanțe barbiturice nu poate fi utilizată la persoanele cu leziuni grave, ci mai curînd că ele nu reprezintă substanțele de elecție. Experiența vastă din chirurgia de război a arătat că tiopentalul poate avea valoare considerabilă dacă este administrat corect de anesteziști experimentați.

Tractul gastro-intestinal. Substanțele barbiturice tind în mod uniform să scadă tonusul musculaturii gastro-intestinale și amplitudinea contracțiilor ritmice măsurate *in vitro* la animalele de experiență și la om. Sediul acțiunii este probabil periferic, fie la nivelul mușchilor netezi, fie la nivelul inervației intrinsece. Substanțele tiobarbiturice produc rezultate mai variabile și pot chiar intensifica tonicitatea intestinală. Deși golirea stomacului este întrucîtva întîrziată la animale, o doză hipnotică din majoritatea barbituricelor nu modifică în mod semnificativ timpul de golire la om. Secreția gastrică este întrucîtva inhibată de barbiturice. Suprimarea diverselor simptome gastro-intestinale de către dozele sedative se poate atribui în mare măsură acțiunii inhibitoare centrale.

Acțiunile renale. Substanțele barbiturice nu au nici o acțiune nocivă directă asupra rinichiului normal. Totuși, dozele anestezice produc modificări trecătoare și reversibile ale funcției renale la om. Spre exemplu, în timpul anesteziei cu tiopental, ritmul de filtrare glomerulară și fluxul renal de plasmă sînt scăzute, ca rezultat combinat al hipotensiunii generale și al vasoconstricției intrarenale, iar reabsorbția tubulară de apă este intensificată printr-o acțiune a barbituricului asupra sistemului hipotalomo-retrohipofizar în sensul stimulării secreției de hormon antidiuretic. Acești factori duc la o scădere a volumului de urină. Astfel, substanțele barbiturice seamănă cu eterul și cu ciclopropanul (vezi Habif și alții, 1951). Cea mai definitivă dintre numeroasele cercetări asupra mecanismului antidiurezei provocate de substanțele barbiturice este cercetarea lui Bodo și Prescott (1945), care au arătat la cîini faptul că diureza apoasă, dar nu și cea salină, este inhibată de barbiturice și că extirparea întregii neurohipofize împiedică acțiunea antidiuretică, constatări care sugerează cu putere faptul că barbituricele își exercită acțiunea lor printr-o eliberare a hormonului antidiuretic din hipofiza posterioară. În intoxicația acută cu barbiturice se poate produce oligurie sau anurie, în mare măsură drept rezultat al hipotensiunii pronunțate; în acest mod este blocată o cale importantă pentru excreția anumitor barbiturice.

Acțiunile vegetative periferice ale substanțelor barbiturice. Substanțele barbiturice exercită o serie de acțiuni asupra organelor inervate de sistemul nervos vegetativ. Acestea diferă cu fiecare medicament în parte și cu specia cercetată. În prezent nu se poate afirma cu siguranță ce rol joacă acțiunea asupra structurilor vegetative (dacă joacă vreunul), în cursul utilizării clinice a barbituricelor. Pot fi prezentate numai cîteva din faptele experimentale acumulate. O serie de substanțe barbiturice administrate în doze anestezice la animale deprimă efectele cardiace ale excitației electrice a nervului vag, în unele cazuri pînă la limita unei blocări complete a efectelor vagale. Această acțiune parasimpaticolitică nu se produce după administrarea substanțelor tiobarbiturice, cînd reactivitatea inimii față de stimularea vagală poate fi chiar intensificată. Deși se sugerează că substanțele barbiturice au o acțiune de blocaj asupra ganglionilor cardiaci ai vagului, ele pot deprima și în mod direct fibrele postganglionare (vezi Gruber și alții, 1938). Transmiterea sinaptică prin ganglionii vegetativi din afara inimii este de asemenea inhibată de barbiturice; spre exemplu, Larrabee și Holaday (1952) au arătat că transmisia prin ganglionul cervical superior (la pisici, *in situ*), ca răspuns la stimularea preganglionară supramaximală, este inhibată de anestezia cu tiopental, însă într-o măsură mai mică, decît prin anestezia cu eter sau cu cloroform. Mecanismele receptoare colinerg-

Scanned with OKEN Scanner

gice pot fi de asemenea inhibate. Spre exemplu, amobarbitalul împiedică răspunsul glandei submaxilare la stimularea coardei timpanului; acțiunea pare să fie directă asupra celulelor secretoare, iar reacția la acetilcolină cît și la impulsurile nervoase este blocată.

Anestezia cu barbiturice mai împiedică și evidențierea eliberării mediatorilor chimici în timpul stimulării nervului. Spre exemplu, amobarbitalul și acidul dialilbarbituric pot împiedica evidențierea eliberării mediatorului adrenergic în torentul sanguin. De asemenea, amobarbitalul inhibează eliberarea acetilcolinei în tractul gastro-intestinal după stimularea vagului. Substanțele barbiturice au o acțiune pronunțată inhibitoare sau chiar paralizantă asupra mecanismelor presoreceptoare, care reglează tonusul vasomotor, inclusiv asupra mecanismelor sinusului carotidian. În sfîrșit, în timpul anesteziei cu substanțe barbiturice avînd acțiune de durată scurtă, administrate intravenos, se produc fenomene respiratorii, cum ar fi tusea, strănutul, sughițul și contracția spastică obstructivă a coardelor vocale; se presupune că se datoresc reflexelor respiratorii hiperactive, provocate de efectul stimulator central asupra vagului. Atropina sau scopolamina se administrează în mod obișnuit înainte de orice anestezie cu substanțe barbiturice, spre a împiedica aceste efecte nocive.

Nivelul metabolismului și temperatura corpului. Dozele hipnotice de substanțe barbiturice tind să reducă *intensitatea metabolismului* la om, însă reducerea este mică și diferă cu fiecare medicament utilizat.

Se afirmă că dozele anestezice de substanțe barbiturice micșorează consumul de oxigen cu o proporție pînă la 20%. Consumul cerebral de oxigen este net redus de anestezia intravenoasă cu tiopental, independent de orice modificare a debitului de sînge cerebral. Utilitatea barbituricelor la bolnavii cu hipertiroidism nu se bazează pe vreun efect specific asupra creșterii intensității metabolismului, ci mai curînd pe acțiunea sedativă. *Temperatura corpului* este ușor redusă de barbiturice datorită activității reduse și depresiunii mecanismelor reglatoare centrale ale temperaturii. Efectul este proporțional cu doza, însă chiar anestezia intravenoasă cu barbiturice provoacă rareori o scădere a temperaturii mai mare decît 1° F(0°,59 C).

Substanțele tiobarbiturice manifestă o acțiune gușogenă antitiroidiană analogă cu aceea a derivaților tioureei (capitolul 65); tiohidantoinații au o acțiune asemănătoare. Tiobarbitalul pare să fie de 12 ori mai puternic decît tiouracilul, raportat la aceeași greutate; deși s-a adus dovada unui efect terapeutic mulțumitor în boala Graves-Basedow, se produc procentaje ridicate de reacții toxice, iar medicamentul nu este utilizabil în clinică.

Ficatul. Din cauza rolului important al ficatului în degradarea metabolică a numeroase substanțe barbiturice (pag. 124) este important să se știe dacă utilizarea clinică a acestei grupe de medicamente provoacă tulburări hepatice. Dozele hipnotice nu alterează funcția normală a ficatului. Într-adevăr, chiar cantitățile foarte mari ingerate zilnic pe perioade lungi de timp de către persoanele suferind de toxicomanie cronică cu barbiturice, nu provoacă leziuni hepatice. La bolnavii hipersensibili față de medicamente se produc totuși leziuni hepatice grave cu dozele obișnuite, asociate de obicei cu dermatită și cu interesarea celorlalte organe parenchimatoase. Alterările tranzitorii și reversibile ale funcției hepatice, care se pot produce la persoanele ce primesc anestezie intravenoasă cu barbiturice în scop chirurgical, nu sînt legate de vreun efect hepatotoxic specific al medicamentului; se observă modificări asemănătoare ale funcției hepatice după toate anestezicele generale și ele reprezintă probabil o porțiune din răspunsul total al organismului față de stress, mai curînd decît un efect toxic direct al substanțelor anestezice (cap. 5). Spre a cita numai un exemplu din lucrările experimentale considerabile efectuate pe animale în acest domeniu, dozele anestezice frecvent repetate cu tiopental la cîini tulbură numai în grad moderat funcția hepatică și chiar ficatul lezat cu cloroform nu este influențat în mod defavorabil de barbituric, cu condiția să fie evitată hipoxia (vezi Walton și alții, 1950, 1951). Influența afecțiunilor hepatice asupra duratei acțiunii hipnotice este prezentată în legătură cu evoluția metabolică a substanțelor barbiturice.

Efecte diverse. *Uterul* este mai rezistent decît restul *musculaturii netede* față de efectele inhibitoare ale barbituricelor, iar dozele hipnotice nu reduc semnificativ activitatea uterină în timpul nașterii. Dozele anestezice complete scad, pe de altă parte, forța și frecvența contracțiilor uterine. Efectul inhibant al medicamentului asupra centrului respirator al copilului este mai important în legătură cu utilizarea clinică a substanțelor barbiturice în timpul nașterii, socotind că placenta nu prezintă nici o barieră pentru trecerea substanței către făt.

Reflexele la distensie ale *vezicii urinare* pot fi inhibate de barbiturice. Concentrații foarte mari de substanțe barbiturice exercită o acțiune curariformă asupra joncțiunilor neuro-musculare ale *mușchilor striați*; acest efect este mult mai puțin pronunțat decît în cazul eterului, iar dozele anestezice de tiopental și de anestezice barbiturice înrudite administrate intravenos nu intensifică efectele curarei sau ale decametoniului.

Presiunea lichidului cefalorahidian nu este influențată de dozele hipnotice ale substanțelor barbiturice, însă poate fi scăzută de cantitățile mai mari; bolnavul anesteziat cu barbiturice, acționînd pe o durată foarte scurtă, prezintă în mod uniform o scădere de presiune adesea pînă la un nivel apropiat de jumătate din valoarea martor.

Răspunsul *glicemiei* la tratamentul cu barbiturice variază considerabil în raport cu medicamentul ales, cu doza și calea de administrare, cu specia studiată și cu regimul alimentar anterior. La om, dozele soporifice nu modifică semnificativ sau concret nivelul glicemiei și astfel barbituricele nu sînt contraindicate la bolnavii cu diabet zaharat. Anestezia cu tiopental nu modifică nivelul glicemiei la om și inhibează hiperglicemia provocată de eter. S-a comunicat că *nivelul protrombinei* este scăzut temporar de anestezia cu barbiturice la om; celelalte anestezice generale au o acțiune asemănătoare.

Splina la animale și la om se dilată sub anestezia cu barbiturice, în timp ce sub anestezia cu eter se contractă. Drept rezultat se produc anumite modificări în sînge. Elementele figurate se acumulează în splină, iar conținutul de hemoglobină, numărul hematiilor și valoarea hematocritului scad. Aceste modificări sînt suprimate în cea mai mare măsură de splenectomie. Splina încărcată de sînge răspunde la adrenalină și la hemoragie, redînd prin aceasta sîngele în circulație. *Volumul plasmatic* poate crește, iar volumul lichidului interstițial scade în mod corespunzător. *Debitul limfei* scade considerabil prin anestezia cu substanțe barbiturice, iar concentrația proteinelor din limfă crește. Aceasta reprezintă inversul acțiunii eterului. Substanțele barbiturice tind astfel să producă o deplasare de lichid din spațiile țesuturilor către torentul sanguin, acțiune care poate explica apariția întîrziată a anumitor tipuri de șocuri experimentale, sub anestezia cu barbiturice, în comparație cu aceea prin eter.

Obișnuința, toxicomania și toleranța. *Obișnuința* față de barbiturice în sensul *dependenței psihice* nu este rară, iar anumiți indivizi pot simți o nevoie

Scanned with OKEN Scanner

excesivă și tulburări psihice atunci cînd se întrerupe medicamentul, după o perioadă de administrare cronică. Fenomenul este mai caracteristic pentru grupul de medicamente hipnotice-sedative.

Toxicomania se poate produce față de barbiturice în sensul în care termenul de „toxicomanie" a fost definit de „Comitetul pentru toxicomanie cu medicamente al Consiliului național pentru cercetări" și anume: o stare de intoxicație periodică sau cronică, în detrimentul individului și al societății, produsă de administrarea repetată a unui medicament. Caracteristicile sale sînt impulsiunea de a continua ingerarea medicamentului și de a crește doza, cît și instalarea unei dependențe psihice și uneori fizice, de efectele medicamentului, astfel încît obținerea mijloacelor pentru continuarea administrării medicamentului devine un motiv important în existența toxicomanului (Isbell și Fraser, 1950).

Toxicomania (narcomania) pentru barbiturice este mai serioasă decît aceea pentru morfină. Problema este discutată cu oarecare amănunțime la pag. 135.

În ceea ce privește *creșterea toleranței*, o serie de cercetători au constatat faptul că administrarea continuă a unei substanțe barbiturice la *animalele de experiență* duce la un grad moderat de scădere a sensibilității față de acțiunea inhibitoare centrală, fără o scădere corespunzătoare a sensibilității față de efectul letal; toleranța încrucișată dintre diferitele substanțe barbiturice a fost pusă de asemenea în evidență. Totuși, rezultatele diferă cu specia cercetată și cu fiecare barbituric utilizat în parte. Creșterea toleranței nu se poate produce față de anumite barbiturice, iar față de altele se instalează numai o toleranță parțială. Nu se cunosc motivele acestor diferențe. În anumite cazuri s-a pus în evidență o distrugere crescută sau o excreție intensificată. Există de asemenea dovezi în sensul că toleranța crescută față de anumite barbiturice este de natură celulară (Hubbard și Goldbaum, 1949 și Brodie, 1952). De regulă, administrarea prelungită a substanțelor barbiturice *la om* scade efectele hipnotice numai foarte puțin. În mod asemănător, doza toxică nu este apreciabil crescută după tratamentul cronic (vezi Tatum, 1939 și Isbell și Fraser, 1950).

Căi de administrare. *Calea bucală.* Calea bucală de administrare a substanțelor barbiturice este preferată și trebuie utilizată ori de cîte ori este posibil. Substanțele barbiturice sînt absorbite rapid din tractul intestinal, sărurile sodice fiind absorbite mai ușor decît acizii liberi Alte căi de administrare sînt rezervate exclusiv cazurilor în care indicația specială necesită utilizarea lor. Administrarea parenterală poate fi utilizată atunci cînd bolnavul este muribund, nu poate colabora activ sau vomită, ori atunci cînd se urmărește instalarea rapidă a acțiunii inhibitoare.

Calea rectală. Administrarea rectală a substanțelor barbiturice este indicată uneori, cum se întîmplă la nou-născuți sau la bolnavii care varsă. Medicamentul poate fi administrat în suspensie sau sub formă de supozitor. Sarea sodică solubilă poate fi încorporată într-o clismă cu retenție. Substanțele tiobarbiturice pot fi administrate pe cale rectală pentru anestezia de bază, îndeosebi la copii. Această cale nu este în general cea preferată.

Calea subcutanată și cea intramusculară. Atunci cînd este necesară o instalare rapidă a acțiunii, cum se întîmplă la bolnavii cu convulsii, sărurile de sodiu pot fi injectate subcutanat. În acest scop se utilizează de obicei o soluție sterilă de concentrație 10%. Soluția nu este iritantă atunci cînd se injectează intramuscular. Tiobarbituricele nu pot fi administrate subcutanat.

Calea intravenoasă. Această cale este pe departe cea mai periculoasă și este rezervată, fie pentru cazurile de urgență, fie pentru producerea unei anestezii chirurgicale de către anestezişti experți. În tratamentele de urgență ale stărilor convulsive (cum ar fi sindromul epileptic subintrant, intoxicația cu medicamente convulsivante etc.), se utilizează o soluție apoasă de 5% dintr-o sare sodică a unei substanțe barbiturice. Injecția se execută lent, cantitatea totală administrată depinzînd de răspunsul bolnavului. Unele dintre substanțele cu acțiune de durată lungă, în special barbitalul, luminalul și acidul dialilbarbituric, se caracterizează printr-o întîrziere a instalării acțiunii lor anestezice complete, întîrziere al cărei mecanism nu a fost clarificat în mod mulțumitor. Evident, astfel de substanțe nu trebuie alese dacă este necesară instalarea imediată a efectelor inhibitoare complete; mai mult, există pericolul supradozării în utilizarea substanțelor barbiturice care își manifestă acțiunea lor inhibitoare completă numai după o perioadă latentă considerabilă.

Utilizarea necorectă a barbituricelor pe cale intravenoasă a dus la o serie de accidente și de decese evitabile. Controlul de fiecare moment al profunzimii anesteziei este mult mai puțin precis decît atunci cînd se utilizează anestezice volatile prin inhalare.

Se observă uneori o scădere de alarmă a presiunii arteriale pînă la nivelul de șoc, îndeosebi dacă se efectuează injecția prea rapid. Inhibarea gravă a respirației constituie un pericol permanent al supradozării. Ușurința aparentă a administrării unui anestezic pe cale intravenoasă nu trebuie să tenteze atunci cînd anestezistul nu este destul de serios experimentat în acest domeniu, pentru a utiliza barbituricele în anestezie pe cale intravenoasă.

La pag. 130 se dau amănunte suplimentare asupra acestei căi de administrare.

Absorbție, distribuție, metabolism intermediar și excreție. *Absorbția* substanțelor barbiturice se face

Scanned with OKEN Scanner

ușor din stomac și din intestinul subțire. Barbituricele se absorb repede din rect, din țesutul subcutanat și mușchi.

Distribuția. Repartizarea și metabolismul intermediar al substanțelor barbiturice în organism au constituit obiectul a numeroase cercetări (vezi Masson și Beland, 1945; Maynert, 1952; Brodie, 1952; Brodie și alții, 1952, 1953; Shideman și alții, 1953; referatele generale ale lui Maynert și van Dyke, 1949 și Ravengtós, 1954). După absorbție sau injectare intravenoasă, substanțele se repartizează în toate țesuturile și lichidele organismului. Cantități mici de barbiturice pot apărea în lapte după ingerarea unor doze mari și se pot detecta cantități măsurabile în secrețiile gastro-intestinale. În scaun și în transpirație se pot găsi numai urme. Căile de excreție în afara urinii sînt fără importanță. Substanțele barbiturice trec ușor bariera placentară și se repartizează în toate țesuturile fătului. Barbituricele variază mult în privința proporției în care sînt legate de proteinele plasmatice. În timp ce 75 — 80% din tiopental și aproximativ 50% din pentobarbital se găsesc legate de proteinele plasmei, numai cantități mici de luminal și cantități neglijabile de barbital sînt fixate în acest mod. Legarea de proteinele țesuturilor pare să se desfășoare paralel cu fixarea de proteinele plasmei. Concentrația barbituricelor în diferite țesuturi depinde de doza administrată, de irigația cu sînge a țesutului, de afinitățile fizice și chimice specifice ale țesutului pentru medicamentul respectiv, de tipul barbituricului administrat și de timpul de urmărire. Oasele și mușchii conțin de obicei cantitățile cele mai mici de barbiturice. Creierul, rinichii și ficatul au o concentrație mai mare. Concentrația din diferitele părți ale creierului este destul de uniformă (pag. 117). Echilibrarea dintre plasmă și creier poate fi destul de lentă pentru unele dintre barbiturice și explică probabil instalarea lentă a acțiunii barbitalului chiar după administrarea sa intravenoasă (Butler, 1950). Concentrația tiopentalului în lichidul cefalorahidian variază strîns paralel cu aceea a medicamentului nelegat, din plasmă; concentrația celorlalte barbiturice în lichidul cefalorahidian este de obicei foarte mică. Se știe că *grăsimile organismului* reprezintă un mediu important pentru localizarea anumitor substanțe barbiturice. Spre exemplu, după administrarea intravenoasă a tiopentalului la cîini, concentrația plasmatică a substanței barbiturice scade rapid în primele 3—6 ore, apoi scade într-un ritm mai lent; concentrația barbituricului în grăsimi crește în primele 3—6 ore, moment în care concentrația poate fi de 5—10 ori mai mare decît concentrația plasmatică. Aproximativ 65—75% din totalul substanței reținute în corp la 24 de ore se găsește în depozitul de grăsime. Un tip asemănător de repartizare s-a pus în evidență pentru hexobarbital, kemital și tiamilal, însă nu pentru pentobarbital. La om, analizele în serie ale plasmei și lipidelor pentru barbiturice după administrarea intravenoasă a tiopentalului și a altor barbiturice cu acțiune de durată foarte scurtă arată că aceste substanțe se localizează în mod asemănător în depozitele de grăsime. Astfel, doze mici izolate din anumite substanțe barbiturice au o acțiune foarte trecătoare nu din cauza eliminării sau distrugerii substanței, ci din cauză că medicamentul se localizează rapid în depozitele de grăsimi. După ce aceste depozite au fost saturate cu barbiturice, durata acțiunii substanței reflectă cu precizie ritmul lent al inactivării substanței.

Acest tip de repartizare explică și inhibarea centrală prelungită care urmează dozelor mari izolate sau dozelor mici repetate de tiopental și de barbiturice înrudite.

Metabolismul intermediar. Nu există încă la îndemînă date complete de informație privitoare la metabolismul intermediar al fiecărei substanțe barbiturice în parte, la om. Organismul posedă 2 mijloace de eliminare a substanțelor și anume: distrugerea în țesuturi și excreția prin rinichi. Cîteva barbiturice se excretă în bună parte, altele sînt complet distruse în organism îndeosebi în ficat, iar unele sînt parțial excretate și parțial distruse. Metabolismul intermediar al fiecărei substanțe barbiturice în parte depinde de conformația sa chimică, însă nu se poate prevedea după structura chimică modul exact în care se va comporta organismul față de substanțele respective.

Rolul ficatului. Ficatul reprezintă organul principal pentru detoxificarea barbituricelor. Deși și alte țesuturi decît ficatul, cum sînt rinichii, creierul și mușchii striați pot inactiva numeroase barbiturice *in vitro*, importanța unei astfel de degradări extrahepatice *in vivo* nu a fost stabilită.

Substanțele barbiturice care se distrug în ficat sînt inactivate mai ales prin oxidarea lanțurilor laterale. Produșii de degradare, care au fost identificați drept alcooli secundari corespunzători, cetone și acizi carboxilici ai substanței administrate, pot apărea în urină, atît sub formă de substanțe libere, cît și sub formă de compuși conjugați cu acidul glicuronic. De regulă, ele nu posedă acțiune hipnotică sau anestezică. Hidroliza inelului acidului barbituric este o cale relativ lipsită de importanță pentru inactivare, întrucît se excretă numai urme ale produșilor primari de hidroliză, iar 10% sau mai puțin din azotul substanței inițiale se transformă în uree și amoniac.

Importanța ficatului în determinarea duratei de acțiune și a gradului de inhibiție centrală după o doză dată de barbituric a fost pusă în evidență pe o serie de căi. Cercetări experimentale făcute de diferiți autori pe diferite specii de animale de laborator au dus la

Scanned with OKEN Scanner

rezultatele arătate în tabelul 6. S-a pus în evidență metabolizarea substanțelor barbiturice *in vitro* pe felii de ficat, pe triturate și pe omogenate. Rezultatele acestor cercetări sînt în concordanță generală cu observațiile făcute *in vivo*. Se atrage îndeosebi atenția asupra tiopentalului din cauza afirmației că nu este nici excretat prin rinichi și nici distrus în cantități semnificative de ficat. Experiențele *in vitro* și *in vivo* au stabilit limpede că tiopentalul este inactivat, atît de ficat, cît și de rinichi. (Shideman și alții, 1947, 1953; Shideman, 1952). Totuși, ritmul în care se inactivează tiopentalul și celelalte barbiturice cu acțiune de durată ultrascurtă nu este atît de rapid cum s-a crezut înainte, iar acțiunea scurtă a acestor substanțe după doze mici izolate trebuie atribuită localizării lor în depozitele de grăsimi ale organismului (Brodie, 1952; Brodie și alții, 1952). Faptele disponibile subliniază necesitatea de a cunoaște evoluția barbituricelor în organism înainte de a le putea administra în siguranță. Pentru a cita numai 2 exemple clinice, bolnavii cu funcții hepatice alterate necesită mai puțin tiopental pentru a menține anestezia chirurgicală, decît aceia cu funcții hepatice normale, iar indivizii cu leziuni hepatice rămîn profund anesteziați pentru mai multe ore după o doză de hexobarbital care acționează numai timp de 15 minute la persoanele normale. În mod evident, bolnavii cu afecțiuni hepatice nu trebuie anesteziați cu acele barbiturice ale căror intensitate și durată de acțiune depind de distrugerea în ficat. Anumiți derivați N-alkil ai acidului barbituric, însă nu toți sînt dezalkilați în organism, iar barbituricele corespunzătoare se elimină prin urină (Butler, 1952, 1953). Sediul principal, dacă nu singurul, al acestei dezalkilări, este ficatul. Substanțele tiobarbiturice pot fi transformate parțial în oxianalogele lor corespunzătoare.

Tabelul 6

Clasificarea substanțelor barbiturice pe baza eliminării renale și a degradării în ficat

I. Substanțe eliminate mai ales prin rinichi:		
	Barbital	Luminal*
II. Substanțe degradate în ficat și eliminate prin rinichi:		
	Aprobarbital	Acidul dialilbarbituric
	Butalilonal	Mefobarbital +
	Butetal	Vinbarbital
	Ciclobarbital	
III. Substanțe la care predomină degradarea în ficat:		
	Acidul alilbarbituric	Propalilonal
	Amobarbital	Probarbital
	Hexetal	Secobarbital
	Pentobarbital	
IV. Substanțe depozitate în grăsimile organismului, dar care uneori depind de ficat și de rinichi pentru degradarea lor metabolică și pentru eliminare:		
	Hexobarbital	Tiamilal
	Kemital	Tiopental

* Se elimină nemodificat pînă la 25%.
\+ Demetilat mai întîi la nivelul ficatului, cu formare de luminal.

Eliminarea renală. Numai barbitalul și luminalul depind mai ales de excreția renală în ceea ce privește eliminarea lor din organism. Alte substanțe se elimină prin urină numai în parte, sau de loc. Și aici rezultatele a numeroase cercetări pe diferite animale de laborator sînt în concordanță completă. În tabelul 6 sînt grupate barbituricele utilizate în clinică pe baza gradului în care eliminarea lor depinde de excreția renală, de detoxicare în ficat sau de amîndouă.

Substanțele barbiturice care nu se distrug în organism sînt excretate prin urină. Eliminarea renală se produce mai curînd lent, aceasta explicînd probabil în parte durata mai lungă de acțiune a acelor substanțe care depind total sau parțial de eliminarea renală, cum sînt barbitalul, luminalul, acidul dialilbarbituric și aprobarbitalul. *Clearance*-ul renal al barbitalului la cîini se efectuează printr-o asociere de filtrare glomerulară și de difuziune retrogradă asemănătoare cu aceea a ureei (Giotti și Maynert, 1951). Difuziunea retrogradă este proporțională cu cantitatea de apă resorbită. Pînă la 50—60% din barbitalul filtrat se poate excreta în timpul unei diureze osmotice pronunțate, în comparație cu aproximativ 10%, în timpul diurezei apoase. Rămîne să fie cercetată cu barbital sau cu alți congeneri excretați de rinichi valoarea diurezei osmotice în terapeutica intoxicației. După administrarea pe cale bucală la om, 65—80% din barbital și 25% din luminal poate fi obținut ca atare din urină, în timp ce din amobarbital se poate recupera numai 3—8%.

Ritmul relativ lent de excreție a anumitor substanțe barbiturice formează baza toxicității lor prin acumulare, care se produce în urma utilizărilor continue. Spre exemplu, la adulții normali se elimină prin urină în primele 12 ore, numai 8% dintr-o doză hipnotică de barbital luat pe cale bucală, în 24 de ore se elimină 20%, iar în 48 de ore, 35 pînă la 65%. Urme se mai pot pune în evidență în urină timp de 9 zile.

Atunci cînd funcția renală este tulburată, substanțele barbiturice care depind de rinichi pentru eliminarea lor pot provoca o depresiune gravă și intoxicație. Astfel este important să se cunoască starea funcției renale în scopul de a utiliza în siguranță anumite barbiturice. Spre exemplu s-a constatat într-o cercetare că 9 persoane normale excretau în medie 14% din 1,12 g de barbital, în interval de 24 de ore, în timp ce 8 bolnavi cu nefropatii, care primeau aceeași cantitate de medicament, excretau în medie numai 6%; mai mult, barbitalul tindea să provoace oligurie la ultima grupă.

Scanned with OKEN Scanner

Limita de siguranță. Pentru majoritatea grupelor de medicamente active, limita de siguranță reprezintă un considerent major în alegerea unui reprezentant al grupei, cu preferință față de altul. Totuși este foarte problematică întrebarea dacă există între diferitele substanțe barbiturice deosebiri semnificative ale limitelor de siguranță. Unii cercetători, pe baza lucrărilor experimentale la animale, sînt înclinați să considere că există deosebiri evidențiabile, în ceea ce privește indicii terapeutici, între derivații acidului barbituric. Totuși, alți autori nu sînt de acord cu această părere și consideră că toxicitatea este paralelă cu acțiunea hipnotică. Spre exemplu s-a constatat că în scopul de a produce un anumit grad de anestezie la animale trebuie administrat același procent din doza letală, independent de substanța barbiturică aleasă. Trebuie admis că este foarte greu să se măsoare diferențe mici între gradele inhibiției centrale la animalele de laborator și că o calculare a indicelui terapeutic depinde de precizia unei astfel de măsurători. Trebuie de asemenea admis că numărul mare de date clinice existente nu confirmă concepția după care substanțele barbiturice diferă între ele în privința limitelor de siguranță. De aceea se consideră că dozele diferitelor substanțe barbiturice necesare pentru a produce grade de inhibiție sedativă, hipnotică și anestezică posedă mai curînd un raport fix față de doza letală (DL_{50}). Deși raportul dintre structura chimică și acțiunea farmacologică nu poate fi prevăzut totdeauna, s-ar părea că încercările de a obține derivați ai acidului barbituric cu limite de siguranță considerabil mai mari decît cele existente în prezent nu au avut succes și că pe măsură ce se produc substanțe mai active se constată că toxicitățile lor sînt și ele proporțional mai mari. De aceea, în practica clinică, medicul nu are nevoie să țină seama în prezent de indicii terapeutici ai substanțelor barbiturice, ci trebuie să ia mai curînd în considerație alți factori pentru alegerea acestora, îndeosebi durata dorită de acțiune și faptul de a corespunde obiectivului clinic propus.

Alegerea și clasificarea preparatelor. Există un număr foarte mare de substanțe barbiturice disponibile pentru uzul clinic, care favorizează confuzia în problemă. Criteriile cele mai sigure de urmat în alegere sînt necesitățile bolnavului și durata de acțiune dorită. Factorii de idiosincrazie trebuie de asemenea luați în seamă, cît și contraindicațiile. Este important ca medicul practician să fie bine familiarizat cu cîteva substanțe barbiturice pe care să le cunoască bine și să le fi studiat în mod corespunzător, îndeosebi acelea cuprinse în F.S.U., în M.N.N. și în F.N.; el trebuie să le utilizeze atunci cînd împrejurarea o cere, mai curînd decît să prescrie fără discernămînt orice substanță nouă care apare.

În scopuri clinice substanțele barbiturice se pot clasifica în 4 grupe principale, în raport cu durata lor de acțiune, așa cum se vede în tabelul 7. În general, viteza de instalare a efectelor hipnotice după administrarea pe cale bucală și rapiditatea revenirii complete evoluează paralel cu durata acțiunii somnifere.

Tabelul 7

Clasificarea substanțelor barbiturice pe baza duratei acțiunii hipnotice *

Acțiune prelungită +	Acțiune intermediară ++		Acțiune scurtă ≈	Acțiune ultrascurtă ||
Barbital	Acid alilbarbituric	Butetal	Ciclobarbital	Hexobarbital sodic
Acid dialilbarbituric	Amobarbital	Hexetal	Pentobarbital	Kemital sodic
Mefobarbital	Aprobarbital	Probarbital	Secobarbital	Tiamilal sodic
Fenobarbital	Butabarbital	Propalilonal		Tiopental sodic
	Butalilonal	Vinbarbital		

* Doze hipnotice mijlocii, administrate pe cale bucală.
\+ 6 ore sau mai multe.
++ 3 pînă la 6 ore.
≈ mai puțin de 3 ore.
|| doze anestezice administrate intravenos.

Preparate și posologie. Substanțele barbiturice sînt pulberi cristaline, albe, inodore, cu gust ușor amar, foarte puțin solubile în apă rece, însă solubile în alcool și apă fierbinte. Soluțiile apoase sînt acide. Sărurile de sodiu sînt ușor solubile în apă, iar soluțiile lor sînt net alcaline. Tiobarbituricele sînt pulberi galbene. Substanțele barbiturice sînt prezentate sub formă de tablete, capsule, supozitoare și soluții.

Sărurile de sodiu utilizate pentru tratamentul parenteral se prezintă ca pulberi uscate, sterile, în fiole la care se adaugă apă sterilă, pentru a realiza soluția imediat înainte de utilizare. De regulă, soluțiile apoase ale sărurilor sodice ale acizilor barbiturici sînt instabile și nu pot fi sterilizate prin fierbere.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele oficiale de substanțe din F.S.U. sînt următoarele: *amobarbitalul, amobarbitalul sodic, pentobarbitalul sodic, luminalul, luminalul sodic, poțiunea cu luminal, secobarbitalul sodic, tiopentalul sodic* și *tiopentalul sodic steril.*

Preparatele oficiale de barbiturice din F.N. cuprind, pe lîngă cele enumerate în tabelul 5, *poțiunea cu pentobarbital* (14,5 mg, la 4 ml) și *capsulele de sulfat de efedrină și luminal* (25 mg efedrină și 30 mg luminal pe capsulă sau dublul acestor cantități).

Dozele *hipnotice* medii pentru adulți, ale diferitelor barbiturice, sînt prezentate în tabelul 5. S-au discutat mai sus numeroși factori care determină eficacitatea și siguranța dozei medii, iar alți factori vor fi tratați în continuare. Doza *sedativă* este de obicei aproximativ de 1/3—1/4 din doza hipnotică și poate fi repetată de 3—4 ori pe zi.

Idiosincrazia. Idiosincrazia naturală pentru substanțele barbiturice se manifestă de obicei sub forma unei tensiuni psihice, a unei stări de excitație sau ca durere.

Tensiunea psihică, datorită unor doze hipnotice relativ mici, se produce mai ales la bolnavii nevrotici îndeosebi atunci cînd se utilizează barbituricele cu acțiune de durată mai lungă. După perioada inițială și caracteristică de depresiune se pot observa oboseală, amețeli, grețuri, vărsături și diaree, iar tulburările emotive și fobiile pot fi pronunțate.

La unele persoane, barbituricele provoacă repetate stări de *excitație* mai curînd decît inhibiție, iar bolnavii pot părea în stare de ebrietate. Ca și celelalte medicamente hipnotice neanalgezice, barbitalul, atunci cînd se administrează în cazuri cu dureri, poate determina o stare de neliniște, excitație și chiar delir. Rareori utilizarea barbituricelor duce la *dureri* localizate sau difuze mialgice, nevralgice sau artritice îndeosebi la bolnavii nevrotici cu insomnie. Durerea poate apărea sub formă de paroxisme, este mai intensă în primele ore de dimineață și este localizată cel mai adesea în regiunea gîtului, la nivelul centurii scapulare și la membrele superioare. Simptomele pot dura 2 zile după ce s-a întrerupt utilizarea medicamentului.

Idiosincrazia căpătată față de substanțele barbiturice constă mai ales din reacția de natură alergică și care apare îndeosebi la persoanele cu tendință la astm, urticarie, edeme angioneurotice etc. Reacțiile de hipersensibilitate din această grupă cuprind edeme localizate îndeosebi ale pleoapelor, obrajilor sau buzelor, dermatita eritematoasă și leziunile cutanate buloase. Reacțiile se rezolvă de obicei rapid, după întreruperea medicamentului. Rareori poate fi provocată de luminal o dermatită exfoliativă, care poate deveni mortală; erupțiile pielii se pot însoți de febră, delir și modificări degenerative pronunțate la nivelul ficatului și altor organe parenchimatoase.

Contraindicații. Există o serie de contraindicații în utilizarea substanțelor barbiturice. Ele nu trebuie prescrise pentru persoane care manifestă idiosincrazie față de ele. Barbituricele care depind de excreția renală pentru eliminarea lor nu trebuie utilizate la bolnavii cu reducerea funcției renale. Atunci cînd barbituricele care se distrug în mare măsură în ficat se utilizează la persoane cu o funcție hepatică redusă, doza trebuie scăzută. S-a comunicat faptul că luminalul agravează rigiditatea musculară, care însoțește boala Parkinson în așa fel, încît bolnavul trebuie să stea la pat, însă aceste observații așteaptă o confirmare. Anumite persoane nevrotice pot răspunde foarte slab la barbiturice, iar aceste medicamente pot accentua confuzia nocturnă și agitația, observate uneori la bolnavii mai în vîrstă.

Barbituricele nu trebuie utilizate la bolnavii care au prezentat mai înainte o toxicomanie pentru ele.

Reacțiile nocive care pot fi atribuite barbituricelor sînt posibile în special la bolnavii cu febră, hipertiroidism, diabet zaharat, anemie gravă, porfirie latentă sau manifestă și insuficiență cardiacă. Totuși, nici una dintre aceste afecțiuni nu reprezintă o contraindicație absolută pentru utilizarea barbituricelor și se obțin adesea rezultate admirabile prin administrarea lor judicioasă.

Avantajele substanțelor barbiturice ca inhibitoare centrale. Substanțele barbiturice posedă mai multe avantaje ca inhibitoare ale sistemului nervos central, unele dintre ele fiind unice. Orice grad de inhibiție de la sedația ceă mai ușoară, pînă la anestezia chirurgicală, poate fi obținut printr-o alegere potrivită a medicamentului, dozei și căii de administrare. Barbituricele se pretează la varietăți mai mari de utilizare decît oricare altă grupă de inhibitori centrali. Ele pot fi administrate pe mai multe căi, iar utilizarea lor parenterală oferă avantaje nete în cazurile de urgență. Administrate parenteral în doze mari, barbituricele au proprietăți anticonvulsivante mai mari decît cloralhidratul sau paraldehida. Administrate intravenos, substanțele cu acțiune de durată ultrascurtă sînt utile pentru a produce anestezia chirurgicală. Luminalul are acțiune specifică în tratamentul simptomatic al epilepsiei. Substanțele barbiturice sînt de asemenea de folos în apărarea împotriva efectelor toxice ale anesteziceior locale. Dozele hipnotice obișnuite nu au efecte nocive asupra funcțiilor vitale ale organismului. Barbituricele pot fi administrate în mai multe forme pentru ingestia pe cale bucală. Totuși trebuie notat faptul că ușurința cu care se pot prescrie barbituricele de către medicul practician și cu care pot fi luate de bolnavi reprezintă probabil neajunsul lor cel mai mare, prin aceea că se utilizează adesea atunci cînd ar putea fi preferate alte substanțe sedative sau alte tratamente. Din nefericire, astfel de hipnotice admirabile, cum sînt cloralhidratul și paraldehida au fost considerabil neglijate de cînd au devenit populare barbituricele. Obișnuința se produce probabil mai repede față de barbiturice, decît față de cloralhidrat și paraldehidă, datorită lipsei oricărui miros sau gust neplăcut, cît și faptului că se poate produce o toxicomanie în urma unei utilizări de durată. Este cu totul de dorit ca legile federale și cele de stat existente să fie împuternicite să împiedice procurarea și

Scanned with OKEN Scanner

utilizarea lipsită de discernămînt a substanțelor barbiturice de către profani, fără autorizația medicului practician; s-ar face un progres încurajator în acest domeniu al medicinei judiciare și al sănătății publice.

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Barbituricele au numeroase și importante utilizări terapeutice. Totuși, cel mai adesea, ele se folosesc pentru acțiunile lor hipnotice și sedative. Măsura în care se utilizează barbituricele în Statele Unite este indicată de faptul că se vînd peste 2 miliarde de doze anual.

Acțiunea hipnotică. Dozele medii de diferite barbiturice, pentru adulți, necesare pentru somn, sînt enumerate în tabelul 5. Atunci cînd se administrează în scopul de a produce somn, barbituricele trebuie date într-un moment cînd efectele lor inhibitoare coincid cu ceilalți factori care favorizează somnul. Spre exemplu este nevoie de obicei de la o jumătate de oră pînă la o oră pentru ca barbitalul și luminalul, administrate pe cale bucală, să fie absorbite în cantități suficiente pentru a-și exercita acțiunea lor inițială; pentru pentobarbital și amobarbital sînt necesare 15 pînă la 30 de minute. Astfel este important faptul ca bolnavul să se găsească în pat și să fie pregătit pentru somn în vederea acestui efect hipnotic. Somnul natural, lipsit de vise, de 4—8 ore, urmează de obicei utilizării medicamentelor cu durată mai lungă de acțiune, iar la trezire se poate nota o oarecare moleșeală. Efectele somnifere ale substanțelor cu acțiune scurtă din serie durează 2—4 ore și starea de toropeală este mai puțin frecventă. Dacă bolnavul constată o dificultate în adormire, pot fi preferate barbituricele cu astfel de acțiune scurtă. Dacă, pe de altă parte, bolnavul se plînge mai ales de o trezire frecventă în timpul orelor tîrzii ale nopții sau de o trezire precoce dimineața, se pot administra medicamentele cu acțiune de durată mai lungă. Dacă există concomitent ambele acuze se poate asocia un barbituric cu acțiune de durată scurtă împreună cu unul avînd un efect prelungit, în vederea scopului dublu de a provoca rapid somnul și de a-l menține pe o perioadă mai îndelungată. Unii preferă să administreze substanțele barbiturice cu durată lungă de acțiune, în 2 porții egale, și anume o primă doză la 2 ore, iar a doua la 1/2—1 oră înainte de culcare. Această metodă este destinată să pregătească pentru somn, prin provocarea unei somnolențe.

Ameliorarea simptomatică obținută prin utilizarea unor medicamente somnifere nu trebuie să reducă încercarea de a descoperi cauzele insomniilor sau să împiedice utilizarea altor măsuri sigure și eficace împotriva acestei tulburări. Utilizarea repetată în fiecare noapte a unei doze medii hipnotice de barbiturice poate duce la obișnuință, însă nu la toxicomanie. Dacă medicamentele hipnotice sînt absolut necesare pe o perioadă îndelungată de timp, tratamentul cu barbiturice trebuie să alterneze cu utilizarea paraldehidei sau cloralhidratului.

Acțiunea sedativă. În scopuri de sedare, barbituricele permit o scară mai largă de efecte terapeutice decît oferă bromurile. Se poate obține o sedație de orice grad în decurs de o oră, în timp ce tratamentul cu bromură trebuie administrat timp de aproximativ 2 zile înainte ca efectele sale să apară, iar gradul de sedație este greu de dozat.

Dozele sedative de barbiturice sînt de 1/3—1/4 din cele utilizate pentru a produce somnul și dacă este nevoie, se pot administra de 3-4 ori pe zi. Printre afecțiunile cele mai obișnuite în care este necesară acțiunea sedativă a acestei clase de medicamente se situează sindroamele anxioase, stările de tensiune, hipertiroidismul, hipertensiunea esențială, grețurile sau vărsăturile de origine funcțională, tulburările de motilitate, labirintita acută, spasmul piloric la nou-născuți, coreea, insuficiența cardiacă și tusea convulsivă.

Dacă tratamentul sedativ este necesar în perioada de încordare mintală, substanțele barbiturice pot fi administrate în doze mici, distanțate corect, fără vreun efect nociv asupra capacității de muncă intelectuală și sînt preferabile alcoolului. La bolnavii cu hipertiroidism, utilizarea judicioasă a barbituricelor pentru sedație scade activitatea musculară, reduce excitabilitatea nervoasă și suprimă starea generală de rău. Totuși trebuie atenție, deoarece persoanele cu tireotoxicoză reacționează uneori prost la substanțele barbiturice. Acțiunea sedativă a barbituricelor este de valoare și în neutralizarea efectelor stimulatoare centrale ale efedrinei, amfetaminei și substanțelor înrudite; aceste amine pot fi apoi utilizate pentru efectele lor simpaticomimetice, fără o excitație centrală neobișnuită și fără insomnii ca rezultat al unui tratament prelungit.

În stările maniacale acute și îndeosebi în *delirium tremens*, barbituricele sînt valoroase, însă poate fi necesară utilizarea lor în doze hipnotice sau chiar anestezice, pe cale parenterală.

Întrebuințarea prelungită pentru sedație a barbituricelor la bolnavii cu tulburări psihice poate duce la stare confuzională și la accentuarea simptomelor, astfel că trebuie evitată. Deși barbituricele au fost recomandate pentru a împiedica grețurile și vărsăturile la bolnavii care sînt supuși unui tratament cu raze X sau radiu în profunzime, utilizarea lor poate precipita o dermatită toxică datorită probabil sensibilizării pielii, prin porfirinemie; leziunile pielii ar putea fi confundate cu eritemul prin raze roentgen.

Scanned with OKEN Scanner

Întrebuințările neuropsihiatrice. Pe lîngă utilizarea lor ca sedative și hipnotice la bolnavii cu stări de tensiune anxioasă, de excitație acută, la cei cu sindrom maniacal etc, barbituricele se folosesc în neuropsihiatrie pentru scopuri de cercetare și diagnostic, cît și în tratamentul unei serii de boli mintale. Termenii de *narcoanalizâ* și *narcoterapie* au fost formați pentru a indica aceste utilizări specializate. Se administrează, fie doze mari de substanțe barbiturice pe cale bucală, fie doze mici intravenoase, pentru a produce inhibiția centrală de durată scurtă, a anesteziei de bază. Amobarbitalul, pentobarbitalul și tiopentalul se administrează cel mai adesea, însă s-au utilizat și alte barbiturice cît și paraldehida, eterul, alcoolul, protoxidul de azot și haşişul *(Canabis)*. Atunci cînd se alege calea intravenoasă trebuie respectate toate măsurile de precauție și toate contraindicațiile care se aplică anesteziei intravenoase. Scopul este să se producă o stare de sedație profundă și de relaxare, în care inhibițiile sînt suprimate, iar bolnavii pot fi determinați prin întrebări să comunice liber elementele care provoacă simptomele lor *(narcocatarsis)*. În timpul stării cu caracter de hipnoză, de cunoștință redusă și de receptivitate crescută poate fi aplicată și psihoterapia. Se dau sugestii bolnavilor privitor la simptomatologia lor nevrotică (narcosugestie).

Adesea se poate asigura o aprofundare a cazului și se poate stabili o legătură cu medicul curant. Utilizările speciale cuprind diagnosticul simulărilor și al isteriei de conversiune; diagnosticul diferențial al unei serii de sindroame nevrotice și de psihoze; de asemenea, tratamentul isteriilor de transfer, al astheniei de luptă, al stărilor de anxietate, amneziilor, afaziilor etc. Narcoterapia are o valoare terapeutică redusă în psihoze. Se poate administra de asemenea un barbituric cu o amină simpaticomimetică cu acțiune centrală, cum ar fi dextroamfetamina, pentru efectul salutar al acestei asociații asupra stării generale de anxietate și tensiune.

Barbituricele se utilizează cu rezultate favorabile la bolnavii supuși *examenului electroencefalografic*. Ritmurile cerebrale anormale sînt adesea accentuate în timpul somnului sau apar numai pe înregistrările făcute în somn. Spre exemplu, în epilepsia psihomotorie, descărcările caracteristice de „vîrfuri" din focarul temporal anterior se văd cel mai bine pe astfel de înregistrări. Tiopentalul sodic este substanța barbiturică injectată în mod obișnuit intravenos pentru a produce somn. Barbituricele cu durată lungă de acțiune se utilizează pe cale bucală pentru a produce sedația sau somnul la sugari și la copii, la care nu se pot obține altfel înregistrări electroencefalografice satisfăcătoare.

Potențarea analgeziei. Substanțele barbiturice par să intensifice acțiunea analgezică a derivaților de salicilați, pirazolon și paraminofenol. Barbituricele cu acțiune de durată scurtă sînt îndeosebi potrivite pentru asociere cu analgezicele. Un mare număr din specialitățile și medicamentele existente pentru suprimarea durerii, constau tocmai dintr-o astfel de combinație medicamentoasă. Chiar utilizarea unor preparate difuzate pe o bază mai justificată nu pot fi recomandate, din cauză că ele conțin doze fixe de ingrediente. Medicul practician poate prescrie ușor asociații medicamentoase proprii, alegînd componentele și cantitățile care corespund cel mai bine necesităților variabile ale bolnavului. Atunci cînd se administrează barbiturice împreună cu analgezice trebuie prescrisă numai circa 1/3 din doza hipnotică. În dozele care nu provoacă inconștiența, barbituricele nu sînt analgezice, însă modifică reacțiile de percepție și cele emotive față de durere. Nu se poate aștepta să producă sedația sau somnul în prezența unei dureri intense, iar dacă se prescriu singure pot provoca delir.

Întrebuințările ca anticonvulsivante. Substanțele barbiturice sînt de mare valoare în suprimarea simptomatică a convulsiilor acute, cum sînt cele care apar în *tetanos*, *eclampsie*, *crizele epileptice subintrante* și *hemoragia cerebrală*. Ele sînt eficiente în combaterea convulsiilor provocate de *cocaină*, *stricnină* și *picrotoxină*, cît și a celor care apar în timpul *anesteziei generale*.

Substanțele barbiturice cu durata de acțiune medie sau scurtă sînt preferate și administrate de obicei intravenos, dacă aceasta este necesar; barbitalul și luminalul nu sînt corespunzătoare, datorită întîrzierii instalării acțiunii lor inhibitoare, chiar atunci cînd sărurile de sodiu sînt injectate intravenos. Cantitatea injectată este mult mai importantă decît barbituricul utilizat. Trebuie numai să se utilizeze o cantitate suficientă pentru a suprima accesele convulsive, deoarece atunci cînd convulsiile se opresc, bolnavul poate cădea într-o comă profundă dacă i s-a administrat mai mult barbituric decît era absolut necesar. Rațiunea acestui fapt este că inhibiția sistemului nervos central care urmează unor convulsii se sumează cu inhibiția provocată de barbituric. Limitele obișnuite ale dozei pentru administrarea intravenoasă sînt următoarele: pentobarbitalul sodic: 0,3—0,5 g; pentru amobarbitalul sodic: 0,4—0,8 g. În cazul tiopentalului sodic: 0,1—0,2 g. Injecția trebuie făcută lent, iar respirația și gradul de relaxare musculară trebuie urmărite cu atenție. Medicamentul poate fi repetat în cantități și la intervale determinate de afecțiunea bolnavului și de răspunsul la tratament.

Profilaxia împotriva reacțiilor generale față de anestezicele locale. Valoarea specifică a substanțelor barbiturice cu acțiune de durată mai lungă, pentru prevenirea reacțiilor toxice datorită cocainei și anestezicelor locale sintetice este bine stabilită, fiind discutată și în alt loc. Dacă fenomenele de excitație sau cele convulsive apar ca răspuns la anestezicele locale, trebuie injectate soluții de barbiturice solubile, parenteral, așa cum s-a arătat.

Tratamentul simptomatic al epilepsiei. Luminalul a fost introdus de Hauptmann, în 1912, pentru tratamentul simptomatic al epilepsiei. Proprietățile sale anticonvulsivante sînt prezentate la pag. 118. Deși unele comunicări sugerează faptul că sînt eficiente și alte substanțe barbiturice, numai luminalul și mefobarbitalul sînt complet verificate ca utile din punct de vedere clinic pentru suprimarea acceselor convulsive. Mefobarbitalul are același spectru de acțiune anticonvulsivantă și oferă pe cît se pare

Scanned with OKEN Scanner

aceleași rezultate ca luminalul, însă se afirmă că provoacă mai puțină somnolență. Doza sa este aproximativ de 2 ori mai mare decît aceea a luminalului. Întrucît există o rămînere în urmă pronunțată a experienței clinice în utilizarea luminalului pentru epilepsie, următoarea discutare a problemei se va limita la această substanță barbiturică.

Luminalul are avantaje nete prin aceea că este cel mai puțin toxic dintre toate substanțele antiepileptice, și din cauză că acțiunea sa începe în decurs de 1—2 ore după ingestie; el are valoare în suprimarea crizelor subintrante de epilepsie, cît și a crizelor de *grand mal*, este ieftin și poate fi utilizat fără necesitatea unor examene periodice clinice și de laborator, atît de importante pentru folosirea în siguranță a anumitor substanțe noi. Dozele eficiente de luminal produc adesea un anumit grad de inhibiție centrală sau chiar somnolență, iar medicamentul devine astfel inferior difenilhidantoinei în această privință. Rezultatele obținute cu luminal în *grand mal* sînt aproximativ identice cu acelea ale difenilhidantoinei și sînt în general superioare celor obținute cu bromuri. Aproximativ 70% din bolnavii cu *grand mal* dacă sînt tratați corect cu luminal, manifestă o ameliorare în privința gravității și frecvenței acceselor convulsive, cît și a bunăstării intelectuale și fizice. Probele psihologice arată că alterarea intelectului nu se produce drept rezultat al tratamentului cronic cu luminal. Tratamentul medicamentos este de fapt pur simptomatic și poate fi utilizat numai în legătură cu alte măsuri folosite în epilepsie.

Un scop imperativ este acela de a se menține bolnavul epileptic cu cît mai puține accese convulsive pe o durată cît mai lungă de timp. Dacă dozele de luminal reglementate cu grijă nu au succes în oprirea convulsiilor la bolnavii cu *grand mal*, trebuie încercate *asociații medicamentoase*. Spre exemplu, luminalul se folosește adesea împreună cu difenilhidantoina, iar rezultatele sînt adesea superioare celor obținute cu fiecare medicament în parte, mai ales în cazurile refractare la tratament. Luminalul poate fi administrat de asemenea în asociație cu diferite alte substanțe antiepileptice, cît și cu un regim cetogen, permițînd astfel celui din urmă să fie modificat într-o măsură suficientă, spre a-l face mai agreabil la gust, mai puțin incomod și mai puțin costisitor. Dacă doza de luminal necesară pentru suprimarea acceselor convulsive este atît de mare încît se produc somnolență, ameteli și ataxie, aceste efecte nocive trebuie înlăturate prin administrarea concomitentă a unei amine simpaticomimetice cu acțiune centrală, cum ar fi amfetamina sau dextroizomerul său. Această asociație permite să fie utilizate doze mai mari de luminal decît s-ar putea utiliza altfel, iar amina prin ea însăși nu posedă nici o influență nocivă asupra frecvenței caracterului acceselor convulsive, putînd fi de folos dacă există un *petit mal* asociat.

Deși luminalul este cu totul eficient în *grand mal*, el are valoare discutabilă în epilepsia psihomotorie și dă numai rezultate parțiale, temporare sau inconstante în *petit mal*. Într-adevăr, luminalul poate agrava aceste 2 tipuri de disritmii cerebrale, iar supradozarea poate provoca simptome care seamănă cu tulburările mintale și de comportament ale epilepsiei psihomotorii. Dacă epilepsia psihomotorie se asociază cu *grand mal*, luminalul poate fi utilizat concomitent cu difenilhidantoina sau cu fenacemida. Dacă *petit mal* se asociază cu *grand mal* este indicată adăugarea de trimetadionă sau de parametadionă, pentru suprimarea acceselor convulsive.

Doza de luminal pentru adulții cu *grand mal* variază considerabil, însă este în medie de 0,1—0,2 g/zi, administrată pe cale bucală, în doze fracționate. O fracțiune mai mare din dozarea totală poate fi administrată înainte de culcarea bolnavului, dacă există epilepsie nocturnă, sau în cursul dimineții, pentru forma diurnă. Majoritatea eșecurilor se datoresc conducerii nesatisfăcătoare a tratamentului sau imposibilității de a utiliza asociații specifice de substanțe antiepileptice. *Dacă luminalul trebuie întrerupt pentru un motiv oarecare, el nu trebuie oprit niciodată brusc, deoarece pot rezulta accese convulsive grave sau crize epileptice subintrante.* Bolnavul sau persoana care îl supraveghează trebuie preveniți împotriva acestui pericol. Dacă se înlocuiește în tratament cu difenilhidantoina, doza de luminal trebuie redusă progresiv pe o perioadă de aproximativ o săptămînă, pînă cînd medicamentul care îl înlocuiește a avut timp să-și exercite acțiunea sa completă. Medicația trebuie continuată pînă la cel puțin 1—2 ani de lipsă a acceselor convulsive, după care se poate scădea cantitatea sau chiar se poate suprima cu prudență.

Concepția asupra epilepsiei ca o disritmie cerebrală paroxistică, răspunsul la tratamentul medicamentos în diferite tipuri de accese convulsive și deosebirile mecanismului de acțiune a medicamentelor antiepileptice sînt expuse în capitolul 11, în care se prezintă în continuare luminalul, cît și indicațiile pentru literatura destinată problemei.

O serie de bolnavi și din nefericire chiar medici practicieni au ajuns să atribuie o valoare specială numelui de „luminal" în tratamentul epilepsiei. Luminalul este o denumire comercială autorizată pentru un tip special de fenobarbital după F.S.U. Medicamentul nu posedă nici un merit special, iar costul său este considerabil mai mare decît acela al preparatului oficial. Nu se poate sublinia destul cît este de necesar să se prescrie medicamente oficiale în locul preparatelor gata fabricate, costisitoare.

Întrebuințările în anestezie. Substanțele barbiturice au o serie de utilizări în anestezie, cuprinzînd folosirea lor pentru anestezia generală, anestezia de bază, tratamentul preanestezic și amnezia obstetricală.

1. *Anestezia generală.* Substanțele barbiturice cu acțiune de durată ultrascurtă (tabelul 7) pot fi injectate intravenos pentru producerea anesteziei chirurgicale. Deși sărurile de sodiu ale hexobarbitalului, kemitalului și tiamilalului se utilizează pentru acest scop, tiopentalul sodic se întrebuințează cel mai frecvent ca anestezic intravenos de elecție. Utilizarea

Scanned with OKEN Scanner

tiopentalului sodic a crescut brusc de cînd a fost introdus pentru prima dată în anestezia intravenoasă de Lundy, în 1935, și de cînd experiența vastă în chirurgia de război din timpul celui de al II-lea război mondial a stabilit ferm valoarea lui. Principiile generale care se aplică la utilizarea substanțelor barbiturice pentru anestezia intravenoasă sînt asemănătoare cu cele care conduc utilizarea celorlalte substanțe anestezice generale și pot fi ilustrate prin comparație cu tiopentalul luat ca prototip al clasei sale. Întrucît aspectele tehnice ale anesteziei intravenoase cu barbiturice reprezintă un domeniu foarte specializat, se pot prezenta aici numai acele elemente care prezintă un interes mai ales farmacologic.

În privința *tehnicii* s-au descris o serie de procedee pentru ușurarea injecției intravenoase. Tiopentalul sodic poate fi administrat intravenos prin metoda intermitentă cu seringa sau prin perfuzie continuă. De obicei se preferă soluțiilor concentrate o soluție apoasă de 2,5%. Trebuie multă atenție pentru evitarea injecției intraarteriale sau a extravazării soluției de tiopental sodic care poate duce la necrozarea consecutivă a țesutului local. Dacă se produce o injectare paravenoasă, se poate utiliza cu rezultate profilactice bune o infiltrație locală cu soluție de procaină 1% împotriva reacției țesuturilor respective, probabil prin evitarea spasmului vascular. Instituirea anesteziei trebuie efectuată lent. Cantitatea inițială pentru instituirea anesteziei este de obicei de 100—150 mg, administrată în decurs de 15 secunde și repetată după 1 minut, dacă este necesar. De obicei se administrează suplimentar în măsura necesităților, pentru a menține anestezia, 75—100 mg, la fiecare 5 minute. Doza totală utilizată în timpul desfășurării unei operații obișnuite este în medie de 1—1,5 g. Este imposibil să se calculeze dinainte cîtă substanță barbiturică va fi necesară pentru un anumit bolnav în vederea obținerii unui nivel optim de anestezie. De aceea nu se pot face nici un fel de afirmații categorice asupra dozării și fiecare caz prezintă necesități individuale, cifrele citate fiind numai aproximative.

Fazele anesteziei după administrarea intravenoasă de barbiturice sînt în general conforme cu cele prezentate la capitolul 3. Atunci cînd se administrează barbiturice intravenos, pentru producerea anesteziei, fazele anesteziei descrise în amănunt pentru anestezicele prin inhalație nu sînt ușor sau net delimitate și într-adevăr perioada de instituire poate fi imposibil de pus în evidență. Bolnavul pare să „adoarmă" brusc în timpul desfășurării unei injecții destul de rapide, somnul întrerupînd adesea conversația în mijlocul unei fraze. Numai atunci cînd injectarea unei substanțe barbiturice se efectuează lent se pot distinge fazele de anestezie. Perioada de instituire este asemănătoare, în general, cu aceea observată la anestezicele prin inhalații. Faza de anestezie chirurgicală se caracterizează prin reducerea sau dispariția reflexelor superficiale și profunde; pleoapele sînt contractate sau normale, iar globii oculari sînt imobili; există o relaxare a formațiunilor din faringe cu o cădere înapoi a limbii. Respirația este superficială și se produce o scădere a presiunii arteriale, pronunțată îndeosebi la bolnavii cu hipertensiune. Indicația cea mai sigură asupra profunzimii de anestezie este gradul depresiunii respiratorii. Relaxarea abdomenului poate fi insuficientă chiar în anestezia profundă. Semnele variază în raport cu cantitatea barbituricului administrat și cu fiecare bolnav în parte. Atunci cînd se dă o doză excesivă de substanță, relaxarea musculaturii este pronunțată, respirațiile sînt intens deprimate, iar presiunea arterială scade brusc și rapid la niveluri de șoc.

Revenirea din anestezie este caracterizată uneori printr-o perioadă inițială de neliniște, în timpul căreia bolnavul poate prezenta o lipsă de coordonare mintală și poate fi agitat fizic. Unii bolnavi pot prezenta o perioadă lungă de somn și imobilitate, care durează mai multe ore și crește pericolul pneumoniei de decubit; aceasta este valabil în special atunci cînd se administrează doze totale mari de substanțe barbiturice. Analepticele și în special pentilentetrazolul pot fi utile pentru restabilirea rapidă a cunoștinței și motilității. Adams (1944) a făcut o dare de seamă amănunțită asupra fazelor anesteziei cu tiopental sodic.

Printre *avantajele* anesteziei intravenoase cu substanțe barbiturice sînt instituirea rapidă și agreabilă, lipsa de excitații și vărsături, respirația liniștită, lipsa secrețiilor salivare, un grad mulțumitor de relaxare musculară, lipsa de explozii datorite substanței, eliminarea rapidă a substanței și, ca urmare, revenirea rapidă din anestezie, cît și frecvența redusă de complicații postoperatorii.

Trebuie observate cu grijă anumite *măsuri de precauție.* Anestezia intravenoasă cu barbiturice trebuie efectuată numai de o persoană îndemînatică și experimentată, foarte familiarizată cu fiziologia respirației. Substanțele barbiturice sînt inhibitoare puternice ale respirației și astfel trebuie evitată hipoxia. În tot timpul anesteziei trebuie menținute permeabile căile respiratorii. Cea mai mică urmă de cianoză necesită utilizarea de oxigen. Într-adevăr, inhalația oxigenului este foarte de dorit în tot timpul anesteziei. Trebuie să existe la îndemînă aparatul pentru oxigen și cele necesare pentru intubație traheală, cît și pentilentetrazol și alte substanțe analeptice. Atropina sau scopolamina se întrebuințează în mod *obișnuit* în doze complete, în prealabil, pentru a evita laringospasmul, constricția bronșică, sughițul, strănutul și tusea; poate fi necesară administrarea unei a doua doze de alcaloid pe cale intravenoasă în timpul desfășurării anesteziei. Excesul de morfină trebuie evitat înaintea anesteziei cu barbiturice, 10 mg fiind de obicei suficiente la un adult.

Există numeroase *contraindicații* față de utilizarea anesteziei intravenoase cu substanțe barbiturice, cuprinzînd plăgi grave, șoc, afecțiuni sau decompensări cardiace, tumori sau afecțiuni cervicale, care interesează glota și traheea, chirurgia intracraniană, anemia, debilitatea și schimburile respiratorii reduse. Totuși, multe dintre aceste contraindicații sînt mai curînd relative decît absolute. În mod evident, aprecierea expertă a unui anestezist cu experiență reprezintă un factor însemnat în deciderea utilizării anesteziei intravenoase cu barbiturice în fiecare caz în parte.

Întrebuințările și importanța actuală. Barbituricele au fost utilizate pe cale intravenoasă, singure sau în asociație cu alte anestezice, pentru aproape toate tipurile de intervenții mici și mari. Atunci cînd se utilizează singure, sînt cele mai eficiente pentru operațiile cu durată relativ scurtă, în care nu este necesară o relaxare musculară considerabilă. Barbituricul se administrează adesea în asociație cu alte substanțe sau procedee, cum ar fi eter, protoxid de azot, ciclopropan, anestezia rahidiană, anestezia regională, substanțe de tipul curarei etc. Astfel de asociații permit utilizarea în siguranță a anesteziei intravenoase cu barbiturice pentru multe operații în care mai înainte era considerată drept contraindicată. În plus, ea poate fi utilizată cu rezultate mulțumitoare pentru anestezia din perioada de inducție.

Anestezia intravenoasă cu barbiturice este de valoare și pentru schimbarea pansamentelor dureroase, înlăturarea punctelor de sutură, manipularea fracturilor, pneumoencefalografie etc. Ea s-a utilizat la bolnavii psihici care sînt supuși tratamentului cu electroșoc, în scopul de a suprima

Scanned with OKEN Scanner

teama, de a învinge rezistența și de a scădea riscul de fracturi și de alte traume, care se pot ivi în cursul accesclor convulsive provocate. Utilizările sale în diagnosticul psihiatric și în terapia respectivă sînt prezentate mai sus.

În rezumat, anestezia intravenoasă cu barbiturice, îndeosebi cu tiopentalul sodic, reprezintă o metodă deosebit de valoroasă. Pentru folosirea ei în siguranță sînt indispensabile experiența în utilizarea ei, cît și respectarea măsurilor de precauție și a contraindicațiilor citate. Pentru amănunte asupra tehnicilor, utilizărilor și importanței actuale, privind anestezia cu tiopental, tiamilal, kemital și hexobarbital, se poate consulta literatura de specialitate.

2. *Anestezia de bază.* Substanțele barbiturice cu acțiune de durată scurtă sau ultrascurtă pot fi utilizate în doze suficiente pentru a provoca anestezia de bază înaintea celei prin inhalație sau înaintea anesteziei rahidiene. Pentru acest scop se folosește calea bucală, rectală sau intravenoasă. Numai operațiile mici pot fi efectuate fără o anestezie suplimentară. Anestezia de bază cu barbiturice este deosebit de utilă la copiii fricoși și la bolnavii cu tireotoxicoză.

3. *Medicația preanestezică.* Substanțele barbiturice, de preferință cele cu acțiune scurtă se utilizează pe scară largă în medicația preanestezică îndeosebi în asociație cu atropina, scopolamina sau meperidina. Barbituricele se administrează la o oră înainte de anestezia generală de obicei pe cale bucală. Doza este intermediară între doza hipnotică și cea pentru anestezia de bază. Adesea se administrează unul dintre barbituricele cu acțiune de durată lungă în seara dinaintea operației, cu scopul de a asigura somnul. Unii anesteziști asociază morfina și barbituricele, însă această combinație crește pericolul depresiunii respiratorii. Alții administrează o doză hipnotică dintr-un barbituric, pe cale bucală, la 2 ore înainte de anestezia prin inhalație și apoi injectează atropină sau scopolamină, în asociație cu meperidină sau morfină, după o oră. Atunci cînd se folosește anestezia locală, preanestezia prin barbiturice realizează, nu numai liniștea, dar și protecția specifică împotriva reacțiilor generale toxice datorite anestezicelor locale. Avantajele pentobarbitalului asupra morfinei ca substanță preanestezică, la bolnavii care nu au dureri, au fost subliniate de către Cohen și Becher (1951), pe baza rezultatelor obținute de ei într-o cercetare clinică amplă.

4. *Amnezia obstetricală.* Substanțele barbiturice se utilizează în obstetrică cu scopul de a liniști parturienta și de a o face somnolentă, așa încît să doarmă între contracțiile dureroase și să nu-și amintească de suferința ei, dar totuși să rămînă suficient de conștientă pentru a acționa în faza de expulzie. Unii obstetricieni administrează doze mari de barbiturice pentru a obține anestezia de bază și analgezia, în timp ce alții resping complet utilizarea lor, afirmînd că acestea tind să inhibeze centrul respirator al fătului, ca și morfina. Spre exemplu, în ciuda rezultatelor favorabile comunicate, privitor la utilizarea pentobarbitalului în asociație cu diferite alte substanțe în cursul nașterii, aproximativ 1/3 dintre nou-născuții din unele serii nu respiră imediat, în timp ce frecvența apneei este sub 2% atunci cînd nu s-a utilizat nici o anestezie. Totuși, respirația la nou-născuți este întîrziată de toate inhibitoarele centrale administrate mamei. Chiar atunci cînd singura substanță folosită este protoxidul de azot, 20% dintre nou-născuți nu respiră imediat. Mecanismul respirator al mamei poate fi influențat în sens nefavorabil de utilizarea unor barbiturice; din cercetarea efectelor acestor substanțe asupra femeilor parturiente normale, s-a tras concluzia că nu trebuie utilizate doze mari, care produc mai mult decît sedația în cursul nașterii. Substanțele barbiturice se asociază adesea cu meperidina, scopolamina, paraldehida, anestezicele volatile și uneori morfina. Sărurile solubile de sodiu ale derivaților acidului barbituric și acidului tiobarbituric pot fi administrate pe cale rectală. Este bine ca utilizarea substanțelor barbiturice pentru analgezie, amnezie și anestezie în obstetrică să fie încredințată specialiștilor în acest domeniu.

INTOXICAȚIA CU SUBSTANȚE BARBITURICE

Intoxicația cu substanțe barbiturice se referă la modificările fiziologice și psihice produse de o cantitate toxică a oricărei substanțe din această clasă. Intoxicațiile pot fi *acute* sau *cronice*; intoxicația cronică este denumită *„toxicomanie cu barbiturice"*. Cele 2 sindroame sînt cu totul distincte și necesită moduri foarte diferite de tratament.

Intoxicația acută. Intoxicația acută cu barbiturice se poate produce accidental în cursul utilizării sale terapeutice sau cu intenție de sinucidere. Folosirea pe scară largă și difuzarea fără discernămînt a acestei categorii de sedative oferă posibilități mari pentru utilizarea lor în sinucidere.

În Statele Unite se ingerează mai multe milioane de doze de barbiturice pe zi, iar consumul anual este de aproximativ 300 de tone. Sinuciderea are modalitățile sale, iar utilizarea substanțelor hipnotice, îndeosebi a derivaților acidului barbituric, este în prezent la modă. Frecvența pe țară a sinuciderii cu ajutorul substanțelor barbiturice este de aproximativ 5% dintre toate otrăvirile, iar în orașele mari, această cifră poate fi de 4 ori mai mare. Aproximativ 20% dintre internările în spital pentru intoxicații medicamentoase acute sînt cazuri de otrăviri cu substanțe barbiturice; numai intoxicațiile cu oxid de carbon depășesc această cifră. În Statele Unite se produc anual aproximativ 1500 de decese prin intoxicații acute cu barbiturice. Otrăvirea accidentală este îndeosebi posibilă atunci cînd se utilizează barbiturice pentru anestezia intravenoasă, de persoane insuficient experimentate în acest domeniu specializat. Rareori, la baza intoxicației poate fi idiosincrazia. Intoxicația acută cu barbiturice se poate produce uneori prin ceea ce se numește „automatism". Spre exemplu, faptul că medicamentul nu produce somnul poate provoca o stare confuzională în care bolnavul nu-și aduce aminte că a mai luat medicamentul

Scanned with OKEN Scanner

și astfel poate ingera o doză excesivă fără să-și dea seama. Dacă se produce moartea printr-un astfel de accident, diagnosticul de sinucidere este greșit. Se recomandă ca dozele potrivit de mici dintr-un stimulent nervos central (cum ar fi pentilentetrazolul) să fie încorporate în capsule sau tablete de substanțe barbiturice, pentru a evita efectele inhibitoare grave ale supradozării, fără să împiedice acțiunea sedativă; rămîne de văzut dacă acest procedeu va reduce frecvența și gravitatea intoxicației cu barbiturice (vezi Koppanyi și Fazekas, 1953).

Moartea prin doze terapeutice obișnuite de barbiturice este practic necunoscută. Cercetarea amănunțită nu a putut pune în evidență cazuri în care o singură doză sau doze repetate de dimensiuni terapeutice medii să fi produs moartea în lipsa unor factori de complicație. Rarele cazuri de hipersensibilitate marcată, cum ar fi reacțiile cutanate mortale, sînt într-adevăr excluse. O intoxicație de gravitate medie se produce de obicei atunci cînd s-a ingerat o cantitate de barbituric de 5—10 ori mai mare, decît doza completă hipnotică pe cale bucală. Doza mortală variază cu numeroși factori și nu poate fi stabilită cu siguranță, însă atunci cînd s-a absorbit o cantitate de 15—20 de ori mai mare ca doza hipnotică obișnuită se produce o intoxicație gravă și chiar un tratament perfecționat nu mai poate salva viața bolnavului. Frecvența mortalității la cazurile spitalizate cu intoxicație acută barbiturică este de aproximativ 8% și se poate apropia de 25% în cazurile de intoxicație gravă.

Simptomatologia. Aceasta se referă îndeosebi la sistemul nervos central și la sistemul cardio-vascular. În mod obișnuit, în momentul cînd este descoperit bolnavul, el suferă adesea din cauza expunerii la frig, cît și datorită efectelor toxicului. Atunci cînd intoxicația este complet constituită, devin caracteristice somnul profund sau coma. Uneori inhibiția centrală poate fi precedată de o perioadă de excitație și delir, însoțite de halucinații. Respirația este afectată precoce. Ea poate fi lentă sau rapidă și superficială. Volumul respirator pe minut scade considerabil și poate deveni evidentă cianoza. Se poate instala ritmul Cheyne-Stokes. Depresiunea prelungită respiratorie și hipoxia consecutivă influențează în sens nefavorabil sistemul cardiovascular. Capilarele se pot dilata intens și își cresc permeabilitatea, ceea ce produce starea de șoc. Respirația superficială asociată cu presiunea arterială joasă, favorizează producerea pneumoniei de decubit. Activitatea reflexelor superficiale și profunde este, în general, în concordanță cu intensitatea inhibiției centrale, însă reflexele profunde persistă uneori pentru cîtva timp, în ciuda comei concomitente. Semnul Babinski este adesea prezent. Răspunsul la stimulii dureroși este de obicei absent. Pupilele reacționează la lumină de regulă și sînt uneori contractate, deși tardiv în cursul intoxicației, ele se pot dilata. Uneori pupilele au o dimensiune punctiformă, ca în intoxicația cu morfină, și nu reacționează la lumină.

Presiunea arterială nu scade decît relativ tîrziu, în cursul intoxicației cu barbiturice, afară de cazul cînd s-a injectat intravenos o doză toxică de medicamente sau cînd s-a luat pe cale bucală o cantitate mare de sare sodică. În aceste condiții, presiunea arterială poate scădea rapid la nivelul de șoc. Totuși, după ingestia barbituricelor acide, hipotensiunea este întîrziată și se datorește în mare măsură hipoxiei provocate de inhibiția respirației. În cazuri grave de intoxicație, inhibarea directă a centrului vasomotor și inhibarea toxică directă a tonicității musculaturii netede din vasele mici sanguine contribuie, de asemenea, la scăderea presiunii sîngelui. Pulsul este atunci rapid și slab.

Ca rezultat atît al presiunii arteriale joase, cît și al acțiunii hipotalamo-hipofizare (antidiuretice) a substanțelor barbiturice, *formarea urinii* este redusă sau suprimată. Acest fapt are importanță terapeutică, deoarece anumite barbiturice nu pot fi detoxificate suficient în țesuturi, iar revenirea de sub efectele lor depinde de o funcție renală corectă. *Temperatura corpului* scade de obicei, iar pielea este rece, umedă și cianotică. Totuși, uneori există febră, care crește progresiv, pe măsură ce se instalează bronhopneumonia.

Diagnosticul. Diagnosticul de intoxicație cu substanțe barbiturice se face după antecedente și după examenul clinic, însă uneori poate fi dificilă diferențierea clinică de intoxicația cu alte inhibitoare ale sistemului nervos central, sau de come datorite altor cauze diverse. Identificarea substanței barbiturice în conținutul stomacal, în sînge sau urină, ori în viscere (mai ales în ficat și în creier) poate fi necesară după moarte în scopuri medico-judiciare. Există metode destul de specifice calitativ și cantitativ pentru o astfel de identificare.

Prognosticul. Prognosticul depinde de cantitatea substanței luate, de varietatea barbituricului utilizat, de starea de sănătate generală a persoanei respective, de intervalul care a trecut între ingerarea toxicului și începutul tratamentului, cît și de natura tratamentului. Moartea se poate produce în decurs de o oră sau mai puțin de la ingestia unor cantități mari de săruri sodice ale unor barbiturice cu acțiune rapidă. Pe cît se pare, hiperemia mucoasei gastrice, provocată de o substanță barbiturică sodică intens alcalină, ușurează absorbția directă și rapidă a toxicului din stomac. Uneori moartea s-a produs atît de repede, încît s-a suspectat un alt tip de toxic. Totuși, în mod obișnuit, moartea se produce în 1 — 4 zile. Cu cît supraviețuiește mai mult bolnavul, cu atît este mai mare posibilitatea restabilirii finale; prognosticul devine mai favorabil dacă bolnavul supraviețuiește timp de 24 sau 36 de ore. Ameliorarea se poate observa la scurtă vreme după ce s-au instituit măsurile terapeutice corecte, însă bolnavul poate să nu fie cu totul în afară de pericol timp de 3—4 zile, îndeosebi dacă la baza intoxicației se găsește o substanță barbiturică avînd o durată lungă de acțiune.

Un procedeu foarte util care permite judecarea rapidă a gravității și modului de evoluție a intoxicației, cît și a răspunsului la tratament, este să se țină o foaie de observație precisă asupra stării funcțiilor vitale importante și reflexelor (îndeosebi gradul de conștiență, ritmul, profunzimea și caracterul respirației, culoarea, umiditatea și temperatura pielii, presiunea arterială, frecvența și volumul pulsului, ritmul cardiac, reflexul laringian, dimensiunile pupilei și reflexele sale, reflexul corneean, reflexul rotulian, reacția la durere și temperatura corpului); bolnavul trebuie controlat de către personalul de supraveghere la fiecare 15—30 de minute. Urmărind o astfel de foaie de observație, de exemplu, se poate pune repede în evidență simularea unei come profunde barbiturice de către efectele secundare ale hipoxiei; simpla corectare a hipoxiei duce repede la ameliorarea funcțiilor vitale.

Moartea, dacă se produce precoce, este de obicei rezultatul paraliziei centrului respirator. Substanțele barbiturice cu acțiune de durată mai scurtă pot îndeosebi să producă moartea prin inhibiție respiratorie.

Dacă moartea este întîrziată, cauzele obișnuite ale decesului sînt colapsul vasomotor, edemul cerebral și pneumonia de decubit. Bronhopneumonia, abcesul pulmonar sau alte complicații pulmonare se pot produce la un bolnav care și-a recăpătat cunoștința și pare să-și fi revenit. Hipertermia și nefroza porțiunii inferioare a nefronilor sînt de asemenea complicații grave. Se pot produce leziuni cerebrale nespecifice, difuze, în această intoxicație gravă cu barbiturice, așa cum s-a arătat prin examinarea post-mortem, a cazurilor letale. Aceste leziuni reprezintă cauza sechelelor neurologice, observate uneori la persoanele care supraviețuiesc și sînt probabil rezul-

Scanned with OKEN Scanner

tatul hipoxiei grave prelungite. Pentru motivele de mai sus este de recomandat totdeauna un prognostic prudent. Nu există nici un fel de constatări necropsice caracteristice.

Tratamentul. Obiectivele tratamentului sînt îndepărtarea oricărei cantități de toxic neabsorbite din stomac, împiedicarea în măsura posibilului a absorbției mai departe din intestin, susținerea respirației și a presiunii arteriale, scăderea intensității inhibiției și evitarea complicațiilor. Dacă barbituricul a fost luat pe cale bucală, ceea ce se întîmplă în mod obișnuit, stomacul trebuie spălat bine cu apă caldă, utilizînd o sondă gastrică, pentru îndepărtarea oricărui rest de toxic. Substanțele vomitive sînt rareori eficiente și pot intensifica ulterior starea de depresiune. Se poate utiliza ca lichid pentru spălătura gastrică o soluție de permanganat de potasiu (1:2 000—1:5 000) dacă se găsește la îndemînă, dar acesta nu este activ împotriva barbitalului, luminalului sau amobarbitalului. Sulfatul de sodiu în cantități de 10—15 g poate fi lăsat în stomac la terminarea spălăturii, în scopul de a accelera eliminarea intestinală a toxicului neabsorbit. Această sare este preferabilă sulfatului de magneziu, din cauză că absorbirea ionilor de magneziu în prezența unei funcții renale reduse poate duce la o inhibiție suplimentară a sistemului nervos central (pag. 813). Unii specialiști în materie evită lăsarea unei cantități de lichid în stomac după spălătură, de teamă ca la bolnavul comatos, lipsit de intubație traheală, să nu se producă regurgitări cu aspirarea conținutului gastric în plămîni, aceasta constituind o complicație foarte gravă și nefericită.

Există o tendință generală de a supraîncărca terapeutic bolnavul, intoxicat cu inhibitoare centrale. În cazurile cu intoxicație ușoară sau moderată poate fi necesar un tratament redus, în afară de mijloacele de susținere. Bolnavul poate fi restabilit mai bine cînd este lăsat să-și revină neajutat de analeptice puternice, decît atunci cînd primește un tratament bine intenționat, însă prost indicat. Dacă culoarea rămîne bună, dacă respirația și presiunea arterială nu sînt intens deprimate, dacă persistă reflexele de deglutiție și de tuse și dacă se produc mișcările și reacțiile spontane față de stimulii dureroși, nevoia de medicamente analeptice este redusă. Pe de altă parte, bolnavul în comă profundă poate necesita un tratament imediat, eroic, multilateral și susținut, fără de care s-ar pierde o viață în mod inutil. Între aceste 2 extreme, judecata clinicianului experimentat trebuie să stabilească metoda și linia tratamentului. La bolnavii intoxicați grav trebuie concentrată atenția fără întîrziere asupra menținerii unor *schimburi respiratorii și a unei presiuni arteriale corecte*, cît și asupra *reducerii gradului de inhibiție centrală*. Trebuie administrat un volum corect de oxigen cu ajutorul unei canule buco-faringiene sau cu un model potrivit de mască facială. Dacă respirația este intens inhibată, poate fi necesară respirația artificială cu oxigen, iar utilizarea unui aparat de respirație tip Drinker poate constitui o măsură salvatoare pentru viața bolnavului. Se poate utiliza respirația cu presiune pozitivă, cu grijă, la bolnavii cu intoxicație gravă; dacă este la îndemînă se poate utiliza cu folos respirația electrofrenică. Dacă respirația s-a oprit, însă inima bate încă, este preferabil să se administreze oxigenul printr-o canulă traheală, dacă aceasta este posibil. Oxigenul singur poate provoca apneea prin suprimarea stimulării respirației de către hipoxie prin intermediul chemoreceptorilor carotidieni și ca urmare, este, de obicei, necesară administrarea oxigenului prin respirația artificială. Trebuie acordată totdeauna o atenție permanentă și intensă menținerii *permeabilității căilor respiratorii*. Este adesea necesară o *aspirare* repetată pentru îndepărtarea mucozităților faringiene și traheale. Dacă bolnavul este în comă și reflexul de tuse lipsește, se recomandă calea aeriană — nazo-endotraheală. Calea aeriană faringiană trebuie menținută eficientă atîta vreme cît nu s-a instalat sufocația spastică reflexă. Aspirarea prin bronhoscopie poate fi necesară dacă se instalează atelectazia. Atropina (0,6 mg) poate fi administrată de 1-2 ori pe zi dacă secrețiile tractului respirator devin plictisitoare. Edemul pulmonar se poate instala tîrziu în cursul bolii și poate necesita tratamentul cu oxigen sub presiune pozitivă, agenți de combatere a spumei și soluție de glucoză hipertonică administrată intravenos.

O serie de *medicamente analeptice* au fost utilizate (uneori abuziv) în intoxicația cu barbiturice, în scopul de a stimula centrul respirator inhibat și de a reduce gradul de inhibiție nervoasă centrală prin excitația centrilor superiori. Cafeina și benzoatul de sodiu, cît și niketamida, au fost utilizate, însă valoarea lor este discutabilă. Utilizarea stricninei a pierdut din amploarea ei. Efedrina nu este numai un analeptic însă are efecte salutare și asupra sistemului cardio-vascular. Amfetamina și dextroizomerul său sînt considerate de unii drept substanțe de elecție. Alții preferă pentilentetrazolul, sau picrotoxina. Asociațiile de analeptice sînt adesea mai valoroase decît o singură substanță; s-au utilizat combinații cu picrotoxină și amfetamină și picrotoxină cu pentilentetrazol. Fiecare stimulent central are susținătorii săi înflăcărați care prezintă date clinice încercînd să arate superioritatea analepticului lor propriu. Nilsson a prezentat cu energie argumente împotriva analepticelor (în 1951), iar monografia sa se poate consulta pentru amănunte. El a tratat 176 de cazuri, exclusiv prin mijloace simple, cu o frecvență a mortalității de numai 1,7%; chiar în grupa celor 87 de bolnavi cu intoxicație gravă, frecvența deceselor a fost numai de 3,4%. Aceste rezultate sînt mai bune decît cele din majoritatea comunicărilor asupra unor serii, corespunzătoare ca număr de cazuri, tratate cu analeptice. Poziția în favoarea tratamentului cu analeptice este bine apărată de Koppanyi și Fazekas (1950, 1952), care regretă negativismul farmaco-terapeutic al lui Nilsson; ei admit că nu toți bolnavii necesită tratamentul stimulent central, însă subliniază valoarea analepticelor la cazurile corect alese. Ei propun să se facă o diferențiere între aceia care nu necesită analeptice și aceia care necesită un tratament energic cu picrotoxină și pentilentetrazol, după rezultatele injectării intravenoase a unei doze de orientare (5 cm dintr-o soluție de 10%) din substanța ultimă. Dacă bolnavul răspunde favorabil este indicat exclusiv tratamentul simptomatic și nu trebuie utilizate analepticele.

De cînd Arnett (1933) a introdus pentru prima dată *picrotoxina* în tratamentul intoxicației acute cu substanțe barbiturice s-au prezentat numeroase comunicări asupra rezultatelor spectaculoase și salvatoare de vieți în urma utilizării sale. Atunci cînd se administrează corect, picrotoxina este inegalabilă în privința efectelor sale stimulatoare de lungă durată. Acționînd asupra bulbului și triunchiului cerebral, ea ameliorează respirația și circulația, accelerează revenirea reflexelor de deglutiție și tuse și produce agitația și mișcările care împiedică staza circulatorie, periculoasă. *Pentilentetrazolul*, deși are o acțiune mai trecătoare decît picrotoxina, este mai eficient asupra centrilor cerebrali superiori. El este îndeosebi util atunci cînd picrotoxina nu trezește bolnavul din comă (în doze care nu determină mișcări convulsive). S-a arătat că pentilentetrazolul este de valoare în neutralizarea inhibiției prin tiopental la bolnavii care nu-și revin repede din anestezia intravenoasă.

Dozele și calea de administrare a picrotoxinei depind de urgența cazului. La bolnavii grav intoxicați, în comă, medicamentul se administrează intravenos prin una din cele două metode. Unii preferă să administreze o perfuzie continuă cu ritm de 1—2 mg/min. pînă cînd apar reflexul corneean și cel de deglutiție, sau pînă cînd se produc tresăriri musculare foarte ușoare ale mușchilor feței sau extremităților,

Scanned with OKEN Scanner

după care se continuă picrotoxina prin injectare intramusculară, în doze de 3—6 mg, la interval de 15—30 de minute, în raport cu răspunsul bolnavului și cu evoluția revenirii. Alții preferă metoda fracționată, în care caz se injectează intravenos 6—12 mg (2—4 ml din soluția de 0,3%) și se repetă la fiecare 10—20 de minute, pînă cînd se observă mișcări sau tresăriri musculare foarte ușoare. Pe măsură ce se produce ameliorarea se administrează injecțiile ulterioare pe cale intramusculară, folosind doze mai mici și prelungindu-se intervalurile dintre doze. Tratamentul trebuie individualizat cu grijă. O injecție de picrotoxină nu trebuie repetată înainte ca doza anterioară să-și fi manifestat întreaga sa acțiune, ceea ce necesită 10—20 de minute sau mai mult. S-au administrat pînă la 1 000—2 000 mg de picrotoxină (de 10—20 de ori doza letală pentru adulții normali), într-un timp de 2—5 zile, în cazuri grave, iar un entuziast a utilizat un total de 14 g. Dacă se folosește *pentilentetrazolul*, el se administrează intravenos, în cantități de 3—5 ml dintr-o soluție de 10%, la interval de 5 minute, în 2—3 doze, după necesitate.

Obiectivul tratamentului cu analeptice este să restabilească și să mențină în permanență reflexele active, mișcările involuntare, spontane și reactivitatea la durere, pînă cînd se elimină destul barbituric pentru a se asigura revenirea și totuși să nu se producă, prin supradozare, contracții cu caracter convulsiv. Aceasta necesită observarea îngrijită și continuă a bolnavului, cît și o apreciere corectă în alegerea dozelor și intervalurilor dintre ele. Nu trebuie încercată restabilirea bolnavului la o stare de conștiență completă prin tratamentul medicamentos. Într-adevăr, aceasta este o imposibilitate și dacă se încearcă totuși, apar convulsii. Convulsiile prin picrotoxină pot continua timp de ore și pot provoca o inhibiție centrală suplimentară. Pe de altă parte nu trebuie întreruptă fără un motiv precis definit administrarea picrotoxinei sau a altor preparate analeptice la un bolnav care poate continua să rămînă într-o comă profundă dacă este lipsit de asistența necesară. Trebuie să fie la îndemînă o substanță barbiturică cu acțiune de durată scurtă pentru administrarea pe cale parenterală, în cazul cînd s-a dat o doză excesivă de picrotoxină sau de alt analeptic, în urma unei aprecieri greșite sau a unei neglijențe. Utilizarea dozelor mari de stimulente nervoase centrale în intoxicația cu barbiturice ilustrează și ea principiul general că nivelul funcțional al activității sistemului nervos central determină cantitatea de analeptic care se poate administra în siguranță. Stimulentele centrale menționate mai sus au un efect salutar asupra sistemului cardio-vascular, ameliorînd respirația și suprimînd astfel hipoxia, cît și prin creșterea tonusului vasomotor central. Dacă o susținere suplimentară a circulației este necesară, se pot administra: efedrina, hidroxiamfetamina, fenilefedrina, noradrenalina sau alte amine simpaticomimetice potrivite. Totuși, o dată ce s-a instalat starea de șoc nu este suficient să întrebuințăm numai medicamente vasoconstrictoare, ci trebuie instaurate măsurile disponibile pentru tratamentul șocului.

Din experiența bazată pe observațiile făcute de Quastel și Wheatley (1932) reiese că substanțele barbiturice inhibează utilizarea glucozei, lactatului și piruvatului, dar nu și pe aceea a succinatului de către țesutul cerebral; Soskin și Taubenhaus (1943) au comunicat că *succinatul* reprezintă un antidot activ împotriva pentobarbitalului. Aceste comunicări au inițiat o serie de cercetări la animale și la om pentru a se determina dacă anumiți acizi dicarboxilici (succinic, fumaric, malonic etc.) pot scurta durata inhibiției prin barbiturice sau îi pot scădea intensitatea. Deși utilizarea succinatului disodic are susținătorii săi, părerea generală este că această metodă în tratamentul antitoxic nu a căpătat încă dovezi acceptabile asupra valorii sale (vezi Schack și Goldbaum, 1949; Tucci și alții, 1949). S-a afirmat că *electrostimularea neconvulsivantă* reduce inhibiția barbiturică și influențează favorabil respirația, însă aceasta necesită o confirmare.

Întrebarea dacă diureza accelerează eliminarea substanței barbiturice și revenirea din intoxicație, are o importanță considerabilă. Datele clinice existente sugerează faptul că diureza nu realizează nici unul din aceste elemente. Oricum, *ingestia suficientă de lichide* trebuie menținută, pentru a asigura o funcție renală optimă. Dacă se produce starea de șoc trebuie administrate cantități suficiente de lichide cu compoziție potrivită, pe cale parenterală, cu scopul de a restabili un volum circulator normal al sîngelui. Se pot utiliza glucoza, clorura de sodiu, lactatul de sodiu sau soluția Ringer, iar plasma poate fi cea mai utilă. Dacă amenință edemul pulmonar sau edemul cerebral trebuie atenție în vederea evitării excesului de lichid. În ciuda eficienței discutabile a tratamentului cu diuretice în intoxicația acută cu barbiturice, *hemodializa*, cu ajutorul unui tip corect de rinichi artificial, îndepărtează în mod eficient substanța din organism; o astfel de hemodializă este de 20—30 de ori mai activă decît eliminarea urinară în sensul scăderii nivelurilor din sînge ale substanțelor barbiturice și a fost utilizată cu succes în cazuri de intoxicație acută (vezi Kyle și alții, 1953).

Măsurile suplimentare cuprind menținerea bolnavului la căldură, respectarea unui nivel corect de hrănire, împiedicarea cetozei și acidozei, îngrijirea atentă a celui internat, atenție față de starea intestinului, sondarea vezicii urinare atunci cînd devine necesară, modificări frecvente de poziție pentru evitarea pneumoniei și a escarelor de decubit, apărarea bolnavului împotriva leziunilor traumatice de îndată ce se restabilește activitatea motorie și tratamentul antibiotic profilactic pentru evitarea infecțiilor pulmonare. Trebuie administrate intravenos substanțe nutritive pînă ce bolnavul și-a revenit suficient pentru a înghiți hrana. Utilizarea sondei gastrice pentru alimentație prezintă pericolul regurgitării și aspirației de lichid în plămîni. Dacă se formează flictene și se infectează, ele necesită o îngrijire corespunzătoare. Dacă intoxicația a fost rezultatul unei încercări de sinucidere, devin necesare psihoterapia și măsurile de reabilitare.

Tratamentul prezentat mai sus pentru intoxicația acută cu substanțe barbiturice este valabil în majoritatea amănuntelor și pentru intoxicația cu alte inhibitoare ale sistemului nervos central, cu excepția faptului că analepticele cu acțiune convulsivantă latentă nu se utilizează în intoxicația acută cu morfină. Pentru amănunte suplimentare asupra tratamentului și pentru referințe complementare privitoare la literatură se recomandă cititorului îndeosebi „Conferințele asupra terapeuticii" (1946), Koppanyi și Fazekaș (1950 și ulterior), Nilsson (1951) și Isbell (1951).

Intoxicația cronică cu substanțe barbiturice: toxicomania cu barbiturice. Acești 2 termeni sînt utilizați aici în mod sinonim. Germanii în special au recunoscut de mult faptul că utilizarea prelungită a substanțelor barbiturice poate duce la toxicomanie, în sensul descris la pag. 123. Această recunoaștere a fost mult mai tardivă în Statele Unite, dar s-a realizat în bună parte ca rezultat al cercetărilor experimentale și clinice ale echipei Secției de cercetări a Spitalului de igienă generală din Lexington, Kentucky (S.U.A.), echipă condusă de dr. Harris Isbell. Isbell și colaboratorii (1950) au administrat pentobarbital, secobarbital și amobarbital unor voluntari care fuseseră mai înainte morfinomani; atunci cînd s-au întrerupt aceste substanțe, după 3—4 luni, 4 din cele 5 persoane au manifestat convulsii, iar 4 din 5 au făcut psihoze. Această demonstrare experimentală a toxicomaniei, întărită mai tîrziu de cazuri suplimentare, a contribuit mult la informarea corpului medical din America asupra faptu-

lui că se produce o toxicomanie primară pentru substanțele barbiturice și că sindromul de abstinență este caracteristic și periculos. De fapt, deși toxicomania barbiturică seamănă cu cea morfinică, întrucît se instalează creșterea toleranței și nevoia permanentă de a avea substanțele (atît pe plan emotiv, cît și fizic), toxicomania barbiturică reprezintă o problemă mai gravă de medicină și de sănătate publică, deoarece provoacă o alterare mai importantă mintală, emotivă și neurologică și deoarece suprimarea comportă pericole reale. Următoarele paragrafe se bazează direct pe comunicările publicate de Isbell și colegii săi (Isbell, 1950; Isbell și Fraser, 1950; Isbell și alții, 1950; Kornetsky, 1951; Hill și Belleville, 1953; Simpozion asupra toxicomaniei, 1953).

Frecvența, geneza, substanțele utilizate și tipurile de abuz. Frecvența toxicomaniei barbiturice nu poate fi stabilită cu precizie, însă această toxicomanie este frecventă și pare să fie în creștere. Multe persoane suspecte de morfinomanie au de fapt o toxicomanie barbiturică și în prezent barbituricele se vînd (sub formă de așa-numite *goof balls*) prin trafic ilegal. În parte, frecvența crescută se datorește și faptului că în prezent se pune cu precizie diagnosticul cazurilor de toxicomanie.

Majoritatea persoanelor cu toxicomanie barbiturică au anumite tulburări fundamentale de caracter sau anumite psihonevroze. Substanțele cu acțiune de durată scurtă din această clasă, cum sînt pentobarbitalul sau secobarbitalul, sînt preferate substanțelor cu acțiune de durată lungă, ca luminalul. Medicamentul se ia de obicei pe cale bucală. Substanțele barbiturice sînt utilizate adesea de cei cu morfinomanie, atunci cînd substanța opiacee nu se găsește la îndemînă, și astfel rezultă o toxicomanie asociată; amîndouă substanțele trebuie luate apoi în scopul de a evita simptomele întreruperii. Morfinomanii își injectează substanțele barbiturice intravenos. Cei cu toxicomanie pentru alcool utilizează adesea substanțele barbiturice pentru a suprima tremurăturile și nervozitatea; ei descoperă curînd că substanțele barbiturice provoacă efecte asemănătoare cu acelea ale alcoolului și pot chiar renunța la alcool, folosind barbituricele.

Substanțele barbiturice se ingerează uneori zilnic, în cantități mari, timp de luni sau ani; uneori însă se utilizează pe perioade scurte, care durează de la 1—2 zile, pînă la mai multe săptămîni. La bolnavii cu nevroze, utilizarea substanței începe în general cu o rețetă medicală; toxicomania se produce apoi din cauză că bolnavul continuă ingerarea cu scopul de a exclude insomnia sau de a reduce starea de anxietate. Aceasta diferă de morfinomanie, unde obișnuința își are rareori originea într-un tratament medical. Substanțele barbiturice se iau de obicei în cantitatea prescrisă, pe perioade lungi de timp; instalarea progresivă a obișnuinței față de acțiunea sedativă stimulează însă individul respectiv să-și mărească doza. În astfel de cazuri poate fi nevoie de ani de zile înainte ca doza să fie atît de mare încît să se producă simptome grave de abstinență la o întrerupere bruscă. Pe de altă parte, cei cu fond constituțional psihopat sînt de obicei învățați să utilizeze substanțe barbiturice de către confrații lor. Ei doresc mai curînd o intoxicație acută, decît suprimarea stării de tensiune și ca urmare ingerează cantități progresiv mai mari în decurs de cîteva săptămîni. Dacă inhibiția este prea intensă, aceste persoane recurg uneori la amfetamină, ca antidot. Insomnia și nervozitatea care urmează le stimulează să ia cantități mai mari de barbiturice și se stabilește un cerc vicios analog cu acela care rezultă din utilizarea combinată de opiacee și cocaină.

Cantitatea de barbiturice necesară pentru a provoca intoxicații cronice variază. Majoritatea adulților normali nu suferă modificări patologice cu o doză zilnică totală de 0,2 g din substanțele puternice, cu acțiune de durată scurtă, însă comportarea și eficiența persoanelor care ingerează 0,8 g/zi sînt influențate adesea în mod nefavorabil. Dacă aceste cantități sînt luate timp de aproximativ 8 săptămîni, majoritatea persoanelor manifestă simptome ușoare, pînă la mijlocii, în cazul unei întreruperi bruște. Dozele intermediare pot să provoace sau nu efecte evidente, deși la o examinare îngrijită se pot constata unele semne de alterare a activității intelectuale, iar uneori pot apărea simptome acute de întrerupere. Doza medie zilnic ingerată de toxicomanii la barbiturice este de aproximativ 1,5 g; în afară de cazul cînd această cantitate este depășită, nu se produce în mod obișnuit o intoxicație gravă. Totuși, unele persoane cu toxicomanie pot lua uneori pînă la 2,5 g pe zi dintr-un barbituric cu acțiune de scurtă durată, manifestînd numai efecte moderate. În oricare stadiu al intoxicației cronice, otrăvirea acută cu barbiturice se poate suprapune dacă se ingerează doze mai mari în mod accidental sau intenționat; în timp ce față de efectele sedative și hipnotice se instalează o creștere a toleranței este probabil că doza letală nu este mai mare la cei cu toxicomanie decît la indivizii normali. Orice bolnav cu intoxicație acută cu barbiturice trebuie suspectat de toxicomanie.

Simptomatologie. Aceasta se aseamănă cu efectele intoxicației acute, de intensitate medie, cu barbiturice și se referă mai ales la sistemul nervos. De asemenea, efectele cronice ale substanțelor barbiturice asupra funcțiilor neurologice și psihice seamănă de aproape cu acelea ale alcoolului. Semnele și simptomele variază considerabil la diferiți indivizi și chiar la aceeași persoană în momente diferite. Efectele sînt cele mai intense atunci cînd substanța este luată pe stomacul gol, tind să crească pe măsură ce se ingerează doze succesive în cursul zilei și sînt mai puțin pronunțate după somnul de noapte. Persoana cu toxicomanie barbiturică nu doarme mult mai mult decît o persoană normală.

Modificările mintale cuprind: neîndemînarea, greutatea de a gîndi, încetinirea vorbirii și a înțelegerii, scăderea memoriei, alterarea judecății, strîmtorarea cîmpului atenției, labilitatea emotivă, exagerarea trăsăturilor fundamentale ale personalității, iritabilitatea, irascibilitatea, proasta dispoziție, plînsul și rîsul fără motiv justificat, lipsa de firesc a obiceiurilor personale, ideile dușmănoase și paranoide, precum și tendința la sinucidere. Toxicomanul poate regresa la un nivel atît de infantil, încît este incapabil să-și asigure rezolvarea problemelor proprii. Uneori se poate produce o psihoză toxică acută, în care caracterele dominante sînt: confuzia, dezorientarea, spaima, iluziile și halucinațiile vizuale intense. Aceasta se produce mai ușor dacă s-a ingerat o cantitate mare sau dacă doza a crescut rapid. Efectele fizice și psihomotorii ale intoxicației cronice cu substanțe barbiturice au fost cercetate și analizate în amănunt (Kornetsky 1951; Hill și Belleville, 1953).

Efectele neurologice sînt caracteristice și constau dintr-o vorbire greoaie, neclară, din nistagmus, diplopie, strabism, greutatea acomodării, ameteli, mers și staționare în picioare ataxice, hipotonie, slăbiciune a membrelor, tremurături, dismetrie și scădere a reflexelor superficiale; reflexele profunde, reacțiile pupilare și sensibilitatea de obicei nu sînt modificate. Uneori se pot provoca semnul Babinski și un clonus tranzitoriu al piciorului.

În plus, unii bolnavi au tulburări gastro-intestinale manifestate prin anorexie, constipație, miros fetid al gurii și limbă încărcată, însă starea de nutriție nu este alterată. Se pot produce erupții diverse cutanate; ele pot fi eritematoase, urticariene, purpurice sau cu caracter scarlatiniform. Erupția congestivă provocată de luminal poate fi prurigînoasă și poate semăna cu exantemul rujeolei, fără semnul Koplik sau cu exantemul din scarlatină, fără paloarea

Scanned with OKEN Scanner

perioronazală. Poate apărea o erupție congestivă la nivelul limbii, după utilizarea prelungită de luminal. Rareori s-au produs dermite exfoliative mortale. Urina poate conține albumină, cilindri și hematoporfirină. Anemia este destul de rară. Barbituricele nu par să provoace granulocitopenia, însă pot fi încorporate în amestecuri medicamentoase brevetate, care mai conțin și aminopirină, o substanță care produce agranulocitoză.

Simptomele întreruperii (sindromul de abstinență). Se consideră în mod general, că după întreruperea bruscă a unui barbituric la o persoană cu toxicomanie se pot produce simptome grave și periculoase. Sindromul de abstinență diferă considerabil de la bolnav la bolnav; unii simt numai o slăbiciune și o stare de anxietate, în timp ce alții manifestă convulsii și delir. Între primele 12 pînă la 16 ore de abstinență, starea mintală și neurologică se ameliorează temporar; după această perioadă apar neliniștea, anxietatea, tremurăturile și slăbiciunea pronunțată. Bolnavul se plînge de insomnie, de crampe abdominale, de grețuri și vărsături și pierde repede în greutate. Dacă persoana stă în picioare se poate produce o hipotensiune ortostatică pînă la lipotimie. Bolnavul stă de obicei la pat; el roagă să i se dea barbituric și să i se vindece tulburările. În decurs de 16 pînă la 30 de ore devin evidente tremurăturile pronunțate ale mîinilor; reflexele profunde sînt hiperactive. Tresăririle musculare și schițarea unor mișcări necontrolate ale membrelor prevestesc iminența unor accese convulsive de *grand mal*. Apar de obicei convulsii tonico-clonice tipice în a doua zi de abstinență, însă ele pot să nu se producă înainte de trecerea a 5—7 zile. Numărul acceselor convulsive diferă de la o singură convulsie pînă la crize epileptice subintrante, dar unele persoane nu le prezintă de loc. Depresiunea de după acces este scurtă, însă apar înainte, în timpul sau după convulsiile principale, numeroase episoade minore: co tracții clonice sau mișcări atetozice de zvîrcoliri, fără pierderea cunoștinței. Existența epilepsiei în antecedente nu constituie o condiție necesară pentru accesele convulsive, datorite întreruperii barbituricelor, dar trebuie amintit faptul că întreruperea bruscă a tratamentului cu barbiturice la bolnavii epileptici poate precipita crizele epileptice subintrante. După faza accesului convulsiv urmează o ameliorare temporară a sindromului de abstinență, care durează 1—2 zile, după care revine starea de anxietate, iar visele cu caracter de coșmar tulbură somnul. Halucinațiile sau iluziile sînt frecvente: la început bolnavul își dă seama de natura lor, însă mai tîrziu crede că au conținut real. Halucinațiile sînt în bună parte vizuale și cuprind adesea animale, însă pot fi și auditive. Iluziile pot fi cu caracter paranoid, iar bolnavul este dezorientat în timp și spațiu, dar nu asupra persoanelor, astfel încît sindromul seamănă cu acela al schizofreniei catatonice în faza de excitație. Persoanele în vîrstă sau cele suferinde pot ajunge la o stare de istovire periculoasă în cursul delirului, datorit întreruperii barbituricelor. Uneori s-a produs moartea.

Psihoza de întrerupere, chiar dacă nu este tratată, se rezolvă în mod obișnuit după circa 5 zile, însă s-a observat că halucinațiile persistă pînă la 2 luni. Revenirea capacității de somn reprezintă un semn favorabil în sensul că a început restabilirea. Treptat se recîștigă autocontrolul. Obiectele halucinațiilor sînt reamintite în parte chiar după restabilirea completă.

Diagnosticul diferențial. Intoxicația cronică cu barbiturice poate semăna cu multe tulburări neurologice și mintale și poate fi confundată cu intoxicația datorită bromurilor, morfinei sau alcoolului; episoadele convulsive sau de psihoză, care se produc cu ocazia suprimării barbituricelor, trebuie diferențiate de acelea datorite altor cauze Sindromul de toxicomanie barbiturică este adesea ciudat și poate pune o problemă dificilă de diagnostic, afară de cazul cînd medicul are o bănuială permanentă în sensul unei intoxicații medicamentoase. Pot fi simulate tulburări neurologice, cum ar fi cele din scleroza multiplă, tumorile cerebrale, encefalita și parkinsonismul, însă acestea se pot exclude ușor, prin examene atente neurologice și de laborator. Examenele de sînge ajută la punerea în evidență a intoxicației cu bromuri și cu alcool. Intoxicația acută și cronică cu morfină poate fi de obicei diferențiată de toxicomania barbiturică, pe baza elementelor clinice. Electroencefalograma caracteristică (vezi mai jos) poate avea o mare valoare în diagnostic. Accesele convulsive prin abstinență trebuie deosebite de convulsiile caracteristice ale epilepsiei, ale tumorilor cerebrale, ale accidentelor vasculare cerebrale, ale sindromului Stokes-Adams, de cele din hipersensibilitatea sinusului carotidian, din hipoglicemie, uremie etc. Anamneza și examenele clinice și de laborator oferă datele necesare de informație pentru un diagnostic corect, ale cărui amănunte nu necesită o enumerare aici. Psihoza de abstinență trebuie deosebită de *delirium tremens*, de psihoza datorită bromurilor, de uremie, de psihoza senilă, de episoadele acute din schizofrenie, cît și de tulburările asemănătoare. Este suficient să se arate că există procedee de diagnostic pentru o diferențiere precisă; dar *delirium tremens* alcoolic seamănă atît de mult cu psihoza de întrerupere a barbituricelor, încît prezintă dificultăți speciale, mai ales dacă se produce la persoane care au concomitent toxicomanie barbiturică.

Datele de laborator. Cu excepția probelor pozitive privind existența barbituricelor în sînge și urină, rezultatele examenelor de laborator nu sînt de folos în detectarea abuzului cronic de barbiturice. În faza de întrerupere, azotul neproteic este crescut și se pot observa albuminurie și cilindrurie. În intoxicația cronică, electroencefalograma manifestă caracteristic o activitate rapidă cu voltaj ridicat, deși uneori predomină o activitate lentă, difuză. În timpul întreruperii dispar undele β, iar înregistrarea poate fi normală; totuși atunci cînd devine iminent un acces convulsiv de *grand mal* apar unde cu frecvență lentă și voltaj ridicat sub formă de salve, care pot persista aproximativ o săptămînă după ultimul acces convulsiv.

Modificări anatomopatologice în cursul intoxicației cronice cu substanțe barbiturice. Mai mulți cercetători au comunicat modificări patologice în sistemul nervos central al animalelor, care au primit doze zilnice din diferite barbiturice pe perioade lungi de timp; există însă diferențe de specie și în unele cazuri nu au devenit evidente leziunile neurologice, chiar după o administrare prelungită a substanțelor. Mai mult, modificările de tipul celor apărute sînt greu de pus în legătură cu simptomele observate în cursul intoxicației cronice sau cu ocazia întreruperii substanțelor. Deși leziunile sistemului nervos central au fost descrise la om, este departe de a fi acceptabilă dovada faptului că ele se pot atribui unui abuz cronic de substanțe barbiturice. Majoritatea persoanelor par să se restabilească în mod complet atunci cînd se suprimă medicamentul, iar deficiențele neurologice reziduale pot fi explicate de obicei prin traumatismele suferite în timpul toxicomaniei, în cursul fazei de întrerupere sau cu ocazia unei afecțiuni intercurente. Dacă se produc modificări patologice ireversibile la om, ele sînt ușoare și nu pot fi puse în evidență prin metodele actuale de cercetare. Literatura existentă a fost analizată de Isbell și Fraser (1950), în referatul lor de ansamblu asupra toxicomaniei pentru barbiturice și pentru alte substanțe.

Prognosticul și complicațiile. În ciuda tratamentului corect al sindromului de întrerupere, cît și în ciuda măsurilor psihiatrice și de reabilitare, multe per-

Scanned with OKEN Scanner

soane revin la abuzul cronic de barbiturice. Ca urmare, ca și în toxicomania pentru alte substanțe, prognosticul trebuie să fie rezervat. Leziunile traumatice în timpul intoxicației sau din cauza convulsiilor în faza de întrerupere sînt destul de frecvente. Adesea se produc abcese subcutanate prin injecții de substanțe făcute chiar de indivizii respectivi. În timpul perioadei de întrerupere se pot produce bronhopneumonii și stări de epuizare.

Tratamentul. Cele 2 principii cardinale ale tratamentului toxicomaniei barbiturice sînt: 1) *a nu se întrerupe niciodată brusc barbituricele* și 2) *a se spitaliza bolnavul.* De îndată ce s-a pus diagnosticul și s-a hotărît întreruperea, trebuie date doze regulate de barbiturice cu acțiune de durată scurtă, care sînt perfect adecvate să mențină o stare continuă de intoxicație ușoară, caracterizată printr-o ușoară dizartrie, ataxie moderată și nistagmus tranzitoriu, fără iritabilitate, insomnie, tremurături și anxietate. De obicei, cantitatea de 0,2—0.3 g, dată la fiecare 6 ore, realizează o doză corectă de stabilizare, însă pot fi necesare cantități mai mari și intervaluri mai scurte. După ce s-a precizat doza de stabilizare și s-a administrat timp de cîteva zile, se începe o *suprimare prudentă* și *progresivă*, reducînd numai 0,1 g/zi. Atunci cînd doza totală zilnică de stabilizare a fost redusă la jumătate, se suspendă continuarea reducerii pe timp de 2—3 zile. Atunci, cînd doza a fost redusă cu ritmul de 0,1 g/zi pînă la un sfert din doza inițială de stabilizare, se suspendă din nou reducerea pe timp de 2—3 zile. Ori de cîte ori revin stări de anxietate, tremurături, slăbiciuni și insomnie sau ori de cîte ori apare o activitate lentă, paroxistică, pe traseul electroencefalogramei, trebuie întreruptă imediat operația de suprimare, iar doza trebuie menținută constantă, pînă cînd aceste tulburări dispar. Dacă simptomele sînt grave, ele pot fi suprimate, de obicei printr-o singură doză suplimentară de 0,2 g. Operația de suprimare se completează de obicei în interval de 2—3 săptămîni.

Sînt esențiale supravegherea medicală îngrijită și înconjurarea bolnavului de atenție binevoitoare din partea personalului auxiliar. Trebuie acordată o atenție deosebită echilibrului lichidelor și electroliților, cum și echilibrului nutritiv. Trebuie luate toate măsurile de precauție pentru a se evita traumatismele. Este permisă suprimarea simultană a altor substanțe pentru care bolnavul a făcut o toxicomanie. Trebuie respectate măsurile de precauție stricte pentru evitarea fraudei sau ascunderea unor cantități de barbiturice. Metadona, paraldehida și alte substanțe ar trebui studiate de cercetători calificați, în privința valorii lor posibile în acțiunea de suprimare a barbituricelor. În mod asemănător, substanțele cu acțiune împotriva acceselor de *grand mal* (altele decît barbituricele) ar trebui cercetate pentru valoarea lor profilactică în accesele convulsive de abstinență. Dacă bolnavul este văzut pentru prima dată după instalarea delirului sau convulsiilor de întrerupere, trebuie administrate parenteral 0,4 g de pentobarbital și apoi trebuie precizată doza de stabilizare înainte de a se încerca operația de suprimare.

Din momentul în care suprimarea barbituricelor s-a terminat, trebuie instituite măsuri de reabilitare psihiatrică și medicală, așa cum sînt prezentate în legătură cu alcoolismul cronic și cu morfina. După cum s-a arătat, prognosticul trebuie să fie prudent.

NOI DERIVAȚI BARBITURICI*

BAITINALUL

Baitinalul este derivatul alil al acidului tiobarbituric, cu structura: acid 5,5-alil-(2′metilpropil)-tiobarbituric. Se prezintă sub formă de pulbere gălbuie, ușor solubilă în apă, cu reacție alcalină. Posedă acțiune narcotică de scurtă durată din cauza eliminării rapide. Mecanismul de producere a acțiunilor sale este comun cu al barbituricelor clasice. Avînd acțiune narcotică tranzitorie și permițînd deșteptarea rapidă a pacientului este indicat în intervențiile chirurgicale de scurtă durată, în intubații, bronhoscopie și electroșoc. Pentru a evita fenomenele de vagotonie frecvent întîlnite în timpul administrării sale se recomandă folosirea prealabilă a 1 mg atropină.

Baitinalul se administrează pe cale intravenoasă, 3—4 ml/min. din fiole cu 1 g/10 ml soluție ser fiziologic, pînă la cantitatea totală de 12-15 ml. Ca accidente de supradozaj se citează leziuni ale parenchimului hepatic și tendința la colaps. De aceea este contraindicat la hepatici și vagotonici.

ULBREVALUL

Ulbrevalul (transital sau butaliton sodic) diferă puțin de baitinal. Din punct de vedere chimic, el este 5-alil-5-izobutil-2-tiobarbiturat de sodiu, iar pe plan farmacologic se comportă ca un hipno-anestezic barbituric de scurtă durată. El poate fi folosit singur sau în asociație cu unul din anestezicele clasice în diferite scopuri chirurgicale. Substanța se găsește sub formă de pulbere gălbuie în fiole de 1 g, care se dizolvă în 10 ml apă distilată și se injectează intravenos. Doza eficientă variază la adult în jurul a 1 g, administrat la început rapid (1—4 ml din soluția 10%), după care se continuă injectarea lentă a restului, în 3—4 minute. Efectul anestezic se instalează imediat, dar dispărînd repede, este insuficient pentru intervenții chirurgicale de lungă durată. În asemenea împrejurări, după ce perioada de inducție a fost atinsă, se completează anestezia cu protoxid de azot amestecat cu oxigen.

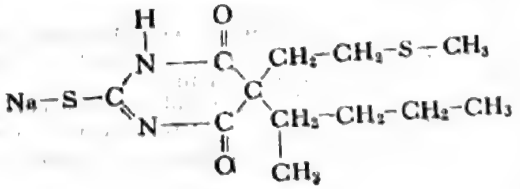
În afară de acțiunea anestezică, ulbrevalul deprimă puțin respirația și circulația, fără să provoace accidente propriuzise. Acțiunea sa de scurtă durată și-a găsit utilizare în endoscopii (bronhoscopii, cistoscopii), reduceri de fracturi, versiuni interne etc.

INACTINUL

Inactinul este sarea sodică a acidului etil-(1-metilpropil-tiobarbituric). Are proprietăți și indicații similare baitinalului. Ca și acesta, are o acțiune anestezică generală de scurtă durată și se administrează pe cale intravenoasă după prepararea extemporanee a soluției. După 3—5 ml (0,15—0,30 g) apare narcoza compatibilă cu mici intervenții. Trezirea este ușoară și plăcută.

METITURALUL

Metituralul (tiogenal, neraval) este sarea sodică a acidului metiltioetil-2′-pentiltiobarbituric.



Metituralul

Substanța se prezintă sub formă de cristale galbene foarte higroscopice, cu miros ușor de mercaptan. Soluția apoasă fiind instabilă, este necesar să se adauge 50 mg carbonat de sodiu la 1 g substanță sau să se prepare înainte de administrare

* Completări aparținînd Editurii medicale.

Scanned with OKEN Scanner

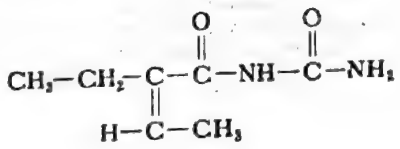
Acţiuni farmacologice. Cu excepţia unei toxicităţi mai mici, toate acţiunile metituralului sînt foarte apropiate de ale pentiobarbitalului. Ca şi acesta provoacă efecte anestezice generale de scurtă durată, fără fenomene secundare îngrijorătoare. La om, somnul survine imediat după o doză de 0,50 g injectată lent, intravenos. Pentru producerea narcozei este necesară o concentraţie de 0,01 g/kilocorp. Înaintea instalării narcozei se constată deseori un oarecare grad de midriază şi tendinţă la logoree. După 2—3 minute de la începutul administrării, faza a III-a a anesteziei este atinsă şi intervenţia poate începe. Doza de întreţinere este de 0,10—0,20 g, iar trezirea survine la cîteva minute de la întreruperea injectării. Întoarcerea la starea de veghe este totală şi se însoţeşte de euforie. Celelalte acţiuni sînt neglijabile şi interesează mai mult respiraţia. Ele sînt reprezentate de scăderea amplitudinii şi frecvenţei respiratorii. Toxicitatea redusă se datoreşte metabolizării rapide a substanţei.

Întrebuinţări clinice. Întrebuinţarea metituralului este indicată în toate cazurile în care este necesară o anestezie generală de scurtă durată. Pentru efectuarea unor examene endoscopice (cistoscopii, bronhoscopii etc.) şi a unor tratamente ambulatorii (incizii, pansamente dureroase, aplicaţii de radiu) se poate recurge de asemenea la metitural. În sfîrşit, în obstetrică (aplicări de forceps) şi neuropsihiatrie (electroşocuri) aduce mari servicii, datorită acţiunii tranzitorii şi lipsei de toxicitate. Singura contraindicaţie o constituie cazurile în care nu se poate practica respiraţia artificială şi oxigenoterapia pentru a preveni accidentele respiratorii. Metituralul se găseşte în fiole cu 1 g pulbere, care se dizolvă în 10 sau 20 ml ser fiziologic. În afară de calea intravenoasă, el poate fi administrat şi intrarectal (în soluţie 10%). Doza anestezică variază între 0,50 şi 1 g. Doza maximă pentru o dată poate atinge 2 g. Ca premedicaţie, metituralul se administrează în asociere cu protoxid de azot 80% şi oxigen 20%.

NOI HIPNO-SEDATIVE NEBARBITURICE

ECTILUREEA

Ectilureea (noslin) este 2-etilciscrotonilureea cu următoarea formulă structurală:



Ectilureea

Acţiuni farmacologice. Ectilureea posedă proprietăţi de deprimare a sistemului nervos central asemănătoare cu ale altor derivaţi substituiţi ai ureei. În cantităţi mici, drogul provoacă numai efecte sedative; pe măsură ce se creşte doza apare şi acţiunea hipnotică. Proprietăţile sale neurosedative nu se însoţesc de modificări importante ale respiraţiei, ale presiunii sanguine şi pulsului şi nici de tulburări digestive. De asemenea, nu provoacă relaxare musculară, analgezie şi nici efecte anticonvulsivante. Ectilureea este uşor absorbită de tubul digestiv şi eliminată în cea mai mare parte (2/3) prin urină, sub formă de uree, în primele 12 ore. Locul şi modul său de acţiune sînt încă necunoscute.

Întrebuinţări clinice. Ectilureea se foloseşte ca substanţă liniştitoare şi calmantă a stărilor de anxietate, iritabilitate şi tensiune nervoasă. Efectele neurosedative apar, atît la adulţi, cît şi la copii. După administrări repetate poate surveni o stare de somnolenţă mai ales la bolnavii cu insomnii.

Fiind foarte puţin toxică, ectilureea nu provoacă tulburări grave de supradozaj. Singurul inconvenient este reprezentat de apariţia unui raş cutanat în aproximativ 1% din cazuri.

Doza eficace pe cale bucală este de 0,15—0,30 g odată şi se poate repeta de 3—4 ori pe zi.

METILPRILONUL

Metilprilonul (noludar) este 2,4-dioxo-3,3-dietil-5-metilpiperidină. Acţiunea sa sedativă şi hipnotică se situează între a ciclobarbitalului şi a persedonului. Efectele sedative sînt blînde şi prelungite (aproximativ 6 ore), iar acţiunea hipnotică se manifestă mai ales în sensul favorizării somnului fiziologic. Din aceste considerente, metilprilonul este indicat în stările de anxietate şi în insomnii. Fiind puţin toxic, după administrarea sa nu se citează decît foarte rar stări depresive.

Produsul se găseşte sub formă de drajeuri de 50 mg sau tablete de 200 mg, din care se pot administra 4—6 drajeuri sau 1—2 tablete pe zi, în scop sedativ şi o tabletă înainte de culcare, în scop hipnotic.

PERSEDONUL

Persedonul (benedorm) are structura chimică: 2,4-dioxo-3,3-dietiltetrahidropiridină. Este vorba de o pulbere cristalină puţin amară, solubilă în apă şi ulei, prevăzută cu proprietăţi neurosedative şi hipnotice. Efectele hipnotice sînt în general de scurtă durată şi se instalează în mod lent şi progresiv. În scop de sedare se foloseşte cîte o tabletă de 50 mg, de 2—3 ori pe zi, iar ca hipnotic, 125—250 mg, în a doua jumătate a zilei.

CLORETIAZOLUL

Cloretiazolul (hemineurina, SCTZ) este metil-4-β-cloretil-5-tiazol. Substanţa se prezintă sub formă de cristale incolore, solubile în apă, dînd o soluţie cu pH acid. Datorită faptului că este iritantă, nu poate fi administrată decît oral sau intravenos. Pe plan farmacologic, cloretiazolul se comportă ca un hipno-sedativ cu efecte rapide şi profunde. Pierderea cunoştinţei nu se însoţeşte de analgezie sau anestezie şi nici de suprimarea reacţiilor reflexe provocate de excitaţiile extero- şi interoceptive.

Ca medicament este indicat în stările de agitaţie, insomnii, naşteri fără dureri, anestezie potenţată. Fiind puţin toxic (DL_{50} = 230 mg/kilocorp şoarece i.v.), în limitele dozelor terapeutice nu provoacă accidente. Intravenos se pot injecta 2—3 fiole a 20 ml cu soluţie 2%, iar oral, 3 drajeuri pe zi, de cîte 0,50 g.

CONTERGANUL

Conterganul este imida acidului N-ftalilglutamic. Substanţa are proprietăţi sedative şi hipnotice. Este indicat în insomnii, anxietate, distonii neurovegetative şi hipertiroidii. Produsul se găseşte sub formă de tablete a 25 şi 100 mg.

În scop sedativ se administrează 2—3 tablete a 25 mg pe zi, iar pentru a obţine efecte hipnotice se indică folosirea unei tablete de 100 mg seara înainte de culcare.

Scanned with OKEN Scanner

DORIDENUL

Doridenul sau *gluteltimidul* are structura α, α-fenil-etil glutarimid și este prevăzut cu proprietăți și structură analoge barbituricelor. Durata acțiunilor sale sedative și hipnotice este însă mai scurtă decît a acestora și lipsită de efecte secundare. Din acest punct de vedere, produsul se apropie mai mult de metilpentinol. În afară de efecte hipno-sedative, doridenul are și acțiuni anticonvulsivante, care justifică utilizarea sa ca antiepileptic.

Modificările electroencefalografice constatate se aseamănă cu cele din timpul somnului fiziologic. Respirația și consumul de oxigen sînt puțin influențate.

Indicațiile doridenului sînt: nevroza anxioasă, intoxicațiile cu stimulante centrale, precum și formele ușoare de epilepsie. Doza zilnică este de 3—6 comprimate a 250 mg.

Derivatul său foarte apropiat *megimidul* (β, β-metiletilglutarimid) are, dimpotrivă, proprietăți convulsivante și este unul din cei mai puternici antagoniști ai barbituricelor.

MERINAXUL

Merinaxul sau carbamatul de propilciclohexanol este prevăzut cu proprietăți sedative, hipnotice și anticonvulsivante. Durata medie a acțiunilor sale variază între 2 și 4 ore. Efectele neurosedative și hipnotice se produc prin mecanismul deprimării sistemului reticulat activator (Mercier, 1959) [1]. Produsul potențează, atît somnul barbituric, cît și neuroplegia provocată de clorpromazină.

Datorită acestor proprietăți, merinaxul este indicat în insomnii de cauze diferite. Doza unică eficientă variază în jurul a 400 mg. În cantități mai mari, drogul deprimă respirația și predispune la colaps.

II. SUBSTANȚELE NEUROLEPTICE

În ultimii ani au luat un mare avînt cercetările cu privire la descoperirea de noi substanțe prevăzute cu acțiuni deprimante centrale. Printre cele mai cunoscute se numără seria numeroasă a derivaților fenotiazinici, care alături de alcaloizii de *Rauwolfia serpentina* (descriși la pag. 638) au schimbat radical conduita terapeutică și evoluția multor boli mintale. În prezent, nu numai psihiatria, ci aproape toate domeniile medicinei beneficiază de aceste achiziții farmacologice. În felul acesta, alături de hipno-sedativele clasice, un loc deosebit îl ocupă substanțele care scad tensiunea nervoasă și reacțiile psihomotorii, determinînd o stare de calmare generală și de indiferență față de diverșii factori emoționali. Pentru această nouă grupă de medicamente au fost propuse cele mai variate denumiri, ajungîndu-se la un moment dat ca aproape fiecare echipă de cercetători să aibă denumirea sa. Așa se explică faptul că pentru aceleași substanțe găsim termeni diferiți ca neuroleptice, neuroplegice sau neurolitice (paralizante ale sistemului nervos central) psiholeptice, tranchilizante, ataractice sau anxiolitice (calmante ale activității psihice tulburate) etc. Diversitatea termenilor propuși, pe lîngă că exprimă anumite nuanțe funcționale surprinse cu metodele de care dispune actualmente farmacologia (studiul activității motorii, al agresivității spontane sau provocate, al reacțiilor de teamă, al reflexelor condiționate etc.), trădează în același timp confuzia care domnește încă în rîndul cercetătorilor, atîta vreme cît nu s-au putut stabili anumite corelații între structură și activitate și cît lipsesc criterii specifice de evaluare a efectelor neurosedative ale acestui grup de substanțe. Fără a intra în detaliile numeroaselor clasificări funcționale sau structurale și trecînd peste cauzele care constituie obiectul părerilor și atitudinilor controversate, este necesar să se arate că multe din aceste substanțe produc efecte calmante la doze mici și somnolență după doze mai mari. Denumirea de *neuroleptice* dată de Delay și Deniker (1952), deși este vagă, pare totuși mai cuprinzătoare. Neurolepticele sau tranchilizantele majore prezintă anumite particularități farmacodinamice care le deosebesc, atît de hipnotice, cît și de tranchilizantele minore (hidroxizina, meprobamat etc.). Astfel, spre deosebire de hipnotice, ele nu tulbură cunoștința și nici procesele de gîndire. În ceea ce privește tranchilizantele minore (liniștitoare), deosebirea constă în acțiunea neurosedativă mai puternică decît a acestora din urmă și în apariția unui sindrom neurologic frecvent întîlnit în cazuri de supradozaj cu neuroleptice, sindrom asemănător cu cel din boala Parkinson.

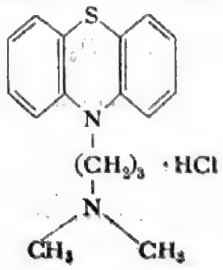
[1] *Mercier J. — La sem. méd.*, 1959, 56, 131

NEUROLEPTICE FENOTIAZINICE

Datorită colaborării tot mai strînse dintre sinteticieni și biologi s-a ajuns ca, pornind de la fenotiazina folosită altădată numai ca antihelmintic, să se prepare substanțe noi, prevăzute cu proprietăți multiple: antihistaminice, anticolinergice, antiparkinsoniene etc. O mare parte din aceste substanțe inhibează în mod predominant transmiterea influxului nervos la nivelul anumitor structuri somato-vegetative centrale, determinînd efecte deconectante cortico-subcorticale cu consecințe funcționale neurosedative. Printre primii derivați fenotiazinici prevăzuți cu proprietăți neuroleptice se numără clorpromazina. Descoperirea sa în 1950 de către Charpentier a contribuit în mare măsură la progresele recente din anesteziologie și psihiatrie. După apariția primului născut, clorpromazina, seria neurolepticelor fenotiazinice s-a îmbogățit rapid cu numeroși alți produși.

PROMAZINA

Promazina (sparina) are structură și proprietăți farmacologice foarte apropiate de ale clorpromazinei. Structural se deosebește de aceasta numai prin lipsa clorului de pe nucleul fenotiazinic. Din punct de vedere chimic, ea este clorhidratul de 10-(3-dimetilaminopropil)-fenotiazină.



Promazina

Acțiuni farmacologice. Acțiunile sale farmacologice sînt dominate, ca și în cazul clorpromazinei, de proprietățile deconectante centrale, reprezentate de inhibarea activității psihomotorii, potențarea anesteziecilor, barbituricelor și analgezicelor, calmarea greșurilor și vărsăturilor de diferite cauze, scăderea metabolismului și temperaturii corporale.

Scanned with OKEN Scanner

Somnul promazinic este identic din punct de vedere clinic și electroencefalografic cu cel fiziologic și poate fi întrerupt cu ușurință. În ceea ce privește locul și modul de acțiune, se admite că promazina inhibează transmiterea sinaptică de la nivelul substanței reticulate ascendente, deoarece reacțiile declanșate de stimularea electrică a acestui teritoriu sînt suprimate după administrarea substanței. Efectele periferice adrenolitice și spasmolitice, spre deosebire de ale clorpromazinei, sînt mai slabe. Faptul păstrării acțiunilor neuroleptice și diminuării numai a acțiunilor periferice se datorează lipsei clorului de pe nucleul fenotiazinic și toxicității mai mici a produsului (DL_{50} = 216 mg/kilocorp șoarece, i.v., față de 120 mg/kilocorp șoarece, i.v. în cazul clorpromazinei). Fiind mai puțin iritantă, are o toleranță locală și generală mai bună decît clorpromazina.

Din experiența acumulată pînă în prezent rezultă că promazina provoacă foarte rar icter și tulburări hematopoetice. Tulburările nervoase de tip parkinsonian și hipotensiunea ortostatică sînt de asemenea rare.

Întrebuințări clinice și posologie. Promazina este indicată în mania acută, toxicomanii acute, stări halucinatoare acute și alcoolism cronic. Este contraindicată în psihozele cronice și în special în schizofrenie.

Substanța se găsește sub formă de tablete de 25, 50 și 100 mg sau în soluție cu 50 mg/2 ml, din care se pot administra bucal sau intramuscular 150—200 mg/zi. Singurul inconvenient este apariția unui raș benign și tranzitoriu.

ACETILPROMAZINA

Derivatul acetilat al promazinei, denumit și *acepromazină* sau *notensil* (1522 CB), este maleatul acid al acetil-3-dimetilamino-3′-propil-10-fenotiazinei și are proprietăți deprimante centrale, antiemetice și hipotermizante mai intense decît ale clorpromazinei. În afară de faptul că prelungește somnul barbituric, exercită și efecte hipnotice proprii. Drogul împiedică convulsiile declanșate de excitarea electrică sau chimică (nicotină, cardiazol etc.) a unor structuri subcorticale și diminuează potențialele evocate apărute în timpul excitării unor trunchiuri nervoase. Acțiunile neurosedative se datoresc inhibării sistemului reticulat activator (Mercier și colaboratorii, 1957)[1].

La nivelul structurilor organovegetative periferice, acetilpromazina posedă acțiuni antihistaminice, adrenolitice, hipotensive și anestezice locale (Delay și colaboratorii, 1957)[2]. Fiind mai puțin toxică decît clorpromazina (DL_{50} = 300 mg/kilocorp șoarece, i.v.), nu exercită efecte nocive de durată. Ca accidente pot surveni hipotensiune, tahicardie, astenie și somnolență.

Întrebuințări clinice și posologie. Acetilpromazina se găsește sub formă de tablete de 10 și 25 mg, din care se pot administra 3—6 tablete pe zi după nevoie. Indicațiile și contraindicațiile sale sînt identice cu ale promazinei. După unele date clinice recente se obțin rezultate bune și în prurit, crizele veziculare, colitele spasmodice și sindroamele anxioase.

METOPROMAZINA

Adăugînd gruparea metoxi la nucleul fenotiazinic al promazinei rezultă *metopromazina* sau *mopazina* (4 632 RP), cu structura: metoxi-3-(dimetilamino-3′-propil)-10-fenotiazină; ea este prevăzută cu proprietăți farmacologice asemănătoare clorpromazinei. Față de aceasta prezintă avantajul că provoacă îndeosebi acțiuni deprimante centrale, reprezentate de inhibarea activității psihomotorii și a reflexelor condiționate, de potențare a substanțelor anestezice, hipnotice și analgezice, precum și de efectul antiemetic. Fiind puțin toxică și avînd acțiuni periferice slabe, metopromazina nu determină hipotensiune marcată și nici agranulocitoză sau icter.

Indicațiile sale sînt identice cu ale clorpromazinei, pe care poate s-o înlocuiască cu succes în caz de intoleranță față de aceasta. Ele se referă la stările de anxietate, insomnii, distonii neurovegetative, dermatoze pruriginoase, grețuri și vărsături de cauze diverse.

Posologia este de asemenea similară cu a clorpromazinei. Pe cale bucală se pot administra progresiv 1—4 tablete de 25 mg/zi sau 12—25 de picături, de 3 ori pe zi (o picătură conține 1 mg substanță). Doza maximă bucală poate atinge 150 mg în 24 de ore. Intramuscular se pot injecta 25 mg de 2-3 ori/zi, iar rectal se folosesc 1-2 supozitoare a 50 mg. Printre accidente se remarcă reacțiile anafilactice cutanate.

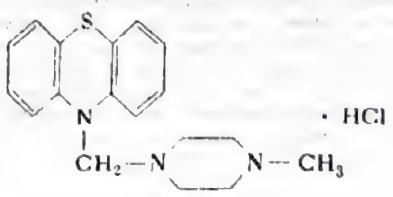
LEVOMETOPROMAZINA

Levometopromazina (nozinan, 7 044 RP) este levometoxi-3-metil-2′-dimetilamino-3′-propil)-10-fenotiazină. Din punct de vedere farmacodinamic, substanța se comportă asemănător clorpromazinei cu singura diferență că, atît inhibarea reflexelor condiționate, cît și potențarea efectelor narcotice și analgetice, sînt mai puternice. Același lucru poate fi observat clinic și experimental în cazul celorlalte acțiuni centrale ale levometopromazinei. Astfel, acțiunile antiemetică și mai ales hipotermizantă prezintă diferențe cantitative importante. După 2 mg/kilocorp de substanță la șoarece, temperatura corporală scade cu peste 6°. Spre deosebire de neurolepticele fenotiazinice prezentate pînă aici, levometopromazina exercită și efecte periferice remarcabile. Acestea sînt reprezentate de coborîrea presiunii sanguine, inversarea hipertensiunii adrenalinice, precum și de acțiunea antihistaminică puternică și antisinaptică slabă.

Cu toate că posedă acțiuni periferice importante, indicațiile aparțin în primul rînd psihiatriei. Levometopromazina este preconizată ca agent terapeutic specific, al stărilor depresive. Spectrul activității sale se întinde de la melancolia gravă la formele depresive ale nevrozei astenice (Letailleur și colaboratorii, 1958)[3]. Efectele hipotensive, hipotermizante și antișoc pot fi utilizate în anestezia potențată. Fiind mai activă decît clorpromazina, dozele terapeutice sînt mai mici. Tratamentul trebuie început cu cantități de 25—50 mg/zi, administrate bucal, și crescut apoi la 150—200 mg/zi.

MEPAZINA

Mepazina (pecazină, pacatal) este clorhidratul de 10-(-metil-3-piperidilmetil)-fenotiazină, cu formula:



Mepazina

[1] *Mercier J., Schmitt J., Aurousseau M., Elzenberger P., Bonifay D.* — *Arch. int. Pharmacodyn*, 1957, 118, 1—2, 53.
[2] *Delay F., Pichot P., Ropert R.* — *Presse Méd.*, 1957, 65, 22, 491.
[3] *Letailleur M., Leborgue I., Lebonn Cl.*—*La sem. méd.*, 1958, 51, 23, 758.

Acțiuni farmacologice. Principala sa acțiune se exercită la nivelul formațiunii reticulate mezencefalice, determinînd efecte neuroleptice, hipotermizante și hipometabolizante similare clorpromazinei (Himwich și colaboratorii, 1956)[1]. Ca toate fenotiazinele, provoacă efecte sedative, combate grețurile și potențează atît somnul barbituric, cît și analgezia morfinică. Acțiunile periferice antihistaminice, simpaticolitice și parasimpaticolitice apar, atît *in vivo*, cît și *in vitro*. Drogul suprimă sau inversează efectele presoare ale adrenalinei și antagonizează spasmul ileonului de cobai determinat de acetilcolină, histamină și clorura de bariu. La efectul spasmolitic periferic se adaugă deseori acțiunea anestezică locală.

Tensiunea arterială scade ca urmare a inhibării tonusului simpatic, dar nu se însoțește de tahicardie. Important este faptul că mepazina nu predispune la tulburări extrapiramidale, de tip parkinsonian, nu dă complicații hepatice și determină rareori leucopenie.

Întrebuințări clinice și posologie. Ca și clorpromazina, mepazina se administrează în stările de agitație din cursul psihozelor și în curele de dezintoxicare. Într-un prim moment, bolnavii fac deliruri tranzitorii, după care urmează ameliorarea vizibilă a stării generale, fapt neîntîlnit la clorpromazină. Deoarece acțiunea mepazinei nu este suficient de profundă, se recomandă tratamentul combinat cu clorpromazină, în doze egale. În felul acesta acțiunea celor 2 componente se completează, iar fenomenele secundare sînt mai rare.

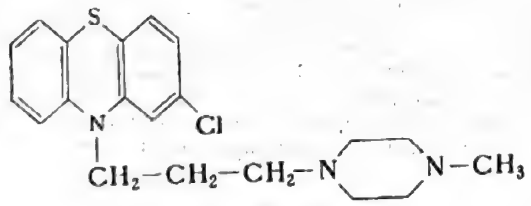
Efectele periferice simpatico- și parasimpaticolitice sînt indicate în premedicația anestezică, precum și în tulburările neuropsihice din bolile cu componentă funcțională vegetativă.

Mepazina se găsește sub formă de tablete a 25 sau 100 mg, în fiole de 2 ml, cu 50 mg/ml.

Doza zilnică variază între 100 și 300 mg, repartizată în 3 prize. Ca accidente pot surveni anemie hipocromă cu leucopenie, hipotensiune ortostatică, uscarea mucoaselor etc.

PROCLORPERAZINA

Proclorperazina (stemetil, compazină, 4 160 RP) este 2-clor-10-[3-(1-metil-4-piperazinil)-propil]-fenotiazină, cu următoarea formulă structurală:



Proclorperazina

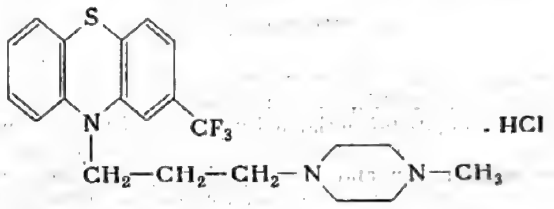
Acțiuni farmacologice. Proprietățile neuroleptice ale proclorperazinei, deși sînt în linii mari asemănătoare cu ale clorpromazinei, se deosebesc din anumite puncte de vedere. Este vorba în primul rînd de acțiunea antiemetică care predomină în detrimentul celorlalte efecte centrale și periferice (Friend și McLemore, 1957)[2]. Astfel, în timp ce efectele antiemetice sînt de 3—6 ori mai puternice decît ale clorpromazinei, deprimarea funcției motorii reprezintă numai 2/3, iar acțiunea adrenolitică și hipotensoare este redusă la jumătate. Aceste fapte au orientat indicațiile clinice ale clorpromazinei, către tratamentul grețurilor și vărsăturilor de cauze diferite.

Întrebuințări clinice. Substanța este indicată în grețurile și vărsăturile din sarcină, uremie, encefalopatii hipertensive, sindrom Ménière, precum și migrene, anxietate și insomnii. Drogul se găsește sub formă de dimaleat de proclorperazină, în tablete de 5 și 10 mg, și supozitoare de 25 mg.

Oral se pot administra 15—30 mg/zi, în 2—3 prize, iar rectal, 1—2 supozitoare. La copii este suficient 1 mg/kilocorp. Folosirea îndelungată a proclorperazinei, deși nu provoacă modificări funcționale sau histologice persistente prezintă dezavantajul că predispune mai frecvent decît clorpromazina la tulburări nervoase extrapiramidale, cu alură isterică. Acestea sînt reprezentate de contracturi ale musculaturii membrelor și feței, însoțite de trismus urmat de deschiderea exagerată a gurii, mișcări necoordonate ale mîinilor și globilor oculari etc. (Massonat și Arroyo, 1958)[3]. La acest inconvenient major se adaugă deseori iritația gastrică, uscăciunea mucoaselor și tulburările de acomodare.

TRIFLUOPERAZINA

Trifluoperazina (stelazina) este derivatul de proclorperazină rezultat din substituirea unui atom de clor din poziția a II-a a nucleului fenotiazinic al acesteia, cu un radical fluorometil. Structura sa chimică este următoarea: diclorhidrat de 10-[3-(1-metil-4-piperazinil)-propil]-2-trifluorometilfenotiazină.



Trifluoperazina

Acțiuni farmacologice. Acțiunile sale centrale sînt mai puternice decît ale produsului din care derivă. Efectele antiemetice, de exemplu, sînt de 4 ori mai intense decît ale proclorperazinei, iar acțiunea deprimantă asupra reflexelor condiționate întrece de 10 ori pe a clorpromazinei.

Celelalte acțiuni centrale (sedative, hipotermizante etc.) sînt, de asemenea, mai pronunțate. Prezintă însă dezavantajul că se însoțește destul de frecvent de tulburări extrapiramidale de tipul celor descrise la proclorperazină.

Întrebuințări clinice. Trifluoperazina este indicată în schizofrenie. În forma paranoidă, rezultatele sînt comparabile cu ale terapiei cu șoc electric sau insulinic (MacDonald și Watts, 1959)[4]. După unii autori, trifluoperazina este cel mai eficace drog din cîte se cunosc în schizofrenie.

Fiind suficient de toxică (DL_{50} = 29 mg/kilocorp șoarece, i.v.) se începe cu 5 mg/zi, apoi se crește la 20—25 mg și foarte rar se poate ajunge la 45 mg/zi, administrate bucal. Tulburările extrapiramidale cedează la antiparkinsoniene.

SULFAMIDOFENOTIAZINA

Prin înlocuirea atomului de clor al proclorperazinei cu un lanț sulfamidic rezultă *sulfamidofenotiazina* (7 843 RP). Cu toate că este mai puțin toxică decît clorpromazina, proprietățile sale farmacologice sînt dominate de efectul antiemetic

[1] *Himwich H. E., Rinaldi F., Willis D.* — *Soc. of biol. psych.*, 1956, 28, 29.

[2] *Friend D. G., Mc Lemore G. A. Jr.* — *Arch. of int.med.*, 1957, 99, 5, 732.

[3] *Massonat F., Arroyo H.* — *Presse méd.*, 1958, 42, 963.

[4] *Mac Donald R., Watts T.P.S.* — *Brit. med. J.*, 1959, 7, 28, 549.

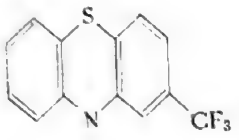
Scanned with OKEN Scanner

mai puternic decît al stemetilului și de manifestările neurologice de tip akinetic—hipertonic sau hiperkinetic—hipotonic însoțite de hiperhidroză, sialoree etc. (Delay și colaboratorii, 1959)[1]. Cu tot cortegiul impresionant de tulburări psihomotorii, substanța s-a dovedit utilă în tratamentul schizofreniilor cronice rezistente la alte medicamente.

Efectele terapeutice apar lent după dispariția tulburărilor neurologice mai sus menționate. Posologia este progresivă: în primele 4—5 zile sînt suficiente 10 mg/zi, iar ulterior se poate crește doza pînă la 50 mg/zi, bucal sau intramuscular.

TRIFLUOPROMAZINA

Trifluopromazina (vesprin) este derivatul clorpromazinei, obținut prin înlocuirea clorului din nucleul său fenotiazinic, cu un radical trifluorometil. Din punct de vedere chimic, aceasta este: 10-(3-dimetilaminopropil)-2-(trifluorometil)-fenotiazină.



$$CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2 \cdot HCl$$

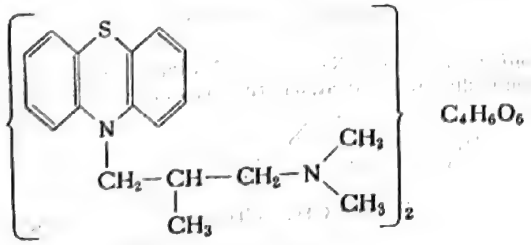
Trifluopromazina

Acțiuni farmacologice. Acțiunile se aseamănă în general cu ale substanței de origine. Deosebirea constă în toxicitatea mai mare și în același timp în efectele neuroleptice mai puternice. Dintre acestea predomină mai ales acțiunea antiemetică și neurosedativă generală. Aceste proprietăți stau de altfel la baza utilizărilor trifluopromazinei în tratamentul vărsăturilor și psihozelor acute și cronice cu manifestări de agitație psihomotorie (manie, schizofrenie, psihoze senile etc.).

Întrebuințări clinice. În afară de bolile mai sus menționate, rezultate bune au fost obținute și în psihonevrozele anxioase și alcoolice. Doza eficientă pentru o dată variază între 4 și 14 mg, de 3 ori pe zi. În cazurile de supradozaj pot apărea hipotensiune, tahicardie, apatie și tulburări extrapiramidale de tip parkinsonian. Acestea dispar după întreruperea tratamentului și administrarea de noradrenalină sau substanțe antiparkinsoniene.

TRIMEPRAZINA

Trimeprazina (temaril) este tartratul de *dl*-10(3-dimetilamino-2-metilpropil)-fenotiazina.



$$\cdot 2\,C_4H_6O_6$$

Trimeprazina

[1] *Delay J., Deniker P., Lemperière T.* — *Presse méd.*, 1959, 67, 23, 923.

Acțiuni farmacologice. Proprietățile farmacologice ale trimeprazinei diferă în linii mari de ale derivaților fenotiazinici de pînă acum prin faptul că se comportă în primul rînd ca un antihistaminic și apoi ca un neuroleptic central. Cantități mici, de 2 mg/kilocorp de substanță, oferă o protecție de 100% față de bronhospasmul histaminic, în timp ce vărsăturile provocate de apomorfină sînt reduse numai cu 50% după 3,3 mg/kilocorp.

În ceea ce privește activitatea motorie, aceasta apare deprimată cu 50% de abia după 10,5 mg/kilocorp. Trimeprazina potențează însă, ca toate fenotiazinele neuroleptice, somnul barbituric și analgezia morfinică. Tot prin acțiune centrală exercită efecte sedative, antitusigene și predispune la somn. Acțiunea presoare periferică a adrenalinei nu este inversată, iar proprietățile de tip atropinic sînt neglijabile.

Întrebuințări clinice. Datorită acestor caracteristici farmacologice, produsul este indicat, atît ca antihistaminic în urticarii, prurit cu insomnii și nervozitate, cît și ca liniștitor în stările de nevroză anxioasă.

Doza terapeutică pe cale bucală variază între 20 și 100 mg/zi. Accidentele de supradozaj sînt: uscăciunea gurii și tendința la hipotensiune arterială.

PERFENAZINA

Perfenazina (fenlazină, trilafon) este un alt derivat clorfenotiazinic cu structura 1-(2-hidroxietil)-4-[3-(2-clor-10-fenotiazil)-propil]-piperazină.

Acțiuni farmacologice. Deși se aseamănă din punct de vedere farmacologic cu clorpromazina, prezintă o serie de particularități și avantaje față de aceasta. Astfel, în timp ce efectele deprimante asupra activității motorii, reflexelor condiționate și anxietății sînt de 10 ori mai puternice, toxicitatea sa este mult mai slabă (Irvin și colaboratorii, 1959)[2]. Pe de altă parte puterea antiemetică a perfenazinei este de 24 de ori mai mare decît a clorpromazinei. Acțiunile periferice adrenolitică, antihistaminică ca și potențarea somnului barbituric sînt de valoare egală cu a acesteia. Același lucru se constată și în cazul proprietăților anestezice locale, antiacetilcolinice și hipotensoare ale perfenazinei.

Întrebuințări clinice. Datorită faptului predominanței efectelor centrale față de cele periferice, perfenazina este indicată în bolile psihiatrice, cu anxietate, psihoze cu agitații psihomotorii și stări nevrotice care complică bolile interne. Doza zilnică este de 8—12 mg, administrate bucal.

Derivatul acetilat al perfenazinei (acetilperfenazină) posedă efecte sedative și antiserotoninice mai puternice decît aceasta (Arrigoni-Martelli și colaboratorii, 1958)[3].

PROPIOMAZINA

Propiomazina (1 678 CB) este derivat fenotiazinic substituit cu lanț dimetilaminopropil fixat de azot. Din punct de vedere chimic, ea este maleatul acid de propionil-3-dimetilamino-izopropil-10-fenotiazină. Ca toți derivații fenotiazinici, propiomazina se comportă ca un neurosedativ central, prevăzut cu proprietăți de inhibare a activității corticale și motricității, și de potențare a hipnozei barbiturice. Față de efectele centrale, acțiunile periferice sînt mult mai slabe. Dintre acestea se remarcă doar efectele antihistaminice, antispastice și antisecretoare moderate. Presiunea sanguină deși nu este modi-

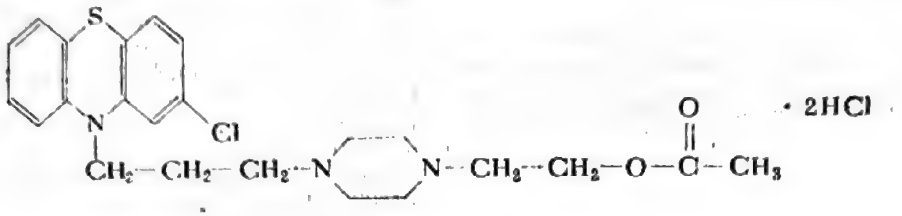
[2] *Irvin S., Slobok M., Debrase P. L., Govier W. M.* — *Arch. int. pharmacodyn., 1959, 118, 3-4, 358.*

[3] *Arrigoni-Martelli E., Bisiani M., Ginovese E.* — *Atti Soc. Lomb. Sci. med. bio., 1958, 13, 3, 401.*

ficată, reacțiile vasculare reflexe determinate de obstruarea carotidelor și excitarea vagului sînt abolite. Predominanța acțiunilor centrale și toxicitatea redusă (DI_{50} = 285 mg/kilocorp șoarece, i.v.) a propiomazinei constituie principalele avantaje ale acestui nou produs. Pe plan clinic este puțin studiată.

TIOPROPAZATUL

Tiopropazatul (dartal) este diclorhidratul de 1-(2-acetoxietil)-4-[3-(2-cloro-10-fenotiazinil)-propil]-piperazină.



Tiopropazatul

Acțiuni farmacologice. Tiopropazatul este derivat fenotiazinic cu proprietăți și utilizări similare produșilor din aceeași categorie. Acțiunile sale sedative și antiemetice fiind de 5—10 ori mai intense decît ale clorpromazinei se aseamănă mai mult cu ale proclorperazinei și perfenazinei. Celelalte proprietăți neuroleptice centrale (potențarea somnului barbituric, tulburarea reflexelor condiționate etc.), deși nu lipsesc, sînt ceva mai slabe. Reactivitatea centrilor simpatici apare scăzută, iar mecanismele de reglare a funcției cardio-vasculare apar dereglate. Coborîrea presiunii sanguine care însoțește efectele centrale ale tiopropazatului se datorește îndeosebi acțiunii sale deprimante de la nivelul centrilor vasomotori și mai puțin proprietăților sale adrenolitice. Concomitent cu apariția hipotensiunii se constată un oarecare grad de tahicardie. Ca efect periferic interesant și particular se citează scăderea aciditătii gastrice, fără modificări de motilitate a tractului intestinal sau a căilor biliare.

Întrebuințări clinice. Tiopropazatul poate fi întrebuințat în psihoza maniaco-depresivă, schizofrenie, psihoze de involuție cu anxietate și insomnii etc. Doza necesară în aceste împrejurări este de 30—40 mg/zi (doza maximă este de 100 mg/zi).

În boala ulceroasă sau în nevrozele cu componentă digestivă se recomandă 20—30 mg/zi, asociate cu medicația anticolinergică clasică. Substanța nu provoacă accidente sanguine sau hepatice, dar predispune la manifestări de tip parkinsonian (tremurături, incoordonare motorie etc.) fenomene care dispar o dată cu întreruperea tratamentului.

LISPAMOLUL

Lispamolul sau aminopromazina este fumaratul de (bisdimetil amino-2′,3′-propil)-10-fenotiazină. Spre deosebire de ceilalți derivați fenotiazinici, lispamolul se comportă ca un puternic spasmolitic. Acțiunile centrale (neuroleptice, hipotermizante) sînt mai slabe în comparație cu efectele relaxante și spasmolitice periferice. Relaxarea musculaturii netede intestinale apare mai intensă decît la o doză egală de papaverină. Pentru a se produce o scădere a tonusului intestinal la iepure de exemplu sînt necesare 0,20—0,50 mg/l ser, în timp ce papaverina dă efect identic la 2 mg/l ser. Efectele spasmolitice sînt de tip musculotrop și se exercită asupra întregii musculaturi netede viscerale.

Întrebuințări clinice. Acțiunea antispasmodică și neurosedativă și-a găsit utilizarea în durerile viscerale postoperatorii, în colicele nefretice și colitele spastice. Dilatația din timpul nașterii beneficiază de asemenea de acțiunea relaxantă a substanței. În obstetrică, lispamolul este util mai ales la gravidele cardiace sau tuberculoase. Substanța nu este toxică și de aceea nu provoacă tulburări sanguine, hepatice sau renale. Doza zilnică este de 2—6 drajeuri a 25 mg/zi în cazul administrării bucale și de 1—2 fiole a 50 mg/zi în cazul administrărilor parenterale.

TERALENUL

Teralenul (*alimemazina*, 6 549 RP) este o amină feo-n tiazinică prevăzută cu proprietăți, atît neuroleptice, cît și antihistaminice. Din punct de vedere structural, ea este tartratul neutru de dimetilamino-3′-metil-2′-propil-10-fenotiazină. Acțiunile sale periferice se aseamănă cu ale lispamolului. Datorită acestui fapt, drogul este indicat mai ales în tulburările funcționale digestive cu componentă nevrotică sau alergică. Pe plan experimental s-a constatat că efectele centrale ale teralenului sînt superpozabile și de valoare egală cu ale clorpromazinei, în timp ce efectele periferice sînt mai slabe. În tulburările digestive cu componentă organică, drogul, de asemenea, este indicat, deoarece potențează medicația clasică (Milstein, 1959)[1]. Stările depresive ale demențelor precoce, etilicilor, melancolicilor și ipohondrilor sînt influențate favorabil. Agitația maniacală și stările delirante și halucinatoare sînt calmate chiar cînd clorpromazina și rezerpina nu au dat rezultate.

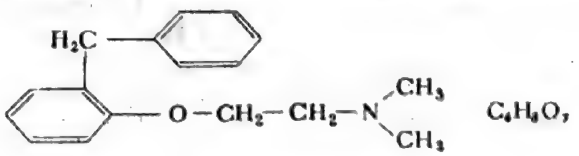
Doza terapeutică este de 150—250 mg administrată înaintea meselor, iar intramuscular 150—200 mg/zi. Ca accidente se citează stări lipotimice, gastralgii și insomnii.

NEUROLEPTICE NEFENOTIAZINICE

Din această categorie fac parte multe din substanțele antihistaminice mai noi și în primul rînd feniltoloxamina.

FENILTOLOXAMINA

Feniltoloxamina (PRN) este N, N-dimetil-2-(α-feniltoloxi)-etil-aminodihidrogencitrat, cu următoarea formulă structurală:



Feniltoloxamina

[1] *Milstein J.* — *La sem. méd.*, 1959, 4, 103.

Acțiuni farmacologice. Pe lîngă acțiunea antihistaminică de bază, feniltoloxamina exercită importante efecte sedative și anticolinergice. Experimentată pe animale și pe studenți voluntari s-a constatat că substanța reduce activitatea psihomotorie și determină un oarecare grad de relaxare musculară, fără să modifice semnificativ respirația, presiunea sanguină, temperatura corporală sau ritmul inimii. Somnul barbituric apare potențat, iar manifestările motorii declanșate de electroșoc sînt inhibate. Pe de altă parte, feniltoloxamina relaxează musculatura netedă intestinală și suprimă reacțiile spastice provocate de histamină și substanțele parasimpaticomimetice.

Întrebuințări clinice. Efectele neuroleptice ale feniltoloxaminei sînt utile în schizofrenie, în psihozele anxioase, în psihozele demențiale ale bătrînilor și alcoolicilor. Cantitatea necesară în aceste afecțiuni variază între 75 și 200 mg/zi, repartizată în 3 prize.

Produsul fiind puțin toxic (DL_{50} = 246 mg/kilocorp șoarece, intraperitoneal), singurele tulburări de supradozaj sînt greața și exagerarea fenomenelor de deprimare centrală.

HALOPERIDOLUL

Haloperidolul (R 1 625) este 4-fluoro-4 [-4''-(clorfenil)-4'-hidroxi]-piperidinobutirofenonă și provoacă fenomene psihomotorii asemănătoare cu ale sulfamidofenotiazinei. Alături de efectele neurosedative centrale stau manifestările de tip parkinsonian (achinezie sau hipertonie), lipsite de gravitate. Drogul se situează în grupa neurodislepticelor a lui Delay și este indicat în stările de agitație din manii și melancolii. Doza zilnică orală variază între 7,5 și 15 mg.

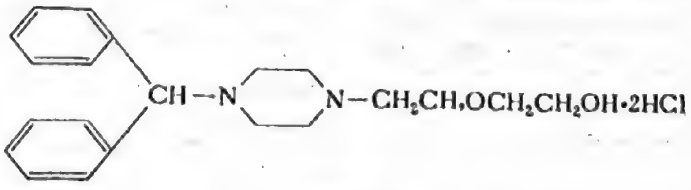
III. SUBSTANȚELE TRANCHILIZANTE (LINIȘTITOARE)

Se numesc tranchilizante, anxiolitice sau ataractice toate substanțele care reduc starea de tensiune psihică, diminuează anxietatea și calmează individul fără să provoace somn (Perrault, 1958).

Spre deosebire de neuroleptice (tranchilizante majore) care formează familia omogenă a derivaților de fenotiazină și a alcaloizilor din *Rauwolfia serpentina*, acestea sînt reprezentate de un grup heterogen de substanțe, ale căror acțiuni neurosedative sînt mai superficiale și mai puțin constante. O mare parte, din aceste substanțe, cum este hidroxizina, benactizina și azaciclonolul sînt derivați ai difenilmetanului, iar altele ca meprobamatul, N-oblivonul, fenaglicodolul și etilclorvinolul, sînt polialcooli alifatici.

HIDROXIZINA

Hidroxizina (ataraxul) este derivat disubstituit al piperazinei cu structura 1-p-clorobenzhidril-4-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]-dietilendiamin-(piperazină).



Hidroxizina

Acțiuni farmacologice. În ultimii ani s-au făcut numeroase cercetări clinice și experimentale, care dovedesc proprietățile deconectante centrale ale hidroxizinei, cu multiplele sale consecințe funcționale. Printre acestea se numără acțiunea neurosedativă, analgezică, antispasmodică, antihistaminică și anestezică locală. Deși nu are efecte hipnotice, hidroxizina potențează somnul barbituric, inhibează reflexele condiționate și tulburările de comportament provocate de dietilamida acidului lisergic. Tot printr-o acțiune deprimantă centrală, substanța împiedică convulsiile nicotinice și determină hipotonia musculară.

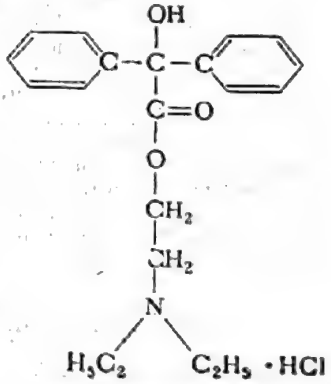
Efectele periferice sînt reprezentate de coborîrea presiunii sanguine, deprimarea spasmelor histaminice fără influențarea transmiterii sinaptice din ganglionii simpatici și parasimpatici. Reacțiile cardio-vasculare declanșate în mod reflex sau direct prin excitarea hipotalamusului sînt diminuate sau suprimate.

În ceea ce privește locul și modul de acțiune, se admit fenomene de blocare a căilor plurisinaptice centrale prin mecanisme metabolice de inhibare a fosforilării oxidative din mitocondriile substanței cerebrale și mai ales ale hipotalamusului.

Întrebuințări clinice. Efectele reglatoare ale echilibrului neuropsihic provocate de hidroxizină sînt indicate în stările anxioase și în alte tulburări emoționale. Drogul poate fi folosit și în scop de ușurare și sedare preanestezică. În obstetrică diminuează anxietatea și favorizează dilatația colului. Doza zilnică neurosedativă variază între 100 și 400 mg (1—4 comprimate a 100 mg sau 1—4 linguriță de sirop 2%). Ca fenomene de intoleranță se citează starea de astenie și somnolență. Din asocierea a 50 mg hidroxizină cu 50 mg secobarbital și 150 mg balobarbital rezultă *vesperaxul*. Utilizările sale sînt similare cu ale hidroxizinei. Doza utilă: 1/2—1 comprimat în insomniile și anxietatea din bolile nevrotice.

NERVATILUL

Nervatilul (benactizină, suavitil) este clorhidratul esterului dietilaminoetanolic al acidului difeniloxiacetic. Datorită proprietăților sale anticolinergice, el exercită acțiuni spasmolitice și anticonvulsivante, însoțite de efecte sedative centrale. Substanța scade, atît reacțiile vegetative la emoții, cît și procesele de ideație, crescînd erorile testelor mintale. Pe electroencefalogramă se constată abolirea ritmului α. Deși nu are efecte hipnotice, potențează somnul barbituric. Efectele liniștitoare nu sînt consecința deprimării funcției motorii, ci se datoresc efectului calmant și neurosedativ asupra stărilor de tensiune psihică.



Nervatilul

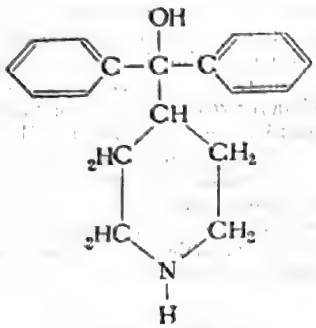
Întrebuințări clinice. Efectele centrale ale nervatilului sînt utile în stările nevrotice cu componentă anxioasă. Rezultate bune se obțin și în tulburările corticoviscerale din boala ulceroasă etc.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele periferice de tip atropinic (25% din valoarea atropinei), antihistaminic și anestezic local, completează acțiunea calmantă centrală a drogului. Presiunea sanguină, hematopoeza și temperatura corporală nu sînt influențate în mod semnificativ. Doza zilnică este de 3—6 mg. Ca fenomene secundare se citează senzația de uscăciune a mucoaselor și midriază. Printre inconveniente trebuie menționat faptul că, tratați cu nervatil, conducătorii de autovehicule, sînt predispuși la accidente de circulație; în tratamentul ambulatoriu se va ține seama deci de acest lucru.

AZACICLONOLUL

Azaciclonolul (frenquel) este clorhidratul de 4-(piperidil)-benzhidrol, cu următoarea formulă structurală:



Azaciclonolul

Spre deosebire de izomerul său de poziție (meratranul), azaciclonolul este prevăzut cu acțiuni deprimante centrale. Principala sa acțiune se exercită asupra manifestărilor halucinatorii și tremurului din *delirium tremens*. Nu este hipnogen și nu potențează analgezicele sau barbituricele. Proprietățile centrale ale azaciclonolului sînt utilizate în tulburările psihice din alcoolism, demență senilă etc. Drogul este un bun antidot al intoxicației cu dietilamida acidului lisergic (LSD), iproniazid, mescalină și cortizon. Doza necesară variază în funcție de gravitatea tulburărilor între 30 și 120 mg/zi, administrate *per os* în 3 prize. Substanța este contraindicată în psihozele depresive cronice și schizofrenie. Ca inconveniente se citează scăderea tonusului simpatic periferic, ca urmare a acțiunii adrenolitice tranzitorii.

CARBAMATUL DE METILPENTINOL

Carbamatul de metilpentinol (N-oblivonul) prezintă față de produsul de origine avantajul unei toxicități mai mici și al unui coeficient terapeutic de 3 ori mai mare.

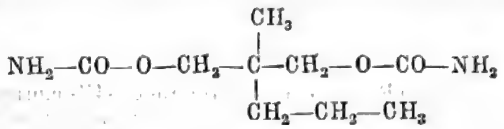
Acțiuni farmacologice. Carbamatul de metilpentinol posedă acțiuni neurosedative, hipnotice și anticonvulsivante. Dozele mici de 40 mg/kilocorp provoacă numai efecte sedative caracterizate prin frenarea afectivității și reducerea activității motorii. Cantitățile mai mari, pînă la 280 mg/kilocorp, predispun la somn, fără modificări electroencefalografice. Aceste doze potențează efectele hipnotice ale barbituricelor și antagonizează convulsiile declanșate de stricnină, picrotoxină și pentazol. Cercetările electroencefalografice recente au precizat că N-oblivonul acționează, atît asupra cortexului, cît și asupra sistemului activator central și asupra interneuronilor cortico-talamici. Reflectivitatea medulară este blocată, ar transmiterea ganglionară și neuro-musculară, slab inhibată (Marley, 1959)[1]. Dozele mari (400 mg/kilocorp) deprimă și centrii bulbari, determinînd tulburări respiratorii și tendința la colaps.

Întrebuințări clinice. Indicațiile N-oblivonului sînt reprezentate de insomnii, anxietate, tulburări cortico-viscerale digestive, cardiace etc. Drogul se pretează la tratament ambulatoriu și de lungă durată, deoarece este bine tolerat. Efectele sale neurosedative și liniștitoare se instalează de obicei după o perioadă de 2—3 ore de la ingerare.

Doza zilnică variază între 300 și 1 200 mg, după gravitatea cazului. Ca accidente de supradozaj se citează cefaleea, greața și tendința la colaps vascular.

MEPROBAMATUL

Meprobamatul (miltown, equanil, pertranquil) este derivat de propandiol, cu structura 2-metil-2n-propil-1-3-propandiol-



dicarbamat. Sintetizat în 1951 de Ludwig și Piech, el face parte din aceeași categorie cu mefenezina.

Acțiuni farmacologice. Principala acțiune a meprobamatului este reprezentată de inhibarea activității psihomotorii și calmarea fenomenelor de hiperexcitabilitate, în general de o manieră asemănătoare aceleia a mefenezinei. Spre deosebire de aceasta, meprobamatul exercită atît efecte relaxante musculare, cît mai ales proprietăți deprimante centrale sedative, anticonvulsivante și hipotermizante. Meprobamatul creează o stare de detentă psihică, care face omul insensibil la emoție, mînie, anxietate etc. La sentimentul de eliberare dat de administrarea sa contribuie atît faptul că o parte din influxe sînt oprite la nivelul filtrului talamic, cît și efectul ușor hipnotic evidențiat de potențarea somnului barbituric. Tendința la somn este consecința dispariției senzațiilor somato-vegetative și se însoțește de semne electroencefalografice caracteristice somnului fiziologic. Deșteptarea este lipsită de efectele secundare ale barbituricelor. Administrat timp îndelungat nu provoacă modificări morfofuncționale hepatice, renale și sanguine, deoarece produsul este puțin toxic (DL_{50} = = 1 050 mg/kilocorp, șobolani, intraperitoneal). Toxicitatea redusă este pusă pe seama metabolizării prin glicuronoconjugare și eliminării rapide pe cale urinară.

Mecanismul intim de producere a acțiunilor tranchilizante ale meprobamatului nu se cunoaște încă. S-a constatat că preparatul întrerupe mai puțin decît mefenezina transmiterea nervoasă medulară și mai mult căile polisinaptice din substanța reticulată și talamus. În comparație cu efectele centrale, acțiunile periferice sînt foarte slabe și manifestate doar prin scăderea tonusului simpatic (Romerio și Argentina 1957)[2].

Întrebuințări clinice. Acțiunea neurosedativă a meprobamatului este indicată în nevrozele anxioase, surmenaj, tensiune psihică, insomnii, dureri de natură spastică, agitații ale abstinenților alcoolici etc. Asociat la medicația hipotensivă, meprobamatul potențează efectele vasculare ale acesteia și ameliorează tulburările subiective ale hipertensivilor.

---

1 *Marley E.* — *Brit. J. Pharmacol.*, 1959, 14, 284.

2 *Romerio C., Argentina N.* — *Fiches médicales*, 1957, 230, 19.

Substanța se administrează pe cale bucală în doză zilnică de 1,20—1,60 g divizate în 3—4 prize. Ca accidente se citează doar reacții alergice și tulburări de iritație gastrică (greață, vărsături, diaree) și de abstinență (halucinații, tremurături), în cazurile de întrerupere bruscă a tratamentului. Administrat în doze mari în scop criminal s-au semnalat stări comatoase, hipotensiune arterială și relaxare musculară, fenomene care se remit în general fără sechele. Manifestările de toxicomanie semnalate deseori după tratament îndelungat cu meprobamat pot fi evitate întrerupînd lent tratamentul cu doze descrescînde.

BIBLIOGRAFIE

Adrian, E. D. Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs. *J. Physiol.*, 1941, **100**, 159—191.

Adrian, E. D., G. Moruzzi. Impulses in the pyramidal tract. *J. Physiol.*, 1939, **97**, 153—199.

Arnett, J. H. Ephedrine and picrotoxin used successfully in amytal poisoning. *J. Am. M. A.*, 1933, **100**, 1593.

Bárány, E. H., E. Stein-Jensen. The mode of action of anticonvulsant drugs on electrically induced convulsions in the rabbit. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1946, **73**, 1—47.

Beecher H. K., McDonough, F. K., A. Forbes. Similarity of effects of barbiturate anesthesia and spinal transection. *J. Neurophysiol.*, 1939, **2**, 81—88.

Beecher H. K., C. A. Moyer. Mechanisms of respiratory failure under barbiturate anesthesia (evipal, pentothal). *J. Clin Investigation*, 1941, **20**, 549—566.

Bickford, R. G., Faulconer, A., Jr., Sem-Jacobsen, C. W., Petersen, M. C., Dodge, H. W., Jr., F. J. Schnugg. Some effects of barbiturate anesthesia on the depth electrogram. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1953, **28**, 162—170.

Bremer, F. Action de différents narcotiques sur les activités électriques spontanée et réflexe du cortex cérébral. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1936, **121**, 861—866.

———. Différence d'action de la narcose éthérique et du sommeil barbiturique sur les réactions sensorielles acoustiques du cortex cérébral. Signification de cette différence en ce qui concerne le mécanisme du sommeil. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1937, **124**, 848—852.

Brodie, B. B., Physiological disposition and chemical fate of thiobarbiturates in the body. *Fed. Proc.*, 1952, **11**, 632—639.

Brodie, B. B., Bernstein, Eleonore, L. C. Mark. The role of body fat in limiting the duration of action of thiopental. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **105**, 421—426.

Brodie, B. B., Burns, J. J., Mark, L. C., Lief, P. A., Bernstein, Eleonore, E. M. Papper. The fate of pentobarbital in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 26—34.

Brooks, C. McC., J. C. Eccles. A study of the effects of anesthesia and asphyxia on the monosynaptic pathway through the spinal cord. *J. Neurophysiol.*, 1947, **5**, 349—360.

Brown, W. C., Schiffman, D. O., Swinyard, E.A., L S. Goodman. Comparative assay of antiepileptic drugs by „psychomotor" seizure test and minimal electroshock threshold test. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **107**, 273—283.

Butler, T. C. The rate of penetration of barbituric acid derivatives into the brain. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **100**, 219—226.

———. Quantitative studies of the metabolic fate of mephobarbital (N-methyl phenobarbital). *Ibid.*, 1952, **106**, 235—245.

———. Quantitative studies of the demethylation of N-methyl barbital (metharbital, gemonil). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 474—480.

Cohen, E. N., H. K. Beecher. Narcotics in preanesthetic medication. A controlled study. *J. Am M. A.*, 1951, **147**, 1664—1668.

de Rodo, R. C., K. F. Prescott. The antidiuretic action of barbiturates (phenobarbital, amytal, pentobarbital) and the mechanism involved in this action. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **85**, 222—233.

Dripps, R. D., P. R. Dumke. The effect of narcotics on the balance between central and chemoreceptor control of respiration. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **77**, 290—300.

Eccles, J. C. Synaptic potentials of motoneurones. *J. Neurophysiol.*, 1946, **9**, 87—120.

Felsinger, J. M. von, Lasagna, L., H. K. Beecher. The persistence of mental impairment following a hypnotic dose of a barbiturate. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 284—291.

Giotti, A., E. W. Maynert. The renal clearance of barbital and the mechanism of its reabsorption. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **101**, 296—309.

Goodnow, R. E., Beecher, H. K., Brazier, Mary A. B., Mosteller, F., R. Tagiuri. Physiological performance following a hypnotic dose of a barbiturate. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **102**, 55—61.

Gruber, C. M., Haury, V. G., C. M. Gruber, Jr. The point of action of the barbiturates in depressing the cardiac vagus nerves. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1938, **63**, 239—252.

Habif, D. V., Papper, E. M., Fitzpatrick, H. F., Lowrance, P., Smythe, C. M., S. E. Bradley. The renal and hepatic blood flow, glomerular filtration rate, and urinary output of electrolyte during cyclopropane, ether, and thiopental anesthesia, operation and the immediate postoperative period. *Surgery*, 1951, **30**, 241—255.

Hauptmann, A. Luminal bei Epilepsie. *München. med. Wchnschr.*, 1912, **59**, 1907—1909.

Heinbecker, P., S. H. Bartley. Action of ether and nembutal on the nervous system. *J. Neurophysiol.*, 1940, **3**, 219—236.

Hill, H. E., R. E. Belleville. Effects of chronic barbiturate intoxication on motivation and muscular coordination. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1953, **70**, 180—188.

Hubbard, T. F., L. R. Goldbaum. The mechanism of tolerance to thiopental in mice. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 488—491.

———. Distribution of thiopental in the central nervous system. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1950, **36**, 218—223.

Impens, E. Pharmakologisches über Luminal oder Phenyläthylbarbitursäure. *Deutsche med. Wchnschr.*, 1912, **38**, 945—947.

Isbell, H. Addiction to barbiturates and the barbiturate abstinence syndrome. *Ann. Int. Med.*, 1950, **33**, 108—121.

———. Manifestations and treatment of addiction to narcotic drugs and barbiturates. *M. Clin. North America*, 1950, **34**, 425—438.

Isbell, H., Altschul, S., Kornetsky, C. H., Eisenman, A. J., Flanary, H. G., H. F. Fraser. Chronic barbiturate intoxication; an experimental study. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1950, **64**, 1—28.

Juliusburger, O. Über Luminal, ein neues Hypnoticum und Sedativum. *Berl. klin. Wchnschr.*, 1912, **49**, 940—942.

Scanned with OKEN Scanner

Keats, A. S., H. K. Beecher. Pain relief with hypnotic doses of barbiturates and a hypothesis. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **100**, 1—13.

Keller, A. D., J. F. Fulton. The action of anesthetic drugs on the motor cortex of monkeys. *Am. J. Physiol.*, 1931, **97**, 537 (Proc.).

Koppanyi, T., J. F. Fazekas. Acute barbiturate poisoning; analysis and evaluation of current therapy. *Am. J. M. Sc.*, 1950, **220**, 559—576.

———. Pharmacotherapeutic nihilism in the treatment of acute barbiturate poisoning. *Ibid.*, 1952, **224**, 577—585.

———. Effect of oral administration of combinations of pentylenetetrazol and barbiturate. *Am. J. M. Sc.*, 1953, **226**, 265—274.

———. The use of correctives in the prevention of barbiturate intoxication. *Ibid.*, 1953, **226**, 597—606.

Kornetsky, C. H. Psychological effects of chronic barbiturate intoxication. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1951, **65**, 557—567.

Kyle, L. K., Jeghers, H., Walsh, W. P., Doolan, P. D., Wishinsky, H., A. Pallotta. The application of hemodialysis to the treatment of barbiturate poisoning. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 364—371.

Larrabee, M. G., D. A. Holaday. Depression of transmission through sympathetic ganglia during general anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **105**, 400—408.

Lennox, Margaret. Effects of sedative drugs on the electroencephalogram *Am. J. Psychiat.*, 1946, **102**, 799—804.

Loewe, S. Klinische Erfahrungen mit Luminal. *Deutsche med. Wchnschr.*, 1912, **38**, 947—948.

Lundy, J. S. Intravenous anesthesia; preliminary report of the use of two new thiobarbiturates. *Proc. Staff. Meet., Mayo Clin.*, 1935, **10**, 536—543.

Marshall, W. H. Observations on subcortical somatic sensory mechanisms of cats under nembutal anesthesia. *J. Neurophysiol.*, 1941, **4**, 25—43.

Masson, G. M. C., Eleanor Beland. Influence of the liver and the kidney on the duration of anesthesia produced by barbiturates. *Anesthesiology*, 1945, **6**, 483—491.

Maynert, E. W. The distribution and fate of dialkylbarbiturates. *Fed. Proc.*, 1952, **11**, 625—631.

Maynert, E. W., H. B. van Dyke. The absence of localization of barbital in divisions of the central nervous system. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **98**, 184—187.

Merritt, H. H., T. J. Putnam. A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1938, **39**, 1003—1015.

Moyer, C. A. Major changes in fundamental relationships of respiratory drive mechanism during evipal and pentothal anesthesias, with special consideration of possible applications to transpleural surgery. *J. Thoracic Surg.*, 1941, **11**, 131—150.

Moyer, C. A., H. K. Beecher. Breathing during pentothal anesthesia *J. Urol.*, 1942, **48**, 222—224.

———. Effects of barbiturate anesthesia (evipal and pentothal sodium) upon the integration of respiratory control mechanisms. A study directed toward improvement of methods for the preclinical evaluation of anesthetic agents. *J. Clin. Investigation*, 1942, **21**, 429—445.

———. Variability of the Hering-Breuer reflexe in the dog under sodium evipal anesthesia. *Am. J. Physiol.*, 1942, **136**, 7—12.

Patrick, R. T., A. Faulconer, Jr. Respiratory studies during anesthesia with ether and with pentothal sodium. *Anesthesiology*, 1952, **13**, 252—274.

Price, H. L., Conner, E. H., Elder, J. D., R. D. Dripps. Effect of sodium thiopental on circulatory response to positive pressure inflation of lung. *J. Appl. Physiol.*, 1952, **4**, 629—635.

Quastel, J. H., A. H. M. Wheatley. Oxidations by the brain. *Biochem. J.*, 1932, **26**, 725—744.

Schack, J. A., L. R. Goldbaum. The analeptic effect of sodium succinate in barbiturate anesthesia in rabbits. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **96**, 315—324.

Shideman, F. E. In vitro metabolism of barbiturates. *Fed. Proc.*, 1952, **11**, 640—646.

Shideman, F. E., Gould, Thelma C., Winters, W. D., Peterson, R.C., W. K. Wilner. The distribution and *in vivo* rate of metabolism of thiopental. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **107**, 368—378.

Shideman, F. E., Kelly, A. R., B. J. Adams. The role of the liver in the detoxication of thiopental (pentothal) and two other thiobarbiturates. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **91**, 331—339.

Soskin, S., M. Taubenhaus. Sodium succinate as an antidote for barbiturate poisoning and in the control of the duration of barbiturate anesthesia. (Including its successful use in a case of barbiturate poisoning in a human.) *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **78**, 49—55.

Swank, R. L., J. M. Foley. Respiratory, electroencephalographic, and blood gas changes in progressive barbiturate narcosis in dogs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **92**, 381—396.

Swinyard, E. A., Brown, W. C., L. S. Goodman. Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 319—330.

Toman, J. E. P., Loewe, S., L. S. Goodman. Physiology and therapy of convulsive disorders. I. Effect of anticonvulsant drugs on electroshock seizures in man. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1947, **58**, 312—324.

Toman, J. E. P., Swinyard, E. A., L. S. Goodman. Properties of maximal seizures, and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents. *J. Neurophysiol.*, 1946, **9**, 231—240.

Tucci, J. H., Brazier, Mary A. B., Miles, H. H. W., J. E. Finesinger. A study of pentothal sodium anesthesia and a critical investigation of the use of succinate as an antidote. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 25—39.

Walton, C. H., Saldamando, J., W. M. Egner. The effect of intravenous pentothal sodium with or without inhalation of oxygen on liver function. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 67—72.

Walton, C. H., Uhl, J. W., Egner, W. M., H. M. Livingstone Use of thiopental sodium intravenously in the presence of hepatic damage. *Arch. Surg.*, 1950, **60**, 986—994.

Wechsler, R. L., Dripps, R. D., S. S. Kety. Blood flow and oxygen consumption of the human brain during anesthesia produced by thiopental. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 308—314.

Wikler, A., Goodell, Helen, H. G. Wolff. Studies on pain. The effects of analgesic agents on sensations other than pain. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **83**, 294—299.

Wolff, H. G., Hardy, J. D., Helen Goodell. Measurement of the effect on the pain threshold of acetylsalicylic acid, acetanilid, acetophenetidin, aminopyrine, ethyl alcohol, trichlorethylene, a barbiturate, quinine, ergotamine tartrate and caffeine and analysis of their relation to the pain experience. *J. Clin. Investigation*, 1941, **20**, 63—80.

Monografii si referate generale

Adams, R. C. Intravenous anesthesia. Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1944.

Bain, J. A. Enzymatic aspects of barbiturate action. *Fed. Proc.*, 1952, **11**, 653—658.

Scanned with OKEN Scanner

Bernheim, F. The interactions of drugs and cell catalysts. Burgess Publishing Co., Minneapolis, 1946.
Butler, T. C. Theories of general anesthesia. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 121—160.
Conferences on therapy. Treatment of barbiturate poisoning. *Am. J. Med.*, 1946, **1**, 93—103.
Gerard, R. W. Anesthetics and cell metabolism. *Anesthesiology*, 1947, **8**, 453—463.
Goodman, L. S., Toman, J. E. P., E. A. Swinyard. Anticonvulsant drugs: mechanisms of action and methods of assay. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1949, **78**, 144—162.
Himwich, H. E. Brain metabolism and cerebral disorders. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1951.
Isbell, H. Acute and chronic barbiturate intoxication. *Veterans administration Technical Bulletin*, 1951, TB 10—76.
Isbell, H., H. F. Fraser. Addiction to analgesics and barbiturates. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 355—397.
Lundy, J. S. Clinical anesthesia. A manual of clinical anesthesiology. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1942.
Maynert, E. W., H. B. van Dyke. The metabolism of barbiturates. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 217—242.
Nilsson, E. On treatment of barbiturate poisoning; a modified clinical aspect. *Acta med. scandinav.*, 1951, **139**. (Suppl. 253, 127 pp.)
Quastel, J. H. Respiration in the central nervous system. *Physiol. Rev.*, 1939, **19**, 135—183.
Raventós, J. The distribution in the body and metabolic fate of barbiturates. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 1954, **6**, 217—235.
Symposium on Drug Addiction. (Diverși autori.) *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 537—585.
Tatum, A. L. The present status of the barbiturate problem. *Physiol. Rev.*, 1939, **19**, 472—502.
Toman, J. E. P. Neuropharmacology of peripheral nerve. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 168—218.
Toman, J. E. P., Jean P. Davis. The effects of drugs upon the electrical activity of the brain. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 425—492.
Toman, J. E. P., L. S. Goodman. Anticonvulsants. *Physiol. Rev.*, 1948, **28**, 409—432.
Wikler, A. Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 435—506.
———. Relationships between clinical effects of barbiturates and their neurophysiological mechanisms of action. *Fed. Proc.*, 1952, **11**, 647—652.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

SUBSTANȚELE HIPNOTICE ȘI SEDATIVE *(continuare)*

IV. BROMURILE, CLORALHIDRATUL, PARALDEHIDA ȘI ALTE SUBSTANȚE (CANNABIS, MESCALINA)

BROMURILE

Istoric. Elementul brom a fost descoperit în 1826, de Balard, în apele mării Mediterane, la Montpellier, iar 9 ani mai tîrziu s-a introdus în Farmacopeea britanică bromura de potasiu pentru tratamentul splenomegaliei. Cîtăva vreme nu s-a știut că ionul de brom acționează ca inhibitor al sistemului nervos central; bromurile au fost utilizate la început ca înlocuitoare ale iodurilor în tratamentul scrofulilor, atunci cînd s-a observat înrudirea chimică strînsă între cele 2 elemente. Deși nu s-au obținut nici un fel de rezultate favorabile s-a observat că administrarea bromurilor producea o sedație. Întrucît bromura de potasiu a fost preparatul utilizat, efectul inhibitor a fost atribuit ionului de potasiu, deoarece se observase că sărurile de potasiu administrate intravenos în laborator provoacă o inhibiție. Nu s-a înțeles faptul că ingerarea cationului nu putea să crească potasiul din sînge suficient ca să reproducă rezultatele experimentale obținute prin injectarea intravenoasă. Dacă s-ar fi utilizat bromura sub formă de sare sodică, proprietățile farmacologice ale acestui ion ar fi fost descoperite mult mai de vreme. În jurul anului 1850 au început să se cunoască acțiunile bromurii asupra sistemului nervos central și în același an Huette a publicat prima sa comunicare de intoxicație cu bromură. Tratamentul cu bromură în epilepsie pare să fi fost recomandat pentru prima dată de Charles Locock, în 1857. S-a comunicat că bromura de potasiu acționează ca un antiafrodisiac și întrucît se considera că numeroase cazuri de epilepsie erau provocate de onanism, Locock a utilizat substanța în 14 cazuri, avînd rezultate bune, cu excepția unuia dintre ele.

Se știe în prezent că inhibiția tipică a sistemului nervos central, care urmează administrării de bromură se datorește ionului de brom însuși, iar cationul de care este legat bromul nu influențează această acțiune inhibitoare. De asemenea, este ferm stabilit faptul că numai bromul ionic este activ, iar substanțele conținătoare de brom, care nu eliberează elementul sub formă ionică (hidratul de bromal, bromuralul, bromații, bromoformul etc.) nu posedă acțiunea tipică a sărurilor anorganice ionizabile. Totuși, mecanismul metabolic celular fundamental, prin care își exercită ionul de brom acțiunile sale inhibitoare centrale este încă nelămurit.

Proprietăți chimice. Toate sărurile anorganice de brom care se utilizează în clinică sînt foarte solubile în apă și moderat solubile în alcool, cu excepția sării de potasiu. Ele sînt pulberi cristaline albe, cu gust sărat. Proprietățile chimice ale bromurii sînt bine cunoscute și nu mai necesită o prezentare.

Identificarea de laborator a bromurii din sînge. Examinarea în laborator a lichidelor organismului și îndeosebi a serului pentru existența bromurii constituie un procedeu extrem de important în diagnosticul intoxicației cu bromură, iar recunoașterea clinică a acestui sindrom a fost mult ajutată de apariția unor teste chimice, relativ simple, pentru bromuri și care pot fi executate de medicul practician. Intensitatea culorii brune roșietice, care se produce atunci cînd se adaugă o soluție de clorură de aur unui filtrat de ser lipsit de proteine, constituie un indicator al cantității existente de bromură (Wuth, 1927); se poate face citirea cantitativă în comparație cu un standard, cu ajutorul unui colorimetru sau prin utilizarea unui dispozitiv de comparare. Sînt mai multe metode cantitative în afară de tehnica bazată pe clorura de aur a lui Wuth și necesită cantități de numai 0,1 ml sînge, evitîndu-se puncția venoasă. Însemnătatea nivelului bromurii din ser și necesitatea de a se face o examinare de rutină în anumite condiții pentru bromurile din ser vor fi discutate mai jos.

Acțiuni farmacologice. Singura acțiune utilă din punct de vedere terapeutic a ionului de brom este inhibiția pe care o provoacă la nivelul sistemului nervos central. Celelalte efecte ale ionului în organism, cum ar fi acelea asupra pielii, mucoaselor și secrețiilor glandulare, sînt numai efecte secundare toxice nedorite.

Sistemul nervos central. Acțiunea tipică a bromurii asupra sistemului nervos central este de inhibiție. În mod obișnuit, această acțiune este dozată în așa fel, încît să nu treacă dincolo de o stare de sedație moderată, însă în doze mari sau cu ocazia unui tratament prelungit, bromura poate provoca o inhibiție pronunțată, la nivelul axului cerebro-spinal, mergînd pînă la comă. Majoritatea celorlalte țesuturi ale organismului reacționează la bromuri într-un mod nu prea diferit de reacția la cloruri și sînt în general neinfluențate de concentrațiile care modifică în mod net funcțiile sistemului nervos.

În doze potrivite, bromura produce calm, sedație, somnolență și somn, dacă stimulii exteriori sînt de intensitate minimă. Somnul provocat de medicația cu bromură nu este nici atît de profund, nici atît de înviorător ca

acela produs de substanţele barbiturice, de cloralhidrat sau de paraldehidă şi se poate produce o stare de *toropeală* la trezire. La cantităţi mai mari, moleşeala poate deveni pronunţată, funcţiile intelectuale sînt tulburate, gîndirea şi vorbirea sînt alterate, percepţia este îngreunată, iar memoria este deficientă. Doze încă mai mari provoacă o lipsă de coordonare motorie, stări de letargie, confuzie pronunţată, dezorientare, delir sau stupoare şi în cele din urmă comă.

Utilizarea mai veche şi empirică a bromurii în epilepsie a atras atenţia asupra acţiunii la nivelul creierului. Deşi încă din 1882 Albertoni a arătat pe cîini că bromura neutralizează efectele substanţelor convulsivante şi ale stimulării electrice directe a scoarţei motorii, s-au făcut prea puţine lucrări definitive bazate pe utilizarea tehnicilor neurofiziologice moderne pentru a clarifica acţiunea antiepileptică a bromurii. Dozele mari care provoacă simptome neurologice la animalele de experienţă trebuie administrate în scopul de a modifica reacţia la pentilentetrazol sau la electroşoc (vezi Merritt şi Putnam, 1938; Toman şi alţii, 1946), iar indicele terapeutic în experienţele cu acest caracter este considerabil mai mic pentru bromuri decît pentru luminal, hidantoinele antiepileptice şi pentru trimetadionă (Grewal şi alţii, 1954). Dozele de bromură, dincolo de limita terapeutică, sînt necesare pentru a schimba caracterul convulsiilor majore la bolnavii psihici, care suferă tratamentul cu electroşoc (vezi Kalinowsky şi Kennedy, 1943; Toman şi alţii, 1947). Mecanismul exact, prin care bromura împiedică accesele convulsive de tip *grand mal* la om, aşteaptă o precizare.

Mecanismul de acţiune al bromurii. Mecanismul de acţiune al bromurii asupra celulelor nervoase este neclar. Celulele ţesuturilor din organism, cu excepţia hematiilor care conţin cloruri, sînt relativ impermeabile, atît la bromuri, cît şi la cloruri. Se consideră că ionul de brom trebuie să-şi exercite în consecinţă acţiunile sale farmacologice datorită prezenţei sale în lichidele extracelulare ale organismului şi datorită faptului că celulele nervoase sînt îndeosebi sensibile la înlocuirea clorurii cu bromura în mediul lor extracelular. Totuşi, celulele cerebrale conţin o cantitate mică de clorură difuzibilă şi nu este de loc sigur că bromura rămîne complet extracelulară. Probabil că bromura se poate schimba cu clorura la nivelul celulei cerebrale şi modifică funcţiile neuronale la un nivel intracelular. Într-adevăr Br^{82} a fost pus în evidenţă în celulele nervoase. Celelalte ţesuturi sînt relativ indiferente faţă de prezenţa bromurii. Spre exemplu, clorura în lichidul de perfuzie al inimilor izolate sau al celorlalte organe izolate poate fi complet înlocuită cu bromură, fără efecte nocive evidenţiabile. S-a emis ipoteza că nu ionul de brom prin el însuşi este cel care inhibează axul cerebro-spinal, ci scăderea concentraţiei de clorură, care a fost înlocuită de bromură în lichidul extracelular. Totuşi, o scădere a conţinutului de clorură a sîngelui, neînsoţită de administrarea bromurii, nu produce inhibiţia nervoasă centrală tipică; într-adevăr înlocuirea a 40% din clorura serului cu nitrat la cîini nu provoacă nici o modificare observabilă a comportamentului şi nici efecte patologice, iar o hipocloremie chiar mai importantă nu produce simptome asemănătoare cu intoxicaţia prin bromură (Hiatt, 1940). Din această cauză se consideră că ionul de brom ca atare reprezintă agentul farmacologic activ în producerea inhibiţiei sistemului nervos.

Absorbţie, repartizare şi excreţie. *Absorbţia.* Bromura se absoarbe repede din tractul intestinal, într-un mod asemănător cu clorura. O concentraţie ridicată a unei sări de brom în stomac provoacă dureri gastrice şi uneori vărsături, datorită iritaţiei locale. De aceea, bromura trebuie administrată cu apă în cantităţi suficiente şi de preferinţă după mese.

Repartizarea. Bromura se repartizează în organism într-un mod aproape identic cu clorura. Astfel halogenul se poate găsi în toate lichidele extracelulare ale organismului, în toate secreţiile şi transsudatele. Spaţiul de bromură este practic acelaşi ca spaţiul de clorură, precizat la cîine şi la om cu ajutorul halogenilor radioactivi (Gamble şi Robertson, 1952; Gamble şi alţii, 1953). Ca şi clorura, bromura nu pătrunde uşor prin membranele celulare. Excepţie fac hematiile, care sînt permeabile atît la bromură, cît şi la clorură. Raportul dintre bromură şi clorură în hematii este întrucîtva mai mare decît acela din ser (Smith şi alţii, 1941). Concentraţia clorului în lichidele organismului rămîne foarte constantă în condiţii normale, iar la om nivelul mediu al acestui anion în ser este aproximativ 100 mEq/l (355 mg%). Întrucît ţesuturile organismului nu fac uşor o deosebire între clorură şi bromură, administrarea bromurii duce la aceleaşi fenomene de adaptare care s-ar produce dacă s-ar administra aceeaşi cantitate de clorură, adică se menţine conţinutul total al halogenului în lichidul extracelular la valorile sale normale, ca rezultat al eliminării renale a excesului de halogen.

Este clar că atunci cînd bromul şi clorul constituie conţinutul halogenic al lichidelor organismului, raportul concentraţiilor respective depinde de ingestia şi excreţia fiecărui ion. Bromura dislocă clorura în cursul perioadelor administrării sale şi se poate produce o scădere considerabilă a concentraţiei clorurii.

Conţinutul în bromură al ţesuturilor şi lichidului extracelular a fost studiat în mod intensiv. Raportul dintre bromură şi clorură în lichidul extracelular al ţesuturilor a fost găsit identic cu acela din ser. Raportul dintre bromură şi clorură în creier şi în lichidul cefalorahidian este totuşi mai mic decît acela din ser. Se poate ca echilibrul dintre sînge şi lichidul extracelular să se producă întrucîtva mai lent la nivelul sistemului nervos, conţinutul de bromură din creier rămînînd astfel în urma aceluia din celelalte ţesuturi (Wallace şi Brodie, 1940). În ceea ce priveşte lichidul cefalorahidian este posibil ca el să aibă o origine secretoare şi prin aceasta să nu fie într-un echilibru fizico-chimic simplu cu sîngele, fapt care explică concentraţia sa inferioară de bromură (Patrick şi Eadie, 1952).

Excreţia. Bromura se excretă mai ales prin rinichi în acelaşi mod ca şi clorura. Rinichiul funcţionează în sensul menţinerii conţinutului total de halogeni al lichidului extracelular la o valoare normală, însă reabsoarbe întrucîtva în mod preferenţial bromura şi excretă cu preferinţă clorura. Astfel raportul dintre bromură şi totalul halogenilor în urină este inferior raportului corespunzător din ser (Bodanski şi Modell, 1941; Wolf şi Eadie, 1950). Excreţia preferenţială a clorurii devine mai puţin pronunţată la niveluri ridicate ale bromurii din ser. Diureza provocată de diureticele mercuriale accelerează excreţia bromurii şi creşte raportul dintre bromură şi halogenii totali în urină.

Bromurile se elimină foarte lent din organism. Ritmul lent de excreţie a bromurilor poate fi apreciat uşor din observarea a ceea ce se întîmplă cînd se ingerează 1 g bromură de sodiu. Rinichiul elimină 1 g de sare halogenată, al cărui raport bromură/clorură este întrucîtva mai mic decît acela existent în ser. Întrucît conţinutul de bromură al serului după 1 g bromură de sodiu este foarte scăzut, se elimină multă clorură şi mai puţină bromură. Dacă nu se mai ingerează de loc bromură, trebuie mai multe săptămîni înainte ca ionul să fie complet eliminat. Dacă se continuă tratamentul cu bromură, ionul se acumulează în lichidele extracelulare, pînă cînd se atinge un stadiu stabil, adică pînă cînd se excretă în fiecare zi atît cît se absoarbe din intestin. Un bolnav care primeşte aproximativ 6 g bromură/zi, va atinge echilibrul în aproximativ 2 săptămîni, în raport cu factori ca: conţinutul de clorură al alimentaţiei, funcţia renală etc. Firesc, cu cît este mai mică ingestia de clorură, cu atît este

Scanned with OKEN Scanner

mai rapidă acumularea bromurii în organism, deoarece în aceste condiții excreția urinară a halogenului este minimă. Invers, dacă ingestia clorurii este crescută, excreția bromurii este accelerată, fapt care constituie baza principală a tratamentului intoxicației cu bromură.

O cantitate oarecare de bromură se elimină prin secrețiile digestive o dată cu fecalele; atunci cînd nivelul său seric este ridicat, pînă la 20% din totalul cantității excretate din organism, se poate găsi în fecale (Bodanski și Modell, 1942). Cantități mici de bromură apar în toate secrețiile organismului. Lacrimile, transpirația, bila, laptele, saliva și sucul gastric conțin astfel ionul respectiv. Sucul gastric al unui bolnav care primește tratamentul cu bromură conține acid bromhidric; celulele secretoare de acid ale mucoasei stomacale îl formează din bromura lichidului extracelular, într-un mod cu totul asemănător cu al secreției acidului clorhidric. Totuși, mucoasa gastrică secretă întrucîtva mai intens bromură decît clorură, însă fenomenul nu este pronunțat. În sucurile alcaline ale duodenului, acidul bromhidric este neutralizat, iar bromul este reabsorbit după ionizarea sării sodice.

Bromura trece de asemenea ușor bariera placentară, iar urina nou-născuților mamelor care au primit bromură conține ionul de brom.

Intoxicația cu bromură. *Forma acută.* Intoxicația acută cu bromură este rară, deoarece cantitățile de substanțe suficient de mari pentru a crește bromura serică la un nivel toxic pot fi cu greu ingerate și reținute fără vărsături. De aceea sînt necunoscute intoxicațiile acute mortale la om. Totuși, în experiențele pe animal se poate pune în evidență acest fenomen, iar moartea se produce prin insuficiență respiratorie și prin colaps circulator.

Intoxicația cronică cu bromură. Frecvența. Intoxicația printr-o utilizare prelungită a bromurii se cunoaște sub denumirea de *bromism*. Atenția medicilor din Statele Unite a fost atrasă pentru prima dată asupra frecvenței mari a acestei stări datorită publicației lui Wuth (1927). În ciuda numeroaselor articole care au apărut ulterior în literatura medicală, intoxicația cronică cu bromură se produce încă în mod frecvent. Spre exemplu, în diferite serii de cazuri comunicate se constată că 2—10% din bolnavii internați în mod curent în spitalele de psihiatrie suferă de un grad oarecare de intoxicație cu bromură, iar uneori se produce moartea. Majoritatea acestor cazuri au fost greșit diagnosticate, iar frecvența comunicată a intoxicației cu bromură devine mai mare pe măsură ce probele de determinare a bromurii din ser devin mai curente.

Există mai multe motive pentru care intoxicația cu bromură se produce atît de frecvent. Substanța poate fi obținută de obicei fără prescripție medicală. Un mare număr de preparate fabricate, care conțin bromură, nu arată acest fapt în denumirile lor. [Hanes și Yates, 1938; Comunicarea Consiliului de Farmacie și Chimie (S.U.A.), 1940; Sensenbach, 1944; Perkins, 1950; Hodges și Gilmour, 1955]. Multe din aceste medicamente fabricate se vînd cu titlul de „tonice nervoase" și se întîmplă adesea ca bolnavul să continue să le ia tocmai pentru vindecarea simptomelor de intoxicație cu bromură pe care le produc. În sfîrșit, unii medici nu iau în considerare faptul că utilizarea prelungită a bromurii aduce cu ea posibilitatea sigură a intoxicației prin acumulare și că bromura nu este întotdeauna un sedativ atît de ușor și lipsit de nocivitate, cum ar lăsa să se creadă tradiția.

Simptomatologia. Semnele subiective și obiective de bromism pot să apară lent sau mai brusc în cursul tratamentului cronic cu bromură și se referă la piele, la secrețiile glandulare, la tractul gastro-intestinal și la sistemul nervos.

Dermatita este frecventă și cunoscută sub denumirea de *erupție bromică*. Ea începe cel mai adesea ca o erupție acneiformă la nivelul feței și la rădăcina firelor de păr și se poate răspîndi la gît, pe torace și pe brațe, cuprinzînd corpul în întregime. Dermatita nu se poate distinge uneori de acneea vulgară. Pot apărea leziuni grave ale pielii în lipsa unor semne mintale sau neurologice de bromism, iar alteori se poate întîmpla situația inversă. Într-adevăr, numai 25% din bolnavii cu bromism au erupții cutanate. De aceea nu este necesar să existe o erupție congestivă bromică, pentru a avea o intoxicație cu bromură, iar o psihoză toxică adevărată prin bromură poate rămîne nediagnosticată, afară de cazul cînd se ia în considerare acest fapt. Leziunile pielii pot lua forme neobișnuite. Un tip nodular de leziune la nivelul membrelor inferioare, cunoscut sub numele de *bromodermită nodoasă*, poate fi confundat cu sifilisul terțiar și se poate transforma într-o leziune asemănătoare cu un sarcom. Pot apărea vezicule asemănătoare cu *pemfigusul* și care conțin bromură în exsudatul lor. Uneori se produc leziuni pustuloase și ulcerații. Rareori poate apărea o erupție congestivă bromică la nivelul limbii și pe palatul dur.

Cauza erupțiilor cutanate este necunoscută. S-a afirmat că secreția ionului de brom, prin transpirație, constituie factorul etiologic. Totuși, erupția bromică începe în stratul papilar al pielii și nu în glandele sudoripare, care sînt cuprinse numai în mod secundar. Dermatita se poate produce atunci cînd nivelul bromurii în sînge este încă relativ redus și, invers, pielea poate fi fără modificări în ciuda existenței unor niveluri ridicate ale bromurii din sînge. Se afirmă că persoanele cu o tendință la seboree au predispoziție la acneea bromică.

Alte glande ale organismului sînt de asemenea influențate de intoxicația cu bromură, și anume glandele ochilor, nasului, gîtului și căilor respiratorii. Se poate produce o ușoară conjunctivită. Aceste manifestări amintesc tabloul observat în cursul iodismului, însă nu sînt atît de pronunțate ca în reacția la tratamentul cu ioduri. Cefaleea poate fi pronunțată, iar tabloul poate simula infecția sinusurilor paranazale. Stimularea glandelor orbitei, nasului și arborelui bronho-respirator poate fi datorită prezenței bromurii în secrețiile lor. *Tulburările gastro-intestinale* sînt uneori intense și se manifestă prin anorexie, miros fetid al gurii, limba foarte încărcată, scaune fetide, constipație și dureri gastrice. Lipsa unei ingestii corecte de hrană și apă duce la o slăbire rapidă și deshidratare. Se poate produce și o stare febrilă moderată.

Tulburările mintale diferă mult de la bolnav la bolnav, în raport cu factorii constituționali și cu personalitatea acestuia și pot lua numeroase forme ciudate, simulînd aproape toate tipurile de afecțiuni neurologice sau mintale, organice sau funcționale. *Simptomele mintale* cele mai precoce reprezintă o extindere a acțiunii sedative terapeutice a bromurii și constau din reducerea gîndirii și memoriei, somnolență, ameteli, tulburarea cunoștinței, dezorientare, iritabilitate și tulburări emotive. În cazuri mai grave se pot produce: delir, iluzii, halucinații auditive sau vizuale intense, reacții de spaimă, manii, stări de letargie și comă. Termenul de *psihoză bromică* se referă la psihozele toxice ale bolnavilor intoxicați cu bromuri. Specificitatea sindromului psihiatric provocat de bromură a fost subliniată îndeosebi de Curran (1944). Intoxicația este însoțită de modificări electroencefalografice (Greenblatt și alții, 1945), iar la niveluri ridicate ale bromurii serice se produce o activitate difuză cu unde lente, de obicei la bolnavii care manifestă confuzie și dizartrie. Pe măsură ce nivelurile bromurii serice scad, electroencefalograma arată o activitate mixtă cu unde rapide și lente, iar apoi o activitate cu unde rapide, la concentrații mai mici de bromură, înaintea revenirii la tipurile normale. Totuși se produc variații individuale pronunțate în corelația

Scanned with OKEN Scanner

dintre nivelurile bromurii serice şi anomaliile electroencefalografice.

Tulburările neurologice sînt de asemenea frecvente şi adesea grave, manifestîndu-se prin tremurături ample ale mîinilor, buzelor şi limbii, vorbire greoaie, slăbiciune, stîngăcie în mişcări, lipsă de coordonare motorie, mers nesigur, reflexe profunde accentuate, diminuate sau absente, semnul Babinski prezent, reflexe superficiale reduse sau absente, îndeosebi la nivelul mucoaselor etc. Presiunea lichidului cefalorahidian poate fi crescută, iar în cazuri de intoxicaţii grave pot exista edeme papilare. Sindromul poate simula intoxicaţia alcoolică acută, paralizia generală, tabesul dorsal, encefalita, tumorile cerebrale, sclerozele multiple, uremia şi alte entităţi morbide, cu care a fost, de altfel, confundat. *În diagnosticul oricărei afecţiuni mintale sau neurologice ciudate, medicul trebuie să suspecteze existenţa unei intoxicaţii medicamentoase, iar bromura trebuie aşezată prima pe lista posibilităţilor.* Bolnavii care suferă de depresiune, de arterioscleroză şi stări febrile sînt deosebit de înclinaţi să facă psihoze bromice la doze de substanţă care nu par excesive. Numai prin cercetarea conţinutului de bromură al serului se poate rezolva problema intoxicaţiei bromice.

Corelaţia dintre nivelurile bromurilor serice şi simptomele intoxicaţiei bromice. Bromul înlocuieşte clorul în lichidele extracelulare, ion contra ion. Greutatea atomică a bromului (aproximativ 80) este de circa 2,3 ori mai mare decît a clorului (aproximativ 35,5). Conţinutul în clorură al lichidelor extracelulare ale omului este foarte constant, şi anume 100 mEq/l (355 mg%). Atunci cînd bromul înlocuieşte clorul în proporţie de 40%, reducîndu-l adică de la 100 la 60 mEq/l (de la 355 la 213 mg%), este vorba de o intoxicaţie bromică extrem de gravă, iar viaţa poate fi serios periclitată. În acest punct, nivelul bromului din ser ar fi de 40 mEq/l (326 mg%).

Nu există nici o corelaţie absolută între gravitatea intoxicaţiei cu bromură şi nivelul bromurii din ser. Intervin numeroşi factori în determinarea faptului că un bolnav cu un anumit nivel al bromurii serice prezintă semne de intoxicaţie. Printre aceştia se situează starea fizică generală a bolnavului, ingestia de hrană şi săruri, prezenţa sau absenţa deshidratării, vărsăturile, diareea şi reducerea funcţiei renale, starea mintală, prezenţa afecţiunilor cerebrale organice etc. De exemplu, un bolnav caşectic, deshidratat şi cu o alimentaţie săracă în clorură poate prezenta simptome grave de intoxicaţie cu bromură, atunci cînd concentraţia bromurii din ser este de numai 12,5 mEq/l (100 mg%), adică atunci cînd numai 12,5% din clorura serică a fost înlocuită cu bromură. De asemenea, bolnavii epileptici care sînt trataţi corect pot avea în permanenţă nivelurile de bromură serică de 12,5—16 mEq/l (100—125 mg%) şi se manifestă numai o sedaţie moderată. Totuşi, „zona toxică" trebuie în mod precis situată la un nivel al bromurii serice de 19—25 mEq/l (150—200 mg%), iar majoritatea bolnavilor cu această ultimă concentraţie manifestă semne neîndoielnice de intoxicaţie. Într-adevăr, în repetate rînduri s-au comunicat la acest nivel psihoze bromice extrem de grave; s-au produs concentraţii de bromură serică pînă la 50 mEq/l (400 mg%), însă aceste niveluri neobişnuit de ridicate nu sînt compatibile multă vreme cu viaţa.

La orice bolnav la care există simptome mintale şi neurologice neexplicabile concomitent cu o valoare a bromurii serice de aproximativ 9—12,5 mEq/l (75—100 mg%), bromura trebuie suspectată drept cauza principală sau favorizantă, pînă cînd se obţine dovada sigură. Întreruperea bromurii şi administrarea de clorură se impune de urgenţă, iar caracterul răspunsului la tratament determină adesea rezolvarea participării bromurii drept cauză. Conţinutul în bromură al urinii nu oferă un indicator potrivit pentru evidenţierea intoxicaţiei cu brom.

Tratamentul intoxicaţiei cu brom. Atunci cînd se pune diagnosticul de intoxicaţie cu bromură sau cînd această intoxicaţie este bănuită, trebuie cercetate toate izvoarele posibile de ingerare de bromură şi ele trebuie îndepărtate. Tratamentul specific constă din administrarea clorurii de sodiu, în scopul de a accelera eliminarea bromurii. Clorura de sodiu se administrează de regulă pe cale bucală, însă, dacă este posibil, ea se administrează prin perfuzie subcutanată sau intravenoasă, sub formă de soluţie sterilă, în concentraţie de 0,9%. Doza diferă cu gravitatea intoxicaţiei şi cu răspunsul bolnavului, însă trebuie administrate zilnic 6—12 g, în cantităţi fracţionate, în plus faţă de clorura de sodiu conţinută în mod normal în alimentaţie. Dacă se produce intoxicaţia bromică la un bolnav cu insuficienţă cardiacă se poate înlocui clorura de sodiu prin *clorură de amoniu.* Într-adevăr, chiar în lipsa decompensării cardiace, clorura de amoniu se poate dovedi mai eficientă decît clorura de sodiu (vezi Cornbleet, 1951). *Diureticele mercuriale* sînt de asemenea de valoare în a stimula eliminarea bromurii la bolnavii cu intoxicaţie bromică (vezi Hussar şi Holley, 1952). S-a arătat de asemenea că *hemodializa* cu un rinichi artificial scade în mod rapid nivelul bromurii serice, în cazurile de intoxicaţie gravă cu brom (vezi Merill şi Weller, 1952). Alţi cercetători consideră că dacă bromura serică are o concentraţie foarte mare, administrarea clorurii de sodiu în plus faţă de cea din alimentaţie, pentru accelerarea eliminării bromurii, trebuie decalată în timp, pînă cînd nivelul bromurii a început să scadă spontan. Justificarea dată este aceea că se poate produce o agravare a intoxicaţiei bromice, dacă se dau cantităţi mari de clorură. Punctul acesta de vedere necesită o confirmare şi o explicaţie corespunzătoare.

Ingestia de lichid trebuie să fie de cel puţin 4 000 ml/zi, în scopul de a corecta deshidratarea, atunci cînd există, pentru a asigura diureza şi pentru a împiedica pierderea de apă a organismului, ca rezultat al cantităţilor mari de clorură de sodiu. Ingestia corectă de hrană trebuie de asemenea asigurată prin gavaj, în scopul de a combate subnutriţia, atît de frecvent asociată cu intoxicaţia cronică cu bromură. Pentru a corecta constipaţia se pot utiliza clismele şi uleiul de parafină. Leziunile cutanate se vindecă de obicei spontan şi se recomandă numai mijloacele terapeutice locale cele mai moderate. Utilizarea sedativelor este de obicei contraindicată, deşi trebuie luate măsuri pentru a combate stările de excitaţie extremă sau delirul. Adesea insomnia şi starea de excitaţie se pot reduce prin împachetări umede, reci şi prin duşuri prelungite. Restabilirea necesită 1—3 săptămîni sau mai multe, dacă se administrează suficientă clorură. Atunci cînd concentraţia bromurii din ser începe să scadă, simptomele de intoxicaţie dispar la un nivel de obicei superior nivelului de apariţie. După restabilire, bolnavul trebuie să primească terapeutica afecţiunii subiacente, pentru care a luat iniţial bromura.

Preparate, posologie şi administrare. Există mai multe *preparate* oficiale, diferite de bromură. Acestea cuprind bromurile saline de sodiu, potasiu, calciu, stronţiu, litiu şi amoniu. Diferenţele principale dintre aceste săruri constau în preţul de cost şi conţinutul de brom, însă variaţiile acestui ultim element nu sînt suficient de mari, pentru a avea o importanţă practică. *Bromura de sodiu* este oficial înscrisă în F.S.U. Celelalte săruri enumerate sînt înscrise oficial în F.N. Bromura de sodiu este probabil preferabilă, fiind cea mai ieftină şi totodată cel mai puţin iritantă pentru stomac. Bromura de amoniu are tendinţa să producă dureri gastro-intestinale şi este instabilă, devenind galbenă în contact cu aerul, cu degajare de brom în stare

Scanned with OKEN Scanner

liberă. Mai mult, bromura de amoniu este o sare formatoare de acid și tinde să producă acidoză.

O combinație de bromuri, care a fost încetățenită în tradiția medicală, este aceea a *tabletelor cu 3 bromuri (tabletele bromurate triple)* din F.N. care sînt formate din părți egale de bromură de sodiu, de potasiu și de amoniu. Bromurile triple nu au nici un fel de avantaj, cu excepția acelora care sînt de obicei elegant preparate sub formă de tablete efervescente, conținînd acid citric și bicarbonat de sodiu, astfel că sînt agreabile de luat. F.N. conține de asemenea multe siropuri și poțiuni de bromuri saline. Preparatele de *bromuri organice* au fost difuzate timp de mulți ani de anumite firme de medicamente, drept mai puțin toxice decît sărurile anorganice. Ele sînt scumpe și adesea conțin bromură ionizabilă în cantitate mică. Dacă un preparat de bromură este lipsit de toxicitate, el este totodată inert din punct de vedere terapeutic, deoarece efectele toxice intense reprezintă prelungiri ale efectelor terapeutice.

Bromul se administrează totdeauna pe cale bucală, sub formă de tablete sau capsule, sau în soluții, în siropuri cu rol vehiculant. Substanțele vehiculante, care acoperă îndeosebi gustul neplăcut, sînt siropurile de acid citric, de portocale, de *liquiritia*, cacao și zmeură, cît și siropul aromat de eriodiction. Medicamentul trebuie administrat după mese și trebuie o cantitate abundentă de apă la fiecare doză, cu scopul dublu de a reduce iritația gastrică și a evita deshidratarea datorită „acțiunii de sare", de diureză osmotică a bromurii.

Doza de bromură nu poate fi precizată în mod categoric. Ea depinde, mai ales, de scopul urmărit și de ingestia de clorură. La adulții cu starea generală bună se obține de obicei o sedație moderată prin administrarea a 3—5 g de bromură de sodiu pe zi, cu condiția ca bolnavul să mănînce bine. Aceeași cantitate poate fi toxică în decurs de cîteva zile pentru un bolnav deshidratat, care mănîncă prost sau de loc și care are o funcție renală slabă. Medicul trebuie să fie atent la simptomele de intoxicație bromică și de regulă tratamentul nu trebuie administrat pe o perioadă de 2—3 săptămîni, atunci cînd bolnavii nu pot fi ținuți sub observație. Trebuie făcută o excepție în tratamentul bolnavilor epileptici, al căror regim este bine stabilit, a căror doză optimă de bromură a fost precizată și al căror răspuns la tratament se cunoaște pe perioade lungi de timp. Trebuie evitată repetarea nejudicioasă a rețetei medicamentoase, trecînd lîngă bromură literele N.R. (a nu se repeta; vezi „Anexa I").

Întrebuințări terapeutice. Bromura se utilizează pentru *sedație* și pentru tratamentul *epilepsiei*.

Sedația. Behrend a introdus pentru prima dată în anul 1864 bromura pentru tratamentul *insomniei*. Efectul somnifer al bromurii nu poate fi așteptat de la o doză de 2—3 g bromură salină administrată înainte de culcare. Inhibarea sistemului nervos central de către brom cere ca o concentrație suficient de mare a ionului să se realizeze în lichidul extracelular și aceasta nu se poate obține cu o singură doză terapeutică. Administrarea prelungită a substanței duce uneori la o acțiune sedativă suficientă pentru a învinge insomnia, însă această acțiune este persistentă și dispare numai atunci cînd nivelul bromurii în sînge a scăzut suficient de mult. Din această cauză, atunci cînd sînt necesare rezultate rapide, bromura nu reprezintă soporificul de elecție și se recurge de obicei la o substanță barbiturică, la cloralhidrat, sau la paraldehidă.

Pentru *sedația cronică* de intensitate moderată, bromura se utilizează încă în mod frecvent. Ea este folositoare pentru a reduce anxietatea și starea de indispoziție, pentru a liniști bolnavul cu tulburări cardiace sau cu afecțiuni vasculare și cu hipertonie, pentru a scădea iritabilitatea reflexă, în stările de hipertiroidie, pentru a ameliora tulburările de motilitate și vărsăturile gravidității, pentru a reduce hiperestezia sexuală din nimfomanie și satirism, cît și la adulți după circumcizie.

Epilepsia. O utilizare specială a bromurii este cea destinată suprimării acceselor convulsive la bolnavii de epilepsie. Bromurile saline au fost primele dintre substanțele inhibitoare utilizate în epilepsie; în ciuda ocupării unor porțiuni întinse din teritoriul său terapeutic, prin utilizarea luminalului (după introducerea acestuia în 1912), cît și ulterior, prin întrebuințarea regimului cetogen, a difenilhidantoinei, trimetadionului și a celorlalte substanțe, bromura continuă să fie utilizată. Mecanismul acțiunii anticonvulsivante a bromurii este necunoscut, însă se presupune că implică inhibiția scoarței cerebrale. Lipsa unei selectivități pronunțate de acțiune în comparație cu difenilhidantoina, fenurona și trimetadionul, reiese din faptul că trebuie tolerat un anumit grad de sedație pentru a obține efecte favorabile. Bromura nu poate fi utilizată în sindromele convulsive acute, cum ar fi intoxicația cu stricnină și tetanosul, din cauza instalării lente a acțiunii sale.

Bromura dă numai o ameliorare simptomatică în epilepsie și este utilă aproape exclusiv în *grand mal*. Ea reduce, atît numărul, cît și intensitatea acceselor convulsive. Remisiunile complete, durînd un an sau mai mulți, se produc la aproximativ 50% din toate persoanele cu *grand mal*, care au fost tratate corect, însă procentul exact diferă de la o serie de cazuri la alta. Aproape toți bolnavii se ameliorează într-o oarecare măsură. Tratamentul este mai puțin eficient la bolnavii cu crize focale, sau dacă o leziune ori o afecțiune cerebrală formează cauza acceselor convulsive. În scopul de a menține o remisune permanentă, tratamentul trebuie continuat timp de ani de zile sau chiar toată viața. Răspunsul la tratament este mult mai puțin satisfăcător în *epilepsia psihomotorie* și adesea bromura agravează sindromul; într-adevăr, efectele toxice ale bromurii simulează caracteristicile mintale și de comportament ale acestui tip de accese convulsive. *Triada de petit mal* nu se ameliorează; ea se poate agrava cu bromură. Uneori apare *petit mal* după ce s-au suprimat accesele de *grand mal* cu bromură.

Doza optimă de bromură pentru bolnavul epileptic este aceea care îl menține fără accese și care totuși nu-i produce o stare generală neplăcută sau o stare de inhibiție, în cursul unei utilizări prelungite. De obicei, adulții necesită 1,0—1,3 g, de 3 ori pe zi, doza reprezentînd numai o aproximație. Fiecare caz trebuie individualizat. Un regim sărac în clorură permite ca o doză dată de bromură să atingă concentrații mai eficiente în sînge. Pielea trebuie menținută curată, pentru a reduce frecvența erupțiilor bromice. Tratamentul cu bromură poate fi asociat cu luminal ori difenilhidantoină sau poate fi folosit ca adjuvant pentru regimul cetogen. Dacă se prescrie bromură după o perioadă de luminal, acesta din urmă nu trebuie întrerupt înainte să se fi instituit în sînge o concentrație de bromură cu nivel eficient, căci altfel se pot produce accese convulsive grave și chiar un sindrom epileptic subintrant. Bolnavii cu epilepsie sub tratament cu bromură au în mod obișnuit niveluri serice de 9,5—12,5 mEq/l (75—100 mg%) și este probabil că nu trebuie să se depășească concentrațiile de 16 mEq/l (125 mg%). În mod evident, tratamentul cu bromură este nesatisfăcător la bolnavii cu sindrom epileptic sau pentru suprimarea acută a unor accese convulsive grave și care recidivează în mod rapid. Este în discuție efectul administrării prelungite a bromurii asupra

Scanned with OKEN Scanner

stării mintale şi asupra inteligenţei bolnavilor cu epilepsie. Predomină însă părerea după care bromura nu influenţează în mod nefavorabil inteligenţa şi după care persoanele cu echilibru mintal (fie epileptici, fie normali) pot lua cantităţi moderate de bromură fără urmări, în timp ce la epilepticii care au instabilitate mintală, sau care au paroxisme psihice este preferabil să se administreze alte tratamente (Lennox, 1942; Yacorzynski şi Arieff, 1942). Dacă există şi *petit mal* concomitent cu *grand mal*, adăugarea de trimetadionă în schema terapeutică produce de obicei o ameliorare caracteristică. Dacă epilepsia psihomotorie coexistă cu *grand mal*, difenilhidantoina reprezintă medicamentul de electie, iar dacă accesele convulsive psihomotorii nu sînt suprimate în mod corespunzător, poate fi nevoie de fenuronă. Bromura este prezentată în continuare ca substanţă antiepileptică în capitolul 11, iar amănuntele utilizării sale se pot găsi în monografiile şi în referinţele bibliografice generale, anexate capitolului respectiv.

Contraindicaţii. Este probabil de preferat să nu se utilizeze bromura la bolnavii cu tuberculoză, pentru aceleaşi motive pentru care se evită de obicei folosirea iodurilor. De asemenea, bromura trebuie utilizată cu mare atenţie, sau de loc, la bolnavii cu arterioscleroză înaintată, cu debilitate, cu stare de caşexie sau deshidratare. La indivizii cu arterioscleroză cerebrală se produce uşor delirul cu medicamente sedative. Atunci cînd există diaree, vărsături, ingestie redusă de cloruri şi anorexie, administrarea de bromură în cantităţi aparent nenocive poate duce repede la intoxicaţie. Numeroase comunicări de cazuri clinice arată că alcoolismul cronic, deshidratarea, anemia şi regimul carenţat pot juca un anumit rol în producerea intoxicaţiei cu bromură. Funcţia renală insuficientă, cum se întîmplă la bolnavii cu nefrită, creşte de asemenea posibilitatea intoxicării. Bromura poate agrava leziunile cutanate, la bolnavii cu dermatită, îndeosebi acneea sau dermatita herpetiformă sau poate provoca o exacerbare a simptomelor de coriză sau de febră de fîn. Bolnavii cu regim sărac în săruri sau lipsit de acestea nu trebuie trataţi cu bromură de sodiu.

În mod evident, nici un bolnav cu o tulburare nervoasă sau mintală, neprecizată din punct de vedere diagnostic, nu trebuie să primească halogenul, pînă cînd nu se stabileşte în mod neîndoielnic faptul că boala nu se datoreşte unei ingerări prealabile de bromură (respectiv pînă cînd nu s-a făcut o dozare de bromură în ser). Bromura nu trebuie prescrisă pe perioade nelimitate de timp, afară de cazul cînd bolnavul poate fi ţinut sub o observaţie medicală strictă şi cînd se poate asigura o ingestie corectă de cloruri alimentare şi de lichide. Hrana şi ingestia corectă de apă reprezintă un factor tot atît de important ca şi doza exactă de bromură ingerată. Chiar în aceste condiţii medicul curant trebuie să fie în permanenţă atent la semnele de intoxicaţie incipientă. Bromura nu trebuie prescrisă bolnavilor cu stare de excitaţie pronunţată sau de agitaţie, deoarece la astfel de persoane substanţa nu este eficientă decît atunci cînd se administrează cantităţi periculos de mari. Delirul datorit sindroamelor infecţioase şi toxice prezintă un risc suplimentar la utilizarea bromurii. Paraldehida trebuie preferată. Bromura nu are un loc justificat în tratamentul bolnavilor cu stări de depresiune. Bolnavii cu modificări cerebrale organice sînt mai predispuşi să facă o intoxicaţie cu bromură decît persoanele normale (Angyal, 1943). Bromura nu este analgezică, iar utilizarea sa pentru a reduce o durere poate provoca delir. În măsura în care tratamentul cu bromură inhibează, atît dorinţele sexuale, cît şi potenţa, substanţa nu trebuie folosită atunci cînd bolnavii cu stare de tensiune psihică acuză o scădere de libido.

În rezumat, bromura poate constitui un sedativ eficient şi valoros, atunci cînd se utilizează corect, dar dacă se foloseşte în mod nejudicios produce mai adesea efecte nocive decît favorabile. Efectele nocive ale bromurii pot fi reduse la minimum, dacă medicii practicieni recunosc primele simptome mintale ale intoxicaţiei cu această substanţă şi folosesc metodele chimice simple existente pentru dozarea concentraţiei de bromură din ser.

CLORALHIDRATUL

Istoric. Liebig, în 1832, a preparat pentru prima dată hidratul de cloral, iar Liebreich, în 1869, l-a introdus în medicină în momentul cînd haşişul, alcoolul şi opiumul constituiau inhibitoarele centrale principale. Liebreich considera în mod greşit că cloralhidratul se transformă în cloroform în organism şi că îşi exercită în acest mod acţiunea sa hipnotică. Cloralhidratul este substanţa cea mai veche din grupul hipnoticelor, iar experienţa clinică arată că este încă una din cele mai bune.

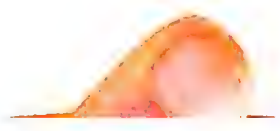
Chimie. Cloralhidratul este un derivat clorurat al alcoolului etilic. Există o serie întreagă de omologi ai cloralului, însă substanţa care are cea mai mare valoare medicală este aceea provenită din etan. Atunci cînd clorul acţionează ca agent oxidant asupra alcoolului etilic, se formează *cloralul* (tricloracetaldehida, CCl_3CHO), un lichid uleios. Hidratarea cloralului dă *cloralhidratul* $CCl_3.CH(OH)_2$ care este o substanţă cristalizată.

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Acţiuni locale. Cloralhidratul este destul de iritant pentru a provoca evacuarea stomacului şi de aceea trebuie administrat foarte diluat în soluţii, căci altfel provoacă greţuri şi vărsături. Proprietatea iritantă a substanţei constituie baza utilizării sale în pomezile revulsive, cum ar fi *cloralul camforat* (Formularul naţional VII), un lichid care conţine părţi egale de camfor şi de cloralhidrat. Prin aplicarea acestuia la suprafaţa pielii se produc un eritem cutanat, o senzaţie de căldură şi o anestezie locală uşoară; dacă însă se utilizează cantităţi mai mari sau o durată mai lungă a contactului cu pielea, apar veziculele şi necroza la nivelul pielii. Cloralhidratul se utilizează de asemenea în asociaţie cu salicilatul de fenil, în profilaxia epidermofitozei picioarelor, cît şi cu acid salicilic în tratamentul nevilor.

Acţiuni generale. Cloralhidratul are acţiunile inhibitoare centrale tipice ale anestezicelor pe bază de hidrocarburi. Totuşi el nu se utilizează niciodată pentru anestezie generală, din cauză că limita de siguranţă este prea îngustă la dozele mari necesare în acest scop. Utilizarea principală a cloralhidratului este ca sedativ şi soporific. Puterea sa analgezică este redusă, aşa cum se întîmplă cu toate hipnoticele.

În doze obişnuite de 1 sau 2 g, cloralhidratul produce sedaţia în 10—15 minute, de obicei fără stare de excitaţie preliminară. Somnul se produce în interval de o oră. El este liniştit şi adînc, însoţit adesea de vise şi durează între 5 şi 8 ore; totuşi somnul nu este atît de adînc încît bolnavul să nu poată fi trezit uşor. Pentru toate aceste motive a fost denumit „somn fiziologic". În general nu există nici un fel de efecte secundare şi nici un fel de „toropeală". Reflexele nu sînt intens inhibate, iar pragul pentru convulsiile experimentale de electroşoc la animale este crescut numai de dozele puternic inhibitoare. De aceea, cloralhidratul nu este foarte util ca substanţă anticonvulsivantă şi nu constituie un antiepileptic. Rareori dozele terapeutice de cloralhidrat pot provoca starea de excitaţie sau delirul, în special în prezenţa durerii, iar bolnavul poate părea în stare de beţie. Dozele



Scanned with OKEN Scanner

hipnotice de cloralhidrat pot modifica electroencefalograma de repaus la om, într-un mod asemănător cu acela descris la substanțele barbiturice, însă mai puțin pronunțat (cap. 9) (Lennox, 1946).

Dozele întrucîtva mai mari decît cele terapeutice provoacă un somn mai profund și mai prelungit, cît și o estompare a durerii. Cu doze foarte mari, de 6 g sau mai mult, se poate obține o anestezie completă, însă aceasta este periculoasă din cauză că aceste cantități se apropie prea mult de cele capabile să producă o inhibiție primejdioasă a respirației.

Presiunea arterială și respirația. Aceste funcții sînt inhibate întrucîtva mai mult de cloralhidrat decît sînt în somnul obișnuit. Presiunea arterială poate scădea ușor, datorită lipsei de activitate musculară și vasodilatației, ca rezultat al inhibiției moderate vasomotorii centrale. Respirațiile sînt întrucîtva mai lente decît în somnul normal.

Inima. Convingerea că cloralhidratul inhibează inima este în mare măsură eronată. Deși dozele foarte mari din această substanță pot provoca efectiv o inhibiție a miocardului, așa cum pot să provoace multe dintre hidrocarburile halogenate, nu există nici o dovadă clinică a vreunui efect nociv asupra inimii în urma utilizării prelungite a dozelor terapeutice (Alstead, 1936). Efectele cardiace nocive se produc numai cu dozele toxice la bolnavii cu afecțiuni cardiace.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Cloralhidratul se absoarbe ușor din tractul intestinal, inclusiv din rect. Timpul de evacuare gastrică este scurtat de această substanță probabil datorită iritației locale. Cloralhidratul este redus repede și în mare măsură în organism, trecînd în tricloretanol, CCl_3CH_2OH, care este el însuși un hipnotic puternic. Apoi o porțiune din acest alcool se combină, mai ales în ficat, cu acidul glicuronic, spre a forma glicuronat de tricloretanol (acidul urocloralic), care nu este hipnotic. De asemenea, o cantitate variabilă de cloralhidrat este oxidată în acid tricloracetic. După administrarea cloralhidratului, concentrația plasmatică de tricloretanol este suficient de mare pentru a explica, în bună parte, inhibiția nervoasă centrală (Butler, 1948; Marshall și Owens, 1954). În timp ce toate țesuturile, inclusiv creierul, pot reduce cloralhidratul, numai ficatul și rinichii îl pot oxida (Butler, 1949). Acidul urocloralic se poate găsi în urină, dar cloralhidratul nu se găsește. Urina bolnavilor, care primesc doze complete de cloralhidrat, poate da un rezultat pozitiv fals pentru zahăr.

Acțiunile farmacologice ale *tricloretanolului* au fost studiate de Lehman și Knoefel (1939), Case (1943) și Marshall și Owens (1954). Rezultatele experiențelor pe animale și la om sugerează că substanța poate avea o valoare clinică utilizată ca hipnotic și ca anestezic de bază.

Intoxicația. *Intoxicația acută.* Doza toxică de cloralhidrat, pe cale bucală, pentru adulți, este de aproximativ 10 g, deși s-au comunicat cazuri mortale cu doze de numai 4 g. Pe de altă parte, o singură doză ingerată de 30 g nu a fost letală pentru un bolnav, iar pentru altul nici doze de 20 g, administrate zilnic, timp de 3 zile. S-au injectat intravenos pînă la 18 g de cloralhidrat, cu scopul de a se folosi substanța ca anestezic general, iar bolnavul a supraviețuit. Oricum, trebuie atenție la administrarea unei cantități de peste 2 g substanță într-o singură doză, pe cale bucală. Caracterele obișnuite ale intoxicației cu cloralhidrat sînt: stupoare profundă, vasodilatație intensă, presiune arterială scăzută, scădere a temperaturii corpului, respirație lentă și cianoză. Iritația gastrică poate duce la o vărsătură inițială. Uneori se produce delir sau un colaps rapid. Se pot observa pupile punctiforme, ca în intoxicația cu morfină. Pot apărea un icter, datorit lezării ficatului, și albuminurie, datorită iritației renale, dacă bolnavul supraviețuiește. Moartea se produce prin inhibarea respirației, de obicei în interval de 5—10 ore. La bolnavii cu insuficiență cardiacă, moartea poate fi provocată de colaps cardiac.

Intoxicația acută se poate produce și prin asocierea cloralului lichid și a alcoolului, în așa-numitele „picături knock-out" („Mickey Finn"). Pe cît se pare, acest amestec este foarte puternic și dă o inhibiție rapidă. S-a considerat multă vreme că se formează alcoolat de cloral din combinarea alcoolului cu cloralul și că acest compus explică proprietățile inhibitoare intensificate ale amestecului. Totuși, Adams (1943) nu a putut găsi nici un fel de date pentru susținerea concepției că alcoolatul de cloral este mai inhibitor decît hidratul de cloral și, într-adevăr, experiențele sale pe animale arată că alcoolatul este întrucîtva mai puțin hipnotic și mai puțin toxic decît hidratul.

Tratamentul intoxicației acute constă din spălătură gastrică, menținerea temperaturii corpului, stimulante pentru respirație și pentru tensiunea arterială, la nevoie respirație artificială și în general aceleași măsuri de îngrijire generală și de tratament simptomatic ca acelea folosite în intoxicația cu barbiturice. Tratamentul de susținere trebuie instituit pentru a evita sau pentru a combate șocul, cît și pentru a împiedica sau reduce leziunile hepatice.

Intoxicația cronică. Aceasta se produce de obicei la persoanele cu „obișnuință la cloral", care era frecventă înainte, dar care se observă rareori în prezent. Utilizarea prelungită a cloralhidratului duce la obișnuință și la un grad oarecare de creștere a toleranței. Persoanele cu obișnuință la clorlahidrat manifestă adesea brusc o alterare a mecanismului de detoxificare a substanței, iar moartea se poate produce prin ceea ce se numea înainte „prăbușire a toleranței". Sfîrșitul letal poate fi datorit, fie unei supradozări, fie incapacității mecanismului de detoxificare, ca rezultat al lezării ficatului. Se pot produce și leziuni parenchimatoase renale. Persoana cu obișnuință pentru cloral are multe asemănări clinice cu cea suferindă de alcoolism cronic, însă are de obicei o gastrită mai gravă. Uneori se produc erupții ale pielii, care pot avea un caracter eritematos, urticarian sau chiar purpuric. *Tratamentul* constă din suprimarea medicamentului, din corectarea cauzei fundamentale a obișnuinței și din reabilitarea bolnavului. El este în esență asemănător cu tratamentul pentru alcoolism. Întreruperea bruscă poate produce uneori un tablou clinic asemănător cu *delirium tremens*, cunoscut sub numele de *„delir de cloral"*.

Preparate și posologie. *Cloralhidratul (cloralul)*, F.S.U., este o substanță cristalizată, incoloră, transparentă, cu un miros aromat, pătrunzător, ușor acru și cu un gust ușor amar și caustic. Este foarte solubil în apă, alcool și uleiuri, astfel că poate fi oferit în diferite moduri, însă are numeroase incompatibilități. Amestecurile de cloralhidrat cu multe substanțe solide, în special camforul și mentolul, tind să se lichefieze. Substanța nu trebuie dată fără atenție în vreun vehicul *alcoolic* concentrat, din cauza posibilității unei absorbții gastrice intensificate și a unor efecte inhibitoare, prin însumare din partea alcoolului și a cloralhidratului. A cîștigat oarecare popularitate o poțiune de cloral și bromură de potasiu, după F.N.VI, însă este foarte discutabil dacă utilizarea asociată a cloralhidratului și a bromurii are vreo valoare deosebită; administrarea fără discernămînt sau prelungită a acestui amestec poate duce la intoxicația bromică.

Doza hipnotică obișnuită pentru adult este de 0,5—1,0 g cloralhidrat, însă dacă este nevoie se pot da 2 g. Cantitățile mai mari se folosesc în stările de excitație, de delir sau manie, însă acestea trebuie administrate cu atenție. La prescrierea cloralhidratului pentru folosire pe cale bucală trebuie luate măsuri împotriva iritației gastrice. Substanța este prea higroscopică pentru a fi prescrisă în capsule obișnuite și de aceea

Scanned with OKEN Scanner

se administrează de obicei în soluţii. Siropurile de portocale şi acelea pe bază de acid citric acoperă destul de bine gustul, iar soluţiile de substanţă cuprinse în aceste vehiculante trebuie luate foarte diluate, cu apă sau cu lapte. Cloralhidratul este prea iritant pentru a fi administrat pe cale subcutanată, însă poate fi dat pe cale rectală în soluţii cu ulei de măsline sau cu alt ulei fixat, ori sub formă de supozitoare.

Întrebuinţări. Utilizările sedative şi soporifice ale cloralhidratului sînt asemănătoare cu acelea ale substanţelor barbiturice şi ale paraldehidei. Proprietatea analgezică redusă a acestei substanţe nu permite o utilizare izolată eficientă, atunci cînd există durere. Cloralhidratul este folosit adesea la bolnavii care suferă în urma suprimării morfinei, alcoolului sau substanţelor barbiturice, cît şi la aceia cu *delirium tremens*. La un moment dat se considera foarte valoros în tratamentul eclampsiei (tratamentul Stroganoff), în care scop cloralhidratul se administra, la anumite intervale, pe cale rectală; dacă există convulsii sînt de preferat substanţele barbiturice administrate intravenos. Cloralhidratul s-a mai utilizat pentru medicaţia preanestezică. El este un sedativ util pentru înlesnirea cercetării electroencefalografice şi a fost întrebuinţat pentru narcoanaliză şi pentru narcoterapie.

Cloralhidratul este *contraindicat* la bolnavii cu alterări hepatice sau renale pronunţate. Este poate preferabil ca dozele mari să fie evitate la bolnavii cu afecţiuni cardiace grave. Dacă există o gastrită, substanţa nu trebuie administrată pe cale bucală, ci poate fi dată în ulei de măsline sub forma de clismă cu retenţie.

Cloralhidratul este din nefericire trecut cu vederea în prezent. Uşurinţa cu care se distribuie substanţele barbiturice şi predominanţa care li se acordă în literatura medicală şi în reclamele de medicamente au făcut ca medicul practician să piardă din vedere faptul că cloralhidratul este încă unul din hipnoticele cele mai ieftine şi mai eficiente.

ALTE HIPNOTICE PE BAZĂ DE CLORAL

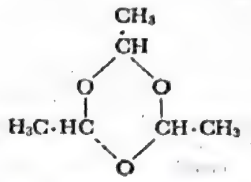
Hidratul de butilcloral, $CH_3CHCl.CCl_2CH(OH)_2$, este o pulbere cristalizată albă, cu miros înţepător şi cu gust acru, dătător de greaţă. Se dizolvă în proporţie de 1:50 în apă şi de 1:1 în alcool. Are în mare măsură aceleaşi proprietăţi hipnotice cu cloralhidratul şi se consideră că posedă în plus oarecare valoare analgezică. Doza pentru adult este de 0,3—1,0 g. Substanţa poate fi administrată pe cale bucală sub formă de capsule. Se utilizează rar.

Clorobutanolul (clorbutolul), F.S.U. este cunoscut şi sub denumirea de *cloretonă*, $Cl_3C.C(CH_3)_2.OH$, care constă din cristale incolore, cu miros şi gust asemănător camforului. Este solubil în apă în proporţie de 1:125, şi în alcool 1:1. Clorobutanolul are avantajul faţă de cloralhidrat de a nu provoca iritaţie gastrică. De fapt, posedă acţiunea anestezică locală şi poate fi folosit ca pulbere anestezică prin presărare (1—5%) sau sub formă de unguent (10%). Acţiunea anestezică locală este folosită şi la bolnavii cu gastrită, administrînd substanţa pe cale bucală, pentru a reduce vărsăturile. Se întrebuinţează uneori ca anestezic de suprafaţă în dentistică. *Picăturile pentru dureri de dinţi* (clorobutanol 25% în ulei de cuişoare) sînt un preparat oficial din F.N. Doza hipnotică pe cale bucală de clorobutanol este de 0,3—1,0 g la adulţi, administrată sub formă de tablete sau în capsule. Trebuie luate aceleaşi măsuri de precauţie ca în cazul utilizării cloralhidratului. Clorobutanolul este util şi ca element conservator în soluţiile de adrenalină, hipofiză posterioară etc.

PARALDEHIDA

Istoric. Wiedenbusch a descoperit paraldehida în anul 1829, iar Cervello, în 1882, a introdus-o în medicină. Ea este considerată încă un hipnotic foarte activ, însă nu se întrebuinţează atît de frecvent cît ar trebui.

Chimie. Paraldehida (paracetaldehida) este un polimer al acetaldehidei, în care 3 molecule din aceasta sînt unite într-o structură ciclică. Formula propusă este următoarea:



Paraldehida

Paraldehida este un lichid incolor, transparent şi inflamabil, cu un miros puternic, caracteristic, şi cu un gust usturător, neplăcut. Este solubilă în apă, numai în proporţie de 1 parte la 8, dar este uşor miscibilă cu alcoolul, uleiurile vegetale şi uleiul de parafină. Paraldehida se descompune la lumina solară, în acetaldehidă. Ea trebuie conservată în recipiente de sticlă de culoare galbenă. Numai preparatele cele mai pure, care au fost sterilizate prin căldură, trebuie administrate parenteral.

Paraldehida, deşi este un derivat aldehidic, nu conţine nici o grupă carbonil, ci este mai curînd un polieter cu structură ciclică. Celelalte paraldehide (polimerii aldehidelor din formaldehidă pînă la butiraldehidă) nu sînt utile ca inhibitoare nervoase centrale, fiind ori prea toxice, ori lipsite de acţiune sedativă.

Acţiuni farmacologice. Acţiunile paraldehidei asupra sistemului nervos central sînt asemănătoare cu acelea ale anestezicelor pe bază de hidrocarburi. Paraldehida este mai puternică şi mai toxică decît alcoolul etilic, însă mai slabă şi mai puţin toxică decît cloralhidratul. Atunci cînd se ia pe cale bucală, în doză hipnotică obişnuită de 4—8 ml, produce somnul în interval de 10—15 minute, mai repede decît oricare alt sedativ. De aceea, bolnavul trebuie să se găsească în pat şi să fie pregătit să adoarmă, atunci cînd ia substanţa. Somnul produs este cu totul normal şi lipsit de efecte secundare. Paraldehida provoacă rareori simptome prealabile de excitaţie. Acţiunea soporifică nu este atît de puternică sau atît de sigură ca aceea a cloralhidratului, însă dozele terapeutice sau chiar unele mai mari nu inhibează în mod semnificativ respiraţia sau circulaţia. Dozele toxice produc moartea prin insuficienţă respiratorie şi prin inhibiţie cardio-vasculară. Paraldehida nu este analgezică, deşi dozele mari produc somnul, în ciuda coexistenţei durerii.

Paraldehida modifică electroencefalograma de repaus la om, în esenţă în acelaşi mod ca substanţele barbiturice. Ea este mai eficientă decît cloralhidratul în creşterea pragului pentru convulsiile de electroşoc la animale, ceea ce este în concordanţă cu experienţa clinică obţinută din întrebuinţarea paraldehidei ca substanţă anticonvulsivantă.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Paraldehida se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal şi din sediile de injecţie intramusculară. Mirosul caracteristic al acestei substanţe apare în respiraţie, după cîteva minute de la ingerarea ei. Metabolismul intermediar al paraldehidei în organism este necunoscut, însă, pe cît se pare, aproximativ 80% din ea se distruge în corp. S-a emis ipoteza, pe baza unor

Scanned with OKEN Scanner

fapte indirecte, că paraldehida poate fi depolimerizată în ficat, în acetaldehidă, care este oxidată probabil pînă la acid acetic, iar uneori pînă la bioxid de carbon și apă. Faptul că ficatul este important în metabolismul paraldehidei este indicat de experiențele cu leziuni hepatice la animale. Spre exemplu, animalele normale (ciinii) elimină dintr-o doză de paraldehidă administrată 11 pînă la 28% prin plămîni și 0,1—2,5% prin rinichi. Atunci cînd ficatul este lezat pe cale experimentală cu cloroform sau tetraclorură de carbon, eliminarea pulmonară este crescută în mod substanțial, însă nu și eliminarea renală (Levine și alții, 1939, 1940; Hitchcock și Nelson, 1943). Mai mult la animalele cu leziuni hepatice, datorită prezenței paraldehidei în organism, durata acțiunii hipnotice este considerabil prelungită. Același lucru este valabil și atunci cînd se administrează paraldehida bolnavilor cu afecțiuni hepatice (Bodansky și alții, 1941). Spre deosebire de aceasta, nefrectomia bilaterală la animale nu modifică esențial curba concentrației de paraldehidă. În rezumat, ficatul, dar nu și rinichiul, are importanță pentru metabolismul intermediar al paraldehidei, iar substanța este contraindicată la bolnavii cu insuficiență hepatică. Plămînii reprezintă calea obligatorie de eliminare pentru unele fracțiuni de paraldehidă (100—3%), care scapă de distrugere în organism, ceea ce nu se întîmplă pentru rinichi.

Căi de administrare. Paraldehida se administrează de obicei pe cale bucală, absorbția din tractul intenstinal fiind rapidă și completă. Uneori substanța se poate injecta intramuscular, cu atenție, pentru a se evita trunchiurile nervoase și a se utiliza un preparat pur steril; în cazuri de urgență se injectează paraldehida intravenos, de obicei ca substanță anticonvulsivantă. Substanța trebuie dizolvată (1:10) în ser fiziologic 0,9% și trebuie injectată lent. Atunci cînd se administrează pe cale rectală, sub formă de clismă cu retenție, paraldehida se asociază de obicei la 2 volume de ulei de măsline sau de parafină, însă poate fi administrată dizolvată în ser fiziologic. Se poate adăuga la parafină 1 ml alcool benzilic, pentru a reduce senzația de iritație rectală.

Preparate și posologie. *Paraldehida (paracetaldehida)*, F.S.U., se administrează de obicei pe cale bucală în doze de 3 — 8 ml. Se poate mări această doză dacă este nevoie pînă la 10—15 ml. Substanța este greu de administrat, datorită solubilității sale reduse în apă și datorită mirosului său neplăcut. Se pot folosi siropuri de portocale sau cinamoniu, ca excipiente, sau se poate da paraldehidă în lapte cu sucuri de fructe sau cu vin; poate fi administrată și în apă cu bulgări de gheață sau în ceai, ori pe bucățele sau aşchii de gheață. Se afirmă că este agreabilă la gust o suspensie de paraldehidă în gumă de tragacanta sau în siropul de gliciriție. Paraldehida poate fi dată în capsule de gelatină, însă acest procedeu este complicat și scump. Dacă bolnavul nu poate colabora cu medicul sau necesită doze mari, calea potrivită de administrare a medicamentului este sub forma unei clisme mici, cu retenție.

Toxicitate. Toxicitatea acută a paraldehidei, luată pe cale bucală, este redusă, iar substanța posedă o limită largă de siguranță. Chiar dozele foarte mari provoacă de obicei numai un somn prelungit sau o stare de stupoare. Totuși s-au produs rareori decese, moartea fiind datorită inhibării respirației și colapsului cardio-vascular. Majoritatea cazurilor de intoxicație sau moarte comunicate sînt la bolnavii la care s-a administrat substanța pe cale intravenoasă sau rectală, însă uneori și paraldehida administrată pe cale bucală a dus la moarte (Kotz și alții, 1938; Shoor, 1941; Burstein, 1943; Hemphill și Heller, 1944 și alții). Trecerea în revistă a cazurilor mortale comunicate îl impresionează pe cititor prin variabilitatea lor pronunțată. Spre exemplu, unui bolnav i s-au administrat din greșeală 150 ml paraldehidă pe cale bucală, iar altor 2 bolnavi, 240 ml, pe cale rectală; s-a produs o stare de inconștiență prelungită, însă în cele din urmă ei s-au restabilit. Spre deosebire de acești bolnavi, 24 ml administrați pe cale rectală au dus la moarte în alt caz, iar în altul 12 ml paraldehidă administrată pe aceeași cale au produs moartea (substanța a fost administrată în 6 ml alcool benzilic și 30 ml ser fiziologic 0,9%). Această variabilitate sugerează că există alți factori decît doza de paraldehidă, cum ar fi o absorbție intestinală neobișnuit de rapidă, prezența unor produse toxice de degradare a paraldehidei sau insuficiența hepatică. Într-adevăr o femeie care la naștere a sucombat la 8 ore după administrarea pe cale rectală a 31 ml paraldehidă avea o hepatită toxică de lungă durată la examinarea necroptică (Kotz și alții, 1938). Așa-numita hipersensibilitate la paraldehidă poate fi datorită în unele cazuri prezenței unor leziuni hepatice. Nu se știe dacă paraldehida poate provoca leziuni hepatice sau poate agrava una existentă.

Simptomele și tratamentul *intoxicației acute cu paraldehidă* sînt în bună parte aceleași cu ale intoxicației prin cloralhidrat. Respirația este de obicei foarte rapidă și dificilă, pulsul este slab și accelerat, iar presiunea arterială foarte scăzută. Diagnosticul este înlesnit de mirosul caracteristic al substanței în aerul expirat. Datele obținute la animale și om indică faptul că pentilentetrazolul este superior picrotoxinei ca analeptic în intoxicația cu paraldehidă (Bodansky și alții, 1941).

Utilizarea *intravenoasă a paraldehidei* este grevată de primejdie, iar această întrebuințare trebuie păstrată numai pentru cazuri de urgență. Paraldehida a fost recomandată ca anestezic general pe cale intravenoasă, însă are o limită de siguranță redusă și nu este utilă pentru acest scop (Burstein și Rovenstine, 1941; Burstein 1943). Atunci cînd se administrează intravenos dozele toxice din această substanță provoacă hemoragii și edeme pulmonare masive, cît și dilatația cu insuficiență a inimii drepte, atît la animale, cît și la om. Tusea, care se observă adesea, atunci cînd se administrează paraldehida pe cale intravenoasă, poate fi datorită efectelor nefavorabile asupra capilarelor pulmonare. Atunci cînd se injectează paraldehida *intramuscular* trebuie atenție pentru evitarea vecinătății trunchiurilor nervoase. Ca și alcoolul, această substanță poate provoca leziuni ale nervilor cu paralizii consecutive (Woodson, 1943).

Toleranța și obișnuința. Se poate produce un oarecare grad de creștere a toleranței la paraldehidă, în cazul utilizării sale prelungite. Obișnuința se instalează rareori, datorită mai ales mirosului și gustului net dezagreabil ale substanței. Persoanele cu obișnuință la paraldehidă seamănă cu alcoolicii și pot manifesta chiar *delirium tremens*. Halucinațiile auditive și vizuale intense caracterizează perioada de suprimare a substanței. Tratamentul toxicomaniei cu paraldehidă este același ca pentru alcoolism.

Întrebuințări terapeutice. Indicațiile pentru utilizarea paraldehidei ca hipnotic sînt aceleași ca pentru cloralhidrat. Din cauza mirosului său, paraldehida nu poate fi utilizată deseori în scopul unei sedări moderate la bolnavii ambulatori.

În *delirium tremens* și în alte stări psihiatrice caracterizate prin excitație, paraldehida are o deosebită valoare. Ea se administrează pentru a liniști bolnavul și pentru a-i produce somn. Pot fi necesare în acest scop doze foarte mari (15—30 ml sau mai mult).

Paraldehida se poate întrebuința în caz de urgență pentru tratamentul tetanosului, eclampsiei, crizelor epileptice subintrante și intoxicației cu substanțe convulsivante, mai ales dacă nu există la îndemînă o substanță barbiturică solubilă; se preferă calea intramusculară, însă la nevoie se poate administra paraldehida intravenos, pentru a suprima convulsiile. Se încearcă să se mențină doza de paraldehidă sub 5 ml. Atunci cînd substanța se dă intravenos, inhibiția nervoasă centrală poate fi precedată timp de cîteva secunde

Scanned with OKEN Scanner

de excitație sau tuse. Așa cum s-a arătat, calea intravenoasă nu este lipsită de pericole. O altă întrebuințare a paraldehidei pe cale parenterală este pentru durerile rebele, care nu răspund la alte tipuri de tratament, cum ar fi, spre exemplu, ale unor bolnavi cu tromboză coronariană acută, care nu se calmează cu injecții repetate de sulfat de morfină. Pentru un astfel de scop, paraldehida poate fi administrată prin injecții intramusculare, profunde, în doze de 5—8 ml, avînd grijă să se evite vecinătatea trunchiurilor nervoase. Injecția poate provoca o oarecare durere imediată, însă aceasta dispare repede, o dată cu instalarea somnului. Paraldehida pe cale intramusculară a fost utilizată și pentru a produce somnul artificial și pentru a înlesni cercetarea electroencefalografică, mai ales la copii.

Rosenfield și Davidoff, în 1932, au propus pentru prima dată paraldehida pe cale rectală, pentru analgezie și amnezie în obstetrică. Paraldehida se utilizează de obicei în obstetrică în asociație cu alte substanțe, cum ar fi barbituricele și scopolamina. Acest tip de anestezie trebuie utilizat numai de aceia care sînt bine familiarizați cu tehnica și pericolele administrării de paraldehidă pentru anestezia de bază. Atunci cînd se folosește substanța la femeile care nasc, ea trece repede prin bariera placentară și atinge în sîngele fetal o concentrație numai cu puțin inferioară celei din sîngele matern. Paraldehida a mai fost întrebuințată pentru medicația preanestezică, administrînd 15 ml pe cale rectală, în ulei, la o oră înainte de operație.

Contraindicații și neajunsuri. În afecțiunile bronhopulmonare, paraldehida poate fi contraindicată uneori din cauza eliminării ei prin plămîni. Insuficiența hepatică reprezintă de asemenea o contraindicație pentru utilizarea paraldehidei, întrucît aproximativ 80% din ea se distruge în corp, probabil la nivelul ficatului. La bolnavii cu gastroenterită, mai ales dacă există ulcerații, paraldehida poate provoca o iritație considerabilă. Unul din neajunsurile principale ale acestei substanțe provine din mirosul pe care îl dă aerului expirat pe timp de 24 de ore după ingestie. Întreaga cameră poate fi „parfumată"de un bolnav care a primit medicamentul,iar vara pot fi atrase roiuri de muște. Totuși bolnavul nu-și dă seama de miros. Acela care trebuie să meargă mai departe la ocupațiile sale zilnice, în contact cu alții, poate să nu fie recunoscător medicului curant, pentru că i-a dat un somn de noapte cu prețul unor neplăceri în cursul zilei următoare. Un al doilea neajuns al paraldehidei este gustul său neplăcut și iritația pe care o favorizează la nivelul faringelui și al mucoasei gastrice, dacă substanța nu este bine diluată într-un vehicul potrivit, atunci cînd se administrează. Concepția că paraldelhida este toxică, atunci cînd se asociază cu morfina, pare să fie nefundamentată, întrucît acțiunile inhibitoare ale celor 2 substanțe sînt probabil numai de însumare.

Importanța actuală a substanței. Paraldehida atunci cînd se utilizează corect constituie unul dintre cele mai bune și mai puțin toxice dintre hipnotice. În ciuda mirosului și dificultății de a se administra sub o formă plăcută, ea merită o răspîndire mai largă, decît aceea de care se bucură în prezent. Mulți medici practicieni consideră că ușurința de administrare a anumitor substanțe hipnotice și îndeosebi a barbituricelor încurajează utilizarea lor greșită. Această utilizare exagerată este mai puțin probabilă în cazul paraldehidei, datorită mirosului și gustului său.

METILPARAFINOLUL (DORMISONUL)

Metilparafinolul, dintr-o serie de carbinoli alifatici nesaturați, a fost introdus de asemenea ca substanță hipnotică (Margolin și alții, 1951). El este un 3-metilpentin-ol-3, a cărui formulă este $HC{\equiv}C{\cdot}C(CH_3)(OH){\cdot}CH_2CH_3$. Înrudirea sa chimică cu cloralhidratul, cu hidratul de amilen și clorobutanolul este ușor vizibilă. Substanța este un lichid; ea se prezintă, pentru utilizare clinică, sub formă de capsule închise, de luat pe cale bucală, conținînd 250 mg substanță. Doza medie soporifică pentru adulți este de 1—3 capsule luate cu apă sau cu alt lichid, înainte de culcarea bolnavului.

Metilparafinolul este eficient pe cale bucală și parenterală. În experiențele pe animale, el produce sedație, pierderea reflexelor de orientare și a somnului. La aceeași greutate este mult mai puțin activ decît substanțele barbiturice, însă mai puternic decît paraldehida. Substanța nu este analgezică și chiar dozele mari subletale pentru animale nu produc anestezia. De asemenea suprimă și convulsiile provocate experimental, îndeosebi accesele convulsive cu pentilentetrazol. Dozele hipnotice nu influențează în mod apreciabil sistemul respirator sau cel cardio-vascular. Cafeina neutralizează rapid acțiunea inhibitoare nervoasă centrală. Mecanismul de acțiune al metilparafinolului la nivelul sistemului nervos este necunoscut. Limita de siguranță în experiențele acute și cronice pe animal este mulțumitoare. Totuși, *la om*, s-au pus în evidență efecte nocive cuprinzînd dermatita exfoliativă, cît și date de laborator de toxicitate posibilă pentru ficat (Schaffarzick și Brown, 1952). Mai mult, s-a comunicat un caz de deces la un adult care ingerase aproximativ 5 g metilparafinol; moartea s-a produs în circa 3 ore prin oprirea inimii, după o perioadă de comă (Cares și alții, 1953). De aceea substanța este mult mai toxică la om decît la animalele obișnuite de laborator. O reacție foarte plictisitoare este constituită de eructații și de gustul neplăcut care persistă timp de mai multe ore. Durerea, tusea și starea de anxietate neutralizează acțiunea sedativă a substanței. Ea nu pare să fie utilă în *delirium tremens*; încercarea prealabilă a metilparafinolului în epilepsie nu arată vreo valoare deosebită anticonvulsivantă. Numai o fracțiune foarte mică de substanță se elimină nemodificată prin urină. Lipsesc pînă în prezent amănunte asupra evoluției metabolice. Substanța pare să se degradeze repede în țesuturi, prin distrugerea grupului etinil.

Verificarea clinică inițială a metilparafinolului ca substanță soporifică arată că răspunsurile nedorite, cum ar fi „toropeala" și efectele sedative, prin acumulare, sînt minime sau absente; efectul hipnotic este evident în interval de 30—60 de minute, însă unii bolnavi nu obțin sedația, chiar cu doze mari de metilparafinol. Substanța nu este deosebit de utilă ca sedativ în cursul zilei sau ca hipnotic. Ea a fost utilizată în mod satisfăcător ca sedativ pentru examenul electroencefalografic. Substanța este relativ nouă și comunicările asupra proprietăților sale terapeutice și toxice sînt încă reduse. Vor fi necesari mulți ani de experiență clinică, pe un număr mare de bolnavi, pentru a se stabili valoarea sa în comparație cu substanțe mai vechi și mai bine cunoscute, cum ar fi barbituricele, paraldehida și cloralhidratul, spre a se stabili toxicitatea sa de lungă durată și pentru a se preciza dacă produce obișnuință sau toxicomanie. Îndeosebi, toxicitatea posibilă pentru ficat necesită o cercetare amănunțită. Substanța nu este oficială și nu este înscrisă în M.N.N.

URETANUL

Uretanul (uretan, carbamat de etil), F.S.U., este strîns înrudit din punct de vedere chimic cu ureea și cu carbromalul. *Acțiunea sa hipnotică* la om este slabă și nesigură. Doza hipnotică pentru adulți este de 2—4 g, însă substanța nu se utilizează practic niciodată pentru acțiunea sa inhibitoare centrală. Mai curînd, acțiunea sa anti-

Scanned with OKEN Scanner

neoplazică oferă o bază pentru întrebuințarea în tratamentul simptomatic al leucemiei și al anumitor afecțiuni înrudite (vezi Indexul). Diferiți omologi ai uretanului au fost folosiți, într-un timp sau altul, ca hipnotice, cum ar fi *aponalul* și *hedonalul*. Ultimul medicament este format, spre exemplu, prin înlocuirea etanolului în uretan cu metilpropilcarbinol, pentru a obține formula următoare: $NH_2 \cdot CO \cdot O \cdot CH \cdot (CH_3) C_3H_7$. Hedonalul este mai inhibitor și mai toxic decît uretanul, iar utilizarea sa nu este recomandabilă.

SULFONELE DE ETIL

Sulfonele de etil hipnotice au fost introduse în terapeutică de Baumann și Kast, în 1888: ele cuprind *sulfonmetanul* (sulfonalul), *sulfonetilmetanul* (trionalul) și *sulfondietilmetanul* (tetronalul). Timp de mai mulți ani, etilsulfonele au fost utilizate pe scară largă ca hipnotice. Totuși o dată cu apariția substanțelor barbiturice, ele au fost curînd părăsite și în prezent se prescriu numai rar în Statele Unite. Instalarea lentă a acțiunii, depresiunea ulterioară pronunțată și prelungită, toxicitatea prin acumulare și efectele nefavorabile asupra pielii, ficatului, rinichiului și sîngelui (în special formarea methemoglobinei și a hematoporfirinei), caracterizează această clasă de substanțe și contraindică utilizarea lor, dîndu-se preferință substanțelor sedative-hipnotice, mai puțin toxice și mai folositoare. Pentru cei care se interesează de proprietățile lor farmacologice se recomandă prima ediție a acestui manual (1941).

CANNABIS

Istoric și proveniență. *Cannabis*, obținută din vîrfurile florale ale plantelor de *cînepă*, este o substanță foarte veche, a cărei cunoaștere datează din antichitate. Utilizarea cînepei a luat naștere probabil în Asia și apoi s-a răspîndit prin aproape toate regiunile lumii. Chinezii utilizau cînepa ca anestezic în chirurgie cu 2 000 de ani în urmă, iar planta este descrisă într-un ierbar chinezesc din secolul al V-lea înaintea erei noastre. Celelalte nume pentru cannabis sau produșii săi cuprind denumirea de *hașiș*, *bhang*, *ganja* și *marihuana*. Termenul de *marihuana* este utilizat frecvent în Statele Unite și desemnează orice porțiune a plantei de cînepă sau extractul obținut din ea, care produce modificări somatice și psihice la om. Se afirmă că aceasta este o transformare a cuvîntului portughez *mariguango*, care înseamnă „otrăvitor". Termenul de *hașișan* este denumirea arabă a mîncătorilor de ierburi și există o oarecare problemă dacă cuvîntul englezesc „assassin" nu provine de la *hașiș*. Substanța se utilizează de obicei, pentru efectele sale psihice, de către milioane de persoane, în aproape toate părțile lumii. Preparatele de cînepă se fumează, se mestecă, se ingerează și se prizează pe nas.

Cînepa are o valoare considerabilă. Fibrele se utilizează pentru fabricarea de țesături, de preșuri, saci, îmbrăcăminte și anumite hîrtii. Semințele dau un ulei care se utilizează în picturi, lacuri și linoleum. Semințele sînt ingerate chiar sub formă de păsat, în orient, în perioadele de post alimentar.

Cînepa comună este o plantă anuală herbacee, din genul *Cannabis*, din care *Cannabis sativa* este singura specie, iar *Cannabis indica* una din puținele varietăți. Vîrfurile inflorescenței de pe planta femelă sînt acoperite de peri glandulari, pluricelulari, bogați în exsudat rășinos. Rășina conține majoritatea ingredientelor active ale cînepei, deși semințele de cînepă conțin o cantitate mică de principii farmacologic active. Rășina se numește *charas* în orientul îndepărtat și se colectează, se depozitează și se usucă într-un mod special. Frunzele uscate și sepalele pe cale de înflorire ale cînepei femele din India răsăriteană se numesc *bhang*. Masa rășinoasă din frunzele mici și din sepalele inflorescenței de plantă femelă se numesc *ganja*. Ganja și charas se fumează de obicei amestecate cu tutun; bhang se ia pe cale bucală, ca băutură sau ca dulceață. În Statele Unite, vîrfurile plantelor înflorite sînt tăiate, uscate și tocate, pentru a fi încorporate în țigări. Ministerul de Finanțe din Statele Unite (1938) a publicat o descriere botanică a cînepei, cu ilustrații instructive. Walton (1938) și Millan (1939) au compus monografii ample privitoare la literatura mai veche în legătură cu marihuana.

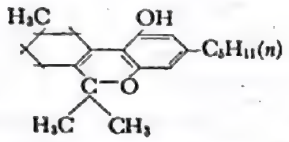
Utilizarea profană a marihuanei în Statele Unite. Cînepa crește sălbatic în multe părți ale lumii. Cînepa indiană a fost introdusă în America de Nord de primii coloniști și a fost cultivată în scopuri comerciale. Cultivarea cînepei este în prezent sub control sever, reglementată din partea Guvernului Federal și este limitată în principal în statele Kentucky, Illinois, Minnesota și Wisconsin. Cannabis este înregistrată separat în legile narcoticelor[1]. Controlul cultivării cînepei este greu, din cauză că planta crește sălbatic și oriunde, în grădini, de-a lungul drumurilor etc. Fumatul cînepei a fost introdus, probabil, în Statele Unite, din Mexic. Vinderea nelegală de țigări cu marihuana este izvorul principal de aprovizionare a populației. Aceste țigări diferă ca dimensiuni, formă și preț, și sînt adesea înfășurate în hîrtie de culoare brună. Ele sînt cunoscute de obicei sub denumirea de „reefers", însă se mai numesc și: „muggles", „weed", „tea", „gage", „sticks" și „brownies". Fumarea a 1—2 țigări dă de obicei efectul psihic dorit. Fumătorii antrenați consumă circa 6—10 țigări pe zi. Ei evită cu grijă să se îmbolnăvească sau să ajungă să simtă efectele neplăcute datorită nesatisfacerii capacității lor de absorbție a substanței și numai în acest mod continuă să obțină acțiunile psihice dorite. În numeroase orașe mari există cluburi sau cabinete sub denumirea de „ceainării", unde consumatorii de marihuana se adună pentru a fuma și pentru a petrece laolaltă. Este greu de apreciat extinderea obiceiului de a fuma marihuana. Cele cîteva statistici sigure existente sînt în dezacord cu impresia care reiese din citirea titlurilor din ziare. Serviciile de control emit părerea că fumatul de marihuana se răspîndește printre grupurile de vîrstă mai tînără, îndeosebi printre studenții școlilor superioare. Unele cercetări neagă însă acest fapt, în special în măsura în care este vorba de orașul New York (Comitetul Mayor asupra marihuanei, 1944).

Chimie. Chimia complexă a principiilor active din cannabis a rămas un mister pînă în ultimii ani și nu s-a clarificat încă în mod complet. Chimia substanțelor din marihuana înainte de izolarea și identificarea compușilor activi în stare pură a fost cercetată în mod foarte aprofundat de către Blatt (1938). Izolarea principiilor active s-a dovedit foarte dificilă. Timp de mai mulți ani s-a considerat în mod greșit că substanța *canabinolul*, descoperită în 1899, constituie principiul activ din cînepă. Canabinolul este un ulei vîscos, omogen, obținut din „uleiul roșu" provenit din extractele sau rășinile din cînepă. Structura chimică a canabinolului a fost precizată în mare măsură de către Cahn (1932, 1933) și completată în amănunt de Adams și colaboratorii, în 1939 (Adams, 1942). S-a arătat că este un derivat al dibenzopiranului. *Canabidiolul* a fost de curînd izolat din extractul proaspăt de cînepă și i s-a identificat formula. Canabinolul este produsul unei condensări interne și al unei reduceri a

[1] Regulamentele de economie internă ale narcoticelor privind importarea, fabricarea, producerea, introducerea în compoziție, vinderea, utilizarea, repartizarea, difuzarea, prescrierea, administrarea și exportul de marihuana. Oficiul de presă de stat al Statelor Unite, Washington, D.C., 1937, preț 10 cenți.

Scanned with OKEN Scanner

canabidiolului. Prima substanță este virtual lipsită de activitate farmacologică, iar a doua substanță este complet lipsită de această activitate, însă canabidiolul oferă baza pentru sinteza în laborator a unor produși dotați cu activitate puternică și care sînt probabil izomeri ai principiilor active din uleiul roșu de cînepă. Deși au apărut comunicări asupra izolării substanțelor naturale active și derivaților respectivi, Wolner și colaboratorii (1942) au izolat pentru prima dată și au identificat un *tetrahidrocanabinol* natural. Această substanță este foarte activă la animale și la om, ca și o serie din congenerii săi sintetici. Tetrahidrocanabinolii reprezintă produși intermediari în cursul transformării canabidiolului în planta de cînepă spre a da canabinol. Formula structurală a tetrahidrocanabinolului este următoarea:



Tetrahidrocanabinolul

Tetrahidrocanabinolul este un ulei cu temperatură de fierbere ridicată, care nu a fost cristalizat încă. Acetatul său are și el activitate de marihuana. Există o posibilitate reală ca izomerii tetrahidrocanabinolului să reprezinte principiile active din cînepă.

S-au sintetizat aproximativ 80 de derivați ai tetrahidrocanabinolului și au fost cercetați din punct de vedere farmacologic, aceasta mai ales de către Adams și Loewe și colaboratorii (vezi Adams, 1942; Loewe, 1944, 1950), cît și de către Todd și MacDonald și colaboratorii (vezi Todd, 1943). În mod virtual, toți izomerii și numeroși omologi ai tetrahidrocanabinolului au acțiune farmacologică în grad variabil, ca și un mare număr de substanțe analoge. Activitatea este maximă la tetrahidrocanabinolii naturali levorotatori. Se știe în prezent că pot fi fabricate substanțe sintetice cu activitate mai puternică decît produșii naturali din plante. Pentru cei care se interesează de acest domeniu special al corelației dintre structură și activitate se recomandă referatele generale ale lui Loewe (1944, 1950).

Acțiuni farmacologice la animale. În ciuda utilizării din antichitate a cînepei, acțiunile sale farmacologice sînt încă puțin cunoscute. Efectele substanței se limitează aproape în întregime la sistemul nervos central. Întrucît animalele decerebrate (pisici) nu răspund la marihuana, se consideră că locul predominant al acțiunii este constituit de emisferele cerebrale. Preparatele galenice produc la animale vărsături și diaree, probabil printr-o acțiune generală centrală. Sînt foarte caracteristice tremurăturile fibrilare și ataxia datorită pierderii coordonării motorii, iar probele de ataxie la cîine formează metoda de cercetare cea mai sigură pentru marihuana și pentru principiile sale active purificate. Mecanismul exact al ataxiei nu se cunoaște, însă poate să aibă o componentă dublă, cerebrală și cerebeloasă. Această acțiune este cea mai importantă și mai ușor de reprodus dintre acțiunile marihuanei și oferă un indice experimental pentru prezența și puterea de acțiune a substanțelor active (tetrahidrocanabinolii), care produc efecte psihice tipice la om. Hipnoticele (amobarbitalul) nu influențează ataxia, în timp ce dozele subliminare de stimulante nervoase centrale (amfetamina) accentuează considerabil lipsa de coordonare motorie. Este nerezolvată încă problema dacă marihuana reprezintă un stimulant primar central sau un inhibitor, sau amîndouă. La animalele de experiență, substanța nu produce elemente concrete de sedare sau hipnoză, ori semne concludente de modificări psihice sau anomalii. Oricum, în condiții speciale se produce o acțiune hipnotică sinergică (la șoareci cu butalilonal) și se poate pune în evidență un anumit grad de apărare împotriva convulsiilor provocate de pentilentetrazol, cît și modificarea acceselor convulsive majore de electroșoc. Marihuana mai intensifică reflexul normal de scărpinat și provoacă areflexia corneeană. Aceasta din urmă se datorește unei acțiuni centrale și se poate pune în evidență numai după administrare pe cale parenterală. Acțiunile marihuanei, în afară de aceea asupra sistemului nervos central, sînt relativ lipsite de importanță. Poate fi scăzută presiunea sanguină iar respirația poate fi deprimată, în timp ce ritmul bătăilor cardiace este accelerat. Principiile active purificate au fost cercetate în privința capacității lor de a produce manifestările principale ale acțiunilor nervoase centrale ale marihuanei, în special ataxia și areflexia corneeană. Acțiunile farmacologice ale fiecărui principiu activ în parte nu sînt identice cu cele ale substanței proaspete sub formă brută. Tetrahidrocanabinolii naturali sînt răspunzători de ataxie la animale și de acțiunea psihică la om. Acțiunea hipnotică sinergică se datorește canabidiolului, în rest, inactiv. Areflexia corneeană este provocată de către tetrahidrocanabinoli, cît și de substanțe încă neidentificate.

În rezumat, acțiunea marihuanei reprezintă un complex de efecte ale principiilor sale componente și astfel este de așteptat ca probele din substanța brută să difere considerabil. Acțiunile principale sînt cele asupra sistemului nervos central, însă ele sînt complexe și incomplet cunoscute. Capacitatea de a produce ataxie la animale este strict paralelă cu acțiunea psihică la om. Cercetările farmacologice principale asupra marihuanei au fost efectuate de Loewe (Loewe, 1944 și anii următori); se pot găsi referințe la literatura mai veche, în monografia sa, cît și în monografia lui Walton (1938) și a lui Millan (1939).

Acțiuni farmacologice la om. Acțiunile caracteristice ale marihuanei la om se manifestă, atunci cînd se fumează substanța, sau cînd se ingerează, ori cînd se administrează principiile active purificate. De regulă, fumătorii observă efectele în interval de cîteva minute, în timp ce după ingerarea substanței poate trece o jumătate de oră sau o oră pînă să apară simptomele. Influența unei singure doze pe cale bucală dispare de obicei în 3—5 ore, însă poate persista și 12 ore sau mai mult. Nu există nici un fel de efecte nocive de durată în urma întrebuințării acute a marihuanei și nu se cunosc cazuri de decese.

Modificările fiziologice. Marihuana provoacă de obicei o accelerare a pulsului, o ușoară creștere a presiunii arteriale și o congestie a vaselor conjunctivale; în rest, sistemul cardio-vascular nu este influențat. Glicemia și metabolismul bazal sînt crescute, însă de obicei nu cresc peste limitele superioare ale normalului. Se produce o urinare frecventă fără creșterea diurezei. Sînt caracteristice o creștere pronunțată a poftei de mîncare (în special pentru dulciuri), cît și senzația de vomare, iar uneori tulburările pot fi predominate de hipergueuzie. Apare frecvent uscăciunea gurii și a faringelui. Se pot observa grețuri, vărsături și uneori diaree. Funcțiile renale și hepatice, cît și morfologia și chimia sîngelui, nu sînt modificate. Allentuck (1944) a trasa concluzia, din cercetarea sa cuprinzătoare asupra efectelor fiziologice acute ale marihuanei la cei cu obișnuință și la cei fără, că majoritatea modificărilor funcționale pozitive enumerate pot fi rezultatul excitației nervoase centrale exercitată de către substanță.

Efectele neuropsihice. Acțiunile marihuanei la om se manifestă aproape în întregime asupra sistemului nervos central. Modificările psihice provocate de substanță sînt deo-

Scanned with OKEN Scanner

sebit de interesante și au format obiectul a numeroase opere literare. Acțiunile au fost cercetate de farmacologi și psihiatri. Wood (1869), care a luat el însuși o doză foarte mare și a comunicat experiența sa, a dat o descriere mai veche, deosebit de interesantă, a acțiunilor sale.

Efectele nervoase centrale ale substanței asociază elemente de excitație și de inhibiție și diferă cu personalitatea individului, cu calea de administrare, cu varietatea și cu puterea de acțiune a substanței. Curînd după ce s-a luat cannabis sau una dintre substanțele active naturale ori sintetice, subiectul se simte într-o stare de visare și de cunoștință modificată, în care ideile sînt fără legătură, necontrolabile și uneori abundente. Adesea există o senzație de bunăstare extremă, de exaltare, excitație și bucurie interioară (descrisă ca „înaltă"). Alteori, subiectul poate cădea într-o reverie morocănoasă sau simte o stare de panică și de teamă de moarte (descrisă ca „joasă"). Ideile vin în succesiune rapidă, se reamintesc lucrurile uitate de mult, iar altele, bine cunoscute, nu pot fi reamintite; imaginile aleargă în mod dezordonat, iar percepția este îngrămădită și tulbure. Minutele par să fie ore, iar secundele par minute. Chiar spațiul poate fi lărgit, iar obiectele apropiate pot părea foarte depărtate. Capul se simte adesea ca umflat, iar extremitățile sînt grele. Unii pot simți halucinații extrem de intense; acestea sînt adesea plăcute și pot avea o coloratură sexuală; iluziille sînt de asemenea frecvente, și se poate produce senzația de a fi o persoană dublă. Comportarea este impulsivă, dispoziția generală este bună, iar ideile întîmplătoare sînt traduse repede în vorbe.

Se observă, de asemenea, tremurături, ataxie, amețeli, țiuituri în urechi, hiperreflexie, sensibilitate crescută la atingere, presiune și stimuli dureroși, dilatație pupilară cu reflexe întîrziate la lumină, cît și o senzație de plutire. Tremurăturile și ataxia sînt destul de constante la om, ca și la animale. Sînt frecvente tremurăturile pleoapelor, buzelor și limbii, cît și nistagmusul la privirea laterală. Atunci cînd subiectul este singur și netulburat, el are tendința să fie liniștit și somnolent, iar uneori poate ajunge la somn. Atunci cînd este împreună cu alții este înclinat să fie neliniștit și vorbăreț, să rîdă și să facă glume. Comportarea violentă sau agresivă este rară și chiar ideile sau senzațiile erotice nu se manifestă în mod obișnuit în cîmpul activității motorii.

Dozele toxice duc la confuzii mintale, la dezorientare, stare de excitație și anxietate. Se poate produce o adevărată psihoză medicamentoasă prin marihuana, care persistă cîteva ore sau cîteva săptămîni de-a rîndul. Dacă se reunesc tipul de personalitate psihopată cu factorii favorabili de mediu, folosirea substanței poate provoca, la anumite persoane, o adevărată stare de psihoză.

Morrow (1944) a efectuat *determinări psihologice* atente la cei care folosesc în mod obișnuit marihuana și la cei neobișnuiți cu aceasta. Testele funcționale mai simple (timpul de reacție, viteza de lovire) au fost influențate numai în mică măsură chiar de dozele mari; funcțiile mai complexe (echilibrul static, precizia mîinii și timpul de reacție complexă) au fost influențate adesea în mod nefavorabil chiar de dozele mici de marihuana. Acuitatea auditivă și capacitatea de a aprecia intervalurile scurte de timp sau distanțele liniare foarte scurte nu au fost influențate în mod apreciabil. Ataxia a constituit efectul motor cel mai pronunțat al substanței. Ingestia de marihuana, pe cale bucală, a produs aceeași reacție ca și fumatul; efectele au apărut și dispărut mai repede după fumat decît după ingestie.

Halpern (1944) a studiat influența marihuanei asupra *funcțiilor intelectuale* (măsurate prin inteligență, memorie, teste de formă, desen și simbol, semnale etc.) la cei obișnuiți și cei neobișnuiți cu substanța. Ingerarea sau faptul de a fuma marihuana ofereau un efect nociv tranzitoriu asupra funcțiilor mintale în legătură directă cu durata, amploarea și mărimea dozei. Capacitățile intelectuale complexe erau mult mai alterate decît cele simple, fiind influențate în rău, atît viteza, cît și precizia. Cei neobișnuiți manifestau în general o alterare mai pronunțată decît persoanele cu obișnuință, sugerînd faptul că se produce un anumit grad de creștere a toleranței.

Utilizînd tehnicile psihiatrice moderne s-au cercetat efectele marihuanei asupra *reacțiilor emotive și structurii generale a personalității*, la un grup destul de mare de persoane cu obișnuință și fără obișnuință față de substanță (Halpern, 1944). Constatările au fost următoarele: structura de bază a personalității individului nu este modificată de marihuana, însă pot prezenta schimbări, unele din aspectele mai superficiale ale comportării sale. Se manifestă o creștere a încrederii în sine, scăderea inhibiției și o senzație de relaxare. Activitatea fizică poate fi redusă, iar senzația de încredere în sine se exprimă mai ales în domeniul conversației. Gînduri sau emoții cu totul străine de individ nu sînt trezite de substanță. Persoanele simt, atît reacțiile plăcute, cît și reacțiile de anxietate. Persoanele introvertite cu capacitate limitată de trăire afectivă și de legături sociale sînt mai înclinate să răspundă la marihuana decît persoanele extrovertite.

Aspecte sociale și psihiatrice ale utilizării cronice. Problema dacă utilizarea prelungită a marihuanei reprezintă o amenințare pentru individ și pentru societate sau dacă provoacă alterarea mintală, morală și fizică constituie un subiect discutat și de controversă curentă. Alterarea prin utilizarea cronică de cannabis apare frecvent în Egipt și Orient; în orice caz, faptul a fost acceptat de învățămîntul medical pe timp de secole (vezi Chopra și alții, 1942; Bouquet, 1944). Factorii de mediu, cei sociologici și economici joacă, fără îndoială, un rol important, ca și sănătatea individului, mentalitatea lui și personalitatea respectivă, în privința diferențelor observate între cei care folosesc cronic marihuana în Orient și Statele Unite. Din cercetările americane nu s-au comunicat alterarea mintală și fizică (vezi Comisia Mayor asupra marihuanei, 1944). Cercetări atente și complete medicale și neuropsihiatrice asupra celor cu obișnuință nu scot în evidență nici un fel de stări patologice sau tulburări ale funcțiilor cerebrale care să poată fi atribuite substanței.

S-a considerat cannabisul ca un generator de crimă, îndeosebi la persoanele psihopate, concepție susținută de actele de violență comise probabil în timpul influenței acute a substanței. S-au atribuit marihuanei sinucideri, omucideri și agresiuni sexuale. S-a afirmat că inhibițiile sînt suprimate și trăsăturile personalității sînt exagerate, și că prin aceasta, criminalii sînt stimulați să facă acte de violență. Dovezile pe care se bazează concepțiile de mai sus nu sînt totdeauna de tipul cel mai acceptabil. Aspectele sociale, psihiatrice și criminologice ale marihuanei au fost cercetate și trecute în revistă de Bromberg (1939) și Shoenfeld (1944) și nu s-a putut constata nici o legătură pozitivă între crimă violentă și utilizarea substanței. Marihuana nu este un afrodisiac mai puternic decît alcoolul și se pare că substanța nu este utilizată pentru stimulare sexuală. Nu s-au stabilit nici un fel de cazuri de omor sau de crimă sexuală datorită marihuanei, iar Shoenfeld a ajuns la concluzia că fumatul marihuanei nu are raporturi cu delincvența juvenilă. Obișnuința la marihuana nu duce la utilizarea morfinei, heroinei, cocainei sau alcoolului și este rară întrebuințarea combinată de marihuana și de substanțe narcotice.

Într-adevăr, băuturile alcoolice tari neutralizează efectele psihice ale marihuanei și sînt evitate de cei cu obișnuință. Cei care uzează de marihuana în Statele Unite sînt de obicei, în mod caracteristic, în vîrstă de 20—30 de ani, persoane fără

Scanned with OKEN Scanner

ocupație și lipsite de inițiativă, cu un trecut de frustări repetate și de lipsuri, neadaptați din punct de vedere sexual (adesea homosexuali), care își caută distracție, evadare și uneori un mod de conviețuire în fumatul acestei substanțe. Ei au aproape toți deficiențe importante de personalitate și sînt adesea psihopați.

Raportul amănunțit al Comisiei Mayor asupra marihuanei (1944) arată că substanța nu reprezintă o amenințare publică gravă, astfel că a trezit un interes considerabil și dezbateri uneori acerbe. Se recomandă celor care se interesează de discuția vie care a urmat acestui raport literatura conexă (Bowman, 1944, 1945; Editorial, 1945; Walton, 1945; Anslinger, 1945; Marcovitz, 1945). Atitudinea față de marihuana din partea organelor oficiale din Africa de nord și din Orient a fost exprimată în mod succint de Chopra și colaboratorii (1942), Bouquet (1944) și de guvernul egiptean (1944). Aproape toată lumea din Statele Unite este de acord că marihuana reprezintă o noxă și că traficul său trebuie în mod sever interzis prin legile suficient de dure în vigoare; în prezent, însă, puțini din această țară ar putea fi cu totul de acord cu concluziile Serviciului central de informații asupra narcoticelor, aparținînd guvernului egiptean după care „...produsul preparat din planta *Cannabis sativa*, avînd o utilizare medicală foarte limitată, este capabil să tulbure în mod profund celulele cerebrale și să provoace acte de violență, chiar de crimă; el este de fapt un lucru cu totul vicios și primejdios, fără nici o valoare pentru umanitate, și nu merită nimic altceva în afară de oprobiul și disprețul lumii civilizate".

Toleranța, obișnuința și eufomania. În urma unei întrebuințări prelungite se poate instala un grad foarte limitat de creștere a toleranței față de marihuana, însă acesta dispare în curînd atunci cînd se întrerupe substanța. Deși se produce obișnuința, dependența psihică nu este atît de pronunțată sau imperioasă ca în cazul morfinei, alcoolului și poate chiar în cazul obișnuinței cu tutun. Cei obișnuiți cu marihuana se opresc adesea din fumat în mod voluntar pentru un timp și nu simt în mod necesar tulburări neobișnuite sau o senzație de sete insuportabilă din cauza lipsei acesteia. Nu pare să se instaleze dependența organică (fiziologică) așa cum reiese din simptomele caracteristice ale întreruperii. Problema producerii eufomaniei constituie un subiect de definiție. Eufomania constă din necesitatea imperioasă și înclinarea indivizilor cu diferite defecte de personalitate de a utiliza în mod repetat o substanță care alterează în așa fel comportarea și senzația generală de bunăstare, încît rezultă tulburări pentru cel care o folosește și pentru societate (cap. 9). În acest sens se poate pune la îndoială faptul că este frecventă o eufomanie reală cu marihuana. Este sigur că o astfel de eufomanie nu implică aceleași consecințe grave ca alcoolul sau morfina (vezi Yawger, 1938; Bromberg, 1939; Allentuck și Bowman, 1942; Comisia Mayor asupra marihuanei, 1944; Williams și alții, 1946).

Preparate și întrebuințări terapeutice. Cannabis nu mai constituie o substanță oficială. Preparatele utilizabile pe cale bucală se găsesc cu greutate; deși sînt prescrise de obicei în conformitate cu F.S.U. X, ele pot diferi în mod considerabil ca putere de acțiune. Doza de *extract de cannabis* este de aproximativ 60 mg; aceea de *extract lichid de cannabis* este de 0,5 ml. În plus există anumite principii active din marihuana pentru cercetări experimentale. Normele pentru narcotice trebuie să fie respectate, atunci cînd se prescrie cannabis (vezi „Anexa I").

În trecut cannabis se folosea în mod empiric pentru o serie întreagă de tulburări clinice, însă îndeosebi pentru o serie întreagă de tulburări neurologice, migrene, insomnii și nevralgii. Substanța se întrebuințează rareori în prezent și atît cît se știe azi nu are nici un fel de utilizare indispensabilă. Verificarea clinică a marihuanei în sensul îndepărtării simptomelor provocate de întreruperea morfinei nu a fost însoțită de o reușită convingătoare. Nu se știe încă dacă numeroșii derivați sintetici de cannabis au posibilități terapeutice; ei au fost utilizați în diagnosticul și tratamentul psihiatric, însă nu par să aibă o valoare deosebită pentru aceste scopuri.

MESCALINA

O serie de cactuși conțin substanțe active din punct de vedere farmacologic. Substanța cea mai importantă obținută din cactus este alcaloidul *mescalina* 3,4,5-trimetoxifeniletilamina. Mescalina se găsește laolaltă cu alți alcaloizi în *peiote (mescal)*, obținută din cactusul fructifer pufos *(Lophophora williamsi)*, un cactus mic, în formă de morcov, lipsit de ace, care în Statele Unite crește în valea lui Rio Grande. Vîrfurile plantei se taie și se usucă la soare pentru a forma muguri de peiote, folosiți de diferite triburi de indieni din America în scopuri religioase.

Peiotismul este o religie, iar adepții săi cred că dumnezeu a pus ceva din spiritul lui în peiote; indienii mănîncă peiotul sacramental în același fel în care o parte din creștini utilizează pîinea și vinul sfințite (vezi La Barre și alții, 1951).

Se consideră de asemenea ca un „catolicon" sau medicament atotvindecător. Peiotul nu se folosește în scopuri de orgie, așa cum au pretins unii, însă se mănîncă în timpul unei ceremonii rituale cu imnuri, dansuri și rugăciuni. Peiotul nu produce eufomanie; nu există nici o dovadă valabilă că apar simptome de abstinență, atunci cînd nu este disponibilă substanța.

Interesul pentru mescalină se grupează în jurul faptului că provoacă efecte psihice și halucinații vizuale neobișnuite. Doza obișnuită pe cale bucală (5 mg/kilocorp pentru individul normal mediu) provoacă o stare de anxietate, efecte vegetative simpaticomimetice, hiperreflexie la nivelul membrelor, tremurături statice și halucinații intense, de obicei vizuale, și care constau din lumini strălucitor colorate, desenuri geometrice, animale și uneori persoane; percepția culorilor și a spațiului este adesea concomitent tulburată, însă în rest, sensibilitatea este normală, iar introspecția se menține. Atunci cînd modificările psihice sînt ușoare, electroencefalograma este în mod obișnuit normală; în intoxicația mai gravă, însă, ritmul α este accelerat și poate dispărea în timpul perioadelor de halucinații. La unii bolnavi cu schizofrenie la care se administrează mescalină se poate instala o stare de anxietate extremă, iar la alții, halucinațiile pot avea un conținut pronunțat sexual. Efectele unei singure doze complete de mescalină persistă timp de aproximativ 12 ore. În anumite privințe, efectele psihice sînt asemănătoare cu cele provocate de doze foarte mici de *dietilamida acidului lisergic*.

Mescalina se excretă destul de rapid prin urină, în bună parte ca atare, însă într-o mică parte și sub formă de produs metabolic (acidul 3,4,5-trimetoxifenilacetic).

Mescalina s-a întrebuințat ca unealtă experimentală pentru cercetarea schizofreniei și a altor stări de psihoză, cît și pentru cercetarea halucinațiilor vizuale. O descriere completă a efectelor sale psihice depășește scopul acestei prezentări (Klüver, 1928; Castetter și Opler, 1936; Bromberg și Tranter, 1943; Thale și alții, 1950; Hoch, 1951 și mulți alții).

Alte specii de cactus au interes numai pur istoric. *Cactus grandiflorus (Cereus*, care înflorește noaptea) a fost întrebuințat la un moment dat ca înlocuitor al digitalei și poate fi găsit încă în compoziția cîtorva substanțe antinevralgice. În ciuda numelui său impunător nu are nici o activitate farmacologică și nici o valoare terapeutică.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Adams, R. Marihuana. *Harvey Lect.*, 1942, **37**, 168—197.

Adams, W. L. The comparative toxicity of chloral alcoholate and chloral hydrate. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **78**, 340—345.

Albertoni, P. Untersuchungen über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit des Grosshirns nebst Beiträgen zur Therapie der Epilepsie. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1882, **15**, 248—288.

Allentuck, S. Medical Aspects. Symptoms and behavior. Organic and systemic functions. In, The marihuana problem in the city of New York, sociological, medical, psychological and pharmacological studies. Mayor's Committee on Marihuana. The Jacques Cattell Press, Lancaster, Pa., 1944.

Allentuck, S., K. M. Bowman. The psychiatric aspects of marihuana intoxication. *Am. J. Psychiat.*, 1942, **99**, 248—251.

Alstead, S. Effect of chloral hydrate on the heart. *Lancet*, 1936, **1**, 938—941.

Angyal, A. Predisposing factors in bromide intoxication. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1943, **49**, 359—382.

Anslinger, H. J. More on marihuana and Mayor La Guardia's committee report. *J. Am. M. A.*, 1945, **128**, 1187. (Correspondence.)

Blatt, A. H. A critical survey of the literature dealing with the chemical constituents of Cannabis sativa. *J. Washington Acad. Sc.*, 1938, **28**, 465—477.

Bodansky, M., Jinkins, J. L., Levine, H., A. J. Gilbert. Clinical and experimental studies on paraldehyde. *Anesthesiology*, 1941, **2**, 20—27.

Bodansky, O., W. Modell. The differential excretion of bromide and chloride ions and its role in bromide retention. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **73**, 51—64.

———. The fecal and urinary excretion, the tissue distribution, and the serum concentration of bromide and chloride during prolonged bromide administration. *Federation Proc.*, 1942, **1**, 101—102.

Bouquet, J. Marihuana intoxication. *J. Am. M. A.*, 1944, **124**, 1010—1011. (Correspondence.)

Bowman, K. M. Psychiatric aspects of marihuana intoxication. *J. Am. M. A.*, 1944, **125**, 376. (Correspondence.)

—. Marihuana problems. *J. Am. M. A.*, 1945, **128**, 899—900.

Bromberg, W. Marihuana. A psychiatric study. *J. Am. M. A.*, 1939, **113**, 4—12.

Bromberg, W., C. L. Tranter. Peyote intoxication: some psychological aspects of the peyote rite. *J. Nerv. & Ment. Dis.*, 1943, **97**, 518—527.

Burstein, C. L. The. hazard of paraldehyde adiministration ; clinical and laboratory studies. *J. Am. M. A.*, 1943, **121**, 187—189.

Burstein, C. L., E. A. Rovenstine. Toxicity of intravenous paraldehyde. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1941, **48**, 669—670.

Butler, T. C. The metabolic fate of chloral hydrate. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **92**, 49—58.

—. Reduction and oxidation of chloral hydrate by isolated tissues *in vitro*. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **95**, 360—362.

Cahn, R. S. Cannabis indica resin. Part III. The constitution of cannabinol. *J. Chem. Soc.*, 1932, 1342—1353.

—. Cannabis indica resin. Part IV. The synthesis of some 2:2-dimethyldibenzopyrans, and confirmation of the structure of cannabinol. *J. Chem. Soc.*, 1933, 1400—1405.

Cares, R. M., Newman B., J. C. Mauceri. Poisoning by methylparafynol (dormison). *Am. J. Clin. Path.*, 1953, **23**, 129—133.

Case, Evelyn H. The present status of trichlorethanol. *Anesthesiology*, 1943, **4**, 523—527.

Castetter, E. F., M. E. Opler. Plants used by the Mescalero and Chiricahua Apache for food, drink and narcotics. *Univ. New Mexico Bull. (Biol. Ser.)*, 1936, **4**, 35.

Cervello, V. Sull'Azione Fisiologica della Paraldeide e Contributo Allo Studio del Cloralio Idrato. Ricerche. *Arch. per le sc. med.*, 1882, **6**, 177—214.

Chopra, R. N., Chopra, G. S., I. C. Chopra. Cannabis sativa in relation to mental diseases and crime in India. *Indian J. M. Research*, 1942, **30**, 155—171.

Cornbleet, T. Bromide intoxication treated with ammonium chloride. *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 1116—1119.

Curran, F. J. Current views on neuropsychiatric effects of barbiturates and bromides. *J. Nerv. & Ment. Dis.*, 1944, **100**, 142—169.

Editorial. Marihuana problems. *J. Am. M. A.*, 1945, **127**, 1129.

Egyptian Government. Central Narcotics Intelligence Bureau, Annual report for the year 1944. Chapter VIII. Hashish.

Gamble, J. L., Jr., J. S. Robertson. Volume of distribution of radioactive chloride in dogs; comparisons with sodium, bromide and inulin spaces. *Am. J. Physiol.*, 1952, **171**, 659—667.

Gamble, J. L., Jr., Robertson, J. S., Hannigan, C. A., Foster, C. G., L. E. Farr. Chloride, bromide, sodium, and sucrose spaces in man. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 483—489.

Greenblatt, M., Levin, S., B. Schegloff. Electroencephalographic findings in cases of bromide intoxication. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1945, **53**, 431—436.

Grewal, M. S., Swinyard, E. A., L. S. Goodman. Correlation between activity and plasma concentration of sodium bromide. *Fed. Proc.*, 1954, **13**, 361.

Halpern, Florence. Pshychological aspects. Intellectual functioning. Emotional reactions and general personality structure. In, The marihuana problem in the city of New York; sociological, medical, psychological and pharmacological studies. Mayor's Committee on Marihuana. The Jacques Cattell Press, Lancaster, Pa., 1944.

Hanes, F. M., A. Yates. Analysis of 400 instances of chronic bromide intoxication. *South. M. J.*, 1938, **31**, 667—671.

Hemphill, R. E., H. Heller. Toxic reactions after administration of paraldehyde. *Brit. M. J.*, 1944, **4**, 628—629.

Hiatt, E. P. Extreme hypochloremia in dogs induced by nitrate administration. *Am. J. Physiol.*, 1940, **129**, 597—609.

Hitchcock, P., E. E. Nelson. The metabolism of paraldehyde. II. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **79**, 286—294.

Hoch, P. H. Experimentally produced psychoses. *Am. J. Psychiat.*, 1951, **107**, 607—616.

Hodges, H. H., M. T. Gilmour. The continuing hazard of bromide intoxication. *Am. J. Med.*, 1951, **10**, 459—462.

Hussar, A. E., H. L. Holley. The use of mercurial diuretics in the treatment of bromide intoxication. *Am. J. M. Sc.*, 1952, **223**, 262—269.

Kalinowsky, L. B., F. Kennedy. Observations in electric shock therapy applied to problems of epilepsy. *J. Nerv. & Ment. Dis.*, 1943, **98**, 56—67.

Klüver, H. Mescal. The 'divine' plant and its psychological effects. Kegan Paul, Trench, Trubner & Co., London, 1928.

Kotz, J., Roth, G. B., W. A. Ryon. Idiosyncrasy to paraldehyde. *J. Am. M. A.*, 1938, **110**, 2145—2148.

Scanned with OKEN Scanner

La Barre, W., McAllester, D. P., Slotkin, J. S., Stewart, O. C., S. Tax. Statement on peyote. *Science*, 1951, **114**, 582—583.

Lehman, G., P. K. Knoefel. A pharmacological study of trichlorethanol. *Am. J. M. Sc.*, 1939, **197**, 638—646.

Lennox, Margaret. Effects of sedative drugs on the electroencephalogram. *Am. J. Psychiat.*, 1946, **102**, 799—804.

Lennox, W. G. Brain injury, drugs, and environment as causes of mental decay in epilepsy. *Am. J. Psychiat.*, 1942, **99**, 174—180.

Levine, H., Gilbert, A. J., M. Bodansky. The effect of liver damage on the blood level and action of paraldehyde. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **67**, 299—306.

—. The pulmonary and urinary excretion of paraldehyde in normal dogs and in dogs with liver damage. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1940, **69**, 316—323.

Liebreich, O. Das Chloralhydrat ein neues Hypnoticum und Anästheticum. Berlin, 1869.

Loewe, S. Pharmacological study. In, The marihuana problem in the city of New York; sociological, medical, psychological and pharmacological studies. Mayor's Committee on Marihuana. The Jacques Cattell Press, Lancaster, Pa., 1944.

—. The chemical basis of marihuana activity. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **84**, 78—81.

—. Studies on the pharmacology and acute toxicity of compounds with marihuana activity. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 154—161.

—. Cannabiswirkstoffe und Pharmakologie der Cannabinole. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1950, **211**, 175—193.

Marcovitz, E. Marihuana problems. *J. Am. M. A.*, 1945, **129**, 378. (Correspondence.)

Margolin, S., Perlman, P., Villani, F., T. H. McGavack. A new class of hypnotics: unsaturated carbinols. *Science*, 1951, **114**, 384—385.

Marshall, E. K., Jr., A. H. Owens, Jr. Absorption, excretion and metabolic fate of chloral hydrate. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1954, **95**, 1—18.

Mayor's Committee on Marihuana. The marihuana problem in the city of New York; sociological, medical, psychological and pharmacological studies. The Jacques Cattell Press, Lancaster, Pa., 1944.

Merrill, J. P., J. M. Weller. Treatment of bromism with the artificial kidney. *Ann. Int. Med.*, 1952, **37**, 186—190.

Merritt, H. H., T. J. Putnam. A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1938, **39**, 1003—1015.

Millan, J. S. La marihuana. Estudio medico y social. Editorial Cultura, México, D.F., 1939.

Morrow, R. S. Psychological aspects. Psychophysical and other functions. In, The marihuana problem in the city of New York; sociological, medical, psychological and pharmacological studies. Mayor's Committee on Marihuana. The Jacques Cattell Press, Lancaster, Pa., 1944.

Patrick, S. L., G. S. Eadie. Bromides in spinal fluid and serum. *Am. J. Physiol.*, 1952, **168**, 254—259.

Perkins, H. A. Bromide intoxication. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1950, 85, 783—794.

Report of the Council. Council on Pharmacy and Chemistry Hazards of bromidism in proprietary and uncontrolled hypnotic medication: neurosine not acceptable for N.N.R. *J. Am. M. A.*, 1940, **115**, 933—935.

Rosenfield, H. H., R. B. Davidoff. A new procedure for obstetrical analgesia. *New England J. Med.*, 1932, **207**, 366—368.

Schaffarzick, R. W., Beverly J. Brown. The anticonvulsant activity and toxicity of methylparafynol (dormison) and some other alcohols. *Science*, 1952, **116**, 663—665.

Sensenbach, W. Bromide intoxication. *J. Am. M. A.*, 1944, **125**, 769—772.

Shoenfeld, D. D. The sociological study. In, The marihuana problem in the city of New York; sociological, medical, psychological and pharmacological studies. Mayor's Committee on Marihuana. The Jacques Cattell Press, Lancaster, Pa., 1944.

Shoor, M. Paraldehyde poisoning. Report of a fatality. *J. Am. M. A.*, 1941, **117**, 1543—1535.

Smith, P. K., Eisenman, Anna J., A. W. Winkler. The permeability of human erythrocytes to radioactive chloride, and to bromide and iodite. *J. Biol. Chem.*, 1941, **141**, 555—561.

Thale, T., Gabrio, Beverly W., K. Salomon. Hallucination and imagery induced by mescaline. *Am. J. Psychiat.*, 1950, **106**, 686—691.

Todd, A. R. The hemp drugs. *Endeavour*, 1943, **2**, 69—72.

Toman, J. E. P., Loewe, S., L. S. Goodman. Physiology and therapy of convulsive disorders. I. Effect of anticonvulsant drugs on electroshock seizures in man. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1947, **58**, 312—324.

Toman, J. E. P., Swinyard, E. A., L. S. Goodman. Properties of maximal seizures, and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents. *J. Neurophysiol.*, 1946, **9**, 231—240.

U.S. Treasury Department, Bureau of Narcotics. Marihuana, its identification. U.S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1938.

Wallace, G. B., B. B. Brodie. On the source of the cerebrospinal fluid. The distribution of bromide and iodite throughout the central nervous system. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1940, **70**, 418—427.

Walton, R. P. Marihuana; America's new drug problem. J. B. Lippincott Co., New York, 1938.

—. Marihuana problems. *J. Am. M. A.*, 1945, **128**, 383. (Correspondence.)

Williams, E. G., Himmelsbach, C. K., Wikler, A., Ruble, Dorothy, C., B. L. Lloyd, Jr. Studies on marihuana and pyrahexyl compound. *Pub. Health Rep.*, 1946, **61**, 1059—1083.

Wolf, R. L., G. S. Eadie. Reabsorption of bromide by the kidney. *Am. J. Physiol.*, 1950, **163**, 436—441.

Wollner, H. J., Matchett, J. R., Levine, J., S. Loewe. Isolation of a physiologicaly active tetrahydrocannabinol from Cannabis sativa resin. *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 26—29.

Wood, H. C., Jr. On the medical activity of the hemp plant as grown in North America. *Proc. Am. Philos. Soc.*, 1869—1870, **11**, 226—232.

Woodson, F. G. Sciatic nerve injury due to the intramuscular injection of paraldehyde. *J. Am. M. A.*, 1943, **121**, 1343—1344.

Wuth, O. Rational bromide treatment; new methods for its control. *J. Am. M. A.*, 1927, **88**, 2013—2017.

Yacorzynski, G. K., A. J. Arieff. Absence of deterioration in patients with non-organic epilepsy with especial reference to bromide therapy. *J. Nerv. & Ment. Dis.*, 1942, **95**, 687—697.

Yawger, N. A. Marihuana; our new addiction. *Am. J. M. Sc.*, 1938, **195**, 351—357.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

SUBSTANȚELE ANTICONVULSIVANTE

În acest capitol sînt prezentate acele medicamente care se folosesc mai ales în tratamentul simptomatic al epilepsiilor. Ele cuprind derivații *hidantoinei* (difenilhidantoina și mezantoina), derivații *oxazolidin-2,4-dionei* (trimetadiona și parametadiona), fenilacetilureele (fenurona) și mai multe alte substanțe, mai mult sau mai puțin strîns înrudite ca structură; nirvanolul este cuprins și el, deoarece este un congener al 5-fenilhidantoinei și nu pentru că este un anticonvulsivant util, iar acidul glutamic este prezentat pentru faptul că a fost introdus inițial ca un antiepileptic. *Bromul* și *luminalul*, cele mai vechi substanțe de valoare în epilepsie, sînt prezentate în alt loc, deoarece sînt utilizate mai frecvent ca sedative. Capitolul se începe cu o prezentare a anumitor considerații generale asupra farmacoterapiei tulburărilor convulsive.

CONSIDERAȚII GENERALE ASUPRA FARMACOTERAPIEI TULBURĂRILOR CONVULSIVE

Proprietățile farmacologice și utilizările terapeutice specifice ale diferitelor medicamente utilizate în tratamentul tulburărilor convulsive vor fi prezentate în paginile următoare. Totuși, anumite aspecte generale ale acceselor și farmacoterapia lor necesită o discutare prealabilă.

Clasificarea, natura și mecanismele acceselor convulsive. *Epilepsia* este cea mai importantă dintre tulburările convulsive și de aceea s-au concentrat asupra naturii și tratamentului acestui sindrom majoritatea cercetărilor experimentale și clinice. Epilepsia poate fi definită drept o disritmie cerebrală paroxistică, autoîntreținută și autolimitată, caracterizată printr-o descărcare electroencefalografică excesivă și anormală și printr-o tulburare a stării de cunoștință; ea poate să fie asociată sau nu cu mișcări ale corpului sau cu o hiperactivitate a sistemului nervos vegetativ. O clasificare *clinică* larg utilizată a epilepsiei este următoarea: *grand mal*, *triada de petit mal* (picnoepilepsia; mișcările spasmodice mioclonice; accesele akinetice) și *epilepsia psihomotorie*. Fiecare dintre aceste sindroame are un tablou clinic destul de caracteristic și un anumit aspect electroencefalografic între accese și în timpul acceselor, răspunzînd la anumite clase de medicamente antiepileptice. În plus, tipurile mixte de accese sînt, de asemenea, destul de frecvente și necesită de obicei asociații speciale medicamentoase.

Cu multe decade în urmă, părintele concepțiilor moderne asupra epilepsiei, John Hughlings Jackson, a emis ipoteza că această afecțiune este provocată de „descărcări ale substanței cenușii, rapide și locale, intermitente, bruște și excesive" și că atunci cînd țesutul cerebral normal participă la accesul inițiat de *focarul anormal* se produc convulsii generalizate. Concepțiile sale erau bazate pe cercetări clinice îndrăznețe asupra fazei de aură, de instalare și asupra tipului de accese, asupra recuperării funcțiilor după accesul epileptic și asupra semnelor de leziuni neurologice dintre accese. În anii următori s-a adăugat numai puțin la concepțiile lui Jackson, în afară de dovada electrică a corectitudinii lor. În scopul de a provoca accesele prin stimulare electrică sau chimică, trebuie produse descărcări repetate cu frecvență foarte mare, așa cum reiese din cercetările făcute pe neuroni izolați din tractul piramidal. Accesele pot fi atît de ușor provocate prin stimularea chimică și electrică a țesutului cerebral normal, încît trebuie să existe un mecanism inhibitor care să împiedice ca activitatea neuronală normală să dezlănțuie exploziile cerebrale. Procesul de inhibiție, așa cum a fost propus pentru prima dată de Bubnoff și Heidenhain (1881), prevede un astfel de mecanism.

Accesele se pot produce atunci cînd din diferite motive, echilibrul normal dintre excitație și inhibiție este tulburat în așa fel, încît raportul depășește unitatea. Mai mult, excitabilitatea cerebrală este reglementată de zone mari inhibitoare, care operează asupra scoarței prin căile extracorticale. Astfel, creierul posedă mecanisme de autoreglare a excitabilității.

S-au consacrat numeroase cercetări pentru elucidarea naturii *focarului accesului*, care se consideră de obicei ca un grup de neuroni modificați în mod patologic, care descarcă în mod excesiv chiar în condiții normale de solicitare. Totuși, este posibil ca focarul să consiste din celule normale care se descarcă în mod excesiv, datorită unui aport vascular redus sau dato-

rită altei anomalii. Este, de asemenea, posibil ca focarul să fie o zonă lezată în prealabil, în care neuronii cei mai mici și cei mai vulnerabili ai unei porțiuni dintr-o rețea nervoasă au fost distruși; aceasta ar crea o regiune stabilă hiperactivă, lipsită de mecanismele sale inhibitoare interne. Un astfel de focar stabil suprimă necesitatea de a incrimina solicitări anormale sau modificări patologice ale fiecărui neuron, drept cauză a acceselor și concordă cu experiența clinică a faptului că numeroși bolnavi cu epilepsie continuă să aibă accese timp de ani de zile, fără semne de leziuni neurologice progresive. Atunci cînd se descarcă un focar epileptogen, răspîndirea activității convulsive poate cuprinde în mod secundar celule normale ale creierului. Dacă iradierea este suficient de întinsă, este activat creierul în întregime și rezultă un acces convulsiv tonico-clonic asociat cu stare de inconștiență. Dacă acțiunea accesului convulsiv este localizată, convulsiile produc semnele subiective și obiective caracteristice zonei anatomice. Alte zone și centri pot fi atrase indirect, fără ca ele însele să participe la producerea descărcărilor accesului convulsiv; astfel de regiuni nu manifestă o depresiune post-accesuală. Spre exemplu, semnele electroencefalografice caracteristice (disritmia „vîrf-undă" de 3/sec.) și inconștiența din *petit mal* dispar tot așa de brusc cum au început și nu persistă nici un semn de implicare corticală.

Întrucît leziunile cerebrale care provoacă accesele convulsive sînt prezente în mod constant, în timp ce convulsiile sînt intermitente și întrucît leziuni asemănătoare pot exista fără a produce accese, s-au consacrat cercetări numeroase pentru factorii fiziologici inhibitori și activatori, care pot influența activitatea unui focar epileptogen. Printre acești factori sînt nivelul glicemiei, concentrațiile gazelor din sînge, pH plasmei, presiunea osmotică totală și compoziția electroliților din lichidul extracelular, tulburările endocrine, deficiențele nutritive etc. Pentru a cita cîteva dintre numeroasele exemple la nivel clinic, cetoza poate fi de valoare în tratamentul epilepsiei; hipocapnia produsă prin hiperventilație poate provoca accese de *petit mal*; carența de piridoxină la nou-născuți poate determina convulsii epileptiforme; tratamentul cu cortizon poate produce accese convulsive; intoxicația cu apă poate precipita accesele de *grand mal*; astfel, numeroși factori favorizanți intervin, influențînd creierul, predispus de leziuni sau de defecte moștenite, să manifeste o activitate convulsivă; de aceea, clinicianul nu trebuie să se dezorienteze atunci cînd bolnavii cu tipuri aparent identice de accese convulsive răspund, adesea, în mod cu totul diferit la tratamentul medicamentos (vezi monografiile și referatele generale enumerate la sfîrșitul capitolului).

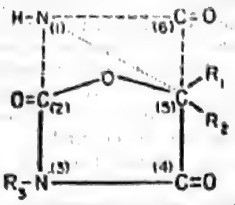
Mecanismul de acțiune al substanțelor anticonvulsivante. Cel puțin teoretic, medicamentele antiepileptice pot acționa în sensul prevenirii sau împiedicării acceselor convulsive, influențînd asupra: 1) leziunilor extraneuronale; 2) asupra neuronilor modificați în mod patologic, în sensul scăderii sau împiedicării descărcărilor lor excesive sau 3) asupra neuronilor normali, în sensul împiedicării alterării tonusului lor de către descărcări excesive venite din altă parte (Toman și Goodman, 1948; Toman și Taylor, 1952 și alții). În prima categorie intră substanțele care pot modifica irigarea sanguină anormală a focarelor epileptogene. Spre exemplu, se poate aminti faptul, că atropina și substanțele antihistaminice au fost încercate clinic în epilepsie. Categoria a doua admite că anticonvulsivantele pot influența în mod selectiv neuronii hiperactivi, fără să modifice funcția celulelor cerebrale normale. Această afirmație este atrăgătoare și există anumite dovezi pentru susținerea ei, însă n-a fost dovedită în mod concret. În a treia categorie, și cea mai importantă, se găsesc medicamentele care împiedică difuzarea accesului convulsiv; toate substanțele antiepileptice utilizate în clinică modifică proprietatea creierului de a răspunde la diverse stimulări provocatoare de accese convulsive. Rămîne să fie stabilit modul exact în care se realizează aceasta; creșteri ușoare ale pragurilor sinaptice ale sistemului de lanțuri lungi reverberante, transformarea lanțurilor excitatoare în inhibitoare și alte mecanisme trebuie avute în vedere. Informațiile existente, însă limitate, sînt prezentate cu prilejul farmacologiei fiecărui medicament anticonvulsivant în parte.

Proprietățile medicamentului antiepileptic perfect. Substanța antiepileptică perfectă trebuie să fie cu acțiune lungă, nesedativă, bine tolerată, foarte activă împotriva diferitelor tipuri de accese convulsive și lipsită de efecte nocive asupra organelor și funcțiilor vitale. În plus, trebuie să fie utilizabilă pentru bolnavii cu accese convulsive de tipuri diferite, trebuie să fie activă în tratarea crizelor epileptice subintrante și capabilă să restabilească electroencefalograma dintre accesele convulsive la forma ei normală. În sfîrșit, trebuie să aibă efecte psihologice favorabile. Este încă discutabil dacă un astfel de medicament va fi descoperit vreodată și îndeosebi unul care să vindece toate cele 3 tipuri principale de epilepsie. Măsura în care fiecare dintre medicamentele antiepileptice existente în mod curent se apropie de această perfecțiune este prezentată o dată cu descrierea proprietăților farmacologice respective. Datorită faptului că bolnavii diferă considerabil în ceea ce privește reacția lor clinică la anticonvulsivantele cunoscute și deoarece posibilitățile tratamentului cu medicamente asociate au fost cercetate numai într-un mod inconstant și superficial se continuă cercetarea unor noi substanțe superioare, cît și a unor combinații noi.

Structura chimică și specificitatea antiepileptică. În fig. 6 sînt prezentați nucleii chimici principali din care provin majoritatea medicamentelor antiepileptice; utilitatea terapeutică majoră a fiecărei substanțe este, de asemenea, prezentată.

Aspecte terapeutice. Întrucît există aproape 1 000 000 de epileptici în Statele Unite și întrucît costul pentru public este de mai multe sute de milioane de dolari pe an, tratamentul epilepsiei capătă o importanță de sănătate publică, pe lîngă importanța sa medicală. Afecțiunea, datorită, în parte, ignoranței și neînțelegerii naturii sale de către profani, produce foarte multă nefericire personală, tragedii de familie, neadaptări psihologice și sociale, cît și pierderi economice. Este o datorie a medicului practician, nu numai să trateze corect fiecare bolnav epileptic în parte, dar să difuzeze o informație corectă privitoare la boală și la comportarea față de ea, împiedicînd stigmatul pe care îl conține cuvîntul de *epilepsie*. O dată ce s-a pus diagnosticul corect, obiectivele tratamentului sînt: vindecarea completă a acceselor convulsive și obținerea pentru bolnavi a posibilității de a duce o viață normală.

Scanned with OKEN Scanner



Linia groasă: factor comun.

Linia întreruptă: nucleul acidului barbituric.

Linia punctată: nucleul hidantoinei.

Linia subțire: nucleul oxazolidină-2,4-dionă.

NUCLEI ȘI SUBSTANȚE	R_1	R_3	R_5	EFICACITATEA RELATIVĂ ÎN CLINICĂ		
				Epilepsie de tip grand mal	Accese psihomotorii	Triada de *petit mal*[1]
Acidul barbituric						
Luminal	C_6H_5	C_2H_5	H	++++	0	+
Mefobarbital	C_6H_5	C_2H_5	CH_3	++++	0	+
Metabarbital	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	+++	0	(?)
Primidonă[2]	C_6H_5	C_2H_5	H	+++	(?)	(?)
Hidantoină						
Difenilhidantoină	C_6H_5	C_6H_5	H	++++	+++	0 sau —
Mezantoină	C_6H_5	C_2H_5	CH_3	++++	+++	0 sau —
Oxazolidin-2,4-dionă						
Trimetadionă	CH_3	CH_3	CH_3	+	+	++++
Parametadionă	C_2H_5	CH_2	CH_3	+	+	+++
Substanțe cu lanț drept						
Fenacemidă[3]	C_6H_5	H	H	+	++++	+
Bromură[4]				+++	0	0 sau —

[1] Triada cuprinde piknolepsia, mioclonusul și accesele akinetice.

[2] Primidona diferă de luminal prin aceea că are C: O din ureo înlocuit cu CH_2.

[3] Nu este o formulă inelară, ci se poate considera substanța ca un lanț drept analog al 5-fenilhidantoinei.

[4] Bromura este cuprinsă în tabel în scopuri de comparație. Semnele (+) arată gradul comparativ de ameliorare. Semnele 0 indică lipsa totală de ameliorare. Semnele (—) indică faptul că substanța poate agrava tulburarea. Semnele (?) traduc afirmațiile făcute privind eficacitatea, însă sînt necesare date suplimentare.

Fig. 6. — Raportul dintre formula chimică a substanțelor antiepileptice principale și eficacitatea lor terapeutică.

Dacă aceste obiective nu se pot atinge, trebuie făcut tot efortul posibil de a se apropia de realizarea lor cît mai mult. Tratamentul medicamentos ocupă o poziție centrală printre măsurile utilizate pentru împiedicarea acceselor convulsive. Alegerea medicamentului optim posibil sau a unei combinații optime de medicamente este uneori dificilă. Ea se face pe baza aprecierii clinice a tipului de acces convulsiv, cît și pe baza datelor de diagnostic obținute prin cercetarea electroencefalografică, dacă aceasta din urmă este la îndemînă. Medicamentul se alege apoi astfel încît să corespundă „accesului." În tabelul 8 se dă o primă aproximație pentru tratamentul medicamentos anticonvulsivant, bazat, atît pe datele clinice, cît și pe cele electroencefalografice. Uneori poate fi necesară o asociere de 2 medicamente și chiar 3 pentru a suprima complet accesele convulsive. Adesea este nevoie de grijă, răbdare și verificare prin teste, pentru a se găsi combinația medicamentoasă cea mai bună posibilă și schema de dozare. Uneori sînt utile măsuri metabolice adjuvante, cum ar fi un regim cetogen și reducerea apei. La un număr foarte mic de bolnavi intervenția chirurgicală se poate dovedi utilă și poate duce la o scădere a acceselor convulsive sau la dispariția lor, așa cum se întîmplă la bolnavii cu leziuni discrete în focar, pasibile de rezecție chirurgicală, cît și în anumite cazuri de epilepsie psihomotorie, provocată de o disfuncție a lobului temporal. Considerînd numeroasele progrese importante făcute în domeniul tulburărilor convulsive în ultimii cîțiva ani și cercetarea activă în progres continuu, epilepsia este denumită în prezent corect „afecțiune plină de speranțe". Numeroase amănunte de diagnostic și tratament pot fi găsite în monografiile și referatele generale, enumerate în bibliografie.

Scanned with OKEN Scanner

DIFENILHIDANTOINA

Istoric. Difenilhidantoina a fost introdusă în medicină pentru tratamentul simptomatic al epilepsiei, datorită lui Merritt şi Putnam, în 1938. În timp ce utilizarea bromului şi luminalului în tulburările convulsive a fost descoperită mai mult sau mai puţin întîmplător, difenilhidantoina a fost pusă la punct ca rezultat al unei cercetări experimentale vaste, făcute asupra unor substanţe chimice virtual anticonvulsivante, utilizînd tehnica convulsiilor prin electroşoc la animalele de laborator (Putnam şi Merritt, 1937).

Chimie şi preparate. Preparatul oficial este *difenilhidantoina sodică* (*fenitoina sodică*), F.S.U. (respectiv, *dilantin sodic* M.N.N.). Formula structurală a difenilhidantoinei este prezentată în tabelul 9. Înrudirea chimică strînsă a difenilhidantoinei cu mezantoina şi cu nirvanolul devine imediat evidentă. Asemănarea strînsă de structură cu nirvanolul poate explica acţiunile secundare toxice observate în cazul folosirii difenilhidantoinei, dintre care multe

Tabelul 8

Prezentare schematică a tratamentelor anticonvulsivante

Tipul de acces		Tratamente medicamentoase
Clinic	Electroencefalografic	
Tipul :	Tipul :	
Grand mal	*grand mal* ×	difenilhidantoină; luminal; mefobarbital;
Psihomotor	psihomotor	fenacemidă; difenilhidantoină. Pot fi de asemenea necesare mezantoina sau trimetadiona;
Triadă de *petit mal*	*petit mal* +	trimetadionă; parametadionă; fenacemidă. Uneori dextroamfetamină, efedrină sau cafeină. Adăugarea de difenilhidantoină sau mezantoină poate ajuta la bolnavii cu rezistenţă la tratament, în special adulţii;
Petit mal, uneori *grand mal*	*petit mal* $\frac{+}{+}$	trimetadiona sau parametadiona singure, dacă nu s-a dat înainte un tratament pentru *grand mal*; altfel, se include tratamentul de *grand mal*;
Petit mal, grand mal	*petit mal*, unde lente §	trimetadionă sau parametadionă plus tratamentul pentru *grand mal*;
Grand mal	Unde lente (nu de *petit mal*)	difenilhidantoină plus trimetadionă
Vegetativ	normale, sau întîmplător lente (unde)	difenilhidantoină; luminal; dextroamfetamină.

× „Vîrfuri" sau unde ascuţite.
\+ Înregistrare în somn: „Vîrfuri" intermitente în focar, în porţiunea anterioară a lobului temporal.
$\frac{+}{+}$ Disritmie cu complexe vîrf-undă de 3 cicli pe secundă.
§ Înregistrare mai caracteristică între acceso, mai ales la copii şi adulţii tineri.

Descoperirea difenilhidantoinei ca substanţă antiepileptică reprezintă un progres real în terapeutică, pentru 3 motive: în primul rînd, medicamentul nu este un sedativ şi de aceea s-a arătat pentru prima dată în mod limpede că substanţele chimice active în epilepsie nu necesită în mod absolut să fie hipnotice; în al doilea rînd, eficacitatea difenilhidantoinei în accesele convulsive psihomotorii a dat un imbold cercetărilor asupra deosebirilor metabolice, neurofiziologice şi electroencefalografice fundamentale dintre diferitele tipuri de epilepsie şi a arătat că substanţele anticonvulsivante descoperite în laborator pot să manifeste o specificitate terapeutică pentru anumite categorii de accese convulsive clinice; în sfîrşit, difenilhidantoina şi congenerii săi, cît şi substanţele anticonvulsivante din alte clase chimice, s-au dovedit valoroase unelte de laborator pentru cercetarea acceselor convulsive experimentale, cu obiectiv dublu, al obţinerii unei înţelegeri mai bune a naturii procesului convulsiv şi al unei clasificări a relaţiilor dintre structura chimică şi acţiunea anticonvulsivă.

se ascamănă cu cele care apar la nirvanol. Difenilhidantoina este, de asemenea, strîns înrudită cu substanţele barbiturice, fiind un derivat al glicolilureei, în loc de maloniluree. Prin deschiderea inelului hidantoinic între C 5 şi N 1 se obţin substanţe înrudite cu fenurona (fenilacetilurea).

Difenilhidantoina sodică este o pulbere albă, inodoră, microcristalină, cu un gust uşor amar. Ea este comercializată pentru administrare pe cale bucală în capsule keratinizate, conţinînd fie 30, fie 100 mg substanţă, şi sub formă de tablete marcate aromatizate, conţinînd 0,05 g; difenilhidantoina în ulei există de asemenea sub formă de capsule, conţinînd 100 mg de substanţă. Difenilhidantoina sodică este foarte so-

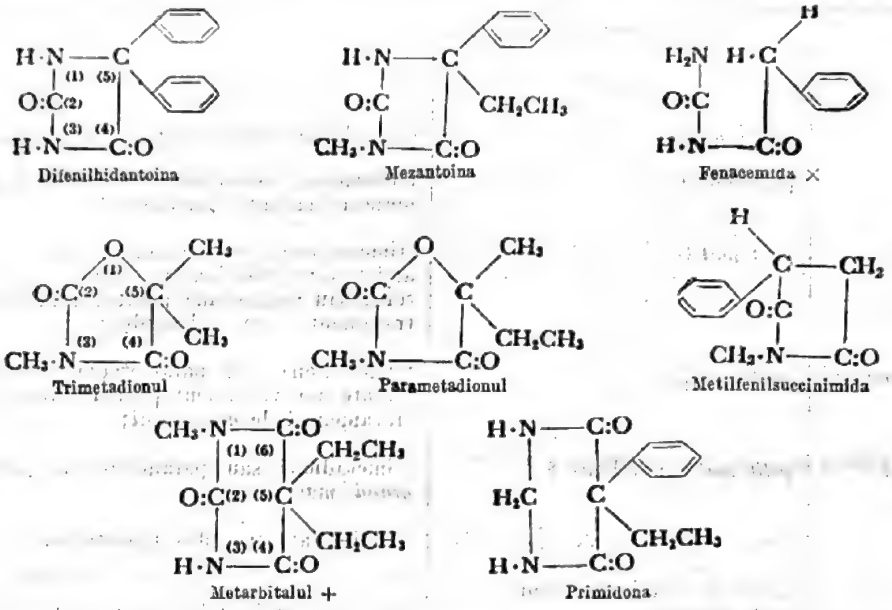
Scanned with OKEN Scanner

lubilă în apă, însă soluția sa apoasă este puternic alcalină, ceea ce face imposibilă administrarea sa parenterală, din cauza iritației țesuturilor.

Corelația dintre structura și acțiunea hidantoinelor antiepileptice n-a fost clarificată suficient, în ciuda numeroaselor cercetări din acest domeniu. Cel puțin un substituent 5-fenil apare necesar pentru acțiune, iar metilarea azotului în poziția 3 lărgește spectrul activității anticonvulsivante. Problema este discutată în referatele generale întocmite de Toman și Goodman (1948) și Toman și Taylor (1952). Chimia hidantoinelor este trecută în revistă în referatul lui Ware (1950).

animale, cu stricnină, pentilentetrazol sau cu alte substanțe. Totuși, ea este capabilă să modifice tipul acceselor convulsive majore (tonico-clonice) datorite pentilentetrazolului, atît la animale, cît și la om. Luminalul, și îndeosebi trimetadiona, sînt active, pe de altă parte, ca substanțe antagoniste cu pentilentetrazolul, în sensul că ridică pragul acestor accese convulsive, cît și în sensul că împiedică componenta tonică a convulsiilor majore (Goodman și alții, 1946, 1953; Toman și Goodman, 1948). Merritt și Putnam (1938) au introdus difenilhidantoina pe baza capacității sale de a inhiba convulsiile provocate electric la pisici, printr-o creștere a pragului convulsiv. O analiză mai aprofundată a fenomenului arată

Formulele chimice ale substanțelor antiepileptice *Tabelul 9*



× Formula chimică desfăcută pentru a arăta raporturile cu nucleul hidantoinic (vezi textul)
+ Formulele luminalului și mefobarbitalului sînt prezentate în tabelul 5.

Acțiuni farmacologice. *Sistemul nervos central.* Difenilhidantoina exercită o acțiune antiepileptică fără să provoace o depresiune generală a sistemului nervos central. Într-adevăr, chiar după doze toxice nu se observă o depresiune, ci mai curînd se manifestă efecte de excitație. Difenilhidantoina nu reprezintă un anticonvulsivant general, cum este luminalul. De aceea, ea nu este utilă pentru tratamentul de urgență al intoxicației cu medicamente convulsivante sau pentru tetanos, *status epilepticus* etc. Chiar în tratamentul preventiv al acceselor convulsive clinice efectul salutar al difenilhidantoinei este specific și limitat la *grand mal* și epilepsia psihomotorie.

Mecanismul de acțiune al difenilhidantoinei asupra sistemului nervos n-a fost complet elucidat. Cercetări experimentale asupra acțiunii anticonvulsivante, ca acelea care au fost efectuate, pun în evidență deosebiri izbitoare între difenilhidantoină, fenobarbital și trimetadionă. Difenilhidantoina în doze izolate nu împiedică convulsiile, provocate la

că medicamentul, spre deosebire de luminal și trimetadionă, nici nu crește pragul pentru accesele convulsive minore (clonice) de electroșoc, la animalele normale, nici nu împiedică asemenea convulsii, după cum s-a constatat la o serie de animale de laborator, prin apariția unor descărcări convulsive electroencefalografice, a unor convulsii evidente și a unei depresiuni consecutive accesului (Goodman și alții, 1946). Totuși, atunci cînd pragul convulsiilor minime de electroșoc a fost scăzut în mod anormal la animale printr-o hiponatremie acută sau printr-o administrare de cortizon sau tiroxină, difenilhidantoina poate crește pînă la normal pragul redus, însă nu în aceeași măsură ca dozele de luminal sau trimetadionă (Swinyard și alții, 1946; Fingl și alții, 1952; Woodbury și alții, 1952).

Difenilhidantoina este unul din cele mai puternice medicamente antiepileptice, în ceea ce privește capacitatea sa de a schimba caracterul convulsiilor majore (tonico-clonice) de electroșoc, provocate la animale cu ajutorul unui curent supramaximal. Faza caracteristică tonică (reprezentînd facilitarea interneuronală maximă la nivelul creierului) poate fi suprimată cu ajutorul medicamentului; faza clonică poate fi exagerată și prelungită, însă electroencefalograma în timpul acestor accese convulsive modificate prezintă o reducere,

Scanned with OKEN Scanner

atît a voltajului, cît şi a frecvenţei descărcărilor de „vîrfuri" negative de suprafaţă (Toman şi alţii, 1946; Bárány şi Stein-Jensen, 1946; Swinyard şi alţii, 1952; Goodman şi alţii, 1946, 1953). Difenilhidantoina produce o modificare asemănătoare a caracterului convulsiilor la bolnavii psihici, care sînt supuşi tratamentului prin electroşoc (Toman şi alţii, 1947). Difenilhidantoina prelungeşte, de asemenea, perioada de revenire din accesele convulsive majore. Medicamentul manifestă o acţiune anticonvulsivantă de sumaţie sau intensificată atunci cînd este combinat cu substanţe antiepileptice din alte clase chimice. Ea mai intensifică, de asemenea, acţiunea anticonvulsivantă a dezoxicorticosteronului (Woodbury, 1952); într-adevăr, aceste 2 substanţe au fost utilizate laolaltă în tratamentul anumitor cazuri refractare de epilepsie de tip *grand mal*.

Acţiunea difenilhidantoinei asupra nervului periferic este aceea de a stabiliza membrana neuronală împotriva scăderii pragului şi împotriva descărcării de impulsuri cu frecvenţă mare, provocate de stimularea supramaximală repetată sau de reducerea ionilor de calciu. Într-adevăr, ori de cîte ori mecanismul mai fin de acţiune al difenilhidantoinei a fost cercetat, medicamentul pare să stabilizeze mai curînd de cît să crească pragul normal şi pare să împiedice răspîndirea activităţii convulsive mai curînd decît să suprime focarul primar al descărcărilor (Goodman şi alţii, 1949; Toman şi Davis, 1949; Toman, 1952). Efectul medicamentului asupra enzimelor cerebrale şi asupra electroliţilor necesită o cercetare suplimentară. Woodbury (1952) a arătat cu ajutorul radiosodiului că difenilhidantoina accelerează procesul activ care reglementează migrarea sodiului prin membranele celulelor cerebrale, astfel încît scade conţinutul intracelular al acestui cation. Sodiul scăzut intracelular şi crescut extracelular în ţesutul cerebral pare să favorizeze şi scăderea sensibilităţii la accesul convulsiv provocat experimental.

Efectele electroencefalografice. Difenilhidantoina, spre deosebire de mezantoină, nu modifică electroencefalograma normală de repaus la animale sau la om; aceasta este în concordanţă cu lipsa binecunoscută de efect sedativ. Dozele toxice produc semne de excitaţie. Medicamentul nu împiedică disritmiile electroencefalografice de tip *petit mal* provocate la animale cu doze subconvulsive de pentilentetrazol, în opoziţie netă cu eficacitatea trimetadionei în această privinţă.

Difenilhidantoina nici nu creşte pragul descărcărilor electroencefalografice corticale neconvulsive, provocate prin stimularea scoarţei şi nici nu modifică tipul lor, în timp ce atît luminalul, cît şi trimetadiona, cresc pragul pentru astfel de descărcări.

Efectul tratamentului cu difenilhidantoină asupra electroencefalogramei dintre *accesele convulsive* la bolnavii cu *grand mal* sau cu accese convulsive psihomotorii este variabil. În unele cazuri există o ameliorare evidentă asociată cu o remisiune clinică, însă s-a observat frecvent faptul că accesele convulsive clinice sînt suprimate, în timp ce electroencefalograma rămîne anormală. Deşi o electroencefalogramă în mod difuz anormală se poate ameliora uneori considerabil, ca rezultat al tratamentului cu acest medicament, poate rămîne un focar de descărcări paroxistice, conturat mai net decît înainte. Aceasta poate explica reducerea atacurilor majore în unele cazuri, fără o suprimare a aurei sau a prodromelor. De asemenea aceasta este în concordanţă cu capacitatea difenilhidantoinei admisă ipotetic, de a împiedica răspîndirea accesului convulsiv la ţesutul cerebral normal, mai curînd decît a creşte pragul unui focar hiperactiv. Efectul favorabil specific al trimetadionei asupra electroencefalogramei din *petit mal* lipseşte din acţiunea difenilhidantoinei asupra electroencefalogramei dintre accesele de *grand mal* şi dintre convulsiile psihomotorii (Lennox, 1949 şi referatul lui Toman şi Davis, 1949).

Alte acţiuni. Acţiunile difenilhidantoinei, în afară de acelea asupra sistemului nervos central, sînt minore şi n-au nici o importanţă terapeutică imediată, în afară de efectele toxice produse cu doze excesive şi în afară de reacţiile nefavorabile care se întîlnesc în timpul tratamentului cronic. Dozele în limite terapeutice sînt lipsite de nocivitate pentru o mare varietate de animale de laborator şi un tratament de întreţinere cu aceste cantităţi se prezintă fără efecte nocive, cu excepţia unei oarecare creşteri de greutate a glandelor suprarenale. Difenilhidantoina în doze mari reduce activitatea ventriculară heterotopă la cîinii cu leziuni miocardice acute provocate prin ligaturarea arterei coronare; luminalul manifestă o acţiune asemănătoare, însă mai puţin pronunţată (Harris şi Kokernot, 1950). Aritmiile ventriculare provocate cu digitală la cîini şi om sînt influenţate favorabil de difenilhidantoină. Se poate ca mecanismul de acţiune al anumitor substanţe antiepileptice asupra miocardului şi ţesutului nervos să fie în esenţă asemănător. Rămîne să se stabilească dacă această proprietate a difenilhidantoinei va avea o valoare clinică.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Difenilhidantoina se absoarbe satisfăcător la nivelul tractului intestinal. Metabolismul intermediar al medicamentului în organism este în bună parte necunoscut. Valoarea cercetărilor mai vechi a fost compromisă de utilizarea unor metode chimice vicioase. Cercetările făcute la cîini, la care s-a administrat difenilhidantoină marcată cu N^{15}, arată că numai o fracţiune foarte mică din medicamentul nemodificat şi din acizii aminaţi şi acidul hidantoic corespunzător se elimină prin urină. Metaboliţii care se găsesc în urină sînt conjugaţi cu acidul glicuronic. Lezarea ficatului la şobolani creşte semnificativ capacitatea anticonvulsivantă a difenilhidantoinei, în timp ce nefrectomia este fără efect (Swinyard şi alţii, 1952). Nu pare probabil ca acţiunea medicamentului să depindă de transformarea sa în organism, în fenuronă prin deschiderea inelului hidantoinic (Swinyard şi Toman, 1950). O enzimă din ţesuturi (hidantoinaza), care hidrolizează hidantoina, a putut fi descrisă însă nu a fost cercetată influenţa sa asupra hidantoinelor obţinute prin înlocuirea unui fenil în poziţia 5.

Sînt necesare mai multe zile pentru instituirea unui nivel satisfăcător al activităţii difenilhidantoinei în creier. Efectele salutare nu se observă în epilepsie după o singură doză. Tot pentru acest motiv, dacă luminalul este suprimat brusc, atunci cînd se introduce difenilhidantoina în tratament, accesele convulsive pot deveni mai frecvente.

Posologie. Doza iniţială de difenilhidantoină sodică pentru adulţi este de 0,1 g pe cale bucală, administrată de 2 sau 3 ori, zilnic. Aceasta poate fi treptat crescută dacă este nevoie, pînă se atinge doza optimă. Nivelul optim al dozei trebuie determinat prin metoda tatonării pentru fiecare pacient în parte şi variază între 0,2 şi 0,6 g/zi. Majoritatea adulţilor tolerează

Scanned with OKEN Scanner

0,3—0,4 g/zi, fără efecte toxice. Rareori un bolnav tolerează o doză mai mare de 0,6 g. Nivelul eficient al dozei optime este atît de critic încît o reducere cu 0,1 g/zi poate duce la o reapariție a acceselor convulsive.

Copiii peste 6 ani pot începe cu o doză de 0,1 g, de 2—3 ori pe zi, timp de o săptămînă, iar această cantitate poate fi crescută apoi pînă la 0,4 g/zi, dacă este necesar. Copiii mici (sub 4 ani) pot primi 0,03 g de 2 ori pe zi, medicamentul fiind amestecat cu alimentele, spre a se masca gustul său amar și pentru a se reduce iritația gastrică. Dacă este necesar, numărul acestor doze poate fi crescut cu prudență pînă la 3—4 pe zi.

Medicamentul trebuie luat cu cel puțin jumătate pahar de apă la masă sau imediat după masă, în scopul de a reduce neplăcerile gastrice provocate adesea de alcalinitatea substanței. La unii bolnavi pot fi intense grețurile și vărsăturile. Suprimarea lor se poate obține uneori prin administrarea a 1 ml de acid clorhidric diluat, cu fiecare doză de difenilhidantoină sodică. De asemenea, preparatul de difenilhidantoină în ulei poate fi utilizat la acei care manifestă tulburări gastrice. Unii clinicieni preferă să administreze întreaga doză zilnic, după micul dejun.

Dacă se urmărește înlocuirea luminalului cu difenilhidantoina este imperios necesar ca primul să fie întrerupt treptat, pe o perioadă de 7—10 zile, în care se ajunge la o concentrație activă de difenilhidantoină în organism. Altfel se poate produce o creștere a numărului și intensității acceselor convulsive și poate rezulta un sindrom epileptic subintrant. În cîteva cazuri, difenilhidantoina poate fi administrată în doze mai mari în perioadele în care sînt mai probabile accesele convulsive cu frecvență maximă. Spre exemplu, accesele nocturne pot fi împiedicate mai sigur prin administrarea unei porții mai mari sau a întregii doze totale înainte de culcare. Femeile, ale căror accese convulsive apar în special în timpul perioadei menstruale, pot primi doze suplimentare în această fază.

Toxicitate. Reacțiile toxice, datorite difenilhidantoinei, apar la aproximativ 15% dintre bolnavi, deși frecvența comunicată în literatură este mai mare la unele serii de cazuri. Ele sînt de obicei mai slabe, nu împiedică tratamentul și pot fi suprimate adesea printr-o coordonare potrivită a dozei. Totuși, uneori reacțiile pot fi intense și necesită întreruperea tratamentului. Efectele nocive se referă mai ales la sistemul nervos central, la tractul gastro-intestinal, ficat, piele, gingii și măduva oaselor. În ciuda acestor reacții, difenilhidantoina este un medicament mult mai sigur decît multe dintre substanțele antiepileptice mai noi (Merritt și Putnam, 1939; Finkelman și Arieff, 1942; și referatul general al lui Abbott și Schwab, 1950).

Sistemul nervos central. Reacțiile care țin de sistemul nervos central, datorite dozelor terapeutice, cuprind amețeli, ataxie, nervozitate, tremurături, nistagmus, oscilații ale capului, diplopie, vedere tulbure, ptoză, dureri oculare și tulburări de vorbire. La unii bolnavi, medicamentul poate provoca o stare de oboseală, apatie sau confuzie, somnotență sau cefalee; la alții, insomnie, iritabilitate și irascibilitate. Rareori pot apărea deliruri, halucinații și alte manifestări de psihoză. În plus se pot produce dificultăți în respirație și deglutiție. Aceste fenomene tind să apară între a treia și a zecea zi de tratament și se suprimă de obicei repede printr-o reducere a dozei. Dacă accesele convulsive nu sînt suprimate prin doze mai mici de difenilhidantoină, doza poate fi crescută cu prudență după cîteva zile, fără a se iniția prin aceasta în mod necesar o recrudescență a fenomenelor toxice, iar dacă nu se obține rezultatul dorit, se adaugă luminal. Reacțiile nefavorabile se observă mai frecvent dacă se utilizează o doză peste 0,5 g/zi. Dozele foarte mari de difenilhidantoină, totalizînd în unele cazuri mai multe grame, au fost ingerate uneori în mod accidental sau cu intenție de sinucidere. Nu s-a produs o depresiune centrală, ci mai curînd un efect ilariant, ameteli, cefalee, ataxie cerebeloasă, nistagmus, tremurături, grețuri și vărsături, care au format trăsăturile caracteristice ale intoxicației; într-un caz s-a produs moartea (Aring și Rosenbaum, 1941; Tichener și Enselberg, 1951).

Tractul gastro-intestinal. Gastralgia produsă de alcalinitatea difenilhidantoinei sodice poate fi evitată de obicei prin administrarea medicamentului după mese sau asociat cu acid clorhidric diluat, ori prin utilizarea unui preparat de substanță în ulei, așa cum s-a arătat mai sus. Au fost comunicate și crize gastrice, sugerînd o iritație cronică. Tabloul clinic poate semăna cu acela al „abdomenului acut" și se caracterizează printr-o durere epigastrică intensă și stare de rău, greață violentă și vărsături cu anorexie completă. Totuși, lipsesc febra, leucocitoza și contractura abdominală. Rareori se pot produce hematemeze grave. Criza poate dura 48 de ore. Pe cît se pare, tulburările gastrice apar numai la aceia care au luat difenilhidantoină sodică pe o perioadă lungă de timp și care au prezentat o hiperplazie a gingiilor.

Pielea. Dermatita este relativ frecventă după difenilhidantoină; ea se produce la aproximativ 5—10% din cazuri, însă afecțiunea este rareori gravă. Erupția cutanată este de obicei eritematoasă, scarlatiniformă sau morbiliformă. Ea apare în general aproximativ în a zecea zi de tratament și se însoțește deseori de febră, leucocitoză și uneori de iritație bronșică. Copiii și adulții tineri sînt mai predispuși să manifeste acest sindrom, care amintește febra medicamentoasă și congestia medicamentoasă observate după sulfamide; în multe privințe, reacția seamănă cu aceea provocată de nirvanol. Totuși, erupția congestivă dispare aproape totdeauna, indiferent de continuarea difenilhidantoinei. Oricum, este judicios să se întrerupă administrarea medicamentului imediat ce apare un raș congestiv și să se reînceapă tratamentul numai după ce reacția cutanată a dispărut; de obicei aceasta nu revine. Formele serioase de dermatită, cum ar fi dermatita exfoliativă și eritemul hemoragic multiform, pot apărea, necesitînd o întrerupere promptă a medicamentului; totuși, acestea sînt rare. Periarterita nodoasă și hepatita pot însoți dermatita exfoliativă. În rare cazuri s-a produs moartea.

Ficatul. Difenilhidantoina poate provoca foarte rareori o hepatită și icter. Lezarea ficatului este de obicei asociată cu dermatită exfoliativă, adenopatie și febră. Frecvența lezării hepatice datorită medicamentului este în mod sigur mai mică decît aceea datorită altor substanțe antiepileptice puternice, cu excepția bromurilor și luminalului. Acest sindrom reprezintă probabil o reacție de hipersensibilitate.

Hiperplazia gingiilor. O reacție interesantă și ciudată care însoțește tratamentul cu difenilhidantoină este producerea

Scanned with OKEN Scanner

unei hiperplazii a gingiilor. Aceasta apare în special la copiii şi adulţii tineri. Frecvenţa acestor reacţii diferă de la 6 pînă la 62% în diferite serii de cazuri comunicate. Gradul de hiperplazie variază de asemenea în mod considerabil, fiind pronunţat la aproximativ un sfert din cazurile care au manifestat această reacţie. Modificările ţesuturilor pot apărea în primele cîteva luni de tratament la unii bolnavi, în timp ce la alţii pot să nu se producă, în ciuda unei administrări prelungite. Ele n-au nici o legătură cu doza de difenilhidantoină. Sensibilitatea dureroasă a gurii şi gingiile dureroase pot preceda hiperplazia acestora, însă acest proces este de obicei nedureros. Uneori hemoragii la presiune sau o consistenţă buretoasă la apăsare, cît şi gingivita, pot însoţi hipertrofia ţesuturilor, însă aceste caractere sînt moderate sau lipsesc, dacă igiena bucală este mulţumitoare. Această afecţiune nu provoacă de obicei bolnavului nici un inconvenient, cu excepţia punctului de vedere cosmetic şi nu necesită să se întrerupă difenilhidantoina. Porţiunile edentate ale gingiilor nu manifestă hiperplazie. Părerea emisă pe baza anumitor experienţe la animale, după care hiperplazia gingivală produsă de difenilhidantoină ar putea fi pusă în legătură cu un metabolism anormal al acidului ascorbic n-a fost concretizată prin cercetări ample la om, şi nici prin cercetări ulterioare la animale. Din punct de vedere microscopic, leziunea este cu totul diferită de aceea care apare în scorbut. Biopsia ţesutului gingival hipertrofiat pune în evidenţă o proliferare intensă, atît a epiteliului, cît şi a ţesutului conjunctiv. Ea seamănă cu gingia normală mult hipertrofiată. Rareori pot apărea mase calcificate la nivelul corionului. Cauza tulburării este necunoscută. O igienă bucală conştiincioasă, cuprinzînd un masaj interdentar viguros de 2 ori pe zi, trebuie instituit de îndată ce se prescrie difenilhidantoina. Numai rareori este necesară o îndepărtare chirurgicală a ţesutului hipertrofic.

Reacţii diverse. În rare cazuri s-a produs un hirsutism, în special la feţe, în perioada adolescenţei; nu se ştie dacă această reacţie este legată de o acţiune a medicamentului asupra corticalei suprarenale. S-a observat de asemenea tumefierea feţei. Se poate observa o uşoară leucocitoză şi uneori o eozinofilie moderată la unii dintre bolnavi sub tratament cu difenilhidantoină. Rareori, leucocitoza este pronunţată. S-a comunicat de asemenea o creştere de libido. Se poate produce o ambliopie toxică, însă aceasta este foarte rară şi dispare la întreruperea medicamentului. Alte efecte toxice comunicate cuprind albuminuria, hematoporfirinuria şi nevrita periferică. S-au descris anomalii electrocardiografice uneori însoţite de jenă precordială sau de aritmii cardiace; ele dispar la întreruperea difenilhidantoinei. Alţi autori n-au găsit nici un efect nociv asupra funcţiei cardiace.

Doze izolate relativ mari de difenilhidantoină se pot administra pe cale bucală *animalelor* de laborator fără efecte nocive. Pe măsură ce doza creşte mai departe apar semne centrale, atît de excitaţie, cît şi de inhibiţie. Răspunsurile care depind de scoarţa cerebrală, cum ar fi reacţiile de sprijinire, sînt inhibate. Cu doze încă mai mari, starea neurologică se apropie de aceea a animalului decerebrat. Fenomene concomitente de excitaţie pot fi interpretate drept fenomene de desinhibare. Dozele toxice provoacă nistagmus, midriază, dispnee, hiperpirexie, mers spasmodic, salivaţie, vărsături, defecaţie, micţiune, scăderea presiunii arteriale, convulsii în opistotonus şi moartea prin insuficienţă respiratorie.

Întrebuinţări terapeutice. *Tratamentul epilepsiei.* Numeroase comunicări clinice confirmă valoarea considerabilă a difenilhidantoinei în tratamentul simptomatic al epilepsiei. Bolnavii cu accese de *grand mal* beneficiază foarte mult de medicamente, iar accesele psihomotorii sînt uneori suprimate. Triada din *petit mal* (piknoepilepsia, accesele convulsive mioclonice şi akinetice) nu cedează de obicei la difenilhidantoină, iar accesele convulsive se pot chiar agrava în urma medicamentului.

În monografiile şi referatele generale enumerate la sfîrşitul acestui capitol se pot găsi multe amănunte de utilizare clinică a difenilhidantoinei în diferite tipuri de epilepsie.

În *grand mal*, difenilhidantoina realizează de obicei o suprimare completă a acceselor convulsive la aproximativ 60—65% dintre bolnavi, iar la 20% dintre ei, numărul şi gravitatea convulsiilor sînt mult mai reduse. Aceste cifre strînse din experienţa acumulată de mulţi cercetători pe o perioadă de aproape 2 decade confirmă în esenţă observaţiile iniţiale ale lui Merritt şi Putnam (1938 şi ulterior). Difenilhidantoina este întrucîtva mai activă decît luminalul în *grand mal* şi este net superioară tratamentului cu bromuri. Însă fiecare bolnav în parte diferă în ceea ce priveşte răspunsul propriu. Mulţi care nu răspund în mod corespunzător la luminal obţin o ameliorare superioară cu difenilhidantoină şi invers. S-a mai menţionat pericolul unei întreruperi precipitate a luminalului, atunci cînd trebuie înlocuit cu difenilhidantoină.

Concomitent cu scăderea acceselor convulsive se produce o ameliorare a activităţii intelectuale. Se observă de asemenea efecte salutare ale medicamentului asupra personalităţii, memoriei, stării psihice generale, participării la viaţa socială, echilibrului emotiv, posibilităţii de disciplinare etc., uneori independent de suprimarea acceselor convulsive. Tratamentul prelungit cu difenilhidantoină nu provoacă tulburări mintale. Tratamentul asociat este adesea valoros şi poate da rezultate mai bune decît se obţine cu o singură substanţă. Difenilhidantoina a fost administrată asociată cu mezantoina, luminalul, mefobarbitalul, fenurona şi trimetadiona şi s-a prescris asociată cu un regim cetogen modificat. Uneori un astfel de tratament combinat permite o reducere a dozelor fiecărui medicament şi reduce probabilitatea reacţiilor toxice. Utilizarea concomitentă a difenilhidantoinei şi a luminalului pare să fie deosebit de avantajoasă (Cohen şi alţii, 1940; Merritt şi Brenner, 1942; Lennox, 1945; Yahr şi alţii, 1952 şi alţii). Aşa cum s-a arătat mai sus, o adaptare îngrijită a dozei este esenţială pentru utilizarea cu succes a difenilhidantoinei şi trebuie făcută o individualizare a fiecărui caz. Rareori se poate produce un uşor grad de obişnuinţă şi aceasta poate necesita o creştere a dozei; mai des, eficacitatea medicamentului pare să crească cu timpul şi aceasta permite o reducere a dozei. Medicaţia nu necesită o continuare pe timp de ani sau pe toată viaţa.

În *epilepsia psihomotorie*, difenilhidantoina este adesea activă, însă este mai puţin specifică decît fenurona (pag. 184) pentru acest tip de disritmie cerebrală. Bromurile şi luminalul sînt cu totul fără acţiune în epilepsia psihomotorie şi pot agrava afecţiunea. Unii bolnavi obţin o suprimare completă şi spectaculară a acceselor psihice echivalente, prin tratamentul cu difenilhidantoină, iar alţii prezintă o reducere a numărului şi gravităţii acceselor convulsive; totuşi, frecvenţa ameliorării este mai mică decît aceea observată după mezantoină. Dacă nu se obţine o eliberare completă este indicată adăugarea mezantoinei sau a trimetadionei la tratamentul cu difenilhidantoină, sau se poate utiliza fenurona.

Scanned with OKEN Scanner

În triada *din petit mal*, difenilhidantoina este puțin utilă și poate chiar crește numărul și gravitatea acceselor convulsive. Într-adevăr, dacă se produce o ameliorare spectaculară este justificată punerea în discuție a diagnosticului, afară de cazul cînd sînt dovezi indiscutabile electroencefalografice că există un *petit mal*. Comunicările publicate privind ameliorări pronunțate cu difenilhidantoină în *petit mal* rezultă din faptul că numeroși clinicieni confundă accesele convulsive psihomotorii scurte cu piknoepilepsia. Cercetarea electroencefalografică oferă mijloacele unui diagnostic diferențial precis.

Într-o variantă a sindromului epileptic care apare de obicei la copii, caracterizat prin *durere abdominală paroxistică*, drept sindrom dominant („epilepsia abdominală") și care se datorește unei afecțiuni cerebrale organice sau unei disfuncții cerebrale, difenilhidantoina oferă adesea o ameliorare spectaculară; ea este de asemenea utilă în diagnosticul acestui tip de epilepsie simptomatică în focar, atunci cînd nu este posibilă o cercetare electroencefalografică (Moore, 1945). *Epilepsia talamică și hipotalamică*, caracterizată printr-un tablou electroencefalografic specific și prin episoade de dureri, furie și simptome vegetative, răspunde de obicei bine la difenilhidantoină asociată cu mezantoină sau luminal (Gibbs și Gibbs, 1951).

Alte întrebuințări. Difenilhidantoina a fost utilizată pentru tratamentul bolnavilor psihici neepileptici care prezentau tulburări. S-a comunicat faptul că excitabilitatea și iritabilitatea se reduc la un număr impresionant de cazuri, indiferent de tipul psihozei; răspunsurile cele mai bune se obțin însă în stările de excitație catatonică. Schemele de dozare sînt aceleași ca pentru epilepsie. Mecanismul efectului salutar este necunoscut; faptul că răspunsurile observate pot fi datorite în realitate medicamentului este sugerat de recăderile care se produc la întreruperea tratamentului. Sînt necesare cercetări suplimentare în acest domeniu. S-a afirmat, pe de o parte, și s-a negat, pe de altă parte, faptul, că difenilhidantoina ameliorează comportarea copiilor care pun probleme, în sensul că, deși nu sînt epileptici, au electroencefalograme anormale.

Unele comunicări sugerează faptul că difenilhidantoina poate exercita o influență favorabilă asupra mișcărilor involuntare din *coree*, că poate fi utilă în *boala Parkinson* și că poate suprima convulsiile care apar în *demența paralitică*.

Aceste observații necesită o coroborare. Difenilhidantoina este utilă pentru reducerea intensității acceselor convulsive la bolnavii psihotici supuși tratamentului cu *electroșoc* și prin aceasta ajută la împiedicarea fracturilor sau celorlalte leziuni traumatice.

MEZANTOINA

Mezantoina (3-metil-5,5-feniletilhidantoină) este strîns înrudită din punct de vedere chimic și farmacologic cu difenilhidantoina și nirvanolul (tabelul 9). Ea se deosebește de difenilhidantoină prin aceea că are o înlocuire de metil la nivelul azotului din poziția 3 a nucleului de hidantoină și un etil în locul unui radical fenil la nivelul carbonului din poziția 5; ea se deosebește de nirvanol prin aceea că are un metil la nivelul azotului din poziția 3. Ea poate fi considerată drept omologul hidantoinic al barbituricului cu numele de mefobarbital. Mezantoina se difuzează sub formă de tablete, administrabile pe cale bucală, care conțin 0,1 g substanță. Doza medie zilnică pentru adult este de 0,4—0,6 g; pentru copii este de 0,1—0,4 g. Dozele mai mari pot fi necesare pentru rezolvarea corectă a unor accese convulsive. Medicamentul nu este oficial și nu se găsește în Colecția M.N.N.

Ca și luminalul, medicamentul acesta neutralizează convulsiile prin pentilentetrazol și crește pragurile convulsive normale și cele produse experimental prin electroșoc la animale, acțiuni care sînt, fie absente, fie minime la difenilhidantoină; la animale, cît și la om, mezantoina se aseamănă cu difenilhidantoina și cu fenobarbitalul în privința capacității sale de a suprima faza tonică a acceselor convulsive majore (tonico-clonice) de electroșoc (Toman și alții, 1947; Goodman și alții, 1948; Brown și alții, 1953). Se presupune că mecanismul său de acțiune anticonvulsivantă este în esență asemănător cu acela al difenilhidantoinei, deși sînt evidente anumite deosebiri. Ambele substanțe împiedică sau suprimă hiperiritabilitatea produsă la nivelul nervului periferic, printr-o stimulare electrică excesivă sau printr-o carență de Ca, însă mezantoina este mai puțin activă. Mezantoina are un efect mai sedativ decît difenilhidantoina; în concordanță cu această proprietate, bolnavii care primesc medicamentul manifestă relativ uniform modificări electroencefalografice, cuprinzînd o accentuare a activității rapide și o scădere a ritmului α și a activității lente (Little, 1949).

Metabolismul intermediar al mezantoinei în organism n-a fost complet clarificat. Ficatul pare să fie organul principal pentru degradarea acesteia; produsul demetilat (nirvanolul) a fost izolat din urina cîinilor și oamenilor care au primit substanța înrudită (Swinyard și alții, 1952; Butler, 1953).

Întrebuințări clinice și toxicitate. Mezantoina a fost introdusă în Statele Unite pentru tratamentul epilepsiei în 1945, însă valoarea cîtorva dintre primele articole a fost compromisă de faptul că medicamentul a fost utilizat în combinație cu luminalul, îngreunînd astfel o interpretare exactă a rezultatelor clinice. Valoarea principală a mezantoinei este în epilepsia de tip *grand mal* și în accesele în *focar*; uneori ea realizează o suprimare mai bună a acceselor convulsive în cazurile refractare, decît aceea care se poate obține cu luminal sau cu difenilhidantoină. Mezantoina este adesea bine tolerată la bolnavii care nu pot lua difenilhidantoină. Cele 2 hidantoine au fost prescrise în combinație, cu rezultate avantajoase la unele persoane; dacă mezantoina este combinată cu fenobarbitalul, poate rezulta o sedație excesivă.

Aspectele de comportare și cele privind personalitatea bolnavului de epilepsie beneficiază adesea de tratamentul cu mezantoină, chiar atunci cînd stăpînirea acceselor convulsive nu este optimă. Mezantoina nu pare să fie favorabilă în mod constant la bolnavii cu *petit mal*, deși s-au comunicat în această privință unele succese parțiale; în unele cazuri, accesele convulsive de *petit mal* sînt agravate de medicament. Valoarea sa în accesele convulsive psihomotorii este limitată, deși la unii bolnavi ea poate determina o remisiune spectaculară. Ca și alte substanțe anticonvulsivante, mezantoina a fost utilizată adesea pentru a reduce intensitatea acceselor convulsive de electroșoc, provocate în mod terapeutic la bolnavii psihici și împiedică prin aceasta fracturile sau celelalte traumatisme.

Mezantoina este mai puțin sedativă decît luminalul însă este mai activă în acest sens decît difenilhidantoina. Ea produce mai puține neplăceri gastrice, mai puțină tulburare a coordonării motorii și o hiperplazie gingivală mai slabă decît difenilhidantoina; aceste avantaje sînt însă depășite de frecvența mai mare a erupțiilor congestive cutanate intense, a tulburărilor hematopoetice (sub formă de anemie aplastică, agranulocitoză, anemie hemolitică) și a leziunilor hepatice (vezi referatul general al lui Abbott și Schwab, 1950). S-a produs moartea datorită acestui medicament. Este absolut esențial să se efectueze examinări lunare clinice și de laborator (în special hematologice) la bolnavii care primesc medicamentul, în scopul de a se evita, sau de a se descoperi efectele toxice înainte de producerea unor leziuni grave și virtual mortale. Tratamentul cu mezantoină trebuie oprit dacă

Scanned with OKEN Scanner

apare o anemie progresivă sau dacă scade numărul de granulocite, respectiv de trombocite. Bolnavul trebuie prevenit să comunice imediat medicului său curant dacă apar o stare de slăbiciune, greață, paloare a pielii, erupții congestive, prurit, lacrimație, durere în faringe sau hemoragii.

Hiperplazia gingivală se produce la circa 3% din cazurile sub tratament cu mezantoină. Erupțiile congestive ale pielii, de obicei slabe, apar la aproximativ 10% din cazuri. Poate să apară uneori o pigmentație sub formă de pete cu nuanță brună a feței și gîtului; rareori s-a produs o hipertricoză.

În aproximativ 1/6 din cazuri se produce o sedare excesivă; ea poate fi evitată pînă la un punct, dacă se utilizează doze mici pentru începerea tratamentului. Dacă somnolența este neplăcută, se pot combina în mod avantajos cu mezantoina, amfetamina sau dextroizomerii săi. Majoritatea efectelor toxice apar în prima lună sau în a doua lună de tratament cu mezantoină, însă nu există nici o siguranță că nu se pot produce și ulterior reacții serioase. O dată ce un bolnav a prezentat un tip serios de hipersensibilizare la medicament, acesta trebuie întrerupt temporar sau permanent; întreruperea definitivă este obligatorie dacă s-a produs o discrazie sanguină, cum ar fi pancitopenia. Sensibilitatea încrucișată față de alte hidantoine se poate manifesta și ea, iar în acest caz, tratamentul trebuie să fie înlocuit cu o altă clasă de substanțe chimice. S-a comunicat faptul că utilizarea combinată a mezantoinei și trimetadionei sau parametadionei este în special aptă să provoace reacții toxice grave; o astfel de combinație trebuie evitată în măsura posibilului.

Kozol (1950), Loscalzo (1952) și Abbott și Schwab (1954) au analizat răspunsurile clinice și efectele toxice observate pe serii destul de mari de bolnavi cu epilepsie, tratați cu mezantoină pe durate suficient de lungi.

NIRVANOLUL

Nirvanolul (5,5-feniletilhidantoina) se utilizează rareori în terapeutica modernă. El a fost introdus inițial ca un hipnotic și sedativ de către Wernecke, în 1916, însă în momentul de față prezintă interese numai datorită înrudirii sale chimice strînse cu difenilhidantoina și mezantoina. Asemănarea chimică a nirvanolului cu hidantoinele anticonvulsivante sugerează posibilitatea unei acțiuni antiepileptice. Atunci cînd este testat pentru capacitatea de a apăra animalele împotriva convulsiilor prin pentilentetrazol, nirvanolul este mai puternic decît difenilhidantoina, însă considerabil mai puțin activ decît trimetadiona și decît barbituricele; el crește pragurile convulsive normale și cele produse experimental prin electroșoc și modifică tipul convulsiilor majore, însă indicele său terapeutic în ceea ce privește această din urmă proprietate nu pare să fie la fel de mare cu acela al mezantoinei. Metabolismul intermediar al nirvanolului în organism este considerat ca identic cu al difenilhidantoinei; mezantoina este demetilată în organism, formînd nirvanol.

Întrebuințare clinică și toxicitate. În cursul utilizării sale, ca sedativ, Roeder (1919) a descoperit faptul că nirvanolul oprea mișcările coreiforme. Medicamentul a ajuns să fie utilizat mai ales în tratamentul *coreei reumatice* la copii. Se știe în prezent că acțiunea nirvanolului în coree nu este specifică și depinde de efectele toxice ale medicamentului. Deși nirvanolul se utilizează încă, el n-a avut în nici un moment o favoare deosebită în Statele Unite. Acest medicament a fost încercat și în epilepsie, însă a fost părăsit din cauza toxicității sale.

Nirvanolul provoacă ceea ce se numește „reacția la nirvanol" sau „boala nirvanolului". Această reacție este produsă de un tratament cu nirvanol în doze zilnice (la adulți) de 0,3 g, pe cale bucală, în cantități fracționate. Medicamentul se oprește de îndată ce apare reacția toxică, însă în nici un caz nu trebuie continuat mai mult de 12 zile. În primul rînd apar o erupție congestivă, morbiliformă și febră; reacția este asemănătoare cu aceea produsă de sulfamidă, tiouracil, difenilhidantoină și anumite alte substanțe. Erupția se întinde de la trunchi către membre și dispare în 4—5 zile. Temperatura poate atinge 40° sau mai mult. În majoritatea cazurilor se observă alte cîteva simptome, cu excepția faptului că unii copii manifestă adenită cervicală, conjunctivită și faringită. Modificările la nivelul sîngelui sînt interesante. Eozinofilia reprezintă caracterul cel mai izbitor și mai constant; se produce și o leucopenie cu limfocitoză relativă și cu monocitoză. Uneori s-a observat agranulocitoză.

În tratamentul coreei, nirvanolul se administrează cu scopul de a produce reacțiile piretice, hematologice și cutanate tipice; altfel nu se obțin rezultate favorabile. Se afirmă că cu cît este mai pronunțată reacția, cu atît este mai mare ameliorarea. Este interesant faptul că dacă se administrează un tratament ulterior cu acest medicament, febra și erupția congestivă nu se mai produc și apare numai eozinofilia. Un al treilea tratament cu nirvanol poate să nu mai provoace nici eozinofilie.

Importanța actuală a medicamentului. Nirvanolul nu este un medicament oficial. În ciuda cîtorva articole favorabile asupra utilizării sale (Kirk, 1948), nirvanolul nu trebuie folosit nici ca sedativ, nici pentru coree. Ameliorarea observată în cîteva cazuri de coree depinde pe cît se pare de febră; există metode mai sigure pentru piretoterapia copiilor cu coree. Coreea reumatică se caracterizează prin oscilații pronunțate ale gravității bolii și prin remisiuni spontane. De aceea ar fi nejustificat să se tragă concluzia că nirvanolul reprezintă un agent terapeutic specific sau că ar ameliora toate cazurile care se îndreaptă în cursul tratamentului cu această substanță. Remisiuni asemănătoare au fost observate după reacțiile toxice (cu febră și erupție congestivă), secundare administrării luminalului, pentru sedare.

În sfîrșit, nirvanolul este periculos prin aceea că poate provoca o dermatită gravă de tip exfoliativ, însoțită de tumefieri cianotice ale pleoapelor și feței, cu inflamarea amigdalelor, faringelui, gingiilor și conjunctivelor. Uneori se poate produce și o atingere a ficatului sau a rinichiului, iar alteori o bronhopneumonie.

ALTE 5-FENILHIDANTOINE

S-au sintetizat un mare număr de hidantoine prin înlocuiri la carbonul 5 și au fost testate pentru acțiunea lor anticonvulsivantă la animalele de laborator, în scopul de a se descoperi congeneri mai activi și mai puțin toxici decît difenilhidantoina. Majoritatea conțin un grup 5-fenil. Mulți dintre ei au o verificare clinică limitată, cuprinzînd: 5-metil-5-fenilhidantoina; 5,5-difenilhidantoina și 3-metil, 5-fenilhidantoina *(nuvarona)*. Deși aceste 3 substanțe sînt active în *grand mal* și în epilepsia psihomotorie, nici una din seria examinată pînă în prezent nu este net superioară difenilhidantoinei. Unele dintre ele sînt net mai toxice, în special nuvarona; într-adevăr, nuvarona a provocat într-un caz o anemie aplastică mortală. Nici una din ele nu se găsește pentru utilizarea clinică curentă.

TRIMETADIONA (TRIDIONA)

Istoric. Trimetadiona a fost sintetizată de Spielman, în 1944, și a fost cercetată la început ca analgezic (Richards și alții, 1946). Totuși, proprietățile sale anticonvulsivante au

Scanned with OKEN Scanner

fost recunoscute în curînd și au fost cercetate îndeosebi de Everett și Richards (1944) și Goodman și colaboratorii (1946). Perlstein a fost primul care a descoperit faptul clinic important că trimetadiona are o specificitate marcată în tratamentul epilepsiilor de tip *petit mal* (Richards și Perlstein, 1946; Perlstein și Andelman, 1946), fapt confirmat pe larg de Lennox (1945 și anii următori). Ulterior el a fost cercetat pentru valoarea sa posibilă în alte tipuri de afecțiuni convulsive și în tulburări neurologice.

Descoperirea trimetadionei ca un agent specific în tratamentul simptomatic al triadei din *petit mal* (piknoepilepsia și accesele convulsive mioclonice și akinetice) a avut o importanță fundamentală pentru mai multe motive. Valoarea cercetării sistematice de laborator a unor substanțe anticonvulsivante noi a fost demonstrată din nou în mod concret. S-a arătat că un nou nucleu chimic (oxazolidina-2,4-diona) constituie originea unor substanțe virtual antiepileptice. Trimetadiona este unică în ceea ce privește specificitatea sa pentru disritmia cerebrală de tip „vîrf-undă" caracteristică pentru *petit mal*, și care constituie o tulburare ce nu se poate rezolva cu medicamente din alte clase chimice. Electroencefalogramele bolnavilor cu *petit mal* sînt deseori readuse la normal cu ajutorul trimetadionei, în timp ce difenilhidantoina și luminalul nu ameliorează în mod constant trasecle bolnavilor cu *grand mal*, chiar dacă se obține o ameliorare clinică. Astfel, trimetadiona se dovedește a fi o unealtă valoroasă de cercetare pentru clarificarea defectelor metabolice și neurofiziologice fundamentale din *petit mal*. În sfîrșit, există un mare număr de substanțe congenere cu trimetadiona pentru cercetare, în scopul găsirii unor substanțe mai puțin toxice și chiar mai specifice, necesare în epilepsie și în tulburările înrudite.

Chimie și preparate. Trimetadiona este 3,5,5-trimetiloxazolidin-2,4-dion; formula sa structurală este prezentată în tabelul 9. Numele de „trimetadională" provine prin prescurtare din denumirea chimică completă. Medicamentul este o pulbere cristalină, albă, cu punct mic de fuziune, cu miros slab de camfor și care se dizolvă în apă în proporție de 5%, spre a forma o soluție neutră. *Trimetadiona*, F.S.U., respectiv *tridiona* din Colecția medicamentelor noi și neoficiale (M.N.N.), se găsește în capsule de 0,3 g, pentru administrare pe cale bucală. Medicamentul se mai prezintă și sub formă de soluție (37,5 mg/ml) și sub formă de tablete de 0,15 g, cu gust agreabil, pentru utilizare la copii.

Oxazolidin-2,4-diona și derivații săi au fost cercetați cu mulți ani înainte de descoperirea trimetadionei, privitor la capacitatea lor de a inhiba sistemul nervos central. În special, *propazonul* (5,5-di-*n*-propil-oxazolidin-2,4-diona) a fost cercetat la animale și om, ca substanță hipnotică și antiepileptică. Cercetările raportului dintre structură și acțiune asupra trimetadionei și numeroșilor săi congeneri pun în evidență faptul că înlocuirile de radicali scurți alkilici la carbonul 5 duc la o scădere a activității hipnotice și la o creștere a puterii analgezice, cît și a celei anticonvulsivante. Alkilarea azotului intensifică acțiunea analgezică (și îndeosebi anticonvulsivantă). Înlocuirea grupărilor metil cu grupările fenil la nivelul carbonului 5 în nucleul de oxazolidin-2,4-dion dă un medicament *(epidon)*, cu eficacitate anti-*grand mal*; înlocuirea uneia dintre cele 2 grupări metil cu o grupare etil la carbonul 5 dă *parametadiona* (vezi mai jos). Observarea formulelor structurale ale nucleilor hidantoinici, barbiturici și a nucleului de oxazolidin-2,4-dionă scoate la iveală caractere importante de asemănare. Toman și Goodman (1948) și Toman și Taylor (1952) au prezentat factorii de structură care au o importanță pentru acțiunea anticonvulsivantă a acestor substanțe antiepileptice și a altora din alte clase.

Acțiuni farmacologice. Acțiunile primare ale trimetadionei sînt acelea asupra *sistemului nervos central*; celelalte efecte ale sale, cu excepția reacțiilor toxice, sînt minime și chiar doze mari intravenoase provoacă numai o depresiune vasculară trecătoare și efecte nule sau slabe asupra respirației. Cantități mari administrate la animale provoacă pierderea cunoștinței și o depresiune respiratorie; moartea datorită dozelor letale se produce prin insuficiență respiratorie. Medicamentul nu este numai anticonvulsivant, dar și un analgezic pentru animale și om și se apropie de codeină în privința capacității sale de a crește pragul la durere. Totuși, acțiunea analgezică este variabilă și în anumite cazuri nu se simte o suprimare a durerii. Unele manifestări motorii anormale, îndeosebi anumite forme de atetoză, pot beneficia mult de tratamentul cu trimetadională; mecanismul acestei acțiuni așteaptă o clarificare. Medicamentul este de asemenea eficient în anumite cazuri de tulburări ale comportamentului la copii, probabil datorită unei acțiuni sedative. Efectul central cel mai izbitor al trimetadionei este capacitatea sa de a împiedica sau modifica convulsiile experimentale la animale și de a împiedica disritmiile cerebrale de tip „vîrf-undă" cu frecvența de 3/sec., caracteristice pentru epilepsia sub formă de *petit mal*.

Trimetadiona este substanța antagonistă cea mai specifică care se cunoaște în accesele convulsive provocate de pentilentetrazol. La diferite specii de animale de experiență, trimetadiona în doze inferioare celor care provoacă o depresiune neurologică evidentă, poate suprima toate semnele de excitație centrală datorite dozelor convulsive de pentilentetrazol. Substanțele barbiturice sînt mult mai puțin specifice în acest antagonism, iar difenilhidantoina este ineficientă pentru creșterea pragului la pentilentetrazol. Atunci cînd animalele sînt intens inhibate cu substanțe barbiturice sau trimetadională, cantități potrivite de pentilentetrazol le readuc la normal pe acelea tratate cu trimetadională, atît din punct de vedere neurologic, cît și electroencefalografic, însă chiar dozele convulsive nu readuc complet la normal animalele tratate cu barbiturice (vezi Goodman și alții, 1946, 1953; Toman și Goodman, 1948). Numeroși autori consideră că antagonismul dintre trimetadională și pentilentetrazol poate furniza o indicație explicativă de bază pentru mecanismul eficacității trimetadionei în epilepsia de tip *petit mal*. Trimetadiona oferă de asemenea o protecție de un anumit grad împotriva acceselor convulsive produse de alte substanțe chimice convulsivante (cum sînt picrotoxina, stricnina, procaina, cocaina, niketamida și diizopropilfluorofosfatul).

Trimetadiona este de asemenea activă împotriva acceselor convulsive de electroșoc la animale, însă este mult mai puțin puternic în această privință decît substanțele barbitu-

Scanned with OKEN Scanner

rice antiepileptice şi decît hidantoinele. Ea creşte pragul pentru accesele convulsive minore clonice şi pentru cele „psihomotorii", suprimînd componenta tonică a convulsiilor majore tonico-clonice (Toman şi alţii, 1946; Swinyard şi alţii, 1952; Brown şi alţii 1953 şi alţii). Prelungeşte, de asemenea, timpul de revenire după accesele convulsive maxime. Chiar în doze mai mari decît acele utilizate în clinică, nu modifică tipul accesului convulsiv la bolnavii psihici, care suferă tratament cu electroşoc. Acest caracter este în opoziţie netă cu eficacitatea fenobarbitalului, mezantoinei şi în special a difenilhidantoinei (Toman şi alţii, 1947). Medicamentul este de asemenea mai puţin eficient decît celelalte substanţe antiepileptice în prevenirea descărcării cu repetiţie la nivelul nervilor periferici supuşi unei stimulări excesive sau unei carenţe de calciu. Trimetadiona inhibează selectiv transmiterea plurineuronală (reflexe nociceptoare) la pisicile spinale în experienţă acută, fără să influenţeze transmiterea bineuronală (reflexe de întindere); de asemenea inversează efectele pentilentetrazolului asupra măduvei spinării.

În ciuda numeroaselor fapte clare existente în privinţa efectelor neurofiziologice ale medicamentului, sînt necunoscute locul şi mecanismul de acţiune cerebrală ale trimetadionei, răspunzătoare de efectul său favorabil, spectacular, în *petit mal*. Pînă cînd se va şti mai mult în privinţa naturii disritmiilor cerebrale caracterizate prin descărcări „vîrf-undă", de cîte 3/sec., mecanismul mai fin al acţiunii oxazolidin-2,4-dionelor rămîne fără explicaţie (Penfield şi Erickson, 1941; Toman şi diferiţi colaboratori, 1948 şi anii următori).

Efectele electroencefalografice. Dozele terapeutice de trimetadionă nu influenţează în mod semnificativ electroencefalograma la animalele normale sau la omul normal. După cantităţi mari, modificarea electroencefalogramei constă dintr-o înregistrare tipică de somn, cu salve de fusuri pe un fond de activitate lentă. Bolnavii sub tratament cu trimetadionă tind să prezinte o activitate rapidă, asemănătoare cu aceea provocată de substanţele barbiturice. Trimetadiona şi fenobarbitalul, spre deosebire de difenilhidantoină, cresc pragul pentru descărcările electroencefalografice corticale neconvulsive, provocate la animale (maimuţe, iepuri, pisici), prin şocuri izolate aplicate la nivelul scoarţei. Dozele subconvulsivante de pentilentetrazol (iepuri, maimuţe) provoacă o activitate electroencefalografică cu unde lente regulate, cu faze scurte, spontane, de amplitudine mare, iar uneori porţiuni cu „vîrfuri", apărînd în mod alternativ, neînsoţite de un acces convulsiv evident; în anumite privinţe, tabloul electroencefalografic seamănă cu acela al episoadelor disritmice, subclinice, observate la bolnavii cu *petit mal*.

În doze neinhibitoare, trimetadiona este de 2 ori mai eficientă decît fenobarbitalul în prevenirea acestei disritmii provocate de pentilentetrazol, iar difenilhidantoina este cu totul ineficientă. Disritmiile „vîrf-undă", produse de fluoroacetat la cîini, sînt de asemenea împiedicate în mod specific de trimetadionă. Influenţa substanţei asupra disritmiilor „vîrf-undă", de 3/sec. din *petit mal* este discutată mai jos; disritmiile cu unde lente, la indivizii normali, fără antecedente personale sau familiale de accese convulsive, nu par să fie influenţate de trimetadionă (vezi referatul lui Toman şi Davis, 1949).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Trimetadiona se absoarbe repede din tractul gastrointestinal. Medicamentul pare să fie distrus complet în organism, iar în urină se pot găsi numai urme. Deşi numeroase ţesuturi pot degrada trimetadiona, ficatul pare să fie organul care participă în primul rînd la transformarea sa în produşi metabolici lipsiţi de acţiune anticonvulsivantă (Swinyard şi alţii, 1952). Atît la cîini, cît şi la om, substanţa este demetilată complet pentru a da 5,5-dimetiloxazolidin-2,4-dion; această substanţă este excretată atît de lent în urină şi în cantităţi atît de mici, încît se acumulează în organism în timpul administrării cronice a trimetadionei (Butler, 1953). Produsul demetilat este în esenţă lipsit de putere antiepileptică. Treptele următoare ale degradării nu se cunosc, însă s-a emis ipoteza că se produce transformarea într-un derivat al acidului α-hidroxiizobutiric, care este apoi repede metabolizat. Trimetadionul nu se acumulează în mod specific în ţesutul cerebral şi nu există o deosebire semnificativă între concentraţiile sale din diferite părţi ale creierului (Taylor şi Birtscher, 1952).

Posologie şi mod de administrare. Trimetadiona se administrează de obicei pe cale bucală. Doza pentru adult în *tratamentul epilepsiei* este de 0,9—2,1 g/zi (3-7 capsule de 0,3 g), în porţiuni fracţionate. Pot fi necesare cantităţi mai mari, însă aceasta nu este o situaţie obişnuită. Doza pentru nou-născuţi şi copii este între 0,3 şi 0,9 g/zi şi nu depinde în mod necesar de vîrstă sau de greutate. La copiii foarte mici pulberea de trimetadionă poate fi amestecată în cantităţi corespunzătoare, cu lapte sau cu alte alimente. Ficcare caz trebuie individualizat, iar doza trebuie adaptată astfel ca să asigure efectul maxim asupra acceselor convulsive, cu un minim de acţiuni secundare. O creştere mică a dozei poate duce la o suprimare completă a acceselor convulsive; invers, o scădere uşoară poate împiedica reacţiile nocive fără să compromită efectele terapeutice complete. Doza izolată pentru *analgezie* este de 1 g pe cale bucală sau 0,5—1 g pe cale parenterală, această din urmă cale fiind mai eficientă.

În *sindromul de petit mal subintrant*, în *tetanie* etc. se poate administra soluţia de trimetadionă (20%, cu uretan) pe cale intravenoasă, intramusculară sau în injecţie subcutanată profundă; doza este de 1—2 g şi se repetă în raport cu necesitatea. S-au administrat pînă la 24 g în 24 de ore, fără efecte nocive. Presiunea sîngelui şi respiraţia nu sînt deprimate.

Toxicitate. După o administrare cronică de trimetadionă se observă sedare şi hemeralopie ca efecte secundare obişnuite. *Somnolenţa* este rareori plictisitoare, dispare adesea după cîteva zile de tratament şi poate fi suprimată printr-o reducere a dozei. Amfetamina, dextroamfetamina sau metamfetamina pot fi administrate împreună cu trimetadiona, dacă somnolenţa devine plictisitoare; utilizarea asociată de amfe-

Scanned with OKEN Scanner

tamină și fenobarbital în epilepsie oferă un precedent pentru această metodă. În special la adulți se produc grade variabile de *hemeralopie* (tulburarea vederii în lumina intensă), frecvența fiind de 50—75%; fenomenul este rar la copiii mici. Cauza este necunoscută, însă cercetările aprofundate la animale și la om n-au putut pune în evidență nici un fel de modificări organice în retină sau în nervul optic. Reacția nu apare de obicei pînă în a doua săptămînă de tratament și constă dintr-o „scînteiere" în lumina strălucitoare, astfel încît obiectele apar albe sau „ca și cînd ar fi acoperite cu zăpadă". Senzația este neplăcută, însă nedureroasă. Nu se produc nici un fel de modificări în retină, nervii optici sau cîmpul vizual, însă pot fi tulburate temporar percepțiile de culoare și de formă. Efectele vizuale sînt provocate de o acțiune retiniană a medicamentului, mai curînd decît de una centrală. Uneori tratamentul trebuie să fie întrerupt, după care tulburarea dispare repede. O reducere a dozei poate face ca hemeralopia să piardă din intensitate sau să dispară.

Purtarea unor ochelari negri este de obicei suficientă pentru a produce suprimarea simptomelor. Dacă apar scotoame, medicamentul trebuie întrerupt. S-ar părea că este prudent să se facă un examen oftalmologic periodic de către un specialist, la toți bolnavii sub trimetadionă care simt modificări vizuale neobișnuite. Sloan și Gilger (1947) au cercetat în amănunt efectele trimetadionei asupra vederii la om.

Reacțiile nocive mai rare cuprind: erupții congestive cutanate, tulburări sanguine grave, nevroze și hepatite. *Dermatita* este de obicei generalizată și cu caracter morbiliform, putînd fi însoțită de febră. Trimetadiona trebuie întreruptă imediat la apariția erupției congestive și trebuie reinstituită în doze zilnice mici (0,3 g), numai dacă dermatita a fost ușoară și numai după ce s-a clarificat complet. În cazurile cu erupții cutanate grave, cum ar fi dermatita exfoliativă sau eritemul polimorf grav, tratamentul cu trimetadionă trebuie părăsit; se poate substitui cu prudență parametadiona. Complicațiile mai grave și care pot fi mortale sînt *discraziile sîngelui*, leucopenia, agranulocitoza, purpura trombopenică și anemia aplastică; s-au comunicat mai multe cazuri mortale. În plus, unii bolnavi pot manifesta o hepatită sau un sindrom nefrotic (vezi referatul lui Abbott și Schwab, 1950; de asemenea, Davis și Lennox, 1947; Barnett și alții, 1948; Denhoff și Laufer, 1950). De aceea este obligatoriu ca toți bolnavii care primesc trimetadionă să fie ținuți sub un control medical sever; trebuie efectuate examene clinice și de laborator (în special ale sîngelui și ale urinii) săptămînale, timp de mai multe săptămîni și luni după aceea. Bolnavul trebuie de asemenea instruit să comunice imediat medicului său curant dacă apar unele simptome neobișnuite (erupții congestive ale pielii, dureri faringiene, edem, stare generală proastă, sîngerare etc.). *Alte reacții* sînt, fie rare, fie ușoare, și de obicei nu au consecințe. Acestea cuprind: o jenă gastrică, grețuri, vărsături, modificări ale sedimentului urinar, amețeli, obnubilare, confuzie, tremurături, iritabilitate și hiperactivitate. Adaptarea dozei suprimă de obicei aceste simptome. Totuși, efectele nefrotoxice (cilindrii granuloși și hematiile în urină) necesită o cercetare suplimentară. În cazurile de supradozare cu trimetadionă, pentilentetrazolul poate oferi un tratament specific.

Trimetadiona este *contraindicată* la bolnavii care au o afecțiune hepatică sau renală înaintată, care au discrazii sanguine, tendințe hemoragice, leucopenie, anemie, ori afecțiuni ale retinei sau nervului optic. Alcoolismul pare să crească rezistența la acțiunea anticonvulsivantă a trimetadionei. Nu s-au comunicat *toxicomania sau creșterea toleranței* la trimetadionă.

Întrebuințări terapeutice. Utilizarea terapeutică principală a trimetadionei este aceea din tratamentul simptomatic al *epilepsiei*, îndeosebi al *triadei de petit mal* (piknoepilepsia și accesele convulsive mioclonice și akinetice). Efectul salutar al trimetadionei în *petit mal* este adesea spectacular. Nici un alt medicament nu influențează în mod atît de specific accesele convulsive însoțite de disritmii cerebrale „vîrf-undă", alternante cu ritmul de 3/sec., deși unii bolnavi beneficiază de luminal, mefobarbital, amfetamină, dextroamfetamină, efedrină, cafeină sau de un regim cetogen; difenilhidantoina este de obicei fără acțiune și poate agrava tulburarea. *Petit mal* este îndeosebi înclinat să apară în copilărie, perioadă din viață importantă pentru educarea și pentru adaptare la familie și societate. Existența unui medicament de tipul trimetadionei pentru suprimarea tulburării din *petit mal* la copii este deci o binefacere deosebită. Trimetadiona împiedică, nu numai accesele convulsive clonice, dar suprimă și anomalia caracteristică electroencefalografică asociată (fig. 7). Se produc: o ameliorare a poftei de mîncare și a dispoziției generale, o vioiciune intelectuală și o creștere a capacității de muncă.

Majoritatea bolnavilor cu *petit mal* prezintă o reducere pronunțată sau o întrerupere completă a acceselor convulsive în interval de 48—72 de ore. Dacă nu se produce o sistare completă, doza trebuie crescută pînă la limita toleranței. S-a observat că în timpul primelor 24 de ore după instituirea tratamentului cu trimetadionă, frecvența acceselor convulsive de *petit mal* poate crește net, îndeosebi dacă se suprimă celelalte medicamente (Goodman și alții, 1946). Aceasta se poate datori unei observații mai atente a bolnavului, atunci cînd se instituie un nou tratament. În consecință se observă accesele convulsive, care în mod obișnuit puteau să nu fie înregistrate. Totuși există unele dovezi care sugerează faptul că la anumiți bolnavi medicamentul însuși este răspunzător de aceasta.

Scanned with OKEN Scanner

O exacerbare trecătoare a acceselor convulsive nu reprezintă o contraindicaţie pentru menţinerea tratamentului şi este urmată de obicei de o remisiune clinică totală. Numeroşi bolnavi nu mai fac accese convulsive atunci cînd iau doze corecte de trimetadionă şi în plus dispar anomaliile electroencefalografice, caracteristice pentru *petit mal*; corelaţia dintre ameliorarea electroencefalografică şi remisiunea clinică este neobişnuit de strînsă (Lennox, 1949). Într-adevăr, ameliorarea electroencefalogramei din *petit mal* se produce în cîteva ore după administrarea (intravenoasă) a trimetadionului. O dată ce a dispărut anomalia electroencefalografică, devine imposibil să se provoace descărcări electroencefalografice ale undelor lente de *petit mal*, prin procedeele de diagnostic admise pentru provocarea acceselor convulsive la bolnavii cu *petit mal* şi anume printr-o hipocapnie provocată cu proba de hiperventilaţie standard sau chiar cu una mai intensă, de hiperventilaţie forţată. Atunci cînd se suprimă brusc trimetadiona, nu rezultă sindromul epileptic subintrant. O dată ce remisiunea completă a persistat timp de mai multe luni, este adesea posibil să se reducă doza la un nivel sub cel utilizat iniţial. Într-adevăr, unii bolnavi, dar nu toţi, pot rămîne fără simptome timp de cîteva zile pînă la mai multe săptămîni după întreruperea tratamentului, adică mult dincolo de perioada de timp a persistenţei chimice a medicamentului în organism.

Anomaliile electroencefalografice care pot fi provocate prin hiperventilaţie revin primele iar în cele din urmă reapar descărcările spontane şi accesele convulsive clinice asociate. Reinstituirea tratamentului cu trimetadionă suprimă din nou sindromul.

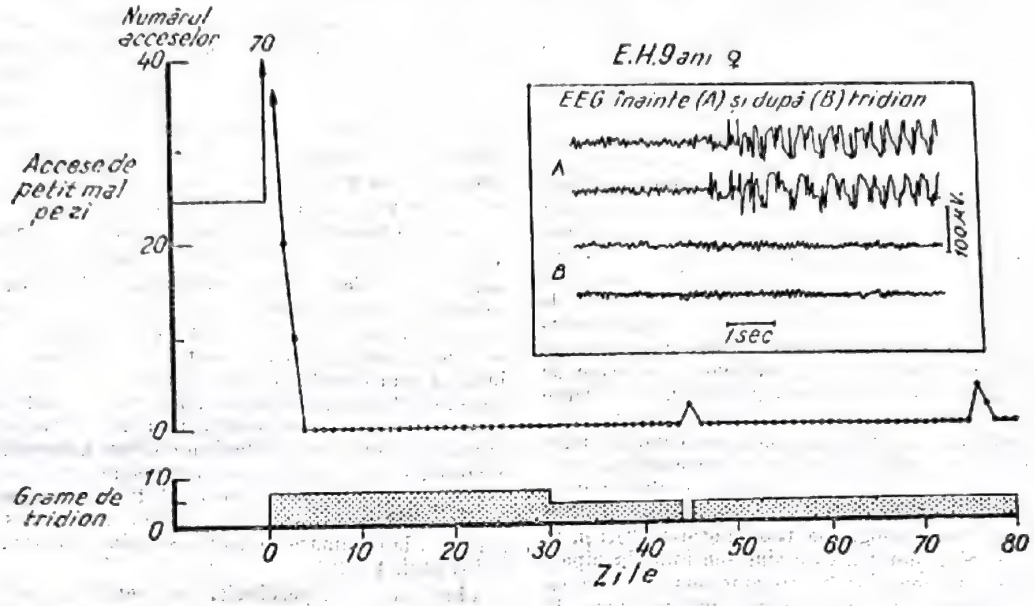


Fig. 7. — Eficienţa clinică a trimetadionei (tridionei) în *petit mal*.

E. H., o fată foarte inteligentă, suferise de pikanolepsie timp de 1 an, cu o frecvenţă a acceselor convulsive, de aproape 200 pe săptămînă. Nu existau antecedente familiale sau personale care să dea vreo indicaţie în acest sens, iar electroencefalogramele tatălui şi ale celor 3 surori erau normale. Tratamentul cu difenilhidantoină a fost fără efect. Datele clinice şi de laborator erau negative, însă în 3 ocazii diferite, examenele EEG arătau o disritmie difuză, simetrică, paroxistică, de *petit mal*, care apărea spontan, cît şi după o scurtă perioadă de hiperpnee. S-a început tratamentul cu trimetadion, cu o doză de 0,6 g/zi. După o creştere trecătoare a frecvenţei acceselor, acestea au dispărut complet către ziua a 4-a. Bolnava nu a mai avut accese, cu toată scăderea dozei de trimetadionă, cu excepţia a 2 episoade foarte scurte: unul datorită omiterii medicamentului (ziua a 45-a), iar celălalt probabil din cauza unei uşoare infecţii a căilor respiratorii superioare (ziua a 76-a). În timp ce bolnava lua trimetadion, EEG a rămas normală, chiar după o hiperpnee intensă. După întreruperea medicamentului, multe luni mai tîrziu, bolnava nu a mai avut accese, iar EEG a fost normală timp de 1 săptămînă. Apoi sindromul de *petit mal* a revenit progresiv, iar după 1 lună frecvenţa acceselor era de 30 pe săptămînă. S-a reinstituit tratamentul cu trimetadionă şi accesele au fost suprimate din nou cu totul, după o perioadă de cîteva zile.

Pe figură sînt inserate porţiuni de EEG înaintea (*A*) şi în timpul (*B*) tratamentului cu trimetadionă. Timpul şi amplitudinea sînt cele indicate în figură. La fiecare pereche de trasee, aşezarea electrodului este în aşa fel făcută, încît derivaţia de sus este occipito-parietală stîngă, iar cea de jos este occipito-parietală dreaptă.

Înainte de trimetadionă, bolnava prezenta disritmia „vîrf-undă" tipică, de 3 pe secundă, la începutul probei standard de hiperpnee. În cursul remisiunii realizate cu trimetadionă (*B*), lipsea complet disritmia de tip *petit mal*, chiar după o probă dublă de hiperpnee (după Goodman, Toman şi Swinyard, 1946. Prin bunăvoinţa redacţiei revistei *The American Journal of Medicine*).

Frecvenţa unei ameliorări pronunţate sau a dispariţiei complete a acceselor convulsive din *petit mal* variază între 65 şi 90% în diferite serii de cazuri comunicate. Într-adevăr, dacă nu se simte o ameliorare după trimetadionă, diagnosticul de *petit mal* poate fi pus în mod legitim în discuţie, mai ales la copii, pînă cînd se obţine dovada electroencefalografică indiscutabilă. Valoarea examenului electroencefalografic pentru diagnosticul de *petit mal* şi pentru măsurarea cantitativă a rezultatului terapeutic obţinut cu trimetadionă, nu poate fi subliniată îndeajuns. O astfel de examinare este de valoare nepreţuită şi pentru hotărîrea de a utiliza trimetadionna, singură sau împreună cu alte medicamente. Însemnările asupra crizelor convulsive clinice trebuie executate de bolnav sau de persoana care îl păzeşte. Obiectivul tratamentului este să

se menține bolnavul complet lipsit de accese convulsive, dacă aceasta este cît de cît posibil și să se evite tipurile grave de reacții nefavorabile. Trimetadiona trebuie administrată în mod obișnuit continuu, timp de mai multe luni sau mulți ani, deși în acest sens sînt necesare date concludente suplimentare. El nu reprezintă o „vindecare" pentru epilepsie.

Trimetadiona nu este indicată la bolnavii cu *grand mal*, afară de cazul cînd se asociază *petit mal*. Dacă accesele convulsive de *grand mal* apar rareori la bolnavii cu *petit mal*, trimetadiona singură poate da o vindecare a ambelor tipuri de accese. Dacă accesele de *grand mal* sînt relativ frecvente, se socotește aproape în mod sigur necesară medicația concomitentă cu fenobarbital sau difenilhidantoină pentru o stăpînire corectă a cazului; nu există date suficiente care să indice dacă fenobarbitalul sau difenilhidantoina reprezintă substanțe de elecție de utilizat împreună cu trimetadiona. Mezantoina nu trebuie utilizată cu trimetadiona din cauza tendinței crescute la tulburări sanguine care rezultă din această medicație asociată. Unii cercetători au observat cazuri în care s-a produs o exacerbare de tip *grand mal*, atunci cînd accesele convulsive de *petit mal* au fost suprimate cu trimetadionă. Dacă *grand mal* este stăpînit cu ajutorul medicației specifice, un astfel de tratament nu trebuie întrerupt atunci cînd se instituie trimetadionă pentru *petit mal*; o astfel de întrerupere poate duce la o creștere a numărului și gravității acceselor convulsive de *grand mal*. În disritmia electroencefalografică cu unde lente de *grand mal*, neasociate cu *petit mal* clinic, combinarea trimetadionei și difenilhidantoinei poate suprima complet accesele convulsive. *În epilepsia psihomotorie*, trimetadiona asigură rareori o suprimare corectă a acceselor convulsive; chiar atunci cînd medicamentul scade frecvența acceselor, deseori el nu suprimă electroencefalograma psihomotorie. Totuși, la bolnavii cu accese psihomotorii, care sînt sensibile la hiperventilație și au un început brusc, trimetadiona poate avea o valoare netă (Toman, 1951). Dacă se confundă accesele psihomotorii scurte cu accesele convulsive din *petit mal* și se utilizează trimetadiona în tratament, rezultatele sînt de obicei descurajatoare. Cercetarea electroencefalografică ajută la diagnosticul diferențial. La bolnavii care nu obțin o ameliorare corespunzătoare cu fenuronă sau difenilhidantoină, adăugarea de trimetadionă aduce de obicei o întrerupere completă a acceselor convulsive psihomotorii. Disritmiile *de petit mal* variant nu par să beneficieze de trimetadionă, însă medicamentul poate fi utilizat împreună cu fenobarbitalul sau difenilhidantoina, atunci cînd există semne clinice de *petit mal* asociat. Amănuntele utilizării clinice a trimetadionei în epilepsie pot fi găsite în monografiile și referatele generale enumerate la sfîrșitul acestui capitol.

Trimetadiona s-a dovedit utilă în *tetanos*, în *status epilepticus* (sindromul epileptic subintrant) și în sindromul de *petit mal subintrant*. El a avut unele verificări rapide, superficiale și întrucîtva încurajatoare în tulburările de comportament ale copiilor și la bolnavii cu sechele de encefalopatie infantilă datorită leziunilor extrapiramidale, îndeosebi în *atetoze*; rigiditatea musculară este redusă și sînt înlesnite metodele bazate pe antrenament. Medicamentul a fost utilizat ca un *analgezic*, îndeosebi postoperator, însă rezultatele nu sînt deosebit de mulțumitoare.

PARAMETADIONA (PARADIONA)

Davis și Lennox au comunicat pentru prima dată că parametadiona este o substanță antiepileptică utilă în clinică (1947). Medicamentul este un congener apropiat al trimetadionei și diferă de el numai prin aceea că posedă un grup etil, care înlocuiește unul dintre cele 2 grupuri metil, legate de carbonul din poziția 5. Utilizările terapeutice și toxicitatea parametadionei sînt cu totul asemănătoare cu ale trimetadionei.

Chimie și preparate. *Parametadiona (paradiona)*, M.N.N., este 3,5-dimetil-5-etiloxazolidin-2,4-dion (tabelul 9). Este un lichid uleios, limpede, incolor, puțin solubil în apă, însă foarte solubil în alcool. Medicamentul se vinde pentru utilizarea pe cale bucală în capsule care conțin 0,15—0,3 g și sub formă de soluție alcoolică 65% în sticle picătoare de 50 ml, din care fiecare mililitru conține 0,3 g substanță. Soluția este diluată înainte de administrare.

Acțiuni farmacologice. Spectrul anticonvulsivant al parametadionei este foarte asemănător cu acela al analogului metilat, însă puterea sa față de pragul diferitelor accese convulsive de electroșoc, provocate experimental de tip „psihomotor" sau major, la animale de laborator, este mai mare decît aceea a trimetadionei; capacitatea sa de a apăra împotriva convulsiilor provocate cu pentilentetrazol este întrucîtva mai mare decît aceea de a apăra împotriva convulsiilor provocate pe cale electrică (Everett și Richards, 1950; Swinyard și alții, 1952; Brown și alții, 1953). Parametadiona este de asemenea mai eficientă decît congenerul său în prelungirea timpului de revenire, după accesele convulsive majore de electroșoc. Baza specifică a eficacității parametadionei în *petit mal* este necunoscută. Medicamentul este sedativ în doze mari, însă nu s-au cercetat celelalte proprietăți neurofarmacologice ale sale. Parametadiona se absoarbe în mod corespunzător după ingestie pe cale bucală, însă nu se știe aproape nimic despre amănuntele metabolismului său intermediar și asupra excreției sale. Experiențele la șobolani arată că ficatul constituie organul principal pentru degradarea parametadionei în produși lipsiți de acțiune anticonvulsivantă și că rinichiul participă la eliminarea medicamentului din organism (Swinyard și alții, 1952).

Administrare și posologie. Parametadiona se administrează pe cale bucală. Doza totală zilnică pentru adulți variază de la 0,9 la 3,0 g; medicamentul se dă în doze fracționate de 3 ori pe zi. Pentru nou-născuți, doza zilnică totală este de 0,3 g; pentru copii este de 0,6—1,2 g. Doza trebuie să fie individualizată cu îngrijire, pentru a se obține rezultate clinice optime, fără efecte toxice. Parametadiona este mai scumpă decît trimetadiona.

Efecte nocive. Efectele secundare nocive datorite parametadionei sînt asemănătoare cu ale trimetadionei. Medicamentul este mai sedativ, însă frecvența fotofobiei și erupțiilor cutanate congestive este mai mică. Neutropenia și pancitopenia sînt probabil mai frecvente decît după trimetadionă. Chiar o intoleranță serioasă la trimetadionă nu înseamnă în mod necesar o intoleranță la parametadionă și invers. Precauțiile și contraindicațiile de care trebuie ținut seama sînt aceleași cu cele enumerate pentru trimetadionă; trebuie o atenție specială pentru a se evita efectele toxice grave asupra măduvei oaselor, ficatului și rinichiului (Abbott și Schwab, 1950).

Întrebuințări terapeutice. Parametadiona se utilizează numai pentru vindecarea simptomatică a epilepsiei. Ea este deosebit de utilă pentru triada din *petit mal*, în special pentru piknolepsie; ea realizează aproximativ aceeași ameliorare clinică și electroencefalografică cu aceea descrisă pentru trimetadionă (Davis și Lennox, 1949). Unele cazuri cu *petit mal* răspund la parametadionă după ce la început nu beneficiau de trimetadionă sau încetaseră să beneficieze; se întîmplă uneori și situația inversă. Medicamentul nu tinde să accentueze accesele convulsive de *grand mal* la bolnavii care au atît *grand mal*, cît și *petit mal*. Nu se poate prevedea din durata sau tipul de *petit mal* ori din aspectul electroencefalogramei, dacă parametadiona sau trimetadiona realizează suprimarea optimă a acceselor convulsive. Uneori asocierea ambelor medicamente dă rezultate mai bune decît fiecare în parte. Parametadiona

Scanned with OKEN Scanner

este de asemenea utilă la anumiţi bolnavi cu *grand mal* şi acceso convulsive psihomotorii îndeosebi, dacă se asociază cu difenilhidantoină. Dacă se administrează singur, el n-are valoare pentru epilepsia psihomotorie.

ALŢI CONGENERI AI TRIMETADIONEI

Numeroşi congeneri ai trimetadionei şi parametadionei au fost sintetizaţi şi testaţi în privinţa acţiunii anticonvulsivante la animale de laborator, însă numai foarte puţini dintre ei au fost verificaţi în clinică. Unul dintre aceştia este *epidonul*: 5,5-difeniloxazolidin-2,4-dion. Spectrul său de activitate seamănă cu acela al difenilhidantoinei şi s-a constatat că suprimă accesele convulsive de *grand mal* la bolnavii cu epilepsie; în ciuda nucleului său de oxazolidin-2,4-dion, epidonul nu este eficient în *petit mal*. Un alt congener este 3-alil-5-metiloxazolidin-2,4-dion *(malidonul)*; acesta este eficient în *petit mal* şi nu provoacă fotofobia. Nici unul din aceste medicamente nu este folosit în mod curent în Statele Unite.

METILFENILSUCCINIMIDA (MILONTINUL)

N-metil-α-fenilsuccinimida *(metilfenilsuccinimida, milontin)* constituie una din seriile derivaţilor de α-fenilsuccinimidă, cercetată pentru acţiunea sa anticonvulsivantă la animale de către Chen şi colaboratorii săi (1951). Întrucît substanţa n-a fost încă precis stabilită ca antiepileptic de utilitate generală se vor menţiona numai pe scurt proprietăţile şi întrebuinţările sale. Structura chimică a substanţei este prezentată în tabelul 9. Înrudirea sa strînsă cu celelalte forme inelare antiepileptice este evidentă. Acest corp este o substanţă albă, cristalizată, insolubilă în apă. La animalele de experienţă, acest medicament este eficient în sensul apărării împotriva convulsiilor provocate cu pentilentetrazol, însă este mult mai slabă împotriva acceselor convulsive provocate pe cale electrică. Chiar în doze mari nu modifică tipul acceselor convulsive majore de electroşoc provocate la bolnavii psihici în scopuri terapeutice. În această privinţă, substanţa seamănă cu trimetadiona. Dozele toxice provoacă o stare de depresiune şi slăbiciune.

Se ştie numai puţin în plus despre acţiunile sale farmacologice asupra sistemului nervos şi trebuie să se mai clarifice multe asupra metabolismului său intermediar şi asupra excreţiei sale.

Verificările clinice preliminare la un număr limitat de bolnavi cu epilepsie arată că metilfenilsuccinimida este îndeosebi eficientă în triada de *petit mal* (Zimmerman, 1951). Aproximativ 1/3 din cazurile de *petit mal* sînt vindecate aproape complet, iar 1/3 sînt considerabil ameliorate. În general, rezultatele par să fie asemănătoare cu cele observate la utilizarea trimetadionei. Medicamentul se vinde în capsule de 0,5 g pentru administrare pe cale bucală. El nu este oficial şi nu este cuprins în M.N.N. Doza totală medie este de 4—8 capsule la adulţi. Semnele toxice cele mai frecvente sînt greaţa, ameţeala şi somnolenţa; uneori se observă vărsături, cefalee, febră, erupţii cutanate congestive şi o stare asemănătoare cu visul. Uneori s-au produs leziuni renale, de obicei tranzitorii la un procent mare de copii, în seriile de cazuri comunicate de Millichap (1952). Acest caracter de toxicitate a medicamentului cere o cercetare suplimentară. Metilfenilsuccinimida reprezintă un medicament nou şi vor fi necesari mulţi ani de experienţă clinică la un număr mare de bolnavi de epilepsie, pentru a delimita în mod precis toxicitatea şi valoarea lui clinică, în comparaţie cu substanţele antiepileptice utilizate în mod curent. Unii cercetători nu sînt favorabil impresionaţi de rezultatele obţinute prin utilizarea acestui medicament în *petit mal* (Doyle şi alţii, 1953).

FENURONA (FENACEMIDA)

Fenurona este reprezentantul principal al unei noi clase de substanţe anticonvulsivante; această clasă constituie o noutate prin aceea că derivă din formulele inelare clasice ale barbituricelor, hidantoinei şi ale oxazolidin-2,4-dionei, din care derivă majoritatea celorlalte substanţe antiepileptice. Fenurona şi congenerii săi sînt analogi „cu lanţ drept" ai compuşilor cu inel hidantoinic corespunzător. Aceasta înseamnă că se pot considera rezultaţi din deschiderea nucleului hidantoinic, între carbonul din poziţia 5 şi azotul adiacent. Fenurona a fost sintetizată de Spielman şi colaboratorii săi în 1948, a fost cercetată de Everett (1949) şi Swinyard (1949) pentru activitatea sa de anticonvulsivant, iar Gibbs şi colaboratorii (1949) au comunicat primii rezultatele clinice, găsind-o îndeosebi activă la bolnavii cu accese convulsive psihomotorii. Ulterior, un mare număr de publicaţii a atras atenţia, nu numai asupra valorii unice a fenuronei în epilepsia psihomotorie, dar şi asupra riscului considerabil implicat în utilizarea sa. Tyler şi King au dat un referat general amplu asupra elementelor publicate şi nepublicate privitoare la fenuronă (1951).

Chimie şi preparate. Fenurona este fenilacetilureea, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$. Ea este o substanţă solidă, cristalină, albă, inodoră, fără gust, practic insolubilă în apă. Aşa cum s-a arătat, ea poate fi considerată drept analogul cu inel deschis al 5-fenilhidantoinei (vezi tabelul 9). Au fost sintetizaţi numeroşi congeneri ai fenuronei; numai puţini dintre ei au fost cercetaţi în privinţa activităţii anticonvulsivante. În prezent nu există nici un fel de dovezi valabile că fenurona ar fi cel mai activ sau cel mai puţin toxic din această clasă. Dintr-o comparare a acţiunilor anticonvulsivante şi a puterilor unei serii de fenilacetiluree cu 5-fenilhidantoinele corespunzătoare Swinyard şi Toman (1950) au tras concluzia că probabil substanţele cu lanţ drept nu-şi datoresc acţiunea lor în organism, formării unei hidantoine intermediare şi invers, că activitatea 5-fenilhidantoinelor nu depinde probabil de o deschidere a inelului hidantoinic în organism.

Fenacemida (fenurona), M.N.N., se găseşte sub formă de tablete, administrabile pe cale bucală, conţinînd 0,5 g substanţă.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiuni farmacologice. Fenurona are un spectru larg de acțiune anticonvulsivantă la animalele de experiență. Ea este capabilă să ridice pragul acceselor convulsive (psihomotorii) și al convulsiilor minore de electroșoc la animalele normale și la cele cu hiponatremie, să modifice tipul acceselor majore (tonico-clonice) de electroșoc (cu suprimarea fazei tonice de extensie) și să împiedice sau să modifice convulsiile provocate de pentilentetrazol sau alte medicamente. Perioada de revenire după criză, în urma acceselor convulsive majore de electroșoc, este prelungită de această substanță la animale. Deși nu este la fel de puternică ca hidantoinele și substanțele barbiturice, la aceeași greutate, fenurona manifestă la animalele de experiență o zonă mai largă între dozele anticonvulsivante și acele care provoacă simptome neurologice minime. Medicamentul este deosebit de eficient pentru blocarea acceselor convulsive, echivalente cu cele „psihomotorii", provocate experimental la animalele de laborator; el realizează aceasta prin creșterea pragului pentru descărcările corticale hipersincronizate în focar, care se proiectează pînă la zone corticale depărtate, pentru a provoca accesul psihomotor tipic.

Proprietățile de membrană la nivelul nervului periferic sînt modificate de fenuronă în așa fel, încît se suprimă hiperexcitabilitatea și hiperreactivitatea. Se pare că acțiunea anticonvulsivantă a fenuronei în epilepsia psihomotorie este legată într-un fel oarecare cu capacitatea sa de a proteja neuronii împotriva producerii hiperexcitabilității și descărcărilor anormale, care urmează în mod obișnuit stimulării excesive, și să crească pragul pentru salvele de impulsuri la nivelul focarului cerebral de inițiere a accesului convulsiv (Toman, 1951). Se știe puțin privitor la celelalte efecte ale fenuronei asupra funcțiilor cerebrospinale. La om se constată mai adesea dovezi de stimulare nervoasă centrală decît de sedație. Doze potrivit de mari nu modifică electroencefalograma la pisicile și iepurii neanesteziați, însă dozele foarte mari produc o activitate cu unde lente și voltaj ridicat (Toman, 1951; Everett și Richards, 1952; Brown și alții, 1953; Swinyard și alții, 1952).

Fenurona se absoarbe în mod suficient din intestin, după ingestia pe cale bucală, iar acțiunea sa persistă aproximativ 4-5 ore. Informațiile privitoare la metabolismul intermediar și excreția substanței sînt reduse. S-a comunicat faptul că leziunile hepatice, însă nu și nefrectomia, prelungesc acțiunea anticonvulsivantă a medicamentului la șoareci și șobolani. Cercetările asupra excreției la șobolanii la care s-a administrat fenuronă marcată cu C^{14} arată că metabolizarea nu se face pe calea decarboxilării porțiunii de acid fenilacetic și că majoritatea radioactivității se găsește în urină. Medicamentul nu apare ca atare în urina de om. Așa cum s-a afirmat mai sus, nu este probabil ca fenilacetilureea să se transforme în formațiuni cu inel hidantoinic în organism (Everett și Richards, 1952; Weaver și alții, 1952).

Administrare și posologie. Fenurona se administrează pe cale bucală. Doza de început este de 0,5 g, de 3 ori pe zi, o dată cu mesele; după 1-2 săptămîni, doza se crește progresiv, pînă ce se obține o suprimare optimă a acceselor convulsive sau pînă cînd se manifestă efecte nocive. Dacă bolnavul primește dinainte o altă medicație anticonvulsivantă, aceasta nu se întrerupe atunci cînd se începe fenurona, însă poate fi redusă treptat ulterior sau poate fi eliminată după ce s-a obținut stabilizarea cu medicație asociată. Doza medie totală zilnică de fenuronă este de 2-3 g pentru adulți. O doză de numai 0,25 g, de 3 ori pe zi, poate fi suficientă în anumite cazuri; altele necesită 4-5 g/zi. Doza pentru copiii de 5-10 ani este aproximativ jumătate din doza adultului. Atunci cînd se utilizează în asociație cu alte substanțe anticonvulsivante, cum ar fi luminalul, difenilhidantoina sau trimetadiona, fenurona poate fi activă la niveluri mai mici de doză, iar în aceste condiții, efectele sale secundare pot să fie mai puțin neplăcute sau pot lipsi.

Reacții secundare și precauții. Fenurona este unul din medicamentele cele mai toxice dintre antiepilepticele existente în clinică. În consecință, trebuie utilizată cu cea mai mare grijă, de preferință numai de o persoană cu experiență în tratamentul epilepsiei și la bolnavii la care nu se poate obține prin alte mijloace suprimarea corectă a acceselor convulsive. Medicul curant, care alege utilizarea medicamentului, trebuie să-și ia responsabilitatea cunoașterii aprofundate a posibilităților sale toxice și trebuie să fie pregătit să-și țină sub supraveghere strictă bolnavul tratat cu această substanță.

Efectele secundare principale și frecvența lor, așa cum au fost analizate de Tyler și King (1951) din cercetarea a 1 539 de persoane sub tratament cu fenuronă, sînt următoarele: *modificări psihice*, 17% din cazuri; *simptome gastro-intestinale* în 8% din cazuri; *erupție congestivă* în 5%; *somnolență* în 4%; *tulburări sanguine* în 2%; *hepatită* în 2%; *cefalee* în 2%; *elemente anormale în urină*, 1%; *insomnie*, *astenie*, *febră și ameteală*, aproximativ fiecare în 1% din cazuri. Reacțiile nocive diverse cuprind *nefrita*, *parestezii*, *durerea musculară*, *pierderea în greutate*, *palpitațiile și pruritul*. S-a comunicat un caz de pierdere a *sensibilității dureroase*. Fenurona a provocat 6 *cazuri mortale*; 4 au fost rezultatul unei hepatite, iar 2 se datorau unei anemii aplastice.

Modificările de personalitate constituie reacția secundară cea mai frecventă la fenuronă. În timp ce medicamentul scade componenta paroxistică a simptomatologiei psihice,

ca intensifică adesea componenta independentă de accese. Modificările observate în mod obişnuit sînt pierderea interesului pentru mediul înconjurător, depresiunea şi tendinţa la sinucidere.

Mai puţin frecvent se notează iritabilitatea, agresivitatea, violenţa sau paranoia. Stările de psihoză acută cu halucinaţii auditive şi deliruri de persecuţie au fost şi ele comunicate. Modificările de personalitate tind să apară îndeosebi la bolnavii cu tulburări psihice preexistente; moartea prin sinucidere a fost atribuită utilizării medicamentului. La unii bolnavi epileptici, îndeosebi la copii, s-a obţinut o ameliorare a comportamentului, cu ajutorul fenuronei. Modificările psihice sînt mai înclinate să apară în cuprinsul primelor 4—6 săptămîni de tratament. Administrarea fenuronei trebuie să fie oprită imediat la primul semn de pierdere a interesului general, de retragere, de exagerare a defectelor existente ale personalităţii sau la apariţia altor anomalii de comportament; astfel de modificări pot prevesti instalarea unor tulburări grave. Frecvenţa relaţiilor emoţionale sau mintale grave datorită fenuronei este mai mică la copii decît la adulţi. Dacă se ştie că bolnavul are o tulburare psihică el trebuie spitalizat în cursul primelor 7—14 zile de tratament cu fenuronă.

Leziunile hepatice prin fenuronă nu sînt rare, pot fi mortale şi necesită o observaţie medicală strînsă pentru recunoaşterea lor precoce. Determinările de urobilinogen urinar trebuie executate în toate cazurile înainte de iniţierea tratamentului cu fenuronă şi trebuie repetate ulterior la intervale frecvente. Dacă testul este pozitiv trebuie executate alte probe de funcţie hepatică, de preferinţă testul de retenţie al bromsulfonftaleinei. Decizia continuării administrării de fenuronă trebuie bazată pe o judecată clinică solidă şi pe rezultatele probelor de funcţie hepatică. În majoritatea cazurilor, icterul dispare atunci cînd se întrerupe tratamentul cu fenuronă. Medicamentul trebuie utilizat cu prudenţă la orice persoană cu un istoric de afecţiune hepatică anterioară.

Leziunile *măduvei oaselor* datorite fenuronei pot duce la leucopenie, agranulocitoză, purpură trombocitopenică şi anemie aplastică. Leucopenia (cu mai puţin de 4 000 de leucocite /mm³ sînge) este modificarea cea mai frecventă observată la nivelul sîngelui circulant; ea dispare de obicei la întreruperea medicamentului; moartea prin anemia aplastică a fost menţionată. Hemograma completă trebuie executată înainte de începerea tratamentului cu fenuronă şi ulterior trebuie repetată în fiecare lună, timp de cel puţin un an; dacă nu se evidenţiază nici o anomalie, se poate lărgi intervalul dintre examenele hematologice.

Simptomele gastro-intestinale constau din anorexie, greaţă, vărsături şi dureri abdominale; diareea este rară. Simptomele pot fi suficient de severe pentru a întrerupe tratamentul cu fenuronă. Uneori ele reprezintă indicaţii precoce ale unor leziuni hepatice sau ale *măduvei oaselor*. *Elementele anormale în urină* constau din albuminurie tranzitorie, cilindri, acetonurie şi glicozurie. *Erupţiile cutanate* sînt destul de frecvente şi în majoritatea cazurilor indică hipersensibilitate faţă de medicament. Tratamentul trebuie oprit imediat; trebuie reluat cu prudenţă numai după ce erupţia congestivă a dispărut complet. Dermatita exfoliativă a fost, de asemenea, descrisă ca putînd apărea în urma fenuronei. *Somnolenţa şi cefaleea* datorite medicamentului pot dispărea după o reducere a dozei. Mai sus sînt enumerate acţiunile secundare care tulbură tratamentul.

În scopul de a prescrie fenurona cu maxim de siguranţă posibilă sînt necesare o serie de precauţii. Medicamentul trebuie utilizat numai atunci cînd alte substanţe antiepileptice nu au putut suprima corect accesele convulsive. Istoricul unei tulburări de comportament necesită o atenţie deosebită pentru modificările posibile de personalitate datorite fenuronei, aşa încît tratamentul să poată fi oprit prompt, înainte ca ele să devină grave. Bolnavul sau familia sa trebuie avizaţi că utilizarea fenuronei implică un anumit risc şi că semnele cele mai precoce ale erupţiei congestive cutanate, scleroticele galbene, urina de culoare închisă, starea generală de rău, febra, tulburările gastro-intestinale, durerile faringiene sau modificările de comportament trebuie comunicate imediat medicului curant. Precauţiile suplimentare şi probele obişnuite de laborator au fost menţionate mai sus. Se recomandă ca bolnavul sub fenuronă să fie examinat cel puţin la 2 săptămîni pentru primele 4 luni, iar apoi o dată pe lună. Fenurona nu trebuie utilizată la bolnavii la care nu sînt posibile aceste examinări periodice. Nici o dată doza de medicament prescrisă, nu trebuie să fie mai mare decît aceea pe care o necesită bolnavul pînă la vizita următoare. Riscul în utilizarea fenuronei trebuie cîntărit în fiecare caz, în balanţă cu avantajele aşteptate. Abbott şi Schwab (1950) au trecut în revistă acţiunile toxice ale fenuronei şi precauţiile care trebuie luate în utilizare. Acelaşi lucru l-au făcut Tyler şi King (1951).

Întrebuinţări terapeutice. Fenurona se utilizează de obicei numai în tratamentul *epilepsiei*, deşi a avut probe preliminare încurajatoare în tratamentul narcolepsiei şi cataplexiei. Substanţa este unică printre cele antiepileptice, deoarece, nu numai că este superioară celorlalte substanţe în suprimarea acceselor convulsive psihomotorii, dar este de valoare în anumite cazuri de *grand mal* şi de *petit mal*.

Prima comunicare clinică asupra fenuronei a fost aceea a lui Gibbs şi colaboratorii (1949), care au constatat că 50% din 48 de bolnavi cu epilepsie psihomotorie, care erau refractari la alte tratamente s-au ameliorat mult sau au devenit lipsiţi de accese cu ajutorul acestei substanţe. Un mare număr de articole au apărut ulterior, dintre care aproape toate au confirmat în esenţă constatările citate. Sînt reprezentative rapoartele lui Davidson şi Lennox (1950), Livingston şi Kajdi (1950) şi DeJong (1951).

Din analiza a 1 539 de cazuri comunicate de alţii, Tyler şi King (1951) au constatat că 60—70% din diferitele tipuri de accese convulsive se ameliorau, iar 30—40% erau mult ameliorate. Printre bolnavii care manifestau numai un tip de accese convulsive, frecvenţa ameliorării pronunţate a fost următoarea: în cazurile psihomotorii, 51%; în cazurile cu *petit mal*, 29%; în cele cu *grand mal*, 23%. Bolnavii cu accese convulsive mixte se ameliorau în 59% din cazuri şi erau mult ameliorati în 27% dintre ele. Frecvenţa ameliorării în *grand mal* a fost maximă atunci cînd s-a asociat fie *petit mal*, fie epilepsia psihomotorie. Aproximativ 1/3 din cazurile tratate cu fenuronă au eşuat, fie din cauză că accesele convulsive

Scanned with OKEN Scanner

nu erau împiedicate în mod semnificativ, fie din cauză că efectele secundare necesitaseră întreruperea tratamentului. Întrucît majoritatea bolnavilor din seriile de mai sus nu erau suficient ameliorați cu medicația anterioară, este foarte clar faptul că fenurona, în ciuda gradului său ridicat de toxicitate clinică, reprezintă un antiepileptic puternic și de valoare.

Copiii răspund la fel de bine la fenuronă, ca și adulții. Dacă fenurona singură nu suprimă în mod satisfăcător accesele convulsive, trebuie încercată în asociație cu alte substanțe, cum ar fi luminalul, o substanță hidantoinică sau o oxazolidin-2,4-dionă; alegerea este dictată în bună parte nu numai de tipul epilepsiei, dar și de toleranța bolnavului față de medicament. Acest tratament asociat permite adesea o reducere a dozei de fenuronă; frecvența efectelor toxice este redusă și ea prin aceasta. Ameliorarea maximă se obține în mod obișnuit în cuprinsul primelor 2 luni de tratament. Accesele convulsive revin de obicei repede atunci cînd se suprimă tratamentul cu fenuronă.

Bolnavii cu accese convulsive psihomotorii provenite din activitate paroxistică în vîrfuri ale unor focare ale lobului temporal, sînt mai reactivi la tratamentul cu această substanță, atunci cînd focarul accesului este evidențiabil prin înregistrările obișnuite electroencefalografice în stare de veghe, decît atunci cînd sînt necesare pentru provocarea activității electroencefalografice anormale, tehnicile de activare (somn provocat sau natural, pentilentetrazol). Toate fazele epilepsiei psihomotorii beneficiază de fenuronă, inclusiv activitatea motorie și cea psihică excesivă, stările cu caracter de transă, automatismele, stările de vis, halucinațiile și diferitele fenomene care urmează acceselor convulsive. Bolnavii la care tratamentul cu acest medicament exagerează o tulburare psihică asociată, existentă în afara acceselor, constituie excepții (vezi mai sus). Numeroasele caractere clinice, psihice și electroencefalografice foarte interesante ale epilepsiei psihomotorii au atras considerabil de mult atenția în ultimii ani (Penfield și Erickson, 1941; Gibbs și alții, 1948; Lennox, 1951; Jasper și alții, 1951; Toman, 1951 și alții). La anumiți bolnavi selecționați, la care accesele convulsive psihomotorii nu sînt suprimate de fenuronă sau de alt tratament, s-au obținut rezultate încurajatoare prin îndepărtarea chirurgicală a lobului temporal anterior.

PRIMIDONA (MIZOLINA)

Primidona (mizolina) este: 5-fenil-5-etil-hexahidropirimidin-4,6-dion, adică un congener al fenobarbitalului, în care oxigenul din poziția ureică este înlocuit prin 2 atomi de hidrogen (tabelul 9). Medicamentul este o pulbere cristalizată, albă, cu totul insolubilă în apă. Se prezintă sub formă de tablete, administrabile pe cale bucală, conținînd 0,25 g de substanță. Primidona nu este oficială în F.S.U. și nu este cuprinsă în M.N.N. A fost sintetizată pentru prima dată de Bogue și Carrington, în 1949, iar proprietățile sale anticonvulsivante și celelalte proprietăți farmacologice au fost cercetate pe o serie de animale de laborator, cît și la bolnavi psihopați care sufereau tratament cu electroșoc (Bogue și Carrington, 1953; Goodman și alții, 1953). Medicamentul, ca și luminalul, este capabil să crească pragul sau să modifice aspectul diferitelor tipuri de convulsii provocate pe cale electrică sau chimică. Din majoritatea probelor rezultă că este mai puțin activ decît luminalul la aceeași greutate, însă este deosebit de puternic în ceea ce privește suprimarea componentei tonice a acceselor convulsive majore (tonico-clonice) de electroșoc.

Metabolismul intermediar al primidonei n-a fost complet stabilit. Atît ficatul, cît și rinichiul par să participe la acest metabolism și la excreția medicamentului. Urina rozătoarelor care primesc primidonă conține cristale dintr-un produs de degradare, care a fost identificat drept feniletilmalondiamidă, adică o substanță în care inelul pirimidinic s-a deschis, iar puntea de metilen dintre atomii de azot s-a pierdut. Acest produs de transformare este mult mai slab și este mai toxic decît substanța înrudită.

Doza medie totală zilnică de primidonă este de 0,5—1,5 g pentru adult. Efectele secundare sînt mai pronunțate decît după luminal și cuprind ameteli, grețuri, vărsături, somnolență, dizartrie, ataxie, exaltare, apatie, tensiune psihică, erupție congestivă cutanată prurigionasă; rareori au fost observate edeme depresibile ale gambelor (Handley și Stewart, 1952; Goodman și alții, 1953). Reacțiile nocive tind să dispară o dată cu reducerea dozei sau cu continuarea tratamentului. În anumite cazuri, aura dinaintea accesului este intensificată de medicament și devine atît de neplăcută, încît trebuie întreruptă medicația. Primidona a fost utilizată cu folos la bolnavii cu *grand mal*, și poate suprima accesele convulsive, acolo unde alte substanțe nu reușesc să facă acest lucru (Handley și Stewart, 1952; Smith și McNaughton, 1953; Doyle și Livingston, 1953 etc.). Unii afirmă, iar alții neagă faptul că accesele convulsive psihomotorii și cele de *petit mal* pot să beneficieze de tratamentul cu primidonă. Rămîne să fie cercetată valoarea medicamentului în asociație cu alte substanțe. Primidona reprezintă o substanță nouă, iar situația sa în terapeutică și posibilitățile sale toxice, în comparație cu alte substanțe antiepileptice, vor fi cunoscute numai după verificări clinice prelungite, la un număr mare de bolnavi epileptici.

METARBITALUL

Metarbitalul (gemonilul), M.N.N., reprezintă acidul 5,5-dietil-1-metilbarbituric, adică congenerul N-metilat al barbitalului (tabelul 9). Această substanță este o pulbere albă, cristalizată, practic insolubilă în apă. Se vinde în tablete administrabile pe cale bucală, conținînd 0,1 g substanță. Metarbitalul este una din puținele substanțe barbiturice care manifestă proprietățile antiepileptice ale luminalului. La animale, medicamentul este mai activ împotriva acceselor convulsive provocate pe cale chimică, decît împotriva convulsiilor de electroșoc. Ca și mefobarbitalul, metarbitalul are o acțiune sedativă mai slabă decît celelalte substanțe barbiturice, iar utilizarea sa terapeutică este restrînsă prin aceasta la suprimarea simptomatică a tulburărilor convulsive. Medicamentul este demetilat în bună parte, pentru a da barbitalul în organism.

Toxicitatea este minimă după tratamentul cu metarbital. Reacțiile nocive observate uneori cuprind o iritabilitate crescută, erupție congestivă a pielii, ameteli, durere epigastrică și somnolență. S-a găsit că este de valoare în anumite cazuri de *grand mal*, de piknolepsie și de accese convulsive de tip mixt; el poate avea o valoare deosebită în epilepsia mioclonică. Pe cît se pare, este mult mai activ în accesele convulsive provocate de afecțiunile organice cerebrale decît în epilepsia idiopatică (Perlstein, 1950). Se poate dovedi activ în cazuri refractare la tratamentul cu alte medicamente. Metarbitalul s-a utilizat de asemenea cu folos în asociație cu antiepilepticele din alte clase chimice. Doza pentru adulți este de 0,1 g, în 1—3 prize pe zi; doza pentru copii este jumătate din aceasta. Doze mult mai mari pot fi necesare în anumite cazuri. Medicamentul este relativ nou și de aceea este nevoie de o cercetare clinică ulterioară, în comparație cu alte substanțe antiepileptice.

Scanned with OKEN Scanner

BENZCLORPROPAMIDA (HIBICON)

Benzclorpropamida (hibiconul; N-benzil-β-clorpropionamida), $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2Cl$ a suferit o verificare preliminară clinică în tratamentul simptomatic al epilepsiei. Proprietățile sale farmacologice au fost comunicate de Harned și colaboratorii (1953). Medicamentul este activ împotriva accesclor convulsive de electroșoc, cît și împotriva celor prin șoc chimic, la animale. Ficatul și rinichiul par să participe la metabolismul și eliminarea sa. N-are nici o acțiune sedativă sau analgezică. Substanța este o pulbere albă, cristalizată, puțin solubilă în apă; ea se găsește în capsule administrabile pe cale bucală, de 0,5 g. Doza totală medie zilnică pentru adulți este de 4—8 grame sau mai mult. Aceasta necesită înghițirea unei cantități neobișnuit de mari de medicament. Substanța nu-i oficială și nici cuprinsă în M.N.N. Benzclorpropamida a realizat o ameliorare suficientă a accesclor convulsive la bolnavii cu *grand mal*. Este mai puțin activă în epilepsia psihomotorie și n-are nici o valoare în *petit mal* pur (Hawkes, 1952). Reacțiile nocive sînt minime; ele cuprind amețeli, nervozitate, tremurături și dureri gastro-intestinale. Cercetări de durată lungă pe un număr mare de bolnavi vor fi necesare înainte de confirmarea corectă a valorii clinice și toxicității acestei substanțe, în comparație cu substanțele antiepileptice mai bine-cunoscute. Unii cercetători nu sînt favorabil impresionați de rezultatele obținute cu tratamentul prin benzclorpropamidă în epilepsie.

ATROLACTAMIDA (TEMIZONA)

Atrolactamida (temizona), $C_6H_5(OH)\text{-}(CH_3)$: $C \cdot CONH_2$, prezintă interes mai ales din cauză că reprezintă o porțiune trunchiată a nucleului comun al structurilor cu inel antiepileptic convențional, care a păstrat un spectru larg de activitate anticonvulsivantă. El manifestă de asemenea proprietăți inhibitoare de tipul mefenesinei asupra diferitelor căi polisinaptice la nivelul axului cerebro-spinal. Substanța nu se găsește pentru distribuire generală, însă s-a arătat că este activă în diferite tipuri de epilepsie clinică, mai ales în *grand mal*, în accesele convulsive psihomotorii și în accesele jacksoniene în focar (Stamps și alții, 1952).

Doza zilnică medie totală pentru adulți este de 4 g. Efectele secundare cuprind somnolența exagerată, erupțiile congestive ale pielii, ataxia, leucopenia și anemia aplastică. Deși atrolactamida ca atare este probabil prea toxică, substanțele congenere se pot dovedi utile ca agenți terapeutici.

ACIDUL GLUTAMIC

Price și colaboratorii (1943) au propus *acidul glutamic* [$COOH \cdot CH_2CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$] ca substanță pentru tratamentul simptomatic al epilepsiei psihomotorii și al epilepsiei cu caracter de *petit mal*. S-a constatat că vioiciunea mintală și fizică au fost ameliorate. *Grand mal* nu a fost influențat, ori a fost agravat de acidul glutamic. Rezultatele cele mai bune s-au obținut atunci cînd acidul a fost utilizat în asociație cu altă medicație specifică. Waelsch și Price (1944) au comunicat ulterior că forma *l* (+) era tot atît de activă ca și forma racemică și au explicat prin aceasta rezultatele salutare observate. Comunicările clinice citate au stimulat mai multe cercetări asupra rolului acidului glutamic în metabolismul și funcționarea creierului, cu intenția de a explica mecanismul acțiunii sale în epilepsie. În mod asemănător s-a cercetat influența acidului glutamic asupra proceselor mintale; s-a comunicat că favorizează procesul de dresare la șobolan (Zimmerman și Ross, 1944) și că ameliorează indicii de inteligență la persoanele cu deficiență mintală secundară (Albert și alții, 1946).

Acidul glutamic a fost cercetat în mod amănunțit în privința activității sale antiepileptice, printr-o serie de tehnici de laborator, la mai multe specii de animale. Aminoacidul a fost găsit fără acțiune în prevenirea sau modificarea convulsiilor provocate electric și chimic și s-a arătat de asemenea că este fără influență asupra electroencefalogramei normale sau asupra disritmiei cu unde lente produsă de pentilentetrazol; diferă, prin urmare, de toate celelalte substanțe antiepileptice utilizate în clinică și care sînt active, în raport cu una sau mai multe dintre probele enumerate (Goodman și alții, 1946).

Numeroși clinicieni n-au putut confirma rezultatele bune comunicate de alții asupra acidului glutamic în *epilepsie*. Considerînd că ingestia zilnică de proteină a adulților (de aproximativ 70 g) realizează 7—10 g acid glutamic natural, dozele de acid glutamic comunicate ca active în *petit mal* (de ordinul a numai 4,8 g/zi) par aproape inutile. Dacă cercetările clinice ulterioare confirmă valoarea comunicată a acidului glutamic în epilepsie, mecanismul acțiunii sale are perspectiva de a se prezenta foarte diferit de acela al medicamentelor anticonvulsivante cunoscute în uzul clinic. În prezent ar fi imposibil să se prevadă din cercetările de laborator dacă acidul glutamic are o putere sau o valoare ca antiepileptic.

Literatura foarte controversată asupra utilizării acidului glutamic la persoanele cu diferite tipuri de *deficiență mintală* nu poate fi revăzută aici. Este suficient să se spună că majoritatea observațiilor îngrijit controlate nu pot pune în evidență un efect favorabil al acestei substanțe asupra capacității de lucru intelectual sau asupra capacității de învățare la animalele de experiență sau la om. Rolul acidului glutamic în metabolismul țesutului nervos a fost trecut în revistă de Weil-Malherbe (1950). Valoarea pretinsă a glutamatului de sodiu în *coma hepatică* necesită o confirmare.

BIBLIOGRAFIE

Abbott, J. A., R. S. Schwab. Mesantoin in the treatment of epilepsy; a study of its effects on the leukocyte count in seventy-nine cases. *New England J. Med.*, 1954, **250**, 197—199.

Albert, Kathryn, Hoch, P., H. Waelsch. Preliminary report on the effect of glutamic acid administration in mentally retarded subjects. *J. Nerv. & Ment. Dis.*, 1946, **104**, 263—274.

Aring, C. D., M. Rosenbaum. Ingestion of large doses of dilantin sodium. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1941, **45**, 265—270.

Bárány, E. H., Erna Stein-Jensen. The mode of action of anticonvulsant drugs on electrically induced convulsions in the rabbit. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1946, **73**, 1—47.

Barnett, H. L., Simons, D. J., R. E. Wells, Jr. Nephrotic syndrome occurring during tridione therapy. *Am. J. Med.*, 1948, **4**, 760—764.

Bogue, J. Y., H. C. Carrington. The evaluation of „mysoline" — a new anticonvulsant drug. *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, **8**, 230—236.

Brown, W. C., Schiffman, D. O., Swinyard, E. A., L. S. Goodman. Comparative assay of antiepileptic drugs by „psychomotor" seizure test and minimal electroshock threshold test. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **107**, 273—283.

Scanned with OKEN Scanner

Butler, T. C. Quantitative studies of the demethylation of trimethadione (tridione). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 11—17.

———. Quantitative studies of the physiological disposition of 3-methyl-5-ethyl-5-phenyl hydantoin (mesantoin) and 5-ethyl-5-phenyl hydantoin (nirvanol). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 340—345.

Chen, G., Portman, Ruth, Ensor, C. R., A. C. Bratton, Jr. The anticonvulsant activity of α-phenyl succinimides. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **103**, 54—61.

Cohen, B., Showstack, N., A. Myerson. The synergism of phenobarbital, dilantin sodium and other drugs in the treatment of institutional epilepsy. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 480—484.

Davidson, D. T., Jr., W. G. Lennox. Phenacetylurea — phenurone — in epilepsy. *Dis. Nerv. System*, 1950, **11**, 167—173.

Davis, Jean P., W. G. Lennox. The effect of trimethyloxazolidine dione and dimethyl ethyloxazolidine dione on seizures and on the blood. *Proc. A. Research Nerv. & Ment. Dis.*, 1947, **36**, 423—436.

———. The effect of trimethyloxazolidine dione (tridione) on the blood. *J. Pediat.*, 1947, **31**, 24—33.

———. A comparison of paradione and tridione in the treatment of epilepsy. *J. Pediat.*, 1949, **34**, 273—278.

DeJong, R. N. Effect of tridione in the control of psychomotor attacks. *J. Am. M. A.*, 1946, **130**, 565—567.

———. Further observations on the use of tridione in the control of psychomotor attacks. *Am. J. Psychiat.*, 1946, **103**, 162—164.

———. Phenurone in the treatment of psychomotor attacks. *Am. J. Psychiat.*, 1951, **107**, 825—831.

Denhoff, E., M. W. Laufer. Clinical studies of the effects of 3,5,5-trimethyloxazolidine-2-4-dione (tridione) on the hematopoietic system, liver and kidney. *Pediatrics.*, 1950, **5**, 695—707.

Doyle, P. J., S. Livingston. The use of mysoline in the treatment of epilepsy. *J. Pediat.*, 1953, **43**, 413—416.

Doyle, P. J., Livingston, S., P. H. Pearson. Use of milontin in the treatment of petit mal epilepsy (three per second spike and wave dysrhythmia). *J. Pediat.*, 1953, **43**, 164—166.

Everett, G. M. Pharmacological studies of phenacetylurea (phenurone), an anticonvulsant drug. *Federation Proc.*, 1949, **8**, 289—290.

Everett, G. M., R. K. Richards. Comparative anticonvulsive action of 3,5,5-trimethyloxazolidine-2,4-dione (tridione), dilantin and phenobarbital. *J. Pharmacol & Exper. Therap.*, 1944, **81**, 402—407.

———. Pharmacological studies of two new anticonvulsants 3,5-dimethyl, 5, ethyl-oxazolidine-2,4-dione (paradione) and 3-methyl-5, phenyl-hydantoin (nuvarone). *Federation Proc.*, 1950, **9**, 270.

———. Pharmacological studies of phenacetylurea (phenurone) an anticonvulsant drug. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 303—313.

Fingl, E., Olsen, L. J., Harding, B. W., Cockett, A. T., L. S. Goodman. Effects of chronic anticonvulsant administration upon cortisone-induced brain hyperexcitability. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **105**, 37—45.

Finkelman, I., A. J. Ariell. Untoward effects of phenytoin sodium in epilepsy. *J. Am. M. A.*, 1942, **118**, 1209—1212.

Gibbs, Erna L., F. A. Gibbs. Electroencephalographic evidence of thalamic and hypothalamic epilepsy. *Neurology*, 1951, **1**, 136—144.

Gibbs, Erna L., Gibbs, F. A., B. Fuster. Psychomotor epilepsy. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1948, **60**, 331—339.

Gibbs, F. A., Everett, G. M., R. K. Richards. Phenurone in epilepsy. *Dis. Nerv. System*, 1949, **10**, 47—49.

Goodman, L. S., Grewal, M. S., Brown, W. C., E. A. Swinyard. Comparison of maximal seizures evoked by pentylenetetrazol (metrazol) and electroshock in mice, and their modification by anticonvulsants. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 168—176.

Goodman, L. S., Swinyard, E. A., Brown, W. C., Schiffman, D. O., Grewal, M. S., E. L. Bliss. Anticonvulsant properties of 5-phenyl-5-ethyl-hexahydropyrimidine-4,6-dione (mysoline), a new antiepileptic. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 428—436.

Goodman, L. S., Swinyard, E. A., J. E. P. Toman. Effects of l (+) glutamic acid and other agents on experimental seizures. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1946, **56**, 20—29.

Goodman, L. S., Toman, J. E. P., E. A. Swinyard. The anticonvulsant properties of tridione; laboratory and clinical investigations. *Am. J. Med.*, 1946, **1**, 213—228.

———. Anticonvulsant properties of 5,5-phenyl thienyl hydantoin in comparison with dilantin and mesantoin. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1948, **68**, 584—587.

Handley, R., A. S. R. Stewart. Mysoline: a new drug in the treatment of epilepsy. *Lancet*, 1952, **1**, 742—744.

Harned, B. K., Cunningham, R. W., Clark, Mary C., Hine, Carolyn H., Kane, Margaret M., Smith, F. H. Jr., Vessey, R. E., Yuda, N. N., F. W. Zabransky. The pharmacology of N-benzyl-β-chloropropionamide (hibicon), a new anticonvulsant. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **107**, 403—423.

Harris, A. S., R. H. Kokernot. Effects of diphenylhydantoin sodium (dilantin sodium) and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Am. J. Physiol.*, 1950, **163**, 505—516.

Hawkes, C. D. N-benzyl-β-chloropropionamide (hibicon); a new approach to anticonvulsant therapy. A.M.A. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1952, **67**, 815—820.

Jasper, H., Pertuisset, B., H. Flanigin. EEG and cortical electrograms in patients with temporal lobe seizures. *A.M.A Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1951, **65**, 272—290.

Kirk, T. R. Phenylethylhydantoin in the treatment of Sydenham's chorea. *New York State J. Med.*, 1948, **48**, 2165—2167.

Kozol, H. L. Mesantoin in treatment of epilepsy; a report on two hundred patients under treatment for periods ranging from two months to four years. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1950, **63**, 235—248.

Lennox, W. G. The petit mal epilepsies; their treatment with tridione. *J. Am. M. A.*, 1945, **129**, 1069—1073.

———. The treatment of epilepsy. *M. Clin. North America*, 1945, **29**, 1114—1128.

———. Newer agents in the treatment of epilepsy. *J. Pediat.*, 1946, **29**, 356—362.

———. Tridione in the treatment of epilepsy. *J. Am. M. A.*, 1947, **134**, 138—143.

———. Influence of drugs on the human electroencephalogram. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, **1**, 45—51.

———. Phenomena and correlates of the psychomotor triad. *Neurology*, 1951, **1**, 357—371.

Little, S. C. Changes in the electroencephalogram following administration of mesantoin (methyl-phenylethyl hydantoin). *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, **1**, 325—332.

Livingston, S., L. Kajdi. The use of phenurone in the treatment of epilepsy. *J. Pediat.*, 1950, **36**, 159—164.

Loscalzo, A. E. Mesantoin in the control of epilepsy. *Neurology*, 1952, **2**, 403—411.

Scanned with OKEN Scanner

Merritt, H. H., C. Brenner. Treatment of patients with epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate (phenytoin sodium, dilantin sodium) and phenobarbital combined. *J. Nerv. & Ment. Dis.*, 1942, **96**, 245—250.

Merritt, H. H., T. J. Putnam. A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1938, **39**, 1003—1015.

———. Sodium diphenyl hydantoinate in treatment of convulsive disorders. *J. Am. M. A.*, 1938, **111**, 1068—1073.

———. Sodium diphenyl hydantoinate in treatment of convulsive seizures. Toxic symptoms and their prevention. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1939, **42**, 1053—1058.

———. Further experiences with the use of sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *Am. J. Psychiat.*, 1940, **96**, 711—720.

Millichap, J. G. Milontin: a new drug in the treatment of petit mal. *Lancet*, 1952, **2**, 907—910.

Moore, M. P. Paroxysmal adbominal pain. A form of focal symptomatic epilepsy. *J. Am. M. A.*, 1945, **129**, 1232—1240.

Perlstein, M. A. Gemonal (5,5-diethyl 1-methyl barbituric acid); new drug for convulsive and related disorders. *Pediatrics*, 1950, **5**, 448—451.

Perlstein, M. A., M. B. Andelman. Tridione. Its use in convulsive and related disorders. *J. Pediat.*, 1946, **29**, 20—40.

Price, L. C. Waelsch, H., T. J. Putnam, dl-Glutamic acid hydrochloride in treatment of petit mal and psychomotor seizures. *J. Am. M. A.*, 1943, **122**, 1153—1156.

Putnam, T. J., H. H. Merritt. Experimental determination of anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. *Science*, 1937, **85**, 525—526.

Richards, R. K., Everett, G. M., K. L. Pickrell. Pharmacological and clinical studies of tridione with special reference to its analgesic action. *Anesth. & Analg.*, 1946, **25**, 147—151.

Richards, R. K., M. A. Perlstein. Tridione, a new drug for the treatment of convulsive and related disorders. Proc. Chicago Neurol. Soc., January 9, 1945. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1946, **55**, 164—165.

Robinson, L. J., R. Osgood. Comparative effects of phenobarbital and dilantin sodium in the treatment of epilepsy. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 1334—1335.

Roeder, F. Über die Anwendung von Schlafmitteln in der Kinderheilkunde, mit besonderer Berücksichtigung des Nirvanols. *Therap. Monasth.*, 1919, **33**, 54—63.

Sloan, Louise L., Anita P. Gilger. Visual effects of tridione. *Am. J. Ophth.*, 1947, **30**, 1387—1405.

Smith, B. H., F. L. McNaughton. Mysoline, a new anticonvulsant drug; its value in refractory cases of epilepsy. *Canad. M.A.J.*, 1953, **68**, 464—467.

Spielman, M. A. Some analgesic agents derived from oxazolidine-2,4-dione. *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 1244—1245.

———. Some anticonvulsants. First National Medicinal Symposium, Am. Chem. Soc., Div. Medicinal Chem., 119—124, 1948.

Spielman, M. A., Geiszler, A. O., W. J. Close. Anticonvulsant drugs II. Some acetylureas. *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 4189—4191.

Stamps, F. W., Marshall, W. H., Orloff, M. J., Gibbs, F. A., C. C. Pfeiffer. Atrolactamide treatment of 300 epileptic patients. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 418.

Swinyard, E. A., Laboratory assay of clinically effective antiepileptic drugs. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1949, **38**, 201—204.

Swinyard, E. A., Brown, W. C., L. S. Goodman. Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 319—330.

Swinyard, E. A., Schiffman, D. O., L. S. Goodman. Effects of liver injury and nephrectomy on the anticonvulsant activity of oxazolidine-2,4-diones. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **105**, 365—370.

Swinyard, E. A., J. E. P. Toman. A comparison of the anticonvulsant actions of some phenylhydantoins and their corresponding phenylacetylureas. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **100**, 151—157.

Swinyard, E. A., Toman, J. E. P., L. S. Goodman. The effect of cellular hydration on experimental electroshock convulsions. *J. Neurophysiol.*, 1946, **9**, 47—54.

Swinyard, E. A., Weaver, L. C., L. S. Goodman. Effect of liver injury and nephrectomy on the anticonvulsant activity of clinically useful hydantoins. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **104**, 309—316.

Taylor, J. D., E. L. Bertcher. The determination and distribution of trimethadione (tridione) in animal tissues. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 277—285.

Tichner, J. B., C. D. Enselberg. Suicidal dilantin (sodium diphenylhydantoin) poisoning. *New England J. Med.*, 1951, **245**, 723—725.

Toman, J. E. P. Neuropharmacologic considerations in psychic seizures. *Neurology*, 1951, **1**, 444—460.

Toman, J. E. P., Loewe, S., L. S. Goodman. Physiology and therapy of convulsive disorders. I. Effect of anticonvulsant drugs on electroshock seizures in man. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1947, **58**, 312—324.

Toman, J. E. P., Swinyard, E. A., L. S. Goodman. Properties of maximal seizures, and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents. *J. Neurophysiol*, 1946, **9**, 231—240.

Tyler, Mary W., E. Q. King. Phenacemide in treatment of epilepsy. *J. Am. M. A.*, 1951, **147**, 17—21.

Waelsch, H., J. C. Price. Biochemical aspects of glutamic acid therapy for epilepsy. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1944, **51**, 393—396.

Weaver, L. C., Swinyard, E. A., L. S. Goodman. Effects of liver injury and nephrectomy on the anticonvulsant activity of phenacemide (phenurone). *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1952, **80**, 744—746.

Wernecke, E. Phenyläthylhydantoin (Nirvanol), ein neues Schlaf- und Beruhigungsmittel. *Deutsche med. Wchnschr.*, 1916, **42**, 1193—1194.

Woodbury, D. M. Effects of chronic administration of anticonvulsant drugs, alone and in combination with desoxycorticosterone, on electroshock seizure threshold and tissue electrolytes. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **105**, 46—57.

———. Effect of diphenylhydantoin on brain electrolytes in normal, hiponatremic and postictal rats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 452.

Woodbury, D. M., Hurley, R. E., Lewis, N. G., Mc-Arthur, M. W., Copeland, W. W., Kirschvink, J. F., L. S. Goodman. Effect of thyroxin, thyroidectomy and 6-n-propyl-2-thiouracil on brain function. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 331—340.

Yahr, M. D., Sciarra, D., Carter, S., H. H. Merritt. Evaluation of standard anticonvulsant therapy in three hundred nineteen patients. *J. Am. M. A.*, 1952, **150**, 663—667.

Zimmerman, F. T. Use of methylphenylsuccinimide in treatment of petit mal epilepsy. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1951, **66**, 156—162.

Zimmerman, F. T., S. Ross. Effect of glutamic acid and other amino acids on maze learning in the whithe rat. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1944, **51**, 446—451.

Scanned with OKEN Scanner

Monografii și referate generale

Abbott, J. A., R. S. Schwab. Rhe serious side effects of the newer antiepileptic drugs: their control and prevention. *New England J. Med.*, 1950, **242**, 943—949.

Bridge, E. M. Epilepsy and convulsive disorders in children. McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1949.

Epilepsy. (Diverși autori.) Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis., Volume XXVI, 654, p. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1947.

Goodman, L. S., Toman, J.E.P., E. A. Swinyard. Anticonvulsant drugs: mechanisms of action and methods of assay. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de therap.*, 1949, **78**, 144—162.

Hoch, P. H., R. P. Knight. Epilepsy; psychiatric aspects of convulsive disorders, Grune & Stratton, Inc., New York, 1947.

Jackson, J. H. Selected writings of John Hughlings Jackson. Volume I, on Epilepsy and epileptiform convulsions. Edited by James Taylor, Hodder & Stoughton, London, 1931.

Lennox, W. G. Science and seizures; new light on epilepsy and migraine. Harper & Brothers, New York, 1946.

Moruzzi, G. L'Epilessia Sperimentale. Monografie. Nicola, Zanichelli, Bologna, 1946.

Penfield, W., T. C. Erickson. Epilepsy and cerebral localization; a study of the mechanism, treatment and prevention of epileptic seizures. Charles C. Thomas, Springfield Ill, 1941.

Penfield, W., H. Jasper. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Little, Brown & Co., Boston, 1954.

Penfield, W., K. Kristiansen. Epilepsy seizure patterns; a study of the localizing value of initial phenomena in focal cortical seizures. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1951.

Putnam, T. J. Convulsive seizures, how to deal with them; a manual for patients, their families and friends. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, second edition, 1945.

Symposium on seizure mechanisms. (Diverși autori.) *Epilepsia*, 1952, third series, **1**, 50—96.

Temkin, O. The falling sickness; a history of epilepsy from the Greeks to the beginning of modern neurology. The Johns Hopkins Press. Baltimore, 1945.

Toman, J. E. P. Neuropharmacology of peripheral nerve. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 168—218.

Toman, J. E. P., Jean P. Davis. The effects of drugs upon the electrical activity of the brain. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 425—492.

Toman, J. E. P., L. S. Goodman. Anticonvulsants. *Physiol. Rev.*, 1948, **28**, 409—432.

Toman, J. E. P., J. D. Taylor. Mechanism of action and metabolism of anticonvulsants. *Epilepsia*, 1952, third series, **1**, 31—48.

Ware, Elinor. The chemistry of the hydantoins. *Chem. Rev.*, 1950, **46**, 403—470.

Weil-Malherbe, H. Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue. *Physiol. Rev.*, 1950, **30**, 549—568.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 12

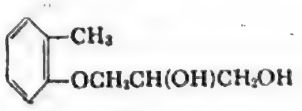
SUBSTANŢELE CARE RELAXEAZĂ MUSCULATURA STRIATĂ PRIN ACŢIUNE CENTRALĂ

Substanţele prezentate în acest capitol posedă, toate, capacitatea de a reduce tonusul muşchilor striaţi şi mişcările involuntare printr-o acţiune asupra sistemului nervos central. Ele se utilizează în clinică într-o serie de stări caracterizate prin spasticitate şi tremurături. Din nefericire, utilitatea substanţelor existente este limitată, însă se poate prevedea în mod justificat că decada următoare va fi martora descoperirii unor medicamente mai puternice, mai specifice şi mai puţin toxice decît cele descrise mai jos. Un mare număr de substanţe acţionează central pentru a scădea activitatea motorie exagerată; acestea cuprind anestezicele generale, barbituricele, apomorfina şi congenerii săi, benzimidazolul şi benzazolul cu derivaţii lor, atrolactamida, alcaloizii beladonei, amfetamina, mefenesina şi congenerii săi, cît şi medicamentele antiparkinsoniene sintetice. Numai ultimele 2 categorii au însă o acţiune destul de selectivă asupra sistemului nervos central, pentru a permite să fie clasificate drept substanţe care relaxează musculatura striată prin acţiune centrală. Mecanismul lor intim de acţiune nu este cunoscut încă, în parte, din cauză că reglarea nervoasă a tonusului muscular şia mişcării este mult prea complexă şi încă incomplet clarificată. Scopul este să se obţină medicamente asemănătoare cu acestea, care suprimă spasticitatea, tremurăturile şi activitatea motorie excesivă, fără să tulbure tonusul normal şi mişcarea. Este foarte probabil că cercetările neurofiziologice în acest domeniu important vor oferi un cadru pentru producerea şi testarea unor substanţe terapeutice superioare, îndeosebi cercetările asupra sistemului nervilor mici motori (cap. 27) şi asupra formaţiunii reticulate a trunchiului cerebral. Medicamentele care acţionează periferic asupra joncţiunii neuromusculare pentru a relaxa muşchiul striat sînt prezentate aparte (capitolul 27) (Moruzzi şi Magoun, 1949; Magoun 1950, 1951; Unna, 1951 şi alţii).

MEFENESINA

Gilbert, Descomps şi Launoy, în 1910, au observat faptul că fenoxipropandiolul, cunoscut în Franţa sub numele de antodină, provoacă o paralizie flască reversibilă la animale. Totuşi au trecut aproape 4 decenii înainte ca interesul pentru această proprietate a eterilor de gliceroli să fie reactualizată, ca rezultat al cercetătorilor lui Berger şi Bradley (1946). *Mefenesina*, cunoscută în Anglia sub numele de mianesin, este substanţa cel mai amănunţit studiată din această serie de compuşi. Valoarea sa clinică posibilă ca înlocuitor sintetic al curarei, a fost cercetată pentru prima dată de Mallison (1947). Deşi medicamentul are numai o valoare foarte limitată în terapeutică, mefenesina a servit ca un instrument important în neurofiziologia experimentală şi a stimulat cercetările pentru găsirea unei substanţe capabile să suprime tonusul muscular anormal şi mişcările involuntare, fără să tulbure funcţia neuro-musculară normală.

Chimie şi corelaţia dintre structură şi acţiune. Mefenesina, 3-*o*-toloxi-1,2-propandiol, este un eter aromat al glicerolului. Formula sa structurală este următoarea:



Mefenesina

Proprietatea farmacologică unică a mefenesinei, şi anume deprimarea selectivă a transmiterii subcorticale, a celei din trunchiul cerebral şi a celei polisinaptice spinale nu se limitează exclusiv la eterii alcoolilor polihidroxilici. Numeroase serii de substanţe chimice strîns înrudite, cuprinzînd esteri, eteri sulfurici, sulfone, acetali şi carbamaţi,

cît și numeroase grupuri neînrudite din punct de vedere chimic, cum ar fi benzimidazolul și congenerii săi, posedă aceeași acțiune. În scopul de a găsi substanțe lipsite de neajunsurile mefenesinei s-au sintetizat numeroși congeneri care au fost testați. Din nefericire, astfel de cercetări n-au putut descoperi substanțe care să păstreze această activitate selectivă și totuși să posede o durată mai lungă de acțiune, o solubilitate mai mare în apă și o eficacitate mai previzibilă pe cale bucală. Cercetările corelației dintre structură și acțiune au arătat că proprietățile de relaxare musculară și anticonvulsivantă ale mefenesinei sînt separabile. Spre exemplu, acțiunea anticonvulsivantă a 2,2-dietil-1,3-propandiolului (DEP, *prenderol)* este relativ mai importantă, în timp ce aceea a 2-metil-2-*n*-amil-4-hidroximetil-1,3-dioxolanului *(gliketal)* este mai puțin pronunțată decît aceea a mefenesinei. Întrucît mefenesina se degradează repede, cel puțin în parte, prin oxidarea grupării hidroxilice terminale, s-a acordat o atenție deosebită congenerilor în care această grupare este mascată. Compușii, cum sînt succinatul și carbamatul, care păstrează efectul relaxant, posedă o durată mai lungă de acțiune, însă aceasta nu este de valoare suficientă pentru a oferi un avantaj net asupra mefenesinei. (Berger, 1948; Hine și alții, 1949; Berger și Ludwig, 1950; Berger, 1951; Funderburk și Unna, 1953 etc.).

Acțiuni farmacologice. Acțiunea cea mai importantă a mefenesinei și anume relaxarea musculaturii striate, fără pierderea cunoștinței, este rezultatul unei acțiuni selective a medicamentului asupra sistemului nervos central; alte acțiuni ale mefenesinei nu sînt pronunțate sau se produc numai cu dozele mari. Substanța este un anestezic local de ordinul de putere al procainei; această proprietate a medicamentului nu contribuie la acțiunile sale farmacologice, după administrarea parenterală, iar iritația locală împiedică utilizarea clinică a mefenesinei, ca anestezic local.

Administrarea intravenoasă de mefenesină la *animalele normale* reduce activitatea spontană și scade tonusul musculaturii striate. Dozele mai mari provoacă o paralizie flască ascendentă foarte tranzitorie, care nu este nici precedată, nici urmată de stimulare. Moartea prin deprimarea respirației se produce după doze foarte mari. Toate tipurile de *hipertonie și hiperreflexie experimentală*, cum sînt acelea produse prin decerebrare sau prin leziuni ale zonelor inhibitoare supramedulare, sînt abolite prin dozele neparalizante ale medicamentului. Mefenesina mai oferă și o protecție împotriva substanțelor convulsivante și îndeosebi împotriva stricninei și împotriva acceselor convulsive de electroșoc.

La *om*, administrarea lentă intravenoasă a 30 mg mefenesină/kilocorp are un efect redus asupra activității motorii voluntare și asupra senzațiilor; ea provoacă un nistagmus violent, o tulburare de convergență, o ușoară depresiune mintală și modificări neînsemnate la nivelul electroencefalogramei. Se poate nota o senzație de căldură și o relaxare îndeosebi dacă medicamentul se administrează repede. Doze asemănătoare pot produce o suprimare temporară a durerii rezistente, de origine centrală (spre exemplu, talamică) și suprimă în mod trecător tonusul muscular anormal, cît și mișcările involuntare asociate cu leziunile sistemului nervos central.

Mecanismul de acțiune al mefenesinei este cu totul diferit de acela al curarei. Relaxarea musculară reversibilă produsă de dozele obișnuite de mefenesină duce la o inhibare selectivă a căilor polisinaptice medulare și subcorticale. Conducerea neuronală și transmiterea neuromusculară nu sînt inhibate, cu excepția unor doze foarte mari și a celor aproape mortale; mușchii striați nu sînt influențați în mod direct. Reflexele polisinaptice medulare sînt repede inhibate de dozele mici de mefenesină, în timp ce reflexele monosinaptice sînt destul de rezistente la acțiunile medicamentului. Atît inhibarea supramedulară, cît și facilitarea reflexelor medulare sînt repede anihilate. Efectele asupra scoarței cerebrale sînt minime, însă căile polisinaptice centrale interesate de activarea provocată prin stimularea formațiunii reticulate a mezencefalului nu sînt inhibate de mefenesină (Henneman și alții, 1949; Kaada, 1950; King și Unna, 1954; și rapoartele lui Berger, 1949 și Wikler, 1950).

Absorbție, repartizare, metabolism intermediar și excreție. Mefenesina se absoarbe repede după administrarea pe toate căile obișnuite. Efecte clinice satisfăcătoare au fost comunicate după administrarea pe cale rectală și intramusculară dar iritația locală limitează de obicei utilizarea sa pe cale bucală și intravenoasă. Substanța este repede și uniform repartizată în majoritatea țesuturilor. Totuși, concentrația substanței în creier poate fi de 2—3 ori mai mare, iar aceea din lichidul cefalorahidian întrucîtva mai mică decît concentrația din plasmă. După administrarea intravenoasă a unor doze izolate, nivelurile plasmatice ale mefenesinei scad repede și nu se mai pot pune în evidență după 60—90 de minute.

În general, efectele farmacologice evoluează paralel cu concentrația substanței libere din plasmă. Prelungirea paraliziei provocate prin mefenesină la șoareci cu leziuni hepatice sugerează faptul că ficatul reprezintă sediul principal pentru degradarea sa metabolică rapidă. Mai puțin de 2% dintr-o doză administrată se excretă nemodificată prin urină. Doi metaboliți inactivi din punct de vedere farmacologic, acidul β-(*o*-toloxi)-lactic și acidul β-(2-metil-4-hidroxifenoxi)-lactic, au fost identificați în fracțiunea conjugată din urină și reprezintă pînă la 50% din substanța administrată. Metabolismul intermediar al restului din substanță este necunoscut (Morrison și alții, 1948; Wyngaarden și alții 1949).

Preparate, căi de administrare și posologie. *Mefenesina*, F.N., este o pulbere cristalizată, albă, inodoră, ușor solubilă în etanol, cloroform și eter, însă numai foarte puțin solubilă în apă. Pentru utilizare pe *cale bucală*, ea se prezintă sub formă de capsule și tablete de 0,25—0,50 g sau ca poțiune (0,1 g/ml). Pentru administrare *parenterală*, medicamentul se vinde sub formă de soluție sterilă care conține 20 mg/ml, în fiole de 50, respectiv 100 ml. Doza pe cale bucală pentru adult este de 1—3 g, repetată de 3—5 ori pe zi. Numeroși clinicieni consideră că s-ar obține rezultate mai bune cu poțiunea decît cu capsulele și tabletele. Doza intravenoasă este de 0,5—3 g, administrată lent.

Efecte secundare, toxicitate și măsuri de precauție. Frecvența efectelor nocive grave provocate de mefenesină este mică. Cel mai adesea se produc:

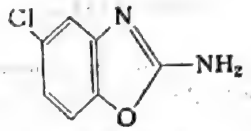
nistagmus, diplopie, astenie, slăbiciune generală şi pierdere moderată a coordonării musculare. Se observă de asemenea anorexia, greţurile şi vărsăturile, îndeosebi după administrarea pe cale bucală. S-a observat şi sincopa, însă efectele cardio-vasculare ale mefenesinei sînt minime, afară de cazul cînd substanţa se administrează în doze foarte mari sau se injectează repede intravenos. Sedaţia şi inhibarea respiraţiei pot fi pronunţate, dacă substanţa se asociază cu un barbituric. Administrarea intravenoasă a soluţiilor conţinînd mai mult de 2% mefenesină provoacă flebotromboză, hemoliză intravasculară şi hematurie; uneori s-a produs o anurie mortală. Administrarea pe cale bucală la persoanele cu disfagie a fost urmată de o inhibare a reflexului faringian şi de o pneumonie secundară prin aspiraţie (de mucozităţi). S-a comunicat o creştere a toleranţei la mefenesină în timpul administrării cronice. Aceasta necesită confirmare.

Intrebuinţări terapeutice şi importanţă. Numeroase comunicări au confirmat observaţia iniţială a faptului că mefenesina poate servi drept un *adjuvant pentru anestezia generală*, pentru a produce relaxarea musculară, însă că nu posedă avantaje decisive asupra curarei şi asupra substanţelor înrudite, în acest sens (vezi Mallinson, 1948; Griffith şi alţii, 1949 şi alţii). La bolnavii psihiatrici care suferă *tratament electroconvulsiv*, dozele obişnuite pe cale bucală şi intravenoasă ale mefenesinei nu reduc gravitatea accesului convulsiv, însă pot scurta perioada de apnee, care urmează accesului. Capacitatea mefenesinei de a suprima uşor toate tipurile de spasticitate experimentală a stimulat verificarea ei clinică în diferite afecţiuni caracterizate prin *tonus muscular anormal şi motilitate involuntară*. Administrarea unor doze *intravenoase* suficiente din acest medicament poate oferi o ameliorare trecătoare în anumite cazuri de diplegie infantilă, de tetanos şi de alcoolism cronic, cît şi de boală Parkinson sau alte tulburări extrapiramidale precum şi în unele înrudite (Denhoff, 1951 şi alţii). Ameliorarea după tratamentul *pe cale bucală* este numai puţin durabilă şi chiar mai puţin previzibilă decît după tratamentul intravenos. Mefenesina poate fi de oarecare folos în diagnostic şi ca adjuvant pentru fizioterapie în *spasmele musculare acute*, cum ar fi cele asociate cu traumatismele şi cu diferitele afecţiuni ortopedice. Acţiunea inhibitoare centrală a fost utilizată în tratamentul ajutător al *stărilor de anxietate acută*, însă valoarea medicamentului pentru acest scop a fost pusă în discuţie. Mefenesina poate oferi o rezolvare în anumite cazuri de *dureri „talamice"* rebele la alte tratamente. *Crizele epileptice subintrante* au fost întrerupte prin administrarea intravenoasă a medicamentului.

Durata trecătoare a acţiunii mefenesinei limitează în mod serios utilitatea sa terapeutică. Totuşi, medicamentul continuă să fie de valoare, ca unealtă experimentală şi a stimulat cercetări intensive în vederea găsirii unor substanţe mai active pentru suprimarea tulburărilor motorii de origine nervoasă centrală.

ZOXAZOLAMINA *

Zoxazolamina (flexin) este 2-amino-5-clorobenzazol, cu următoarea formulă structurală:



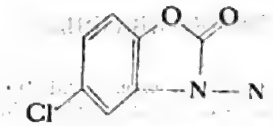
Zoxazolamina

Acţiuni farmacologice. Zoxazolamina ca şi meprobamatul se aseamănă atît structural, cît şi farmacologic, cu mefenesina. Spre deosebire de aceasta este de 10 ori mai intensă în ceea ce priveşte efectele miorelaxante. Acestea se produc ca şi în cazul substanţelor înrudite prin mecanismul deprimării căilor polisinaptice medulare, dar se însoţesc de efecte sedative centrale slabe. Toxicitatea sa este însă mai slabă, singurele semne de intoleranţă fiind greaţa şi ameţelile. Ca şi ceilalţi derivaţi de propandiol, inhibează arcurile reflexe în care participă mai mulţi neuroni, fără să influenţeze placa neuro-musculară. Aceasta este deprimată slab numai după cantităţi mari.

Intrebuinţări clinice. Zoxazolamina, avînd acţiuni neurosedative slabe, este indicată în manifestările spastice ale leziunilor medulare, în rigiditatea şi durerile reumaticilor. Doza terapeutică variază între 250 şi 500 mg, administrate bucal, de 3 ori/zi.

CLORZOXAZONA

Clorzoxazona (paraflex) este derivat de zoxazolamină cu structură 5-cloro-2-benzoxazolidonă şi proprietăţi asemănătoare acesteia.



Clorzoxazona

Acţiuni farmacologice. Ca şi zoxazolamina, clorzoxazona relaxează musculatura scheletică prin mecanismul de deprimare medulară şi suprimă în felul acesta spasmele şi durerile musculare de diferite cauze. Acţiunea relaxantă a celor 2 substanţe este egală ca durată şi intensitate. Faţă de produsul din care derivă, clorzoxazona, prezintă avantajul că deşi are utilizări şi valoare terapeutică egale, realizează o concentraţie sanguină mai mare după administrări bucale. Efectele miorelaxante şi calmante generale sînt indicate în torticolis, fibrozite, miozite, traumatisme osteo-musculare etc.

* Completări aparţinînd Editurii medicale.

Scanned with OKEN Scanner

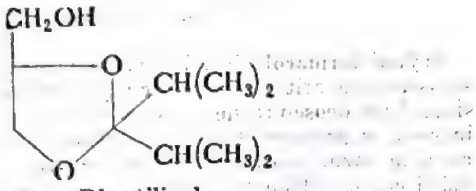
Asociată cu analgezicele și alte substanțe medicamentoase, clorzoxazona poate fi încercată ca tratament simptomatic în spasmele și pozițiile vicioase din poliartrita cronică evolutivă și osteoartrită. Cu o valoare mai redusă este indicată și în herniile de disc; bolile spastice de natură centrală, paraliziile agitante și epilepsia beneficiază puțin.

Efectele secundare sînt în general fără gravitate, deoarece produsul are o toxicitate mai mică decît a zoxazolaminei. Ele sînt reprezentate de greață, vărsături, dureri de cap, prurit sau urticarie.

Drogul se găsește sub formă de tablete de 250 mg, din care se pot administra 1—2 tablete, de 3—4 ori pe zi.

DIMETILINUL

Dimetilinul sau *dimetilanul* are structura chimică: 2,2-diizopropil 4-hidrometil-1,3-dioxolan.



Dimetilinul

Acțiuni farmacologice. Din punct de vedere farmacologic, produsul se aseamănă cu mefenesina. El provoacă fenomene de relaxare musculară tranzitorie, însoțite de efecte neurosedative centrale. Acțiunea miorelaxantă se datorește blocării transmiterii impulsurilor nervoase la nivelul interneuronilor medulari (Berger, 1951) [1].

Efectele secundare periferice sînt slabe și apar numai în caz de supradozaj.

Intrebuințări clinice. În clinică se folosește acțiunea calmantă a dimetilinului în tratamentul tensiunii nervoase și stărilor anxioase din psihoză, menopauză și dismenoree.

Asociat cu rezerpina, provoacă efecte liniștitoare mai intense datorită fenomenului de potențare reciprocă dintre cele 2 substanțe. Doza terapeutică mijlocie este de 1 g/zi pe cale bucală (3—4 tablete de 250 mg).

METOCARBAMOLUL

Metocarbamolul (*robaxin*) este eterul gliceril al gayacolului cu structura 3-(*o*-metoxifenoxi)-2-hidroxipropil-1-carbamat.

Acțiuni farmacologice. Cercetările farmacologice asupra proprietăților sale au precizat că principala acțiune a metocarbamolului are loc la nivelul musculaturii striate. Efectele miorelaxante, ca și în cazul mefenesinei, nu se datoresc acțiunii periferice musculare sau mioneurale, ci sînt consecința inhibării joncțiunilor interneuronale medulare. Faptul că drogul nu afectează reflexele medulare monosinaptice, dar împiedică apariția reacțiilor reflexe în care participă 2 sau mai multe articulații neuronale, dovedește că acțiunea sa se exercită în mod predominant asupra căilor polisinaptice ale axului cerebro-spinal.

[1] *Berger H.* — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, 85, 474.

Intrebuințări clinice. Relaxarea musculaturii voluntare care rezultă după administrarea metocarbamolului și-a găsit utilizare în contracturile din distrofia musculară, spasticitatea de cauză traumatică sau degenerativă medulară, rigiditatea din parkinsonism etc.

Doza bucală necesară pentru 24 de ore variază între 1 și 4 g. La nevoie se poate recurge la calea intravenoasă, 0,50—1 g în soluție 2,5%, preferabil în soluție glucozată.

Accidentele sînt fără gravitate (greață, dureri de cap).

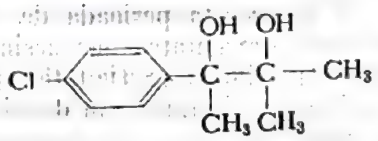
PRENDEROLUL

Prenderolul este 2,2-dietilpropandiol-1,3. Exercită proprietăți relaxante musculare de tip mefenesinic. Aceste proprietăți și-au găsit utilizare în contracturile spastice de diferite cauze (traumatice, degenerative etc.). Doza necesară este de 3—4 tablete a 0,5 g/zi, administrate bucal.

Seria derivaților de propandiol este însă în plină dezvoltare și prezintă numeroase perspective, atît pe plan teoretic, cît și practic. Dintre produșii mai noi mai trebuie menționat derivatul 2-(1-naftilamino)-2-oxazolidină, care are atît proprietăți tranchilizante, cît și deprimante medulare (Jacobsen, 1958) [2].

FENAGLICODOLUL

Fenaglicodolul (*sinforil*, *ultran*) are structura 2-p-clorofenil-3-metil-2-3-butandiol. Cu toate că se comportă ca un anxiolitic și anticonvulsivant, nu diminuează activitatea mintală, percepția și nici reacțiile psihomotorii.



Fenaglicodolul

Ca și meprobamatul, stimulează la doze mici și deprimă la doze mari formațiunea reticulată a trunchiului cerebral (Gangloff, 1959) [3]. La aceste acțiuni centrale se adaugă și proprietățile antiemetice remarcabile. Efectele periferice sînt neglijabile.

Intrebuințări clinice. Fenaglicodolul este indicat ca neurosedativ în stările de hiperemotivitate, instabilitate psihică și nevroză anxioasă. Fiind puțin toxic (DL_{50} = 832 mg/kilocorp șoarece intraperitoneal) se pot administra 3—4 comprimate a 0,30 g/zi, timp îndelungat, fără pericol de accidente.

ETILCLORVINOLUL

Etilclorvinolul (*placidil*) este etil-β-clorviniletilcarbinol, prevăzut cu toxicitate redusă și cu proprietăți sedative și hipnotice remarcabile. Ca sedativ este utilizat în doze mici de 50—200 mg/zi la subiecți cu tensiune nervoasă sau cu insomnii și agitații ușoare.

[2] *Yacobsen E.* — *J. Pharm. and pharmacol.*, 1958, 10, 273.
[3] *Gangloff H.* — *J. pharmacol. exp. thérap.*, 1959, 126, 1, 30.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea hipnotică se instalează după doze mai mari pînă la 1 g/zi şi este de lungă durată. Accidentele de supradozaj sînt lipsite de gravitate, deoarece cu tot somnul profund, funcţiile vitale sînt puţin tulburate.

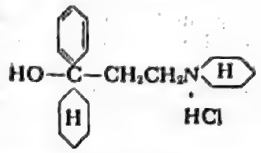
MEDICAMENTE SINTETICE FOLOSITE ÎN BOALA PARKINSON ŞI ÎN AFECŢIUNILE ÎNRUDITE

Valoarea stabilită de multă vreme a alcaloizilor de beladonă în boala Parkinson şi descoperirea faptului că anumite antihistaminice sînt valoroase în unele cazuri ale acestei afecţiuni au stimulat cercetări viguroase pentru găsirea unor substanţe virtual utile, printre diferite serii de substanţe spasmolitice sintetice. Din aceste cercetări a rezultat introducerea mai multor agenţi terapeutici care sînt prezentaţi pe scurt mai jos. Se poate anticipa în mod raţional faptul că se vor realiza medicamente suplimentare pentru boala Parkinson şi afecţiunile înrudite. În alegerea medicamentului sau asociaţiei de medicamente pentru bolnavul său, medicul practician trebuie să ţină minte faptul că parkinsonismul este cronic şi progresiv, că toate tratamentele sînt simptomatice, că medicamentele prezintă numai un aspect al unui regim terapeutic bine conturat, că fizioterapia şi psihoterapia pot aduce contribuţii importante şi că intervenţia chirurgicală poate oferi vindecarea în anumite cazuri îngrijit alese. Rezultatul maxim care se poate aştepta în urma tratamentului medicamentos este o ameliorare de 20 pînă la 30% la circa 60—80% dintre bolnavi. Oricum, acest grad de ameliorare reprezintă adesea diferenţa între bolnavul incapabil de muncă, deprimat şi poate ţinut la pat şi un bolnav care este relativ bine adaptat, circulă ambulatoriu, este capabil să se îngrijească de el însuşi şi este util din punct de vedere economic şi social. Trebuie amintit şi faptul că rezultatele cele mai bune se obţin adesea printr-o asociere de medicamente şi că bolnavul este capabil adesea să stabilească el însuşi doza optimă şi schema de administrare a cazului său. Importanţa problemei parkinsonismului poate fi înţeleasă din faptul că există aproximativ 1 000 000 de bolnavi cu acest sindrom numai în Statele Unite. Alte aspecte ale tratamentului medicamentos al parkinsonismului sînt prezentate în capitolul 25, în legătură cu utilizarea alcaloizilor din beladonă.

TRIHEXIFENIDILUL (ARTANUL)

Trihexifenidilul este utilizat în tratamentul simptomatic al bolii Parkinson şi al afecţiunilor extrapiramidale înrudite. Proprietăţile sale farmacologice au fost puse în evidenţă pentru prima dată în timpul cercetării unei serii de substanţe antispastice sintetice (Cunningham şi alţii, 1949). Primele verificări clinice au fost comunicate de Corbin (1949) şi Doshay şi Constable (1949, 1951).

Chimie şi preparate. Trihexifenidilul (denumit *artan* sau *pipanol)* este 3-(1-piperidil)-1-fenil-1-ciclohexil-1-propanol. Formula sa chimică este următoarea:



Clorhidrat de trihexifenidil

Trihexifenidilul hidrocloric este o pulbere cristalizată, albă hidrosolubilă. El se vinde sub formă de tablete marcate pentru administrare pe cale bucală, care conţin 2—5 mg de medicament şi sub formă de poţiune conţinînd 0,5 mg/ml. Substanţa nu este oficială însă este cuprinsă în M.N.N.

Acţiuni farmacologice. Trihexifenidilul seamănă cu atropina în privinţa acţiunilor sale periferice asupra celulelor efectoare, vegetative. La greutate egală, el are o acţiune egală cu jumătate din acţiunea atropinei pe intestinul de iepure; una egală cu o şesime la nivelul ansei intestinale de cîine; una egală cu o zecime pe glandele salivare şi pe mecanismele vagale cardiace. Aplicat local, la nivelul ochiului, medicamentul este un midriatic la fel de puternic ca atropina, însă mai puţin persistent. Acţiunile trihexifenidilului asupra sistemului nervos central n-au fost cercetate suficient. Ca şi atropina, n-are nici un efect direct asupra excitabilităţii centrului cardioinhibitor al vagului, din bulb. Ca şi alte substanţe sintetice utilizate în parkinsonism, acest medicament neutralizează tremurăturile muşchilor striaţi provocate de efectele centrale ale nicotinei la iepuri; alcaloizii beladonei suprimă în mod asemănător tremurăturile, numai în doze toxice. Acţiunea nicotinolitică a acestei clase de substanţe nu este considerată specifică pentru cele utile în parkinsonism. Dozele mari de medicament provoacă o stimulare cerebrală. Efectele trihexifenidilului asupra formaţiunii reticulate, asupra interneuronilor şi asupra transmiterii sinaptice centrale nu sînt cunoscute încă, iar mecanismul prin care mişcările anormale şi tonusul muscular crescut sînt reduse, necesită o clarificare. Medicamentul este mult mai puţin activ decît atropina şi scopolamina, ca agent cu acţiune împotriva tremurăturilor la maimuţe (Cunningham şi alţii, 1949; Heymans şi alţii, 1951; Bovet şi Longo, 1951; Cahen şi Lynes, 1951; Vernier şi Unna, 1953).

Trihexifenidilul este absorbit în mod satisfăcător după ingestie. El dispare repede din ţesuturi şi nu se acumulează în organism în cursul administrării continue a dozelor obişnuite. Rămîn de precizat metabolismul său intermediar şi excreţia.

Reacţii secundare şi măsuri de precauţie. Reacţiile nocive la trihexifenidil sînt de obicei uşoare, tind să dispară o dată cu utilizarea în continuare a medicamentului şi de obicei pot fi suprimate prin adaptarea dozelor. Simptomele cuprind cefalee, ameţeli, tulburări de vedere, midriază, uscăciune a gurii, dureri epigastrice şi greţuri. Nu se produce tahicardie. Uneori se produc reacţii mai grave, cum ar fi dezorientarea, confuzia, o agitaţie pronunţată, un delir moderat, ameţeli extrem de pronunţate, ţiuituri în urechi, vărsături, anhidroză şi dureri bucale. Aproximativ 5—10% dintre bolnavi nu pot tolera dozele eficiente complete. Cercetările asupra toxicităţii acute şi cronice, efectuate la animale, arată o limită largă de siguranţă şi nici un efect nociv asupra funcţiilor vitale. Medicamentul nu pare să fie contraindicat la bolnavii cu hipertensiune şi afecţiuni cardiace sau cu tulburări hepatice ori renale.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare și posologie. Trihexifenidilul se administrează pe cale bucală. Dozele inițiale trebuie să fie mici, de 1—2 mg, de 2 ori pe zi, o dată cu mesele. Doza se crește progresiv pînă la 2 mg, de 3—4 ori pe zi. În anumite cazuri, doza zilnică totală este de 15—30 mg pentru obținerea rezultatelor optime. Factorii principali care determină doza sînt: răspunsul bolnavului la tratament și toleranța sa față de medicament. Atunci cînd se începe tratamentul cu trihexifenidil, este foarte bine să se continue medicația specială, pe care o ia bolnavul în acel moment și să se suprime aceasta în decurs de o săptămînă, pe măsură ce se crește doza de trihexifenidil. Dacă sialoreea bolnavului nu este suprimată cu dozele optime pentru celelalte efecte, poate fi necesar să se prescrie doze mici de atropină. Pe de altă parte, dacă uscăciunea gurii este neplăcută, se recomandă administrarea abundentă de lichide și utilizarea unor bomboane tari sau care se mestecă multă vreme. Nervozitatea provocată de medicament poate fi suprimată adesea prin doze mici de barbiturice.

Întrebuințări terapeutice. Trihexifenidilul a fost folosit la început pentru suprimarea simptomatică a parkinsonismului. El a mai suferit o verificare preliminară în alte diskinezii, în coreea Huntington, în torticolis spastic și în afecțiuni înrudite, dar rezultatele clinice nu sînt concludente. Medicamentul nu este în general util în stările spastice, cum sînt diplegia infantilă și hemiplegia.

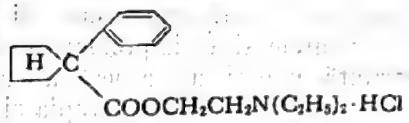
Parkinsonismul. Trihexifenidilul pare să fie o completare utilă a listei crescînde a substanțelor de tratament simptomatic al parkinsonismului. La 50—75% dintre bolnavii din diferite serii, el a influențat în mod favorabil rigiditatea musculară, tremurăturile, mersul, starea generală și în anumită măsură crizele oculogire și salivația. S-au obținut rezultate bune în formele arteriosclerotice sau idiopatice, cît și în cele postencefalitice ale acestei afecțiuni; dozele mai mici sînt eficiente în formele postencefalitice. Anumite comunicări arată o eficacitate mai mare asupra rigidității decît asupra tremurăturilor; alte comunicări arată inversul. Tremurăturile pot fi accentuate atunci cînd rigiditatea este diminuată. Adesea se obțin rezultate mai bune printr-o asociere a trihexifenidilului cu alte medicamente, îndeosebi cu un alcaloid al beladonei, cu caramifenul, sau cu un antihistaminic (în special difenhidramina sau feniramina). Amfetamina poate fi utilizată și ea în mod avantajos, o dată cu trihexifenidilul, datorită efectului său favorabil asupra stării generale și asupra crizelor oculogire. Este foarte greu să se compare medicamentul cu alte substanțe antiparkinsoniene. Unii cercetători îl consideră cel mai bun dintre medicamentele existente, curente, în timp ce alții sînt mai puțin entuziaști, iar unii îl consideră chiar de mică valoare. Majoritatea îl consideră util în asociație cu terapeutica multilaterală a parkinsonismului. Spre exemplu, Schwab și Prichard (1951) ajung la concluzia că trihexifenidilul este unul din medicamentele cele mai ușor de administrat împotriva parkinsonismului, că provoacă un minim de efecte secundare și că determină un răspuns general favorabil într-un procent mare de cazuri. Bolnavii au tendința să comunice o ameliorare pronunțată curînd după ce se administrează un nou medicament; ei sînt foarte sugestibili, iar în plus, medicul curant adeseori nu este lipsit de subiectivitate. Acești factori îngreunează interpretarea rezultatelor bazate pe „impresia clinică". Trihexifenidilul este un medicament relativ nou și va fi necesară o experiență mult mai amplă pentru aprecierea sa exactă; valoarea datelor existente arată însă că substanța reprezintă un progres important în tratamentul parkinsonismului.

Substanțe congenere. Substanțele strîns înrudite cu trihexifenidilul au fost cercetate pentru utilitatea lor în parkinsonism. Una dintre acestea, *cicrimina (pagilanul, compusul nr. 08958)*, diferă de substanța înrudită numai prin aceea că are un ciclohexil înlocuit printr-un ciclopentil în moleculă. Cercetările clinice preliminare arată că schema dozării, toxicitatea și utilitatea terapeutică sînt aproximativ aceleași ca pentru trihexifenidil (Mulder, 1953; Magee și DeJong 1953). Rămîn de stabilit calitățile comparative ale fiecărui congener.

CARAMIFENUL (PANPARNITUL)

Caramifenul (panparnitul, parpanitul) este un medicament sintetic, utilizat în tratamentul simptomatic al bolii Parkinson și în tulburările înrudite ale tonusului muscular și ale motilității. Proprietățile sale farmacologice au fost clarificate pentru prima dată de Domenjoz (1946), în cursul cercetării unei serii de congeneri ai adifeninei (trasentina), substanța fiind utilizată pentru prima dată de Grünthal (1946) și Hartmann (1946), în tulburările extrapiramidale și în boala Parkinson.

Chimie și preparate. Clorhidratul de caramifen este un clorhidrat de 2-dietilaminoetil-1-fenilciclopentan-1-carboxilat. Medicamentul a fost denumit inițial *parpanit*. Formula sa chimică este următoarea:



Clorhidrat de caramifen

Medicamentul este o pulbere cristalizată, albă, hidrosolubilă.

El nu este oficial și nu este cuprins în M.N.N. Caramifenul se găsește sub formă de tablete, administrabile pe cale bucală, care conțin 12,5 sau 50 mg substanță.

Acțiuni farmacologice. Caramifenul are acțiuni multiple în organism. El posedă proprietăți parasimpaticolitice, însă este mai puțin activ decît atropina, îndeosebi în privința efectelor sale antisecretoare și a celor pupilare. El relaxează spasmul musculaturii netede și blochează efectele cardiovasculare ale acetilcolinei și ale stimulării vagale. Ca și dietazina, medicamentul împiedică fibrilația ventriculară produsă de cloroform-epinefrină la cîini, probabil printr-un efect inhibant direct asupra miocardului. Caramifenul manifestă de asemenea unele acțiuni adrenolitice și antihistaminice, putînd avea o ușoară acțiune blocantă asupra ganglionilor vegetativi. Acțiunile sale asupra sistemului nervos central sînt complexe și nu sînt bine clarificate. Medicamentul are o acțiune anticonvulsivantă, așa cum se vede din antagonismul său față de accesele convulsive provocate pe cale chimică (cu niketamidă, stricnină, diizopropilfluorofosfat) la animale, cît și față de accesele convulsive de electroșoc, la om. Rigiditatea musculară a tetanosului la animale este redusă de această substanță. Gruber și colaboratorii (1949) au arătat că caramifenul suprimă rigiditatea pisicilor decerebrate și inhibează reflexele medulare ale pisicilor spinale; el este lipsit de acțiunea de tipul curarei asupra joncțiunilor neuromusculare. Substanța nu inhibează excitabilitatea directă sau reflexă a centrului cardioinhibitor al vagului. El seamănă cu trihexifenidilul și dietazina, în ceea ce privește capacitatea de a suprima tremurăturile musculare provocate de efectele centrale ale nicotinei. Mai trebuie să se cerceteze efectele mai profunde ale caramifenului asupra funcțiilor

Scanned with OKEN Scanner

nervoase centrale (efectele asupra formaţiunii reticulate, asupra neuronilor intercalari şi asupra transmiterii centrale sinaptice). Medicamentul este mult mai puţin activ decît atropina şi scopolamina ca substanţă împotriva tremurăturilor la maimuţe. Se comunică faptul că el reduce tonusul muscular striat printr-o acţiune periferică asupra elementelor proprioceptive ale muşchilor şi articulaţiilor. Rămîne să se stabilească dacă acesta este mecanismul acţiunii sale în boala Parkinson (Fleisch şi Baud, 1948; Kraatz şi alţii, 1949; Morrison şi alţii, 1951; Vernier şi Unna, 1953 şi alţii).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Caramifenul este repede absorbit din tractul intestinal. Amănuntele metabolismului său intermediar şi ale excreţiei sale la om sînt necunoscute. Experienţele pe animale arată că o bună parte din medicament suferă o hidroliză enzimatică în ficat şi rinichi şi numai o mică fracţiune se elimină nemodificată prin urină (Pulver, 1951).

Reacţii secundare şi măsuri de precauţie. Caramifenul provoacă o serie de efecte secundare neplăcute, cuprinzînd ameţeli, anorexie, uscăciunea gurii, constipaţie, dureri epigastrice, greţuri, vărsături, cefalee, somnolenţă, slăbiciune, parestezii, senzaţie de plutire, vedere tulbure şi diplopie. Tulburările observate cel mai frecvent sînt ameţelile, greţurile şi senzaţia de arsură epigastrică. Aproximativ 2/3 din toţi bolnavii sub caramifen simt unele din simptomele dezagreabile şi aproximativ 1/5 nu pot tolera dozele eficiente din punct de vedere terapeutic. Se pot produce deliruri şi halucinaţii în urma administrării medicamentului la persoanele psihopate.

Mod de administrare şi posologie. Caramifenul se administrează pe cale bucală. Doza iniţială nu trebuie să fie mai mare de 12,5 mg, de 5 ori pe zi. Aceasta se măreşte treptat pe o perioadă de circa 2 săptămîni, pînă ce se atinge efectul terapeutic optim sau limita de toleranţă. În timp ce doza de caramifen creşte progresiv, se suprimă lent medicaţia anterioară a bolnavului. Doza optimă totală zilnică de medicament este de obicei de 200—400 mg. Unii bolnavi necesită pînă la 600 mg/zi. Trebuie luate fracţiuni egale la intervale de 3—4 ore cu alimente sau apă, pentru a reduce iritaţia stomacală. Utilizarea cu succes a caramifenului necesită o atenţie deosebită în privinţa amănuntelor de dozare.

Întrebuinţări terapeutice. Caramifenul a fost utilizat pentru tratamentul simptomatic al parkinsonismului.

El a fost încercat şi în alte sindroame provocate de afecţiunile nucleilor bazali.

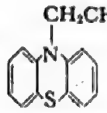
Parkinsonismul. Comunicările clinice asupra eficacităţii caramifenului în parkinsonism sînt împărţite între unele entuziaste şi altele sceptice. Se poate obţine un răspuns favorabil la majoritatea bolnavilor în privinţa rigidităţii, tremurăturilor şi stării mintale; aceasta necesită însă o deosebită atenţie privitoare la amănuntele de administrare şi dozare, astfel încît să se poată obţine ameliorarea optimă, fără efecte secundare neplăcute. Deşi rezultatele din unele cazuri sînt mai spectaculare decît cu alte substanţe, nu este totdeauna posibilă supravegherea directă necesară pentru o medicaţie individualizată reuşită. Cazurile cu arterioscleroză şi cele idiopatice răspund mai puţin bine decît cazurile postencefalitice şi manifestă o frecvenţă mai mare de reacţii grave la medicament. La anumiţi bolnavi, caramifenul poate fi asociat cu rezultate favorabile cu alcaloizii beladonei, cît şi cu alte medicamente antiparkinsoniene, cum ar fi amfetamina sau un antihistaminic potrivit (Schwab şi Leigh, 1949; Sciarra şi alţii, 1949; Doshay şi Constable, 1951; Schwab şi Prichard, 1951 şi alţii).

Caramifenul nu a dat ameliorări în cazurile de distonie de atitudine, coree cronică, atetoză bilaterală, degenerescenţă hepatolenticulară şi tremurături familiale.

DIETAZINA (DIPARCOLUL)

Dietazina (RP 2987; *diparcol)* a fost utilizată pentru prima dată în parkinsonism, în Franţa, în 1946, de către Sigwald, Bovet şi Dumont (vezi Sigwald şi alţii, 1947). Substanţa este strîns înrudită din punct de vedere chimic cu grupul de antihistaminice al fenotiazinei şi a fost propusă în parkinsonism, datorită observaţiei că anumite substanţe antihistaminice ameliorează acest sindrom.

Chimie şi preparate. Dietazina este o dietilaminoetil-N-dibenzoparatiazină. Formula constituţiei sale chimice este următoarea:



Clorhidrat de dietazină

Medicamentul este o pulbere cristalizată, albă, fină, hidrosolubilă. Se găseşte sub formă de tablete marcate pentru administrare pe cale bucală, care conţin 250 mg substanţă. Dietazina nu este oficială şi nici nu este cuprinsă în M.N.N.

Acţiuni farmacologice. Dietazina manifestă o acţiune parasimpatică moderată şi una adrenolitică slabă. Capacitatea sa antihistaminică este neglijabilă şi s-a pus în discuţie pretinsa sa acţiune de blocare a ganglionilor vegetativi. Efectele dietazinei asupra sistemului nervos central sînt incomplet clarificate. Medicamentul prezintă parţial o acţiune protectoare împotriva acceselor convulsive provocate pe cale chimică. El împiedică tremurăturile provocate prin acţiunea centrală a nicotinei şi prin stimularea electrică a formaţiunii reticulate mediale a trunchiului cerebral. Nu are nici o acţiune de tip curariform asupra joncţiunii neuro-musculare. Mecanismul acţiunii sale în stările hiperkinetice necesită o clarificare. Dietazina se absoarbe suficient pe cale bucală. Metabolismul său intermediar şi excreţia sînt necunoscute (Beck şi alţii, 1949; Heymans şi alţii, 1949; Morrison şi alţii, 1951; Hutcheon, 1953 şi alţii).

Mod de administrare şi posologie. Dietazina se administrează pe cale bucală. Iniţial se dau doze mici şi se cresc progresiv pînă ce se produc ameliorări optime sau efecte secundare neplăcute. Doza totală zilnică se situează între 1 şi 3 g; ea trebuie împărţită în 4 părţi, luate la intervale de cîte 4 ore.

Reacţii secundare şi măsuri de precauţie. Printre reacţiile nocive ale dietazinei se găsesc somnolenţa, starea de slăbiciune, ameţelile, iritaţia gastrică, greţurile, vărsăturile, constipaţia, hipertermia, erupţiile pielii, spasmele musculare nocturne ale membrelor inferioare, parestezііle, accentuarea tremurăturilor şi paralizia temporară. Un număr important de bolnavi nu pot tolera dozele eficiente. Mult mai serioasă este apariţia incidentală a leucopeniei şi agranulocitozei. Într-adevăr s-a atribuit moartea unei granulocitopenii provocate prin dietazină (Pilcher, 1950). Există unele indicaţii că în urma medicamentului se pot produce în rare cazuri leziuni renale. De aceea, utilizarea sa necesită o atenţie constantă faţă de starea *măduvei oaselor şi funcţiei renale.* Întrucît există la îndemînă mai multe medicamente cu aceeaşi

Scanned with OKEN Scanner

eficacitate și mult mai puțin toxice pentru parkinsonism, nu trebuie preferată în mod curent dietazina.

Întrebuințare terapeutică. Dietazina a fost utilizată în tratamentul simptomatic al bolii Parkinson și al tulburărilor înrudite ale ganglionilor bazali. Deși se observă o ameliorare clinică satisfăcătoare la o serie de cazuri și la cîteva din ele o vindecare spectaculară, ameliorarea nu este în general atît de marcată ca pentru alte substanțe sintetice antiparkinsoniene. Sialoreea și crizele oculogire nu sînt influențate decît în mică măsură; tremurătura poate fi intensificată; cazurile înaintate și cele cu arterioscleroză nu sînt mult ameliorate, iar efectele toxice sînt destul de considerabile.

În mod net, dietazina nu este o substanță terapeutică indispensabilă, iar utilizarea ei poate duce la reacții toxice grave (Doshay și Constable, 1951; Schwab și Prichard, 1951 și alții).

LIZIVANUL

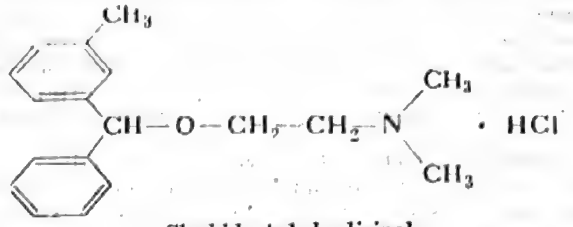
Lizivanul (denumit și *parsidol*) este un omolog apropiat al dietazinei; el se deosebește numai prin aceea că are un dietilaminopropil în locul unei grupări dietilaminoetilice fixată la azotul inelului fenotiazinei. Se distribuie sub formă de tablete marcate, administrabile pe cale bucală, care conțin 10—50 mg substanță. Medicamentul nu este oficial și nu este prezentat nici în M.N.N. Doza zilnică totală este de 0,2—1 g; ea se împarte în 5 fracțiuni, luate la intervale de 3 ore. Proprietățile farmacologice ale lizivanului sînt foarte asemănătoare cu acelea ale dietazinei. Reacțiile nocive sînt și ele asemănătoare, cu excepția faptului că nu s-au comunicat leucopenii și leziuni renale. Răspunsul terapeutic la lizivan în parkinsonism este întrucîtva mai bun decît la dietazină, însă sînt necesare mai multe date clinice pentru a stabili valoarea și limita de siguranță a acestei substanțe (Sigwald, 1949; Garai, 1951; Timberlake și Schwab, 1952 și alții).

SULFONATUL DE BENZOTROPINĂ

Această substanță este metanul sulfonat al eterului benzohidrilic al tropinei. El întrunește anumite caractere chimice ale atropinei (bază a tropinei) și ale difenhidraminei (fracțiunea benzhidriloxică) și a fost sintetizat pe baza ipotezei că eficacitatea antiparkinsoniană a alcaloizilor de beladonă și substanțelor antihistaminice s-ar putea asocia în aceeași moleculă. Medicamentul posedă proprietăți de tipul atropinei, cît și de tip antihistaminic. Verificările terapeutice preliminare arată că benzotropina este utilă în parkinsonism, singură sau asociată cu alte substanțe (Doshay și alții, 1952). Toxicitatea ei nu pare să fie excesivă. Efectele secundare cuprind tulburarea vederii, uscăciunea gurii, midriaza, constipația, grețurile, amorțelile degetelor, indiferența, depresiunea și uneori halucinațiile vizuale. Medicamentul a fost recomandat îndeosebi pentru suprimarea rigidității, spasmului și faciesului rigid al bolnavilor postencefalitici, cît și pentru tremurăturile grave din cazurile cu arterioscleroză. El este lipsit de efectele stimulatoare centrale ale trihexifenidilului și a fost utilizat cu succes în asociație cu acesta din urmă. Din cauza efectelor de acumulare sînt necesare numai una sau două doze (de cîte 0,5—1 mg) pe zi. Benzotropina nu se folosește în general; ea nu este oficială și nici nu este prezentată în M.N.N. Va trebui o experiență clinică foarte amplă care să stabilească în mod exact meritele sale în comparație cu celelalte medicamente antiparkinsoniene.

DISIPALUL*

Disipalul sau clorhidratul de orfenadrină este β-dimetilaminoetil-2-metilbenzidrileter-clorhidrat, cu formula:



Clorhidratul de disipal

Acțiuni farmacologice. Cercetările farmacodinamice au scos în evidență acțiunile anticolinergice, atît centrale, cît și periferice ale disipalului. Acțiunea centrală este în general mai puternică decît cea periferică și se exercită îndeosebi asupra acelei părți din diencefal în care apar de obicei modificări anatomopatologice la parkinsonieni. Acest fapt justifică utilizarea disipalului ca medicament simptomatic în boala Parkinson. În contrast cu alte antiparkinsoniene, produsul nu deprimă funcțiile corticale, ci dimpotrivă le stimulează.

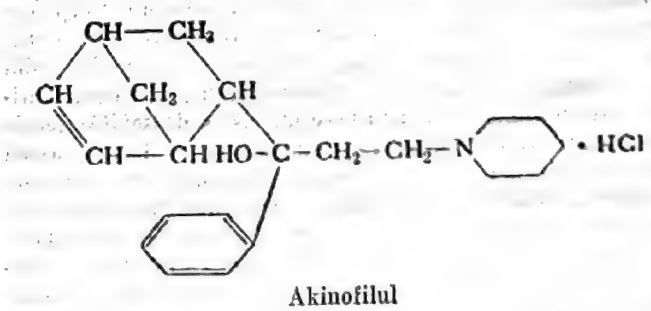
Întrebuințări terapeutice. Principala indicație a disipalului o constituie manifestările motorii și psihice de tip parkinsonian. Administrarea sa face să scadă intensitatea tulburărilor de mers, rigiditatea și tremurăturile. În același timp, substanța provoacă o stare de euforie datorită proprietăților sale energizante și astfel incită bolnavul să-și reia activitatea. Printre celelalte indicații se numără sindroamele extrapiramidale din timpul administrării neurolepticelor, coreea cronică, sindrom Menière, torticolis, entorse, crampe musculare etc.

Fiind puțin toxic și bine tolerat, nu determină fenomene secundare alarmante. Rareori se constată uscăciunea mucoasei buco-faringiene, greață și insomnii.

Posologie. Disipalul se găsește sub formă de comprimate de 50 mg din care se pot administra 4—6 comprimate pe zi (doza maximă este de 10 comprimate în 24 de ore). Acțiunea este rapidă și atinge maximum în 2 ore.

AKINOFILUL

Akinofilul (K. L. 373) este clorhidratul de 3-piperidinoetil-1-fenil-1-biciclohaptil-1, cu următoarea formulă structurală:



Akinofilul

Acțiuni farmacologice. Akinofilul posedă proprietăți nicotinolitice și anticolinergice centrale asemănătoare cu cele ale alcaloizilor din *Atropa belladonna* și *Datura stramonium*. Efectele periferice sînt însă mai slabe și nu apar decît în cazuri de supradozaj. În afară de aceste proprietăți, akinofilul are și acțiuni ganglioplegice și miospasmolitice moderate.

* Completări aparținînd Editurii medicale.

Scanned with OKEN Scanner

Întrebuințări terapeutice. Poate fi întrebuințat în toate formele de parkinsonism: idiopatic, postencefalitic, arterioscleros, posttraumatic, toxic etc. Rezultate bune se obțin și în spasmele din scleroza în plăci, tieuri, coreea Huntington, mișcări atetozice etc. Posologia trebuie adaptată fiecărui caz în parte. Se începe cu jumătate de comprimat a 2 mg, de 3 ori pe zi, după mese, și după cîteva zile se crește doza pînă la dispariția tulburărilor de tip extrapiramidal. În general se poate ajunge pînă la 2 comprimate de 5 ori pe zi. După obținerea efectului dorit se folosesc doze mai mici de întreținere timp îndelungat.

Forma postencefalitică necesită cantități mai mari decît formele idiopatică sau arteriosclerotică. Toleranța este mai bună decît a antiparkinsonienelor clasice. În cazuri rare pot surveni amețeli, tulburări de vedere și uscăciunea gurii.

BULBOCAPNINA

Bulbocapnina nu este o substanță de relaxare centrală; ea este prezentată aici, deoarece acționează central spre a modifica tonusul mușchilor striați și pentru că a fost utilizată ca un mijloc neurofiziologic util în cercetările asupra catalepsiei. Medicamentul provine din tuberozitățile plantei *Corydalis bulbosa* sau *cava*, cunoscută obișnuit sub numele de „pantalonii olandezului". Din punct de vedere chimic, acest alcaloid prezintă o asemănare izbitoare cu apomorfina. În legătură cu aceasta, se evidențiază 2 puncte interesante. Primul este faptul că diferența mică de structură chimică a bulbocapninei a lipsit-o de acțiunea sa emetizantă, atît de caracteristică pentru apomorfină. Apomorfina și anumiți congeneri ai săi manifestă o acțiune împotriva tremurăturilor. Încă din 1526, bulbocapnina a fost recomandată pentru bolile capului și nervilor, cît și pentru tremurăturile mîinilor și s-a folosit sporadic pentru tremurături, pînă în epoca prezentă. În al doilea rînd, anumite specii de *Corydalis* sînt strîns înrudite cu familia macului și conțin substanțe chimice care n-au fost cercetate suficient. Jong (1945) a trecut în revistă istoricul și acțiunile medicamentului.

Administrarea bulbocapninei la animale duce la o stare ciudată de catalepsie. Aceasta a fost descrisă pentru prima dată la pisici de către Peters, în 1904, și de atunci a fost pusă în evidență aproape la toate speciile cercetate. Atunci cînd se injectează subcutanat la pisică o doză suficientă, se produce în circa 10 minute o „postură fixă", care se menține timp de mai multe ore. Motilitatea voluntară este absentă și urmează o rigiditate plastică ciudată, care permite ca animalul să fie încovoiat ca un tub de plumb și să fie așezat în numeroase poziții bizare. S-a observat de asemenea un anumit grad de sedație și letargie, îndeosebi la iepuri și la cobai. Revenirea fără nici un fel de efecte secundare este completă în interval de 18 ore. Atunci cînd se administrează doze mai mari apar convulsii tonice și clonice și poate urma moartea.

Electromiogramele arată că mușchii striați sînt complet normali în timpul stării de rigiditate și de aceea sediul de acțiune este considerat a fi central. Nu este încă limpede dacă fenomenul de plasticitate se datorește contracției simultane a mușchilor antagoniști sau anumitor altor tulburări ale inervației reciproce. Cocaina, tetrahidro-β-naftilamina, amfetamina și condițiile stressante neutralizează catatonia, iar scopolamina o intensifică. Celelalte acțiuni farmacologice ale bulbocapninei, descrise pînă în prezent, nu prezintă un interes imediat.

Bulbocapnina are o importanță mai mult teoretică decît clinică.

Ea a fost verificată sporadic în privința suprimării tremurăturilor din paralizia agitantă și din sindromul Parkinson, cu succese variabile. Medicamentul pare să fie mult mai puțin activ decît scopolamina și nu s-a bucurat de succes. El a fost utilizat de asemenea în encefalite și coree, însă comunicările favorabile sînt foarte discutabile. Doza pentru un adult este de 200 mg, administrată pe cale bucală. O doză de 500 mg poate provoca somnolență moderată și uneori cefalee și amețeli. Nu apar nici un fel de efecte de acumulare sau toxice, chiar după mai multe luni de tratament. Bulbocapnina a rămas o curiozitate farmacologică și este utilizată mai ales ca mijloc de cercetare a stărilor de tip cataleptoid la animale și spre a le imobiliza pe acestea în alte scopuri. Medicamentul nu este oficial și nu se poate procura ușor.

BIBLIOGRAFIE

Beck, I. T., Frommel, E., Favre, M., F. Vallette. L'action du chlorhydrate de diéthylaminoéthylthiodiphénylamine (2987 R.P.) sur le système nerveux végétatif. Action anesthésique et action anticonvulsivante. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1949, **78**, 613—621.

Berger, F. M. The relationship between chemical structure and central depressant action of α substituted ethers of glycerol. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **93**, 470—481.

———. The paralyzing activity of some substituted dioxalanes in relation to their structure. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1951, **85**, 474—483.

Berger, F. M., W. Bradley. The pharmacological properties of α: β-dihydroxy-γ-(2-methylphenoxy)-propane (myanesin). *Brit. J. Pharmacol.*, 1946, **1**, 265—272.

Berger, F. M., B. J. Ludwig. The anticonvulsant action of 2,2-diethyl 1,3-propanediol (DEP) and some of its homologues and esters. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **100**, 27—37.

Bovet, D., V. G. Longo. The action on nicotine-induced tremors of substances effective in parkinsonism. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **102**, 22—30.

Cahen, R. L., T. E. Lynes. Nicotinolytic drugs. I. Drugs inhibiting nicotine-induced tremors. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **103**, 44—53.

Corbin, K. B. Trihexyphenidyl; evaluation of the new agent in the treatment of parkinsonism. *J. Am. M. A.*, 1949, **141**, 377—381.

Cunningham, R. W., Harned, B. K., Clark, Mary C., Cosgrove, Rachel R., Daugherty, Nadine S., Hine, Carolyn H., Vessey, R. E., N. N. Yuda. The pharmacology of 3-(N-piperidyl)-1-phenyl-1-cyclohexyl-1-propanol HCl (artane) and related compounds. New antispasmodic agents. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **96**, 151—165.

Denhoff, E. Cerebral palsy. *New England J. Med.*, 1951, **245**, 728—735; 770—777.

Domenjoz, R. Parpanit, ein neues Therapeuticum bei Störungen der extrapyramidalen Motorik. *Schweiz. med. Wchnschr.*, 1946, **76**, 1282—1286.

Doshay, L. J., Kate Constable. Artane therapy for parkinsonism; a preliminary study of results in one hundred and seventeen cases. *J. Am. M. A.*, 1949, **140**, 1317—1322.

———. Newer drugs in the treatment of parkinsonism. *Neurology*. 1951, **1**, 68—74.

Scanned with OKEN Scanner

Doshay, L. J., Constable, Kate, S. Fromer. Preliminary study of a new anti-parkinson agent. *Neurology*, 1952, **2**, 233—243.
Fleisch, A., C. Baud. Le point d'impact du parpanit. *Helvet. physiol. et pharmacol. acta*, 1948, **6**, 331—345.
Funderburk, W. H., K. R. Unna. Site of action of-2.2-diethyl 1,3-propanediol (prenderol) on the central nervous system. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **107**, 344—355.
Garai, O. Lysivane and artane in the treatment of parkinsonism. *Lancet*, 1951, **1**, 429—432.
Gilbert, A., R. Descomps. Le phénoxypropanediol. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1910, **69**, 145—147.
Griffith, H. R., Stephen, C. R., Cullen, W. G., W. Bourne. Myanesin as a muscle relaxant. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 61—65.
Gruber, C. M., Kraatz, C. P., Gruber, C. M., Jr., Joan E. Copeland. The effect of diethylaminoethyl ester of 1-phenyl-cyclopentane-1-carboxylic acid hydrochloride, „parpanit", on decerebrate rigidity, spinal reflexes and skeletal muscle. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **96**, 11—20.
Grünthal, E. Ueber Parpanit, einen neunen, extrapyramidal-motorische Störungen beeinflussenden Stoff. *Schweiz. med. Wchnschr.*, 1946, **76**, 1286—1289.
Hartmann, K. Erfahrungen mit dem neuen Präparat „Parpanit" bei der Behandlung von Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems. *Schweiz. med. Wchnschr.*, 1946, **76**, 1289—1291.
Henneman, E., Kaplan, A., K. Unna. A neuropharmacological study on the effect of myanesin (tolserol) on motor systems. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 331—341.
Henneman, E., Jean Scherrer. The effect of α, β-dihydroxy-γ-(2 methylphenoxy) propane (myanesin, tolserol) on experimental spasticity in cats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 342—348.
Heymans, C., Estable, J. J., S. Castillo de Bonneveaux. Sur la pharmacologie de la phénothiazinyléthyldiéthylamine (2987 R.P.). *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1949, **79**, 123—138.
Heymans, C., Hyde, Jane E., P. Terp. Action of trihexylphenidyl (artane), and atropine on central synaptic transmission. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1951, **86**, 215—219.
Hine, C. H., Christensen, H. E., Murphy, F. J., H. Davis. The comparative muscle-paralyzing activity of some substituted glycerol ethers. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 414—419.
Hutcheon, D. E. A comparison of the pharmacological actions of phenothazine derivatives used in the treatment of parkinsonism. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 340—348.
Kaada, B. R., Site of action of myanesin (mephenesin, tolserol) in the central nervous system. *J. Neurophysiol.*, 1950, **13**, 89—104.
King, Ellen E., K. R. Unna. The action of mephenesin and other interneuron depressants on the brain stem. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1954, **111**, 293—301.
Kraatz, C. P., Gruber, C. M., Jr., Shields, H. L., C. M. Gruber. Pharmacologic and toxicologic studies on diethylaminoethyl ester of 1-phenylcyclopentane-1-carboxylic acid hydrochloride, „parpanit." *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **96**, 42—55.
Launoy, L. Sur le phénoxypropanediol. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1910, **69**, 191—192.
Magee, K. R., R. N. Deyong. Antispasmodic compound 08958 in treatment of paralysis agitans. *J. Am. M. A.*, 1953, **153**, 715—718.
Mallinson, F. B. A new synthetic curarising agent in anaesthesia. *Lancet*, 1947, **1**, 98—100.
———. The present position of myanesin in anaesthesia; clinical aspects. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1948, **41**, 593—602.
Morrison, J. L., Heymans, C., Richardson, A. P., H. A. Walker. The comparative action of certain ganglionic blocking agents. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1951, **86**, 203—213.
Morrison, J. L., Saperstein, P., Walker. H. A., A. P. Richardson. Distribution and rate of disposition of myanesin in dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1948, **68**, 339—343.
Moruzzi, G., H. W. Magoun. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol.*, 1949, **1**, 455—473.
Mulder, D. W. Evaluation of a new agent in the treatment of parkinsonism. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1953, **28**, 210—216.
Peters, F. Pharmakologische Untersuchungen über Corydalisalkaloide. *Arch. f. Exper. Path. u. Pharmakol.*, 1904, **51**, 130—174.
Pilcher, R. B. Agranulocytosis following treatment of Parkinson's syndrome with „diparcol" (diethylamino-ethyl-phenothiazine): a report of two cases. *M. J. Australia*, 1950, **2**, 295—299.
Pulver, R. Ueber Resorption, Abbau und Ausscheidung von Parpanit im Organismus. *Arch. internat. de pharmacodyn, et de thérap.*, 1951, **86**, 185—202.
Schwab, R. S., D. Leigh. Parpanit in the treatment of Parkinson's disease. *J. Am. M. A.*, 1949, **139**, 629—634.
Schwab, R. S., J. S. Prichard. An assessment of therapy in Parkinson's disease. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1951, **65**, 489—501.
Sciarra, D., Carter, S., H. H. Merritt. Caramiphen hydrochloride (panparnit) in the treatment of diseases of the basal ganglions. *J. Am. M. A.*, 1949, **141**, 1226—1229.
Sigwald, J. A new symptomatic medication for parkinsonism: 10-(β-diethylaminopropyl) phenothiazine hydrochloride. *Presse méd.*, 1949, **57**, 819—820.
Sigwald, J., Gorssiord, A., Durel, P., G. Dumont. Clinical applications of N-diethylaminoethyl-phenothiazine (2987 R.P.) in the treatment of parkinsonian states. *Rev. Neurol.*, 1947, **79**, 683—687.
Timberlake, W. H., R. S. Schwab. Experimental preparation W-483 in the treatment o. Parkinson's disease. *New England J. Med.*, 1952, **247**, 98—100.
Vernier, V. G., K. R. Unna. Effects of antiparkinsonian drugs on tremor monkeys. *Fed. Proc.*, 1953, **12**, 376.
Wynguarden, J. B., Tieche, H. L., M. H. Seevers. On the pharmacology of myanesin, with particular reference to its intramuscular administration. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 529—543.

Monografii și referate generale

Berger, F. M. Spinal cord depressant drugs. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 243—278.
de Jong, H. H. Experimental catatonia. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1945.
Magoun, H. W. Caudal and cephalic influences of the brain stem reticular formation. *Physiol. Rev.*, 1950, **30**, 459—474.
———. Physiology of the cerebral cortex and basal ganglia in relation to the symptoms of cerebral palsy. *Quart. Rev. Pediat.*, 1951, **6**, 113—127.
Unna, K. R. The role of pharmacotherapy in abnormal muscular states and abnormal movements in patients with cerebral palsy. *Quart. Rev. Pediat.*, 1951, **6**, 149—156.
Wikler, A. Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 435—506.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

SUBSTANŢELE NARCOTICE NATURALE ŞI SINTETICE

În acest capitol se prezintă proprietăţile farmacologice şi utilizările terapeutice ale morfinei şi ale celorlalţi alcaloizi naturali din opiu, ale substanţelor semisintetice obţinute din alcaloizii opiului şi ale narcoticelor sintetice mai noi. Utilizarea principală a acestor substanţe are drept scop înlăturarea durerii intense. Întrucît toate narcoticele existente în mod curent provoacă toxicomanie şi alte efecte nedorite, se continuă căutarea unui analgezic perfect. Proprietăţile urmărite pentru un narcotic perfect sînt următoarele: substanţa nu trebuie să producă dependenţă psihică, creşterea toleranţei sau toxicomanie; ea trebuie să înlăture, în mod eficient şi selectiv, durerea intensă de diferite cauze, în doze care nu sînt sedative, ci numai uşor euforizante; durata acţiunii trebuie să fie eficientă; inhibiţia respiraţiei şi celelalte efecte secundare, îndeosebi asupra tractului gastro-intestinal şi asupra sistemului cardio-vascular, trebuie să fie minime sau absente, iar limita de siguranţă trebuie să fie largă; substanţa trebuie să fie rapid activă pe cale bucală, cît şi pe celelalte căi de administrare; ea trebuie să fie stabilă din punct de vedere chimic, necostisitoare şi agreabilă de luat; în sfîrşit, narcoticul trebuie să fie util în obstetrică şi pentru medicaţia preanestezică. Cititorul poate judeca el însuşi măsura în care se apropie de perfecţie fiecare din narcoticele prezentate în continuare, în privinţa proprietăţilor enumerate mai sus.

MORFINA ŞI ALŢI ALCALOIZI AI OPIULUI

Sydenham scria în 1680: „Printre remediile pe care a binevoit natura atotputernică să le dea omului pentru a-şi înlătura suferinţele nu există nici unul atît de universal şi de eficient ca opiul". Această apreciere este încă reală şi astăzi. Dacă ar fi necesar să se restrîngă alegerea medicamentelor la foarte puţine, marea majoritate a medicilor practicieni ar pune în fruntea listei alcaloizii din opiu şi îndeosebi morfina. Morfina este neîntrecută ca analgezic şi utilizările sale indispensabile în medicină şi chirurgie sînt bine precizate.

Istoric. Cuvîntul „opiu" provine din numele grecesc dat pentru suc, substanţa fiind obţinută din sucul capsulelor de mac; termenul de „codeină" vine de la denumirea grecească a capsulelor de mac; *thebaicum*, un sinonim al opiului, îşi trage numele după oraşul egiptean Theba, unde se producea un anumit tip de opiu. Cuvîntul „morfină" provine din grecescul *Morfeus* (zeul viselor).

Macul este indigen în Asia Mică. De acolo utilizările opiului s-au răspîndit în Grecia. Deşi opiul era utilizat dinainte de a se scrie istoria, prima referinţă indiscutabilă asupra sucului de mac se găseşte în scrierile lui Teofrast, în al III-lea secol dinaintea erei noastre. El denumea opiul „meconion", iar termenul de *meconium* a persistat pînă astăzi. Dioscorides, în secolul I al erei noastre, cunoştea perfect metoda de colectare şi preparare a opiului, iar recomandările sale pentru prepararea siropului de mac, „dia-codion", sînt în esenţă nemodificate în farmacopeele moderne.

Medicii arabi erau pricepuţi în utilizările opiului. Introducerea substanţei în Orient şi China a fost realizată de comercianţii arabi. Chinezii foloseau opiul mai ales pentru vindecarea dizenteriilor. Răspîndirea obiceiului de a fuma opiu în toată China nu s-a produs decît în ultima parte a secolului al XVIII-lea, atunci cînd portughezii şi mai tîrziu englezii au început să exploateze pe băştinaşi în această privinţă. Istoria redă modul în care cuceritorii au utilizat traficul de opiu şi morfinomania ca mijloace de cîştig şi de cucerire.

La mijlocul secolului al XVI-lea, utilizările opiului erau bine cunoscute în Europa, şi anume acelea care sînt valabile şi astăzi. Paracelsus denumea opiul „piatra nemuririi" şi înclina mult spre folosirea sa în practica lui medicală. Lui i se atribuie compunerea tincturii de opiu sau *laudanum*, care constituie un preparat oficial astăzi. Von Helmont, un contemporan al lui Sydenham, a fost denumit doctorul Opiatus, deoarece prescria foarte frecvent opiu. Elixirul paregoric, o altă mixtură din farmacopee, datează de la o poţiune pentru astm, preparată pentru prima dată la începutul secolului al XVIII-lea, de către Le Mort, profesor de chimie la Leyden. Cuvîntul „paregoric" vine de la cuvîntul grecesc „liniştire". Pulberea Dover este o altă substanţă care conţine opiu şi care a supravieţuit de-a lungul anilor. Ea este numită aşa după faimosul călător şi medic englez Thomas Dover, care a introdus pulberea ca un stimulant al sudoraţiei în gută, în 1732. Dover este ţinut minte mai bine drept naufragiatul salvat din Selkirk, redat în roman ca Robinson Crusoe.

„Mixtura brună", formată din opiu și *liquiriția*, este denumită după culoarea ei și nu după descoperitorul său, doctorul Barton din Filadelfia (1814).

Pînă în secolul al XIX-lea, singurele preparate de opiu utilizate în scopuri medicale erau extractele brute. În 1803, un tînăr farmacist german din Paderborn, numit Sertürner, a izolat și a descris morfina. Această descoperire epocală a trecut neobservată pînă la publicarea sa ulterioară în 1816. Sertürner și-a pierdut aproape viața experimentînd cu morfină asupra lui însuși. Descoperirea celorlalți alcaloizi din opiu a urmat-o rapid pe aceea a morfinei (codeina, descoperită de Robiquet, în 1832; papaverina, descoperită de Merck, în 1848), iar utilizarea alcaloizilor puri mai mult decît a preparatelor brute s-a răspîndit curînd în toată lumea medicală. Cei care se interesează de istoricul opiului și al alcaloizilor săi se pot adresa dărilor de seamă interesante întocmite de Macht (1915) și Hanzlik (1929).

Originea și compoziția opiului. Opiul se obține din exsudatul lăptos al capsulelor cu semințe de mac necoapte și incizate, și anume din *Papaver somniferum*, care este originar din Asia Mică. Macul pentru opiu se cultivă și în alte țări, cuprinzînd Egiptul, India, China și Turcia. Sucul lăptos se usucă la aer și formează o masă gumoasă, brună. Aceasta se usucă și apoi se transformă în pulbere, formînd pulberea de opiu oficială.

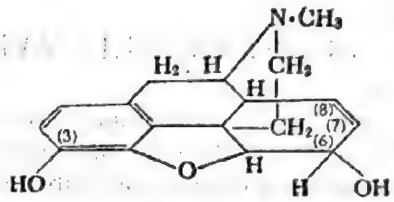
Constituenții cu acțiuni farmacologice din opiu sînt alcaloizii. Ei cuprind un număr mare, însă numai 3 dintre ei au utilizare clinică largă, și anume: morfina, codeina și papaverina. Pe lîngă alcaloizi, opiul conține un mare număr de substanțe chimice, care nu contribuie la proprietățile farmacodinamice ale substanței. Ele sînt acizi organici, rășini, gume, uleiuri, zaharuri și corpuri de tip proteinic, cuprinzînd aproximativ 75% din greutatea opiului. Alcaloizii formează în jurul a 25% din greutatea sa. Ei se împart în 2 clase chimice deosebite, și anume derivații de *fenantren* și *benzilizochinolină*, care se deosebesc net în ceea ce privește proprietățile farmacologice respective. Alcaloizii principali care prezintă interes medical și care apar în mod natural în opiu, cît și procentele lor aproximative, sînt prezentate în tabelul 10. Ceilalți alcaloizi naturali numeroși din opiu apar în cantități atît de mici și contribuie atît de puțin la acțiunile sale, încît sînt lăsați deoparte, în prezentarea de mai jos. Ei nu se pot obține ușor și nu au nici o utilizare clinică.

Tabelul 10

Alcaloizii din opiu

Clasă	Alcaloizi naturali	Procente în opiu
1. Fenantren	morfină	10,0
	codeină	0,5
	thebaină	0,2
2. Benzilizochinolină	papaverină	1,0
	narcotină	6,0
	narceină	0,3

Chimia alcaloizilor din opiu. Morfina este de departe cel mai important alcaloid fenantrenic din opiu și îi conferă acestuia caracteristicile sale farmacologice predominante. Formula structurală exactă a morfinei a constituit obiectul a numeroase cercetări chimice (Small, 1932). Structura propusă inițial de Gulland și Robinson (1925) și dovedită ulterior a fi corectă este următoarea:



Morfina

Se vede că molecula de morfină este formată dintr-un nucleu fenantrenic parțial hidrogenat, dintr-o punte oxigenică, dintr-un lanț conținînd azot (etenamina, $-CH_2CH_2N\,[CH_3]-$) legată într-un mod foarte neobișnuit cu nucleul fenantrenic, reprezentînd o parte a unui inel heterociclic, cu 6 laturi și 2 grupări hidroxilice.

În formulă, cele 2 grupări hidroxilice, care au importanță fundamentală pentru acțiunile morfinei, se găsesc în pozițiile 3 și 6. Ele sînt cunoscute sub denumirea de grupări hidroxilice *fenolică* și *alcoolică*. Morfina a fost sintetizată în laborator numai cu mare greutate, însă se realizează numeroși derivați ai săi prin introducerea unor radicali chimici relativ simpli în grupările hidroxilice ale moleculei de morfină. Unii dintre alcaloizii fenantrenici care apar în mod natural diferă de morfină numai prin aceea că au radicali care înlocuiesc unul sau amîndoi hidroxilii.

Spre exemplu, *codeina* este metilmorfină, înlocuirea cu metil făcîndu-se la oxidrilul fenolic. Dacă ambele grupări hidroxilice ale morfinei au radicali metil inserați, la nivelul lor se formează dimetilmorfina sau *tebaina*. *Dionina*, un alcaloid sintetic, se formează prin înlocuirea oxidrilului fenolic cu o grupare etoxi, pentru a forma etilmorfina. Diacetilmorfina, sau *heroina* este un alt derivat sintetic al morfinei, format prin acetilarea ambelor grupări oxidrilice. *Dihidromorfinona*, cunoscută și sub numele de *dilaudid*, se formează prin înlocuirea oxidrilului alcoolic printr-un oxigen cetonic, cît și prin hidrogenare, care îndepărtează dubla legătură adiacentă. *Metildihidromorfinona*, cunoscută și sub denumirea de *metopon*, are un grup metil în poziția 7 a inelului fenantrenic. Dacă formula empirică a morfinei se scrie sub forma

$HO \cdot C_{17}H_{17}ON \cdot OH$, cu oxidrilul fenolic pe stînga şi oxidrilul alcoolic pe dreapta, formulele celor mai importanţi alcaloizi fenantrenici naturali şi semisintetici din opiu, pot fi reprezentate astfel:

Alcaloizii naturali

Morfina	$HO \cdot C_{17}H_{17}ON \cdot OH$
Codeina	$CH_3O \cdot C_{17}H_{17}ON \cdot OH$
Thebaina	$CH_3O \cdot C_{17}H_{17}ON \cdot OCH_3$

Alcaloizii semisintetici

Heroina	$CH_3CO \cdot O \cdot C_{17}H_{17}ON \cdot O \cdot OCCH_3$
Dionina	$CH_3CH_2O \cdot C_{17}H_{17}ON \cdot OH$
Dihidromorfinona	$HO \cdot C_{17}H_{19}ON{:}O$
Metildihidromorfinona	$HO \cdot C_{17}H_{18}(CH_3)ON{:}O$

Apomorfina este un alt alcaloid semisintetic, obţinut prin tratarea violentă a morfinei cu acizi minerali puternici, pentru a provoca modificări fundamentale în molecula ei. Puntea oxigenică şi legătura internă a lanţului, care conţine azot, sînt suprimate, pentru a da formula structurală prezentată în capitolul 48. *Papaverina*, alcaloidul principal al grupului benzilizochinolinic, este prezentată la pag. 226.

Raportul dintre structura chimică şi acţiunile farmacologice. Alcaloizii fenantrenici acţionează mai ales asupra sistemului nervos central, unde se produce o asociere de efecte inhibitoare şi de efecte excitatoare. Singura acţiune importantă în rest este aceea asupra anumitor fibre musculare netede, a căror contracţie este stimulată. Alcaloizii benzilizochinolinici se deosebesc în mod net prin aceea că au efecte neînsemnate asupra sistemului nervos şi o acţiune antispastică asupra anumitor muşchi netezi. Atunci cînd se administrează opiu predomină acţiunile alcaloizilor fenantrenici, îndeosebi ale morfinei.

Ca rezultat al cercetării amănunţite în privinţa acţiunilor morfinei şi derivaţilor săi s-a ajuns să se atribuie proprietăţi farmacodinamice precise ficăruia din cele 2 grupări hidroxilice. Mascarea oxidrilului fenolic în cuprinsul morfinei, aşa cum se întîmplă la codeină, scade acţiunea analgezică, cea inhibitoare asupra respiraţiei şi cea spastică asupra intestinului, însă efectele stimulante asupra sistemului nervos central sînt intensificate. De aceea, substanţele de tipul codeinei şi tebainei sînt mult mai puţin narcotice decît morfina, iar în doze mari pot produce convulsii, îndeosebi la anumite specii de animale, care sînt sensibile la efectele stimulante ale morfinei şi derivaţilor săi. Ităadevăr, tebaina poate produce convulsii de tipul stricninei şi ar putea fi clasificată laolaltă cu stimulentele nervoase centrale. Pe de altă parte, atunci cînd este mascat oxidrilul alcoolic, cum se întîmplă prin introducerea unei grupări acetil pentru a forma heroina sau prin înlocuirea cu un oxigen cetonic pentru a forma dihidromorfinona, sînt intensificate proprietăţile narcotice şi inhibitoare pentru respiraţie, ale morfinei. Această modificare de acţiune este îndeosebi evidentă dacă gruparea hidroxilică alcoolică este complet eliminată, aşa cum se întîmplă în compoziţia substanţelor dezoximorfinice. Atunci cînd sînt mascaţi, fie oxidrilul fenolic, fie cel alcoolic, de regulă se măresc efectele convulsivante şi este redusă acţiunea emetizantă.

Din aceste fapte fundamentale ar reieşi că oxidrilul fenolic liber din morfină reprezintă baza analgeziei, hipnozei, inhibiţiei respiratorii şi constipaţiei, şi că oxidrilul alcoolic liber tinde să neutralizeze aceste efecte. Integritatea ambelor grupări hidroxilice este de importanţă esenţială pentru o lipsă relativă a fenomenelor de excitaţie. Astfel codeina este mai convulsivantă decît morfina; heroina, deşi este mai narcotică decît morfina, produce totodată o stimulare mai intensă a sistemului nervos. Proprietăţile emetizante ale morfinei par de asemenea să fie în legătură cu oxidrilii liberi; dacă unul din grupările hidroxilice este mascată, vărsăturile sînt mai puţin pronunţate.

S-au mai cercetat numeroase alte caractere fundamentale ale moleculei de morfină, în mare măsură ca rezultat al unui program de cercetări în colaborare, de dimensiuni vaste (1929—1941), întreprinse împreună cu o serie de chimişti farmacologi şi clinicieni, sub auspiciile Comitetului pentru eufomanie medicamentoasă, al Consiliului naţional de cercetări, sub auspiciile Universităţilor din Virginia şi Michigan, ale Fundaţiei Rockefeller, ale Biroului pentru narcotice al Departamentului Trezoreriei din Statele Unite, ale Departamentului Sănătăţii din statul Massachusetts şi ale Serviciului de igienă din Statele Unite. Obiectivul a fost de a se găsi în cele din urmă substituenţi activi analgezici ai morfinei, care să nu producă eufomanie şi care să fie lipsiţi de anumite alte proprietăţi nedorite. S-au cercetat serii întregi de substanţe şi s-au clarificat considerabil raporturile dintre structura chimică şi acţiunile farmacologice. Proprietăţile studiate în mod deosebit au fost: analgezia, inhibiţia, acţiunea emetizantă, stimularea intestinală, inhibiţia respiraţiei, fenomenele de excitaţie şi capacitatea de a produce eufomanie.

S-au cercetat nu numai derivaţii sintetici ai morfinei, în număr de 125 de compuşi, dar şi unele substanţe mai simple decît morfina şi care seamănă totuşi în privinţa anumitor caractere. Astfel, spre exemplu, s-a constatat că atunci cînd se deschide inelul care conţine azot se produce o pierdere considerabilă a acţiunilor tipice ale morfinei. Dacă se injectează fenantrenul însuşi, la animale se produce numai o sedaţie uşoară; dacă însă se adaugă un oxidril fenolic în poziţia ocupată de oxidrilul fenolic al morfinei, hipnoza este mai pronunţată şi apar anumite semne de analgezie. Dacă se adaugă un alt oxidril în poziţia ocupată de oxidrilul alcoolic al morfinei sînt intensificate efectele narcotice. S-au fixat la nucleul fenantrenic, în diferite poziţii, numeroşi radicali cuprinzînd un lanţ deschis, conţinător de azot, asemănător cu etenamina şi în ficeare caz s-a constatat că poziţia ocupată de oxidrilul fenolic în morfină este de o importanţă capitală pentru producerea efectelor inhibitoare şi analgezice. Din cauză că nu există nici o dovadă asupra faptului că fenantrenul contribuie într-o măsură esenţială la acţiunea morfinei, s-au cercetat alte substanţe sintetizate din seriile fenantrenului, oxidului de fenantrilen, fenantridinei, dibenzofuranului şi carbazolului. Numeroase concluzii din cele trase în cercetarea comportării substanţelor înrudite din seria morfinei ar părea să se aplice derivaţilor înrudiţi în mod asemănător din seriile dibenzofuranului şi fenantrenului. Se recomandă cititorului pentru amănunte în acest domeniu important de cercetări în special lucrările lui Eddy şi colaboratorii (1934 şi anii următori) ale lui Small şi colaboratorii (1938), ale Consiliului naţional de cercetări (1941), ale lui Eddy (1950) şi Beckett (1952).

ACŢIUNILE FARMACOLOGICE ALE MORFINEI

Atunci cînd se administrează opiu la om, efectele clinice cele mai importante se pot observa la nivelul sistemului nervos central şi asupra intestinului. Morfina este răspunzătoare de acţiunile principale ale opiului şi de aceea proprietăţile sale farmacologice vor fi prezentate în amănunt. Variaţiile semnificative ale celorlalţi alcaloizi din opiu, faţă de tipul de acţiune al morfinei vor fi prezentate ori de cîte ori se

Scanned with OKEN Scanner

iveşte ocazia. Literatura mai veche, voluminoasă, asupra farmacologiei alcaloizilor din opiu a fost trecută în revistă în amănunţime în lucrarea în 2 volume a lui Krueger, Eddy şi Sumwalt (1941, 1943), care conţine referiri la aproximativ 10 000 de publicaţii în acest domeniu. Literatura ulterioară asupra sediilor şi mecanismelor acţiunii morfinei, cît şi ale narcoticelor înrudite, la nivelul sistemului nervos central, a fost revăzută şi analizată în mod critic de Wikler (1950).

Mecanismul şi locul de acţiune a morfinei. În ciuda multor ani de cercetări vaste, clinice şi de laborator, privind mecanismul de acţiune a morfinei asupra sistemului nervos central, acest subiect a rămas insuficient cunoscut. Claude Bernard, în 1864, a observat, pe baza experienţelor sale la diferite animale, că toate speciile răspund în mod asemănător la morfină, atunci cînd se ţine socoteală de diferenţele lor de organizare nervoasă. Acest fapt a fost ulterior amplu confirmat de numeroşi cercetători. Pentru a cita un exemplu major al acestui tip modern de experimentare, Wikler (1944 şi ulterior), într-o cercetare neuro-fiziologică de proporţii asupra efectelor morfinei la diverse niveluri de integrare a axului cerebro-spinal, a utilizat animale întregi, unele decorticate în mod acut, preparate hipotalamice şi decerebrate, animale spinale acute şi cronice, cît şi omul spinal cronic. El a constatat că morfina provoacă o inhibiţie selectivă cu fenomene consecutive de eliberare, cît şi efecte primare de excitaţie la fiecare nivel de integrare a sistemului nervos. Morfina inhibează într-o măsură moderată, atît mecanismele facilitatoare, cît şi pe cele inhibitoare, de-a lungul întregului nevrax. Ea inhibează postdescărcarea consecutivă stimulilor nociceptivi aferenţi, factor care are probabil importanţă în perceperea subiectivă a durerii. În dozele care inhibează postdescărcarea, morfina are numai un efect redus asupra sistemelor activatoare reticulate din mezencefal (de care depinde starea de trezie şi de cunoştinţă), cît şi asupra centrilor de integrare posturală din trunchiul cerebral şi din măduva spinării; aceste doze intensifică însă reacţiile reflexe la stimulii diferiţi de cei nociceptivi, cum ar fi punerea în tensiune a muşchiului, stimulii tactili şi cei auditivi neaşteptaţi. Printre aceste efecte complexe trebuie să se găsească explicaţia faptului că morfina provoacă analgezie, fără anestezie sau paralizie. Explicaţiile simple, cum ar fi inhibarea neuronilor intercalari, nu ajută la clarificarea locului şi mecanismului efectelor complexe ale morfinei, la nivelul axului cerebro-spinal, observate la persoanele normale, la cele cu eufomanie, cît şi la morfinomani în timpul perioadei de suprimare a morfinei (vezi referatul general al lui Wikler, 1950).

S-a încercat o clarificare a mecanismului de acţiune a morfinei şi a substanţelor înrudite prin cercetarea efectelor lor asupra *respiraţiei tisulare*, mai ales în creier şi în muşchi, şi anume asupra *sistemelor enzimatice* (Quastel şi Wheatley, 1932; Seevers şi Shideman, 1941; Shideman şi Seevers, 1941—1942; Shideman 1946; Abood şi alţii, 1950 etc.). Aşa cum se întîmplă şi în cazul barbituricelor este greu să se coreleze în prezent rezultatele obţinute cu efectele farmacodinamice ale substanţelor *in vivo* sau să se interpreteze rezultatele observate pe ţesutul fără inervaţie. Mai mult, anumiţi derivaţi ai morfinei, şi anume narcoticele sintetice, au o influenţă deosebită asupra metabolismului ţesuturilor, în comparaţie cu influenţa morfinei însăşi. Numai în ceea ce priveşte capacitatea lor de a inhiba colinesteraza, diferitele narcotice manifestă acelaşi efect calitativ. Totuşi, un mare număr de substanţe neînrudite inhibează colinesterazele serice şi cele din ţesuturi, iar analgezia nu constituie o proprietate comună a acestor substanţe inhibitoare; în plus, concentraţiile necesare de narcotice pentru a inhiba aceste enzime sînt în general foarte mari. Experienţele farmacologice care s-au propus pentru susţinerea unui mecanism anticolinesterazic al acţiunii analgezice a morfinei lasă mult de dorit. Într-adevăr, dovezile existente în prezent privitoare la locul de acţiune metabolic al morfinei sînt foarte puţin concludente şi de aceea sînt necesare mult mai multe cercetări în acest domeniu care pune semne de întrebare.

Sistemul nervos central. Morfina exercită la om o *acţiune narcotică*, manifestată prin analgezie şi somn. Un caracter important al analgeziei este acela că se produce înaintea somnului şi adesea fără el. Atunci cînd se administrează cantităţi mici pînă la moderate (5—10 mg) de morfină unor bolnavi cu dureri, cu stare generală proastă, cu supărări, tensiune psihică etc. ei simt adesea *euforie*, ca rezultat al înlăturării neplăcerii respective. Spre deosebire de aceasta, atunci cînd se administrează morfina, în aceleaşi doze, unei persoane presupuse normale, fără dureri, ceea ce simte ca nu este totdeauna agreabil; se poate produce mai curînd o *disforie* decît o euforie şi aceasta constă dintr-o uşoară anxietate sau chiar spaimă, deseori greţuri şi uneori vărsături. Morfina poate să producă o stare de somnolenţă, să determine o incapacitate de a se concentra, să îngreuneze activitatea mintală, să provoace apatie, reducere a activităţii fizice, scădere a acuităţii vizuale şi stare de letargie; capacitatea de lucru, mintală şi fizică, este redusă, iar reflexele cîştigate recent şi cele complexe sînt primele afectate. Extremităţile se simt grele, iar corpul fierbinte; faţa şi în special nasul pot să dea senzaţia de prurit, iar gura este uscată. Durerea este suprimată, foamea este înlăturată, iar vărsăturile (atunci cînd se produc datorită morfinei) nu sînt asociate în mod necesar cu reacţiile emotive neplăcute obişnuite, chiar atunci cînd sînt violente şi repetate. Respiraţia este inhibată, iar pupilele sînt întrucîtva contractate. Dacă situaţia exterioară este favorabilă se poate pro-

Scanned with OKEN Scanner

duce somnul, iar visele pot fi intense. Efectele psihologice enumerate depăşesc acţiunea analgezică cu mai multe ore. Codeina produce efecte psihologice asemănătoare cu ale morfinei, însă de intensitate mai slabă.

Atunci cînd se administrează doze terapeutice complete de morfină (15—20 mg), stadiul de euforie, activitatea redusă şi încetineala intelectuală se transformă repede într-un stadiu de somn adînc, fără vise, din care bolnavul poate fi trezit numai cu greutate. De regulă, durerea intensă este înlăturată; respiraţiile sînt net încetinite; pupilele sînt contractate; revenirea este caracterizată printr-o depresiune secundară, prin constipaţie şi uneori prin greţuri şi vărsături. Pe măsură ce se măreşte doza de morfină, dincolo de cantităţile terapeutice obişnuite, toate efectele menţionate devin mai pronunţate. Intoxicaţia se caracterizează îndeosebi prin comă profundă, prin respiraţie intens inhibată şi prin pupile punctiforme. Moartea se produce cu dozele letale de morfină prin insuficienţă respiratorie.

Inhibiţia nervoasă centrală produsă de morfină este considerabil deosebită de aceea provocată de anestezicele prin inhalaţie, derivate din hidrocarburi. Morfina, chiar în doze mici, provoacă o inhibiţie selectivă a centrului respirator, în timp ce numeroase anestezice sînt stimulente ale respiraţiei. Chiar dozele mari de morfină nu ridică pragul pentru convulsiile de electroşoc în timp ce această proprietate caracterizează o serie de inhibitoare nervoase centrale. O persoană poate fi trezită din narcoza cu morfină şi poate avea control deplin asupra funcţiunilor sale motorii. Mai mult, analgezia se produce de obicei cu substanţe anestezice numai atunci cînd s-a redus cunoştinţa, sau s-a suprimat, în timp ce morfina înlătură durerea în mod caracteristic, înainte de a se produce inconştienţa şi adesea fără această stare. Totuşi, inhalaţia unei concentraţii mici de protoxid de azot (20 de volume%) care nu reduce starea de cunoştinţă, este la fel de eficientă ca 15 mg sulfat de morfină împotriva durerii provocate de ischemia musculară sau provocată de iradierile calorice ale pielii.

Morfina diferă de sedativele de tipul substanţelor barbiturice în privinţa puterii analgezice specifice, în privinţa acţiunii sale inhibitoare intense asupra respiraţiei, cît şi prin capacitatea sa anticonvulsivantă relativ slabă.

Analgezia. Înlăturarea durerii de către morfină reprezintă efectul de prim plan al substanţei şi unul care este cel mai adesea urmărit în clinică. Morfina produce analgezie printr-o acţiune foarte selectivă, iar durerea este înlăturată fără reducerea celorlalte tipuri de senzaţii. Durerea continuă, înăbuşită, este înlăturată mai eficient decît durerea acută, intermitentă. Totuşi, cu doze suficiente de morfină se pot suprima aproape toate formele de durere şi astfel morfina se utilizează în mod obişnuit pentru durerea intensă a colicii renale sau biliare. Durerea fulgurantă din *tabes dorsalis* reprezintă unul din puţinele tipuri care rezistă la analgezia morfinică. În contrast net cu salicilaţii şi analgezicele înrudite, morfina este eficientă atît împotriva durerii provenite din viscere, cît şi împotriva celei din formaţiunile tegumentare, din muşchi şi articulaţii.

S-au consacrat cercetări considerabile în ultimii ani, asupra naturii şi variaţiei senzaţiilor dureroase, atît ale durerii patologice, cît şi ale celei provocate experimental, precum şi asupra efectelor substanţelor medicamentoase asupra lor (vezi monografiile şi referatele: Simposion asupra durerii, 1943; Wolff şi Hardy, 1947; Simposion, 1948; Wikler, 1950; Hardy şi alţii, 1952). Interesul cel mai pronunţat în acest domeniu s-a datorit în bună parte introducerii unor noi metode de cercetare a senzaţiei dureroase, cît şi de măsurare a pragurilor la durere. S-au utilizat metode moderne neurofiziologice şi psihobiologice; morfina, fiind analgezicul cel mai puternic şi cel mai larg utilizat, a fost supusă unei analize amănunţite. În ciuda datelor acumulate, impresionante din punct de vedere cantitativ, informaţiile disponibile asupra mecanismului analgeziei morfinice sînt reduse. Sediul acţiunii este în mod indiscutabil central, probabil mai ales la nivelul scoarţei cerebrale (lobii frontali) şi la nivelul diencefalului, însă lipsesc pînă în prezent amănuntele; există oarecare dovezi care sugerează faptul că morfina poate inhiba postdescărcarea în lanţurile închise interneuronale dintre lobii frontali şi diencefal şi că prin aceasta întrerupe activitatea reverberantă, esenţială pentru senzaţiile dureroase. Alcaloidul nu creşte pragul de percepere pentru alte senzaţii decît durerea respectivă (simţul tactil, vibrator, discriminarea a 2 puncte, mirosul şi auzul), fapt care arată că durerea constituie o experienţă senzorială specifică, avînd formaţiuni neuronale proprii şi proprietăţile sale aparte (Wikler şi alţii, 1945; Wikler, 1950). Specificitatea acţiunii morfinei de a mări pragul la durere nu este unică, întrucît alte substanţe din diferite clase chimice (meperidina, metadona, alcoolul, aminopirina etc.) au un efect asemănător. Morfina acţionează în mod sinergic cu alte analgezice. Experienţa pe animale pare să indice că efectul analgezic al morfinei sau codeinei este intensificat de administrarea în asociaţie cu aminopirina, cu o substanţă barbiturică sau cu amîndouă. Atunci cînd se asociază morfina cu dextroamfetamina, acţiunea analgezică la om este intensificată şi se neutralizează starea de depresiune, slăbiciunea şi ameţeala provocate de substanţele opiacee (Ivy şi alţii, 1944). Acest tip de cercetare a asociaţiilor de substanţe pare foarte promiţător şi trebuie extins.

Scanned with OKEN Scanner

Există cel puțin 3 componente în procesul de înlăturare a durerii, realizat de morfină și de celelalte narcotice. În primul rînd, morfina este capabilă să crească pragul pentru perceperea durerii. Pe cît se pare, acest factor intervine mai ales atunci cînd morfina este administrată *înainte* ca stimulul dureros să fie simțit, ca și atunci cînd morfina este administrată înainte de intervenția chirurgicală. Cînd morfina se dă *după* ce s-a instalat durerea intensă, înlăturarea realizată nu se datorește nicidecum capacității substanței de a ridica pragul la durere. În al doilea rînd, morfina modifică tipul de reacție la durere. Acest factor intervine mai ales atunci cînd substanța se administrează pentru înlăturarea unei dureri intense. Durerea mai este încă percepută, însă nu mai produce reacțiile obișnuite (de anxietate, teamă, panică, retragere și fugă). Bolnavul este capabil să tolereze durerea atunci cînd senzația este lipsită de implicațiile ei emotive neplăcute. Cercetările la om au pus în evidență faptul că efectul de creștere a pragului la durere exercitat de morfină este anulat de tulburările emotive, cum ar fi teama sau anxietatea, că acțiunea morfinei de a reduce anxietatea provocată de anticiparea durerii constituie un factor important în înlăturarea acesteia din urmă și că morfina reduce efectele dezorganizatoare de comportament care se asociază cu anxietatea sau spaima provocate de anticiparea durerii (Hill și alții, 1952). În al treilea rînd, substanțele opiacee pot produce somnul, iar somnul prin el însuși crește pragul la durere într-o măsură apreciabilă. Există un antagonism reciproc între durere și acțiunea analgezică a morfinei și a altor narcotice. Spre exemplu, atunci cînd se simte o durere intensă, la cîtăva vreme înainte de administrarea morfinei, capacitatea ulterioară a substanței de a exercita o acțiune analgezică este redusă. Pe de altă parte, dacă stimulul dureros este aplicat după ce a ajuns la maximum acțiunea analgezică a morfinei, perceperea durerii este mai puțin acută.

Efectele de excitație. Acțiunea inhibitoare tipică a morfinei nu este totdeauna evidentă, așa cum s-a arătat mai sus. Numeroși factori pot modifica efectele acestei substanțe, îndeosebi idiosincrazia și nivelul excitabilității reflexe a sistemului nervos. Acestea sînt prezentate mai tîrziu, însă se pot menționa aici anumite caractere ale *excitației morfinice* la nivelul sistemului nervos. Unele persoane, îndeosebi femeile, pot prezenta o stare de agitație sub acțiunea morfinei. Efectul nu se extinde de obicei dincolo de greața și vărsăturile, care precedă adesea inhibiția; în rare cazuri însă se pot produce deliruri și chiar convulsii. Reflexele labirintice la om, măsurate prin testele de stimulare galvanică și microcalorică, sînt intensificate de morfină, însă sînt inhibate de codeină (Gutner și alții, 1952); acest efect al morfinei poate participa la acțiunea de producere a greților și vărsăturilor, pe care o posedă substanța (vezi mai jos). Anumiți derivați ai morfinei și anumiți alcaloizi naturali din opiu produc mai ușor fenomene de excitație. Astfel codeina nu produce inhibiție progresivă atunci cînd se mărește doza, ci determină o stare de excitație pronunțată. Așa cum s-a afirmat, tebaina seamănă mai mult cu stricnina decît cu morfina și poate provoca accese convulsive. Heroina este cunoscută pentru excitația nervoasă centrală provocată și este luată de către heroinoman, pentru stimularea euforizantă la un interval mare de timp, după ce s-a produs creșterea toleranței față de efectele inhibitoare. Apomorfina este un stimulant direct foarte puternic al zonei chemoceptoare bulbare, care pune în joc reflexul de vărsătură (capitolul 48). Baza chimică a proprietăților excitatoare ale morfinei a fost prezentată. S-a stabilit faptul că morfina exercită un amestec de efecte stimulente și inhibitoare la toate nivelurile de integrare ale axului cerebro-spinal. Din această cauză, efectele excitatoare ale morfinei nu sînt limitate la măduva spinării, așa cum au considerat unii. Morfina este sinergică cu alte substanțe convulsivante centrale și în acest fel nu este utilă pentru tratamentul anticonvulsivant. Invers, anumite stimulante nervoase centrale, cum ar fi stricnina și picrotoxina, nu se folosesc în tratamentul intoxicației cu morfină.

Anumite specii de animale manifestă efectele de excitație datorite morfinei în mod mult mai accentuat decît alte specii, iar uneori se poate produce o stimulare pronunțată, pot rezulta convulsii și moartea prin istovire. La pisică, spre exemplu, morfina provoacă o stare de manie sălbatică, hipertermie, convulsii tonice și clonice, care durează mai multe ore și se termină adesea prin moarte. Chiar pisicile decorticate răspund în acest mod; de aceea, stimularea nu poate fi datorită unui mecanism de dezinhibare, cum este acela care intervine în faza de excitație a anesteziei generale. Totuși, după leziunile experimentale în porțiunea caudală a hipotalamusului, situate în așa fel, încît să provoace hipotermia și somnolența, pisicile nu mai manifestă comportarea excitatoare ca răspuns la morfină (McGrum și Ingram, 1951). De asemenea și alte specii sînt stimulate de morfină, ca: porcii, bovinele, ovinele, capra, măgarul, calul, leul, tigrul și ursul. Alcaloidul a fost utilizat pentru a stimula caii înainte de cursă. Deși cîinele este inhibat de morfină, el prezintă la început neliniște, grețuri, vărsături și defecație, datorită excitației nervoase centrale preliminare.

Măduva spinării. Asocierea proprietăților inhibitoare și excitatoare ale morfinei și ale narcoticelor înrudite este îndeosebi pronunțată la nivelul măduvei spinării. Experiențele ample făcute de Wikler și colaboratorii asupra efectelor morfinei, metadonei și derivaților respectivi la animalele spinale, acute și cronice, au realizat o imagine clară a influenței narcoticelor asupra fiecărui nivel de integrare din axul cerebro-spinal (Wikler, 1950). Morfina intensifică de obicei reflexele bineuronale (de întindere), însă inhibează reflexele multineuronale (nociceptive). Metadona se aseamănă cu morfina. Accesele convulsive „spinale" asemănătoare celor datorite stricninei, observate după doze convulsivante de morfină sau metadonă, sînt în realitate de origine corticală și nu medulară. Pragul pentru reflexul de retragere a cozii la șobolani sau pentru contracția spastică a mușchiului mare pielos la cîini, ca răspuns la căldura radiantă, utilizat atît de frecvent în probele de laborator pentru substanțele analgetice, este în esență același la animalele normale și la cele spinale. În ambele preparate, substanțele narcotice prelungesc timpul de reacție al acestor reflexe, însă efectul inhibitor al substanțelor este mai puțin pronunțat la animalele spinale (Irwin și alții, 1951; Houde și Wikler, 1951). De aceea, testul convențional pentru acțiunea substanțelor analgetice la animale este, cel puțin în parte, o măsurare a acțiunii inhibitoare a substanței asupra reflexelor multineuronale, medulare. La oamenii cu secțiune completă a măduvei spinării, morfina inhibează în mod asemănător reflexele nociceptive de retragere prin flexie și reduce spasticitatea. Influența obișnuinței pentru morfină și pentru narcoticele înrudite, asupra reflexelor cîinilor spinali, și asupra omului aflat în aceeași situație, a fost studiată în amănunt de Wikler și colaboratorii (vezi Wikler, 1950). Rezultatele interesante ale acestor cercetări nu pot fi redate aici, însă reies în mod clar anumite fapte. Creșterea toleranței față de efectele inhibitoare ale narcoticelor, dar nu și față de cele excitatoare, se instalează la nivelul măduvei spinării, ca oriunde în cuprinsul axului cerebro-spinal.

Modificările previzibile ale tipului de reflexe se produc, atît în cursul instalării obișnuinței, cît și în cursul perioadei de suprimare a substanței. Aceste fenomene subliniază faptul că simptomele de dependență fizică au un substrat neurologic mai curînd decît unul pur psihic și că utilizarea unor animale spinale cronice poate înlesni cercetarea în privința tendinței

Scanned with OKEN Scanner

substanţelor de a produce toxicomanie. Este de asemenea interesant faptul că la nivelul măduvei spinării însăşi, nalorfina precipită mult sindromul de abstinenţă atunci cînd se injectează la animale şi la oamenii spinali cu obişnuinţă pentru morfină (Wikler şi Carter, 1953).

Pupilele. Morfina produce constricţia pupilelor la om. În ciuda multor cercetări, nu se cunoaşte mecanismul exact al miozei morfinice. Aplicarea locală de morfină la nivelul ochiului nu influenţează dimensiunile pupilare. Atropina şi scopolamina neutralizează contracţia pupilară provocată de morfină. În intoxicaţia cu morfină, mioza este pronunţată şi pupilele punctiforme sînt patognomonice. În faza terminală, atunci cînd intervine asfixia, se produce o dilataţie pronunţată. Creşterea toleranţei nu se manifestă şi în ceea ce priveşte acţiunea miotică a morfinei; astfel morfinomanii continuă să aibă pupilele contractate. Pe lîngă mioză, dozele terapeutice de morfină măresc puterea de acomodare şi scad tensiunea intraoculară, atît la nivelul ochiului normal, cît şi la cel glaucomatos (Leopold şi Comroe, 1948).

Caracterul acţiunii miotice a morfinei asupra pupilei a fost atribuit în mod diferit stimulării centrilor constrictori ai pupilei, inhibării centrilor simpatici dilatatori ai pupilei din hipotalamus sau modificărilor reciproce din ambii. Nu se ştie dacă acţiunea este directă asupra centrilor de reglare pupilară sau indirectă, prin scoarţa cerebrală. Explicaţia după care mioza poate fi datorită reducerii inhibiţiei supranucleare a tonusului pupiloconstrictor este sugerată de faptul că decorticarea la cîini împiedică efectul pupilar al morfinei. La speciile care sînt stimulate de morfină, substanţa provoacă de obicei o midriază pronunţată. Aceasta se întîmplă îndeosebi la pisici, la care chiar decorticarea cronică nu împiedică dilataţia pupilei provocată de morfină. Se consideră că midriaza se datoreşte unui tonus crescut al centrului dilatator al pupilei.

Efectele vegetative. Morfina nu are nici un fel de efecte *periferice* importante asupra sistemului nervos vegetativ. Deşi influenţează anumite celule efectoare vegetative (musculatura netedă, glandele exocrine), aceste acţiuni sînt directe şi fără legătură cu inervaţia vegetativă specifică.

Nervii periferici şi efectele locale. Nervii periferici şi organele de simţuri nu sînt influenţate de dozele terapeutice de morfină. Practica mai veche de a folosi cataplasme şi unguente cu opiu, local, pentru a înlătura durerea se baza pe convingerea greşită că opiul acţionează direct asupra terminaţiilor nervoase, spre a determina anestezia locală. Durerea este suprimată numai prin acţiunile centrale ale morfinei, iar utilizarea locală a preparatelor de opiu este din această cauză neraţională şi depăşită. Într-adevăr, alcaloizii fenantrenici din opiu sînt destul de iritanţi pentru mucoase şi pentru pielea cu eroziuni. Aceasta se întîmplă mai ales în cazul *dioninei*. Hiperemia de reacţie pe care o provoacă această substanţă, cînd este aplicată la nivelul conjunctivei, se utilizează în tratamentul ulceraţiilor corneene inerte, al exsudatelor irisului şi al opacităţilor corpului vitros. Cîteva picături dintr-o soluţie de dionină clorhidrică (2—10%) se instilează în sacul conjunctival, pentru a produce o vasodilataţie şi hiperemie terapeutică. Substanţa poate fi încorporată într-un unguent oftalmic (10%).

Electroencefalograma. La om, dozele terapeutice izolate de morfină nu au de obicei nici un fel de efecte importante asupra electroencefalogramei de repaus. Frecvenţa undelor cerebrale poate fi modificată spre banda lentă, însă alterările tipului de înregistrare nu sînt specifice pentru morfină şi se aseamănă în general, cu cele observate în cursul somnului natural sau al hipnozei prin substanţe barbiturice (Gibbs şi Maltby, 1943). Andrews (1941, 1943) a cercetat electroencefalograma la toxicomani dezintoxicaţi, în timpul unei perioade de obişnuire la morfină. După doze repetate, frecvenţa undelor α a fost redusă, indicele α a crescut sau a scăzut (în raport cu nivelul său iniţial scăzut sau ridicat), iar undele δ apăreau la persoanele cu morfinomanie gravă. Starea de cunoştinţă nu influenţa natura modificărilor electroencefalografice. Dozele mari de morfină la cîini fac să apară la nivelul electroencefalogramei descărcări convulsive (Wikler şi Altschul, 1950).

Respiraţia. Morfina afectează în mod pronunţat activitatea şi reflexele respiratorii şi prin aceasta influenţează în mod direct sau indirect gazele din sînge, echilibrul acido-bazic şi funcţiile corelate. Efectele alcaloidului asupra respiraţiei sînt complexe şi se deosebesc în raport cu specia studiată, cu dozele şi căile de administrare utilizate, precum şi cu prezenţa sau cu absenţa unei afecţiuni. Expunerea de faţă este în mare măsură limitată la efectele care au importanţă clinică la om. Literatura vastă anterioară asupra farmacologiei comparate a alcaloizilor din opiu privind respiraţia a fost revăzută şi analizată în monografia lui Krueger (1941).

Morfina este un inhibitor primar şi permanent al respiraţiei, probabil, cel puţin în parte, datorită unei acţiuni directe asupra centrului respirator bulbar. Inhibiţia respiraţiei se poate pune în evidenţă chiar cu doze prea mici pentru a provoca somn sau pentru a tulbura starea de cunoştinţă. Acţiunea este foarte selectivă, iar gradul de inhibiţie este direct proporţional cu doza întrebuinţată.

Cantităţile toxice de morfină sînt puternic inhibitoare, iar ritmul respiraţiei poate scădea pînă la 3—4/minut.

Moartea prin intoxicaţia cu morfină se datoreşte aproape totdeauna opririi respiraţiei. Dozele terapeutice ale morfinei inhibează la om toate fazele activităţii respiratorii. Frecvenţa, volumul pe minut şi schimburile periodice sînt reduse. Scăderea volumului respirator pe minut se datoreşte în primul rînd unei frecvenţe reduse a respiraţiei. După administrarea morfinei pe cale bucală, pe cale subcutanată, sau intramusculară, profunzimea respiraţiei poate fi crescută sau scăzută, însă în mod obişnuit este nemodificată; totuşi, după injectarea intravenoasă a morfinei, majoritatea persoanelor manifestă o scădere a amplitudinii respiraţiei.

Afirmaţia că morfina creşte în mod caracteristic profunzimea respiraţiei la om este greşită; o astfel de creştere se observă numai după doze mari, care inhibează în mod pronunţat ritmul respirator.

Reducerea volumului respirator pe minut, provocată de morfină, duce la o creştere a tensiunii bioxidului de carbon în sînge şi în aerul alveolar şi la o scădere a conţinutului de oxigen al sîngelui. Reactivitatea centrului respirator faţă de bioxidul de carbon şi faţă de ceilalţi stimuli este scăzută.

Scanned with OKEN Scanner

După morfină, administrarea bioxidului de carbon 5%, nu mai produce creșterea normală a ventilației pulmonare. De asemenea apneea provocată de hiperventilație este prelungită. Dozele toxice de morfină tind să reducă sau să împiedice accelerarea obișnuită a frecvenței provocată de stimulii dureroși. Respirația Cheyne-Stokes, care este considerată în mod obișnuit un indicator de inhibare pronunțată a centrului respirator se observă uneori în intoxicația cu morfină.

Reacțiile respiratorii imediate față de dozele terapeutice de morfină administrate intravenos, comparativ cu calea intramusculară, au fost cercetate de Dripps și Comroe (1945) la oameni normali. Toate fazele activității respiratorii sînt reduse, iar intensitatea efectelor se prezintă aproximativ aceeași, independent de calea administrării morfinei. Totuși, inhibiția maximă se produce în interval de 3—7 minute după injecția intravenoasă comparativ cu durata de 30—60 de minute sau mai mult după injecția pe cale intramusculară. Calea intravenoasă poate fi astfel utilă înainte de anestezie, deoarece efectul inhibitor complet poate fi observat și apreciat înainte de administrarea anesteziculuí. Celelalte acțiuni asupra respirației, legate de întrebuințarea morfinei înainte de anestezicele prin inhalație, sînt prezentate în alt loc.

Influența morfinei asupra echilibrului între controlul central și cel reflex (chemoreceptor) al respirației a fost cercetată în amănunțime la animale (Dripps și Dumke, 1943). Scăderea volumului respirator pe minut este însoțită de o descreștere considerabilă a reacției centrale la bioxid de carbon și de o creștere a excitabilității reflexe a chemoceptorilor corpului carotidian; această din urmă acțiune poate fi explicată prin hipoxia care se produce datorită inhibării respirației. În această privință, morfina se deosebește de éter și ciclopropan, care scad în loc să crească sensibilitatea chemoceptorilor. Atunci cînd respirația este intens inhibată de morfină, iar stimulul principal al respirației este hipoxia prin chemoceptor, inhalarea unor tensiuni ridicate de oxigen poate provoca repede apnee. Breckenridge și Hoff (1952) au cercetat influența morfinei asupra tipurilor de respirație la cîinii normali și asupra tipurilor caracteristice observate după rezecțiile trunchiului cerebral la diferite niveluri. În general, morfina reproduce efectul îndepărtării unui factor inhibitor spre exemplu, la un animal normal substanța reproduce aspectul respirației observat după decerebrare. Acești cercetători au părerea că morfina provoacă o „decerebrare farmacologică" prin aceea că inactivează și mecanismele supresoare corticale și subcorticale, care modifică activitatea centrilor respiratori localizați mai caudal.

Codeina este mai puțin inhibitoare pentru respirație decît morfina; în plus, pe măsură ce se crește doza de codeină, nu se produce o încetinire corespunzătoare a ritmului respirator. De fapt, dozele mari de codeină tind să stimuleze trunchiul cerebral. Codeina este îndeosebi utilă pentru acțiunea sa de inhibare a reflexului de tuse.

Heroina este considerabil mai inhibitoare pentru centrul respirator decît morfina; la un moment dat era utilizată pe scară largă pentru reducerea reflexului de tuse; totuși, pericolul de eufomanie pentru heroină și tendința dozelor chiar mici (2 mg) de a suprima în loc să inhibeze reflexul de tuse contraindică folosirea acestui alcaloid în tulburările respiratorii. Acțiunea *dioninei* asupra respirației seamănă foarte mult cu aceea a codeinei. În doze echianalgezice, *metildihidromorfinona* provoacă o inhibiție respiratorie mai slabă decît morfina. *Opiul*, datorită conținutului său de papaverină, este întrucîtva mai puțin inhibitor pentru respirație decît ar arăta conținutul său de morfină.

Acțiunea de provocare a greșturilor și vărsăturilor. Baza chimică pentru efectele de greață și vărsături ale morfinei și derivaților săi a fost prezentată. Aceste reacții sînt efecte secundare neplăcute. Acțiunea emetizantă este centrală și se datorește stimulării directe, nu atît a centrului bulbar al vomei, cît a chemoceptorilor care provoacă vărsăturile, din zona Borison și Wang, în *area postrema* a bulbului (Wang și Borison, 1952; Borison și Wang, 1953; Wang și Glaviano, 1954). Apomorfina provoacă în mod asemănător vărsături prin stimularea zonei emetizante chemoceptoare (capitolul 48). Codeina, heroina și metildihidromorfinona sînt mai puțin înclinate decît morfina să provoace greșturi și vărsături și se afirmă că același lucru este valabil pentru dihidromorfinonă. Nu există nici o dovadă valabilă că atropina sau amfetamina neutralizează vărsăturile morfinice; efectul antihistaminicelor n-a fost cercetat suficient. Anumite persoane nu varsă niciodată după morfină, în timp ce altele fac acest lucru de fiecare dată cînd se administrează substanța. Greșturile și vărsăturile sînt rare la persoanele care stau în pat și la care se administrează doze terapeutice de morfină, însă greșturile apar la 40% din bolnavii ambulatori, iar vărsăturile la 16% dintre ei, atunci cînd se administrează 15 mg substanță pe cale subcutanată (Comroe și Dripps, 1948). Aceasta sugerează faptul că intervine și o componentă vestibulară; într-adevăr s-a arătat că efectele morfinei de a produce greață și vărsături la om sînt mult intensificate de stimularea vestibulară (Rubin și Winston, 1950). Morfina manifestă de asemenea o *acțiune antiemetizantă*, care are o serie de aplicații terapeutice și acțiunea se bazează pe capacitatea substanței de a inhiba mecanismul vărsăturii, după o stimulare prealabilă. Alte substanțe emetizante sînt de obicei fără acțiune după morfină.

Comparație între alcaloizii din opiu în privința caracterelor clinice ale inhibiției sistemului nervos central. Alcaloizii din grupul morfinei diferă con-

Scanned with OKEN Scanner

siderabil în ceea ce priveşte gradul şi durata lor de acţiune analgezică, în ceea ce priveşte inhibiţia subiectivă şi euforia pe care o produc, cît şi în privinţa frecvenţei efectelor secundare. Toate aceste proprietăţi au importanţă pentru medicul practician în alegerea substanţelor opiacee. Datele obţinute în experienţele de laborator (tehnica von Frey a firului de păr) asupra morfinei, codeinei, heroinei şi dihidromorfinonei la oamenii normali sînt deosebit de valoroase în această privinţă (Seevers şi Pfeiffer, 1936) (tabelul 11).

barbiturice sînt somnifere admirabile şi analgezice slabe. Scopolamina provoacă inhibiţie şi amnezie fără analgezie; invers, salicilaţii provoacă analgezie fără efect stupefiant. Meperidina, metadona şi metoponul manifestă o acţiune mai mult analgezică decît hipnotică. Amfetamina suprimă efectul stupefiant al morfinei, însă nu scade acţiunea analgezică. Este de dorit să se continue căutarea unor înlocuitori ai morfinei care să producă un maximum de analgezie, cu minimum de inhibiţie subiectivă, astfel încît aceasta din urmă să nu mai fie simţită de cineva care urmăreşte înlăturarea durerii. De asemenea, proprietăţile de analgezie şi inhibiţie respiratorie sînt disociabile. Meperidina oferă un exemplu la îndemînă,

Tabelul 11

Compararea clinică a efectelor inhibitoare centrale produse de alcaloizii din opiu

Alcaloizii din opiu	Dozele subcutanate analgezice echivalente (mg)	Timpul necesar pentru maximum de analgezie după:		Ordinul de putere de acţiune* după administrarea subcutanată, privind:			Efectele secundare nocive*
		administrarea subcutanată (în minute)	administrarea intravenoasă (în minute)	durata acţiunii analgezice	durata şi intensitatea depresiunii subiective	euforia	
Sulfatul de morfină	10	60—90	20	1	1	2	1
Clorhidratul de heroină	1,0—2,0	30	20	4	3	1	4
Clorhidratul de dihidromorfinonă	0,8—1,0	90	20	2	2	3	2
Fosfatul de codeină	64	30—60	20	3	4	4	3

Extras din datele lui Seevers şi Pfeiffer, 1936 (prin amabilitatea redacţiei revistei *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*).

* Ordinul de putere de acţiune: 1 = acţiunea maximă; 4 = acţiunea minimă.

Variaţiile în ceea ce priveşte timpul necesitat pentru a se ajunge la maximum de analgezie se datoresc deosebirilor privind ritmul de absorbţie al alcaloizilor după injectarea subcutanată, aşa cum reiese din faptul că după administrarea intravenoasă a aceloraşi doze, analgezia maximă apare la 20 de minute pentru fiecare din cele 4 substanţe. Nici durata, nici gradul acţiunii analgezice nu sînt atît de mari după tratamentul intravenos ca după tratametul subcutanat, cu excepţia heroinei, care este mai activă pe calc intravenoasă. Dihidromorfinona în mod special suferă o pierdere ciudată de eficienţă după injecţia intravenoasă. Heroina este cea mai activă în ceea ce priveşte euforia. Acest efect este mai puţin pronunţat după injecţia intravenoasă, ceea ce diferă de ce simte cufomanul, Efectele secundare cuprind greţuri, vărsături, constipaţie, diaree şi urticarie.

Întrucît dozele analgezice echivalente din alcaloizii enumeraţi provoacă grade diferite de inhibiţie pe plan subiectiv, este clar că mecanismul înlăturării durerii se deosebeşte de acela al acţiunii stupefiante. Această concluzie este susţinută de faptul că inhibiţia subiectivă maximă se produce în cîteva minute după tratamentul intravenos, în timp ce vîrful acţiunii analgezice se evidenţiază la 15 minute mai tîrziu. Mai mult, după injecţia subcutanată, analgezia dispare adesea înainte de momentul cînd devine pronunţat efectul stupefiant. Alte fapte indică o diferenţă în privinţa mecanismului analgeziei şi inhibiţiei subiective. Substanţele

iar cercetările experimentale făcute de Sumwalt şi colaboratorii (1941) indică faptul că în seria morfinei însăşi, analgezia şi acţiunile inhibitoare asupra respiraţiei nu se desfăşoară în mod necesar paralel. Aceste fapte întărese convingerea că se vor găsi derivaţi sintetici ai morfinei sau înlocuitori ai acestora, care să ofere o analgezie satisfăcătoare, fără să producă inhibiţia respiraţiei.

În sfîrşit se poate anticipa că vor fi realizaţi derivaţi sau înlocuitori ai morfinei, la care proprietăţile euforice, analgezice şi producătoare de eufomanie să poată fi disociate (Simposion, 1943).

Datele însumate în tabelul 11 au fost confirmate şi extinse în toate direcţiile importante, prin experienţele lui Wolff şi colaboratorii (1940), ale căror concluzii au fost în parte prezentate mai sus. Aceşti cercetători au propus tehnica pentru măsurarea pragului dureros la om, cu ajutorul unei lămpi încălzite, centrate în direcţia pielii frunţii; rezultatele par sigure dacă se întrebuinţează persoane antrenate ca subiect de experienţă. Efectul analgezic maxim al *sulfatului de morfină* (0,5—15 mg) administrat intramuscular a fost atins în 90 de minute. Pragul durerii a fost crescut cu 10% de 0,5 mg, cu 32% de 5 mg, cu 47% de 8 mg şi cu 71% de 15 mg, respectiv cu 93% de 30 mg substanţă. Durata acţiunii asupra pragului dureros a fost de 3 ore pentru 0,5 mg, de 4 ore pentru 2 mg, de peste 6 ore pentru 8 mg, puţin sub 7 ore pentru 15 mg şi puţin peste 7 ore pentru 30 mg.

În ceea ce priveşte *codeina* s-a constatat că independent de cantitatea injectată (pe cale intramusculară), efectul maxim de creştere a pragului dureros a fost atins în aproximativ 90 de minute. Acţiunea a persistat aproximativ 3 ore, cu doze de 15 mg, mai mult de 5 ore cu doze de 120 mg.

Acţiunea de creştere a pragului a fost proporţională cu doza pînă la 60 mg. Cantităţile mai mari de 60 mg n-au pro-

Scanned with OKEN Scanner

dus o creștere suplimentară a pragului dureros. Spre exemplu, pragul a fost crescut cu 20% pentru 15 mg codeină, cu 30% pentru 30 mg și cu 50% pentru 60 mg; chiar 240 mg, însă, n-au crescut pragul peste 50%. Aceasta este în concordanță cu experiența clinică și devine astfel limpede faptul că nu există un motiv real să se depășească doza de 60 mg. Atunci cînd se compară codeina cu morfina, o doză de 15 mg din prima este echivalentă cu 2 mg din a doua în ceea ce privește capacitatea de creștere a pragului durerii cu 20%; o doză de 60 mg codeină egalează 8 mg morfină în ceea ce privește creșterea pragului cu 50%; așa cum s-a afirmat însă, cantități suplimentare de codeină nu mai provoacă o creștere ulterioară a pragului. În ceea ce privește *clorhidratul de dihidromorfinonă* s-a stabilit că o doză de 3 mg injectată intramuscular crește pragul la durere cu 100% (echivalent cu 30 mg de morfină). Clorhidratul *de pantopium* administrat parenteral în doze de 20 mg crește pragul la durere cu 30% (echivalent aproximativ cu 8 mg morfină).

Tractul gastro-intestinal. Efectul constipant al opiului a fost utilizat încă din antichitate; întrebuințarea preparatelor de opiu de către chinezi pentru suprimarea diareei mai ales în dizenterie s-a făcut cu multe secole înainte de utilizarea pentru inhibiția nervoasă centrală. Acțiunea spasmogenă tipică a opiului asupra intestinului se datorește mai ales morfinei. De aceea, în scopuri clinice, opiul și morfina pot fi considerate cu acțiuni asemănătoare asupra tractului intestinal.

Cercetările experimentale și clinice asupra acțiunilor complexe ale alcaloizilor din opiu, asupra funcțiilor motorii și secretorii ale tractului gastro-intestinal, au fost foarte ample. Rezultatele diferă considerabil, mai ales din cauza variațiilor de specie și din cauza deosebirilor dintre tehnicile experimentale. Prezentarea de față este în mare parte restrînsă la efectele observate la om. Din masa de fapte existente, anumite acțiuni ale morfinei asupra aparatului digestiv al omului par să fie stabilite precis. Ele sînt provocate aproape în întregime de un efect direct al substanței asupra intestinului și nu prin acțiune indirectă, asupra sistemului nervos central. Literatura mai veche a fost revăzută pe larg de către Krueger (1937, 1941).

Stomacul. Morfina provoacă o întîrziere inițială a secreției de acid clorhidric în stomac. Efectul inhibitor este de obicei mai slab și poate fi depășit de stimularea chimică sau psihică. Motilitatea gastrică este de asemenea redusă, iar tonicitatea porțiunii antrului stomacal este crescută; în plus, sfincterul piloric este contractat. Rezultatul acestor acțiuni ale morfinei este acela de a provoca o încetinire a trecerii conținutului gastric înspre duoden. O creștere pronunțată a tonusului duodenal este de asemenea un factor important, care împiedică trecerea conținutului gastric spre duoden. Întîrzierea în stomac poate dura 12 ore sau mai mult și explică aproximativ jumătate din întîrzierea gastro-intestinală totală, care formează baza constipației cauzată de morfină. Rezecarea nervilor gastrici extrinseci are influență redusă asupra acțiunilor morfinei la nivelul stomacului. La om, atropina poate inhiba întrucîtva creșterea tonusului gastric provocată de morfină.

Intestinul subțire. Atît secrețiile biliare, cît și pancreatice, sînt reduse de morfină, iar digestia hranei în intestinul subțire este întîrziată. Contracțiile propulsive ale intestinului subțire la om sînt reduse în mod pronunțat sub acțiunea morfinei; se observă de asemenea o creștere a tonicității și un spasm periodic; amplitudinea contracțiilor ritmice de tip nepropulsiv este de obicei mărită (Adler și alții, 1942; Chapman și alții, 1950; Rowlands și alții, 1950) (fig. 8). Porțiunea superioară a intestinului subțire, și îndeosebi duodenul, este mai afectată decît ileonul. Spasmul duodenal provocat de morfină îngreunează adesea foarte mult tubajul terapeutic al intestinului subțire. Perioadei de hipertonie îi poate urma o atonie relativă.

Apa este absorbită mai complet din chim, din cauza trecerii întîrziate a conținutului intestinal, iar prin aceasta crește viscozitatea chimului.

Tonicitatea valvulei ileo-cecale este crescută; dozele mari de atropină pot neutraliza în parte reacțiile intestinului la morfină. Aceste caractere ale acțiunii morfinei asupra intestinului subțire se asociază, pentru a provoca aproximativ un sfert din efectul constipant total al alcaloidului.

Intestinul gros. Undele peristaltice de înaintare la nivelul colonului sînt reduse sau suprimate după morfină, iar tonicitatea musculaturii intestinului gros este crescută pînă la nivelul spasmului. Întîrzierea rezultată în trecerea conținutului provoacă o desicare considerabilă a materiilor fecale, care la rîndul ei întîrzie înaintarea prin colon. Amplitudinea contracțiilor ritmice de tip nepropulsiv ale colonului este de obicei mărită (fig. 8). Tonicitatea sfincterului este mult mărită și aceasta, asociată cu lipsa de răspuns la stimulii senzoriali normali ai reflexului de defecație, contribuie la constipația morfinică. Dispariția subiectivă a necesității de defecație este datorită acțiunii morfinei asupra funcțiilor de percepție ale scoarței cerebrale și aceasta constituie singurul factor prin care contribuie efectele centrale ale substanței. Importanța relativă a acestui factor este greu de stabilit uneori; în cazul utilizării unor doze mari de opiacee, mai ales, ea trebuie să fie considerabilă. Totuși, lăsînd de o parte acești factori, celelalte caractere ale acțiunii morfinei asupra intestinului gros se asociază pentru a provoca aproximativ un sfert din efectul constipant total. Atropina neutralizează în parte acțiunea morfinei asupra colonului de om (Adler și alții, 1942); aceasta oferă baza utilizării asociate a

Scanned with OKEN Scanner

celor 2 alcaloizi în tratamentul durerii intense, datorite spasmului intestinal.

Codeina este net mai puţin constipantă decît morfina. *Dihidromorfinona* are în esenţă aceleaşi acţiuni gastrointestinale ca morfina, cînd se administrează în doze analgezice echivalente. Totuşi se afirmă că este mai puţin constipantă decît morfina. Persoanele cu eufomanie nu manifestă o creştere a toleranţei faţă de acţiunile morfinei asupra intestinului şi continuă să prezinte perioade de constipaţie alternînd cu diaree. În timp ce reacţiile gastro-intestinale faţă de opiu şi morfină sînt considerate în mod corect drept efecte secundare neplăcute atunci cînd se administrează aceste substanţe pentru narcoză, aceleaşi acţiuni devin alteori obiective terapeutice favorabile prin ele însele. Aceasta se întîmplă mai ales la bolnavii cu diaree, dizenterie sau peritonită etc., care duc la istovire.

Căile biliare. Experienţele efectuate la bolnavi arată net că dozele terapeutice de morfină, codeină, dihidromorfinonă şi metildihidromorfinonă provoacă o creştere pronunţată a presiunii în interiorul căilor biliare (Butsch şi alţii, 1936; Gaensler şi alţii, 1948; Curreri şi Gale, 1950). Spre exemplu, după 10 mg sulfat de morfină, injectate subcutanat, presiunea în coledoc creşte de la normalul care este sub 20 mm apă, la un nivel de 100—200 mm. Reacţia începe în interval de cîteva minute după injecţie, ajunge la maximum în 15 minute şi persistă 2 ore sau mai mult. Simptomele care însoţesc adesea creşterea presiunii în căile biliare variază de la dureri epigastrice pînă la colica biliară tipică. Este foarte clar, prin urmare, că amelio-

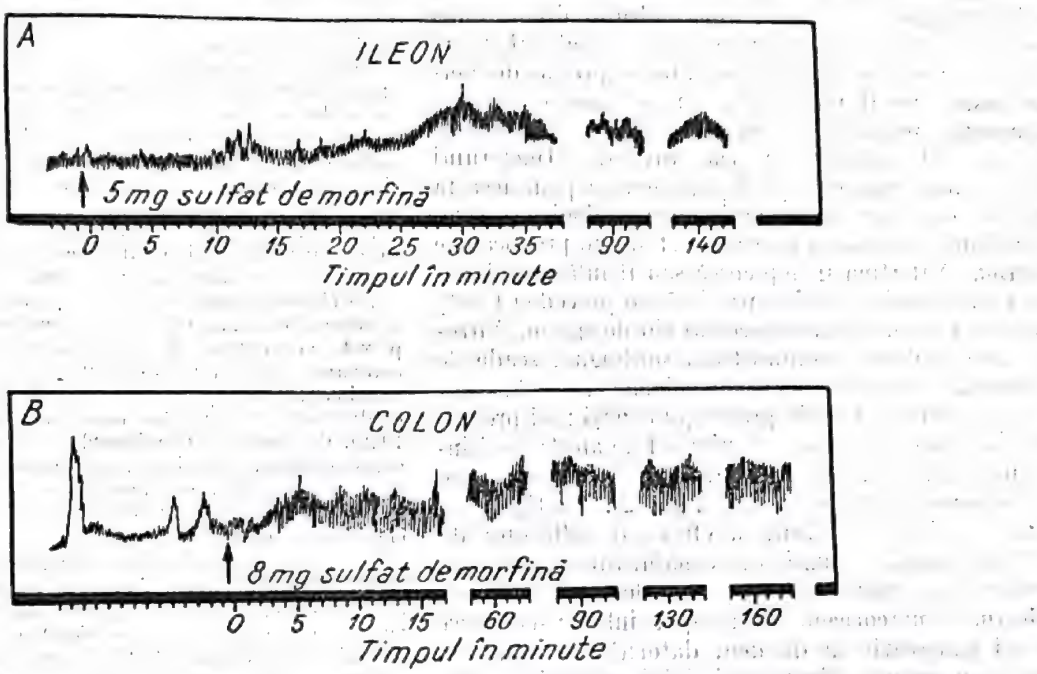


Fig. 8. — Efectul morfinei asupra ileonului şi colonului de om.

A: S-a întrebuinţat metoda cu balonul de cauciuc pentru înregistrarea activităţii intestinului (ileonului), la un bolnav adult care suferise o ileostomie cu doi ani mai înainte, dar care avea o foarte bună stare generală. Înregistrarea prezentată este tipică pentru rezultatele obişnuite obţinute. La nivelul săgeţii s-au injectat intramuscular 5 miligrame sulfat de morfină. Timpul este indicat în minute. De observat creşterea progresivă a tonusului segmentului de ileon, în interval de cîteva minute şi apariţia undelor de contracţie (cu caracter nepropulsiv) cu ritmul de 3 pînă la 9 pe minut. Acţiunea de înaintare a fost redusă de morfină în tot cursul perioadei de 3 ore de observaţie şi s-a expulzat mai puţin conţinut intestinal în sacul de ileostomie decît pe o perioadă asemănătoare de control (în medie 35,6 ml la 18 observaţii experimentale, comparativ cu media de 90 ml, la 22 observaţii de control). De notat faptul că acţiunea morfinei este încă prezentă în cursul orei a treia. Un miligram de clorhidrat de dihidromorfinonă a produs aceleaşi efecte ca 8—10 miligrame de sulfat de morfină.

B: S-a utilizat metoda cu balonul de cauciuc pentru înregistrarea activităţii colonului la 4 bolnavi adulţi care suferiseră colostomii executate pentru carcinoame cu 6—18 luni mai înainte şi care aveau o stare generală foarte bună. Înregistrarea prezentată este tipică pentru rezultatele obţinute în mod obişnuit .Timpul este indicat în minute. La nivelul săgeţii s-au injectat intramuscular 8 miligrame de sulfat de morfină. Tonusul a crescut în decurs de 5—9 minute după injecţie, iar undele de contracţii nepropulsive cu ritmul de 3—8 pe minut s-au suprapus peste tonicitatea crescută. În ciuda creşterii motilităţii totale, activitatea propulsivă a fost inhibată în mod pronunţat şi nu s-au expulzat de loc materii fecale. De observat faptul că acţiunea completă a morfinei era încă evidentă în cursul orei a treia. Două miligrame de clorhidrat de dihidromorfinonă au avut aproximativ aceleaşi efecte asupra colonului, ca 8—16 miligrame de sulfat de morfină (după Adler, Atkinson şi Ivy, 1942. Prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Archives of Internal Medicine*).

Scanned with OKEN Scanner

rarea produsă de morfină și substanțele narcotice înrudite în ceea ce privește spasmul căilor biliare are o origine pur cerebrală. Într-adevăr, unii bolnavi cu colică biliară pot simți o exacerbare și nu o ameliorare a durerii atunci cînd se administrează aceste substanțe. Mai mult, unele persoane se plîng de dureri intense în epigastru sau în regiunea hipocondrului drept, după morfină, probabil datorită spasmului duodenal sau al căilor biliare. Spasmul tractului biliar produs de morfină este vizibil radiologic, cît și manometric; o contracție pronunțată devine evidentă la capătul inferior al coledocului (la nivelul sfincterului Oddi). Acest spasm împiedică golirea și prin aceasta produce o creștere a presiunii intracoledociene. Atropina împiedică numai parțial acest spasm provocat de morfină. Nalorfina îl împiedică sau îl înlătură. Inhalarea nitritului de amil reprezintă un procedeu foarte folositor pentru relaxarea acestui tip de spasm. Nitroglicerina (0,6 mg), administrată sublingual scade de asemenea presiunea intracoledociană crescută, însă relaxarea este mai puțin pronunțată, deși mai prelungită decît aceea realizată de nitritul de amil; teofilinetilendiamina (0,24 g) administrată intravenos este de asemenea foarte eficientă (fig. 12). În fig. 9 se arată înregistrarea clinică a efectului sulfatului de morfină asupra presiunii din canalul biliar, cît și a efectului antispastic al nitritului de amil.

Morfina și narcoticele înrudite pot inhiba scurgerea sucului pancreatic în duoden, datorită efectului lor spasmogen asupra sfincterului Oddi provocînd prin aceasta o creștere a *amilazei serice*. Pe baza acestui fapt s-au propus teste pentru funcția pancreatică, în care se utilizează morfina în asociație cu secretina (Burke și alții, 1950; Pfeffer și alții, 1953; și alții).

Sistemul cardio-vascular. Dozele terapeutice curente de morfină sau de alcaloizi înrudiți au un efect redus sau nul asupra presiunii arteriale, asupra frecvenței bătăilor cardiace sau asupra ritmicității acestora. Modificările care se produc sînt de obicei secundare somnului sau activității fizice reduse. Centrii vasomotori și vagali ai omului sînt influențați numai în mică măsură de dozele de morfină care provoacă ușor inhibiția respirației. Sînt necesare cantități toxice din acești alcaloizi pentru a produce o inhibiție vasomotorie centrală semnificativă, iar presiunea arterială scade relativ tîrziu, în cursul intoxicației cu morfină, în bună parte ca rezultat al hipoxiei. Aceasta reiese evident din faptul că respirația artificială sau administrarea de oxigen provoacă o creștere a presiunii arteriale, în ciuda inhibiției bulbare persistente. Hipoxia și hipercapnia duc la dilatația și la paralizia capilarelor și dacă acestea nu sînt îndepărtate se poate produce starea de șoc. De aceea, respirația și nu circulația necesită primele îngrijiri în cazuri de intoxicație cu morfină.

Deși morfina provoacă o bradicardie pronunțată la anumite animale, îndeosebi la cîini, frecvența cardiacă la om este, fie neinfluențată, fie numai ușor scăzută. Chiar atunci cînd se administrează intravenos, substanța nu provoacă nici un efect semnificativ sau concret asupra frecvenței și ritmului cardiac, asupra debitului pe bătaie, asupra presiunii arteriale sau rezistenței periferice (Papper și Bradley, 1942). Totuși, atunci cînd poziția bolnavului se modifică din cea clinostatică în poziția cu capul ridicat (cu 75°), se poate produce o lipotimie sau colapsul circulator, datorită, în primul rînd, vasodilatației periferice (Drew și alții, 1946). Hipotensiunea ortostatică observată după morfină are un mecanism asemănător cu acela al hipotensiunii observate după nitrit și trebuie ținut seamă de ea în utilizarea substanței la bolnavii care suferă de șoc, hemoragie sau traumatisme grave. Deși morfina tinde să provoace contracții ale mușchilor netezi, fibrele musculare ale vaselor mici de sînge reprezintă o excepție evidentă. Experiențele pe inimi izolate de cîini și de om arată că morfina dilată și patul vascular coronar într-o anumită măsură, însă că această acțiune nu este pronunțată.

Dozele terapeutice nu inhibează miocardul și nu modifică electrocardiograma. Chiar dozele mai mari nu modifică complexele ventriculare la bolnavii cu afecțiuni ale arterelor coronare și astfel nu e probabil ca administrarea obișnuită de morfină să poată provoca o confuzie în diagnosticul electrocardiografic al leziunilor miocardice acute (Pettus și alții, 1942). Pentru a afecta miocardul în mod direct sînt necesare concentrații mai mari decît acelea care se pot atinge în clinică, însă anoxia care se produce o dată cu inhibiția intensă a respirației în cursul intoxicației cu morfină poate avea un efect nociv în acest sens.

Vasodilatația periferică datorită morfinei este în mare parte rezultatul unei acțiuni directe a substanței asupra vaselor mici de sînge, îndeosebi asupra capilarelor și numai în mică măsură reprezintă urmarea inhibiției centrului vasomotor (Schmidt și Livingston, 1933). La unele specii, dar nu la toate, scăderea presiunii arteriale observată după morfină administrată intravenos se datorește în parte *eliberării de histamină* și efectului vasodilatator al acestei substanțe (Feldberg și Paton, 1951; Evans și alții, 1952). Dilatarea *vaselor meningiene* poate contribui la creșterea presiunii lichidului cefalorahidian, provocată de morfină. Morfina scade întrucîtva *rezistența vaselor cerebrale* și crește într-o oarecare măsură *debitul de sînge cerebral*, însă nu modifică utilizarea oxigenului la nivelul creierului (McCall și Taylor, 1952). S-au consacrat lucrări experimentale considerabile efectelor vasculare ale morfinei în starea de *șoc* (Blalock, 1943; Zweifach și alții, 1945; Lee și Zweifach, 1949 și alții). Deși rezultatele obținute nu pot fi adesea aplicate direct în clinică, există suficiente date care recomandă prudență în utilizarea morfinei la bolnavii cu stare de șoc, cu excepția cazului cînd durerea este foarte intensă (Beecher, 1946; Jeghers și Brick, 1950 și alții).

Alți mușchi netezi. *Ureterul și vezica urinară. Ureterul* intact de om reacționează la morfină printr-o creștere a tonicității și amplitudinii de contracție. La persoanele normale, la care se cercetează activitatea ureterului prin înregistrări hidroforografice și prin radioscopie, injectarea a 8—30 mg morfină, subcutanat, produce rapid reacțiile tipice ale ureterelor, care persistă timp de cel puțin 3 ore. Observațiile la om confirmă rezultatele experimentale obținute la animale. Deși atropina are în mod normal un efect redus asupra ureterului de om, ea poate elimina spasmul ureteral produs de morfină, atunci cînd se administrează subcutanat în doză de 0,6 mg. Aceasta se deosebește în mod net de incapacitatea relativă a atropinei de a neutraliza spasmul provocat de morfină la nivelul căilor biliare. Înlăturarea colicii renale de către morfină este în mod limpede datorită analgeziei centrale, din

Scanned with OKEN Scanner

cauză că acţiunea spasmogenă locală asupra ureterului ar tinde să agraveze durerea. Rezultatele mai sugerează faptul că atropina sau unele dintre celelalte substanţe antispastice ar trebui să însoţească tratamentul cu morfină pentru colica ureterală. Spre deosebire de concepţia acceptată în mod obişnuit a efectului stimulator al morfinei asupra ureterului de om, cercetările clinice făcute de Lapides (1948) sugerează faptul că activitatea ureterului, observată după administrarea

Pielea. După doze terapeutice de morfină administrate la om, vasele de sînge ale pielii sînt relaxate. Ca rezultat, *pielea zonelor care roşesc* (faţa, gîtul, porţiunea superioară a toracelui) devine congestivă şi caldă. *Transpiraţia* este frecventă după administrarea alcaloizilor din opiu, îndeosebi a morfinei. Cauza sa nu este evidentă, însă poate fi pusă în legătură cu o creştere a fluxului de sînge în piele. Atunci cînd se administrează pulberea Dover ca stimulant al sudoraţiei, aceasta se

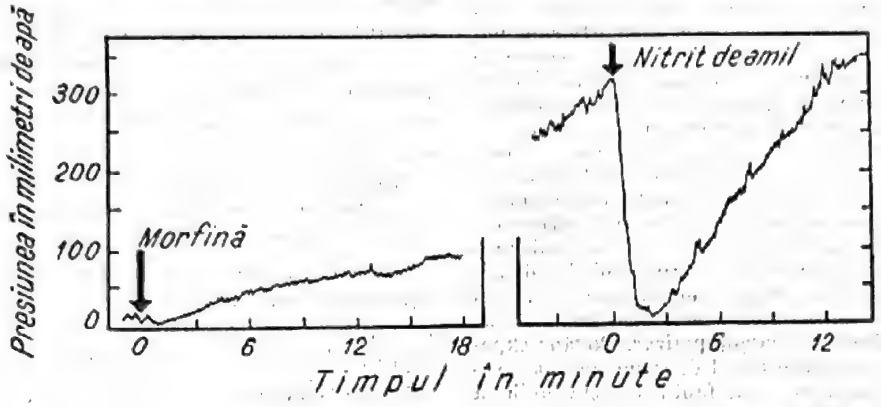


Fig. 9. — Efectele morfinei şi nitritului de amil asupra presiunii din căile biliare ale omului.

Se prezintă două experienţe diferite. S-au realizat înregistrări kimografice ale modificărilor de presiune în canalele biliare cu ajutorul unui manometru cu apă conectat la un tub în T introdus în coledoc, pentru un drenaj biliar de lungă durată. Presiunea este în mod normal de 0 pînă la 20 mm apă. Graficul din *stînga* arată creşterea progresivă a presiunii din căile biliare provocată de injectarea subcutanată a 10 miligrame de sulfat de morfină. Uneori presiunea crescută de morfină poate atinge nivelul de 300 milimetri apă. Dihidromorfinona, levorfanul, metadona şi meperidina provoacă o creştere asemănătoare. Se poate produce o colică biliară tipică, aşa cum s-a observat în clinică în repetate rînduri.

Graficul din *dreapta* pune în evidenţă efectul inhalării nitritului de amil asupra presiunii din canalele biliare, după ce a fost crescută prin administrarea prealabilă a morfinei. Presiunea scade repede la zero, însă creşte ulterior pînă la nivelul iniţial. De comparat cu fig. 12, care arată acţiunea spasmolitică a teofilinei şi nitroglicerinei asupra presiunii din căile biliare, crescută cu codeină (după Butsch, McGowan şi Walters, 1936. Prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Surgery, Gynecology and Obstetrics.*)

substanţei, este în mare măsură secundară modificărilor de debit urinar; atunci cînd efectul antidiuretic al morfinei este pronunţat, ureterul trece în repaus. Această problemă necesită o cercetare suplimentară.

Morfina creşte tonicitatea muşchiului detrusor al *vezicii urinare* şi prin aceasta provoacă necesitatea de urinare urgentă. Tonicitatea sfincterului vezical este de asemenea crescută sub acţiunea morfinei; acest efect poate îngreuna micţiunea. Mai mult, inhibiţia centrală face ca bolnavul să fie adesea neatent la impulsurile care iau naştere la nivelul vezicii şi astfel poate deveni necesară sondarea. Aceasta este valabil îndeosebi în intoxicaţia cu morfină.

Musculatura bronşică. Morfina contractă bronhiile. Deşi acest efect este rareori sau foarte rareori evident, după dozele terapeutice la om, el trebuie luat totuşi în considerare în utilizarea morfinei şi alcaloizilor înrudiţi pentru bolnavii cu alergie sau cu astm.

Uterul. Uterul de om care se contractă normal la termen, nu este influenţat în mod semnificativ de dozele analgezice de morfină, deşi există o tendinţă de creştere a intervalelor dintre contracţii. Dacă uterul devine hiperactiv sub acţiunea substanţelor ocitocice, morfina tinde să restabilească tonicitatea, frecvenţa şi amplitudinea contracţiilor la un nivel normal. Morfina poate influenţa evoluţia naşterii în alte moduri, îndeosebi prin împiedicarea colaborării active a parturientei, cît şi prin inhibarea respiraţiei materne şi fetale. Morfina reduce în mod pronunţat tonicitatea uterului în momentul menstruaţiei şi creşte toleranţa sa la distensie; acest efect poate fi utilizat în suprimarea durerilor menstruale, realizată de substanţă.

datoreşte în parte conţinutului de opiu, însă rezultă mai probabil din greaţa provocată de ipeca. *Pruritul* este destul de obişnuit după administrarea alcaloizilor morfinici şi se consideră a fi datorit modificărilor de circulaţie cutanată. Atît pruritul, cît şi strănutul, devin mai evidente pe măsură ce dispare acţiunea substanţei opiacee. Pruritul nazal după morfină formează baza concepţiei profane, după care o persoană cu eufomanie îşi scarpină în permanenţă nasul. Reacţiile alergice sînt destul de frecvente, iar urticaria poate fi pronunţată.

Efectele metabolice. Aproape toate aspectele metabolismului mamiferelor au fost cercetate la o serie de specii, în măsura în care sînt influenţate de morfină. Numai rezultatele pozitive care au o importanţă clinică virtuală vor fi prezentate mai jos. Literatura voluminoasă mai veche a fost însumată şi sistematizată de Krueger (1941), a cărui monografie poate fi consultată pentru amănunte.

Morfina provoacă o scădere a *temperaturii corpului*. Aceasta se produce îndeosebi cu dozele mari şi reprezintă rezultatul activităţii musculare scăzute, al creşterii eliminării de căldură, secundară vasodilataţiei periferice şi al inhibării mecanismelor nervoase centrale ale reglării temperaturii. Cu dozele terapeutice de morfină scăderea temperaturii corpului nu este importantă. *Intensitatea metabolismului* la om poate fi uşor scăzută în decursul primei ore după injecţia subcutanată a 10—20 mg morfină. Consumul scăzut de oxigen este probabil secundar unei descreşteri a tonusului musculaturii striate, drept rezultat al inhibiţiei nervoase centrale. *Hiperglicemia* observată după morfină la om este inconstantă şi fără importanţă clinică. Creşterea glicemiei rezultă din glico-

genoliza din ficat, în mare măsură datorită eliberării de adrenalină din medulara suprarenală. Pe cît se pare, morfina stimulează centrii vegetativi supraspinali să producă descărcarea simpato-suprarenală. Mediatorii adrenergici participă de asemenea la hiperglicemie, așa cum reiese din faptul că numai o simpatectomie totală poate suprima complet hiperglicemia (de Bodo și colaboratorii, 1938). Modificările metabolice observate după doze excesive de morfină, cum ar fi hiperglicemia, glicozuria, creșterea acidului lactic din sînge și a conținutului de CO_2 din ser, scăderea pH sanguin, scăderea capacității sîngelui de a fixa CO_2 etc. sînt secundare retenției de CO_2 și hipoxiei care rezultă din inhibiția respirației; morfina reduce conținutul de oxigen al sîngelui arterial, însă nu schimbă capacitatea sa de a transporta oxigenul.

Hipotiroidismul crește sensibilitatea la morfină, iar bolnavii cu mixedem, pot fi intoxicați de doze altfel lipsite de nocivitate. Pe cale experimentală, insuficiența corticosuprarenală scade de asemenea toleranța la morfină. *Reducerea volumului de urină*, observată după administrarea substanței, se datorește în parte unei scăderi a ritmului de filtrare glomerulară și a fluxului de plasmă renală, însă mai ales acțiunii antidiuretice a hormonului retrohipofizar eliberat prin stimularea sistemului hipotalamohipofizar. Dovada experimentală că morfina provoacă o astfel de stimulare s-a obținut în bună parte la cîini și cuprinde faptul că este inhibată diureza apoasă și nu aceea salină, de faptul că este intensificată excreția de cloruri și de faptul că nu se observă un efect antidiuretic după secționarea tractelor supraoptice, iar poliuria diabetului insipid nu este influențată (de Bodo, 1944; Handley și Keller, 1950; Duke și alții, 1951 și alții). S-a emis ipoteza că acțiunea antidiuretică a morfinei poate împiedica eficacitatea diureticelor mercuriale. Funcția renală nu este influențată în rest în mod semnificativ de dozele terapeutice de morfină la om. Substanțele reductoare, cu predominanță glucoza, au fost constatate în urină după administrarea acestui alcaloid.

Absorbția, metabolismul intermediar și excreția alcaloizilor din opiu. *Absorbția.* Alcaloizii din opiu sînt absorbiți repede din tractul gastro-intestinal. Mucoasa sublinguală nu absoarbe cantități importante de morfină, în ciuda afirmării faptului invers, iar această cale de administrare trebuie părăsită. Pielea intactă nu e permeabilă pentru morfină, însă epiteliul scarificat permite unei cantități oarecare de substanță să pătrundă în circulație. Deosebirile de timp necesare alcaloizilor din morfină, injectați subcutanat, ca să-și manifeste acțiunea maximă, sînt datorite variațiilor ritmului de absorbție din țesutul subcutanat; atunci cînd substanțele se administrează intravenos, ele acționează toate după același interval de timp (tabelul 11).

Metabolismul intermediar. Literatura mai veche, amplă, asupra aspectelor cantitative ale metabolismului intermediar și excreției morfinei a fost compromisă ca valoare, prin descoperirea lui Gross și Thompson (1940), că alcaloidul se elimină în mare parte sub formă legată (conjugată), necesitînd hidroliza pentru detectarea lui. Mai mult, utilizarea morfinei marcată cu $N—C^{14}H_3$ a înlesnit în mare măsură cercetarea metabolismului și a eliminării substanței.

De aceea, numai datele obținute prin utilizarea tehnicilor chimice mai noi necesită o trecere în revistă. Se distruge mult mai puțină morfină în organism și se excretă mult mai multă decît s-a presupus înainte. Numai aproximativ 10% sau mai puțin decît atît dintr-o doză de morfină administrată nu poate fi explicată prin excreție. Metabolismul intermediar al acestei fracțiuni este necunoscut. După injectarea substanței marcate cu $N—C^{14}H_3$, la om aproximativ 5% din radioactivitate se elimină pe cale pulmonară; astfel o cantitate redusă de morfină este N-demetilată în organism. Majoritatea unei doze date de morfină este conjugată (legată), mai ales la nivelul ficatului, însă probabil într-o mică măsură și în rinichi. Natura substanței cu care se leagă morfina este necunoscută; probabil că nu este acidul glicuronic. Conjugarea intereseză mai ales hidroxilul fenolic al moleculei de morfină. Leziunile hepatice cresc raportul dintre substanța liberă și cea conjugată excretate prin urină. Atît morfina legată, cît și cea liberă, se pot pune în evidență în plasmă, mai mult prima decît a doua. Numai urme foarte mici de substanță se găsesc în sistemul nervos central. Morfina traversează ușor bariera placentară și se poate pune în evidență la nivelul fătului, atît pe cale chimică, precum și prin efectele sale farmacologice. Majoritatea comunicărilor de impregnări morfinice cu caractere euforice la nou-născuții unor mame morfinomane lasă mult de dorit.

Excreția. Aproximativ 90% din morfină se elimină din organism pe diferite căi. Substanța se elimină mai ales pe calea rinichiului, atît sub formă conjugată, cît și sub formă liberă. Raportul dintre substanța legată și cea liberă din urină este cel puțin de 5:1. Aproximativ 75% dintr-o doză administrată poate fi găsită în urină în 24 de ore; majoritatea din aceasta se elimină în intervalul primelor 6 ore. Nu există date cantitative suficiente asupra deosebirilor de excreție urinară a morfinei la omul normal față de cel cu toleranță crescută; există însă date din experiențele pe animale care sugerează o scădere a excreției de morfină conjugată, pe măsură ce se instalează creșterea toleranței. Dacă aceasta ar fi verificată ar deveni posibilă eventualitatea ca creșterea toleranței să fie legată de o cale specială metabolică a morfinei.

La om, cantități mici de morfină liberă se găsesc în fecale și transpirație; în salivă nu se găsește nici o cantitate de substanță. Morfina conjugată se găsește în bilă, așa cum se poate anticipa din rolul ficatului în procesul de conjugare. Atît substanța liberă, cît și cea conjugată, se găsesc în sucul gastric. Nu se poate stabili cu precizie dacă unele cantități mici de morfină nu se secretă prin lapte, la nivelul glandei mamare umane; aceasta este o problemă de oarecare importanță, deoarece sugarii ar putea să primească prin laptele de

Scanned with OKEN Scanner

mamă această substanţă. Întrucît numai morfina liberă se găseşte în fecale, substanţa conjugată existentă în bila şi sucul gastric este, fie hidrolizată în intestine, fie reabsorbită. Prezintă oarecare interes faptul că atunci cînd se injectează morfină marcată cu $N-C^{14}H_3$ la persoanele normale, pînă la 10% din radioactivitate poate fi găsită în fecale; spre deosebire de aceasta, practic, nici un fel de activitate nu se găseşte în fecalele persoanelor cu toleranţă crescută faţă de substanţă. Întrucît numai o parte neînsemnată se secretă prin sucul gastric, devine evidentă inutilitatea obiceiului mai vechi de a se face spălături repetate ale stomacului în intoxicaţia acută cu morfină. Aceste spălături pot duce la o pierdere periculoasă de electroliţi, la hipocloremie şi alcaloză.

Rămîne să se studieze încă mult în privinţa metabolismului intermediar al morfinei şi în privinţa deosebirilor dintre căile de degradare şi excreţie la persoanele normale şi la cele cu morfinomanie (Gross şi Thompson, 1940; Thompson şi Gross, 1941; Oberst, 1942; Gross, 1942; Cochin şi alţii, 1954; Elliott şi alţii, 1954; şi alţii).

Codeina şi heroina. Rezultatele cercetărilor cu *codeină* marcată prin C^{14}—metoxi au clarificat considerabil metabolismul şi excreţia acestei substanţe. Într-o anumită măsură, codeina este demetilată *in vivo* de către ficat, gruparea metoxi marcată fiind oxidată în $C^{14}O_2$, care se elimină pe cale pulmonară; în acest mod, o oarecare cantitate de codeină este transformată în morfină; la om, o parte din codeină este de asemenea N-demetilată în nor-codeină, care este conjugată în parte. Întrucît codeina este şi ea conjugată în organism după administrarea sa la om, urina conţine formele libere şi conjugate ale codeinei, nor-codeinei şi morfinei. O oarecare cantitate de codeină este eliminată ca atare în lumenul tractului gastro-intestinal şi se formează în ficat un metabolit inactiv al acestei substanţe, care se elimină prin bilă.

Heroina este aproape complet hidrolizată în organism, în morfină, care este metabolizată apoi şi eliminată în modul descris mai sus. Gruparea acetil-fenolică este înlăturată prin enzima tributirază, în timp ce radicalul acetil-alcoolic este înlăturat de o enzimă încă neidentificată (Adler şi Latham, 1950; Latham şi Elliott, 1951; Adler, 1952; şi alţii).

Creşterea toleranţei. O trăsătură caracteristică a grupului de alcaloizi ai morfinei este creşterea toleranţei, care se instalează ca rezultat al utilizării lor repetate. Creşterea toleranţei nu se produce în mod uniform pentru toate manifestările datorite acţiunii morfinei. Efectele inhibitoare asupra sistemului nervos central, cum ar fi inhibarea respiraţiei, analgezia şi acţiunea stupefiantă, nu apar după o utilizare prelungită a substanţei, afară de cazul cînd se măreşte doza. Creşterea toleranţei nu se instalează în privinţa reacţiilor de excitaţie provocate de alcaloizii din opiu. De asemenea persistă acţiunile asupra intestinului şi pupilei, astfel încît morfinomanul prezintă constipaţie şi mioză. *Toleranţa încrucişată* există între diferiţii alcaloizi fenantrenici din opiu, naturali şi semisintetici, iar persoanele cu toleranţă crescută pentru morfină prezintă această toleranţă faţă de dihidromorfinonă, metopon, codeină şi heroină. Persoane diferite necesită perioade variabile de timp înainte ca administrarea repetată de morfină să ducă la creşterea toleranţei. Totuşi, de regulă, după aproximativ 2—3 săptămîni de utilizare continuă a aceloraşi doze de alcaloid, nu mai apar efectele sale inhibitoare obişnuite. Totuşi, acest interval de timp poate fi prelungit mult în fiecare direcţie. Creşterea toleranţei se produce mai repede atunci cînd substanţa se administrează cu regularitate şi cînd se utilizează doze mari. Atunci cînd se întrerupe tratamentul, creşterea toleranţei dispare, de obicei în interval de cîteva zile pînă la 2 săptămîni, după care dozele mici produc din nou inhibiţia caracteristică. Dacă se reia totuşi întrebuinţarea substanţei, creşterea toleranţei se instalează mai repede decît prima dată.

Doze fenomenal de mari pot fi luate de persoanele cu toleranţă crescută. Morfinomanii, spre exemplu, pot utiliza în cele din urmă zilnic de 20—200 de ori doza terapeutică obişnuită de opiacee. Într-un caz verificat se utilizau 5 g morfină/zi. Totuşi, creşterea toleranţei nu e niciodată absolută şi există o doză chiar pentru morfinomani capabilă să producă moartea prin inhibarea respiraţiei. Supradozarea cu morfină prin eroare sau printr-o apreciere greşită a gradului de toleranţă constituie o cauză frecventă de deces printre morfinomani. Pe de altă parte, persoanele cu toleranţă crescută pot primi doze mult mai mari decît acelea cu care sînt obişnuite, fără urmări nocive. Spre exemplu s-au injectat 2 g (!) de morfină intravenos la un morfinoman într-un interval de $2^1/_2$ ore şi nu s-au produs nici un fel de modificări ale pulsului, respiraţiei, presiunii arteriale şi celorlalte fenomene vitale. Doza obişnuită pentru acest individ era de 0,25 g (Light şi Torrance, 1929). La morfinomani toleranţa pentru morfină poate fi mărită în primele 3—5 zile de la 1 la 4 g zilnic, fără să se producă modificări fiziologice perceptibile.

Mecanismul creşterii toleranţei, faţă de morfină este necunoscut. Deşi baza fiziologică a creşterii toleranţei poate fi legată în mod strîns cu aceea a dependenţei fizice este probabil că această creştere a toleranţei la morfină se poate produce în mod independent. Există de asemenea dovezi preliminare rezultate din utilizarea nalorfinei la om, care arată că dependenţa fizică se poate instala înainte de momentul cînd se poate observa net creşterea toleranţei (Wikler, 1953). Dacă aceasta se confirmă, ar sugera faptul că cele 2 fenomene de-

Scanned with OKEN Scanner

pind de mecanisme diferite. S-au propus teorii diferite pentru a explica creșterea toleranței la morfină, însă nici una dintre ele nu e cu totul satisfăcătoare. Seewers și Woods (1953) au analizat în mod critic această problemă; literatura mai veche a fost trecută în revistă de Eddy (1941). Nu există nici o dovadă că persoanele cu toleranță crescută elimină mai repede substanța. Într-adevăr, în timpul perioadei de toleranță crescută se poate elimina mai puțină morfină conjugată. Absorbția scăzută nu poate explica aceasta, întrucît dozele mari intravenoase sînt și ele tolerate. S-a afirmat că toleranța crescută se datorește unei capacități a organismului de a distruge mai repede morfina. Numeroase date experimentale se opun acestei concepții. Așa cum s-a afirmat, morfinomanii care tolerează doze mari pe cale bucală, suportă aceleași doze administrate pe cale intravenoasă, o cale care permite întregii concentrații de morfină să ajungă repede la celulele cerebrale înainte ca mecanismul de detoxifiere să poată începe să acționeze în mod eficient. Mai mult, este greu de explicat persistența sensibilității normale a anumitor centri cerebrali și a intestinului, față de cantitățile mici de morfină, dacă substanța este distrusă mai repede.

Informația limitată existentă cu privire la deosebirile în metabolismul intermediar și excreția morfinei la persoane cu toleranță crescută și la cele intolerante a fost prezentată mai sus.

Tatum, Seevers și Collins au emis cu cîțiva ani în urmă (1929) o teorie contrară pe baza faptelor experimentale existente, interpretînd creșterea toleranței și morfinomania pe baza proprietăților excitatoare și inhibitoare, combinate, ale morfinei. Ei au subliniat faptul că excitația provocată de o anumită doză de substanță este mai slabă decît efectul inhibitor și că este mascată de acesta din urmă; ea este însă de durată mai lungă. Astfel, prin administrarea prelungită, efectul cumulativ al excitației reziduale din dozele succesive ar putea echilibra uneori acțiunile inhibitoare. Apoi devin necesare doze din ce în ce mai mari pentru a produce inhibiția caracteristică. Atunci cînd administrarea morfinei încetează, efectele excitatoare care persistă nu mai sînt mascate și rezultă sindromul de abstinență. Probabil că această interpretare este mai mult descriptivă decît explicativă. Seevers și Woods au propus extinderi interesante ale teoriei lui Tatum și colaboratorilor săi (1953), analiza problemei făcute de acești autori meritînd să fie consultată. Teoria nu pare să explice numeroase fenomene neurologice observate în timpul perioadei de suprimare a substanței la cîinii spinali cronici și la cei intacți impregnați cu morfină (Wikler, 1953); în timpul abstinenței apar acțiuni inverse celor inhibitoare ale morfinei în locul efectelor ei excitante primare. În mod asemănător, fenomenele de excitație sînt pronunțate în perioada de suprimare a barbituricelor la bolnavii cu narcomanie; totuși, în mod normal, substanțele barbiturice manifestă efecte excitatoare puțin pronunțate sau aproape nule.

Teoria cea mai acceptabilă este aceea că creșterea toleranței la morfină reprezintă un fenomen celular, adică anumite celule ale creierului capătă capacitatea de a funcționa în mod normal, în ciuda prezenței unor concentrații de morfină, care în mod obișnuit le-ar altera activitatea; în această privință, creșterea celulară a toleranței la morfină seamănă cu aceea pentru alcool, substanțe barbiturice și o serie de alte substanțe. Este necunoscută natura exactă a modificării celulare, cît și a mecanismului său fundamental.

Idiosinerazia, variațiile de răspuns și măsurile de precauție. Idiosincrazia pentru alcaloizii din opiu se manifestă în numeroase feluri. *Grețurile și vărsăturile* după morfină sînt destul de frecvente la anumiți bolnavi și mai ales la femei; mecanismul acestora a fost prezentat. Alte fenomene de excitație care apar după administrarea alcaloizilor din opiu sînt: *tremurăturile*, rareori *delirul*, mai rareori *convulsiile* și uneori *insomnia*, ca secheIă tardivă. Hipersensibilitatea la dureri după ce a trecut analgezia, se observă aproape totdeauna. Întrucît fenomenul se produce și după administrarea altor analgezice este greu să fie clasificat ca un fenomen de idiosincrazie.

Fenomenele alergice nu sînt necunoscute după administrarea morfinei și derivaților săi. Se produc stări de urticarie și erupții congestive cutanate și s-a comunicat dermatita de contact la surorile și la lucrătorii din mediul farmaceutic. Pruritul și strănutul au mai fost menționate. Codeina are tendința să producă papule la sediul de injecție și s-au comunicat reacții de tip anafilactic pronunțate în urma utilizării sale intravenoase. Rareori codeina poate provoca o dermatită exfoliativă. La unii bolnavi, morfina și codeina produc *dureri epigastrice* destul de intense, probabil datorită spasmului căilor biliare sau spasmului piloric.

Afirmația că *sugarii* sînt deosebit de sensibili la acțiunile inhibitoare centrale ale morfinei nu este susținută în mod concret. Cercetările asupra acestei afirmații au arătat că nu există nici o sensibilitate specială a copiilor din primul an de viață, atunci cînd se calculează dozele administrate pe baza greutății corporale. Într-adevăr, copiii mai mari sînt mai puțin sensibili la morfină decît adulții (socotind pe kilogram de greutate corporală). *Persoanele în vîrstă și bolnavii debilitați* pot fi mai sensibili la efectele inhibitoare ale morfinei și de aceea dozele trebuie reduse.

Afecțiunea bolnavului și starea excitabilității reflexe a sistemului său nervos condiționează de asemenea răspunsul la morfină. Astfel, persoanele cu *edem cerebral*, *cu nevroze cardiace* sau cu *febră* pot fi excitate de substanță. Persoanele cu *mixedem* reacționează adesea printr-o stare de prostrație și de inhibare pronunțată a respirației la doze mici de morfină, care trebuie prescrisă din această cauză cu prudență, atunci cînd nivelul metabolismului bazal este scăzut. Spre deosebire însă de aceștia, *bolnavii hipertiroidieni* tolerează de obicei foarte bine morfina. Persoanele care suferă de *dureri intense* pot rezista la cantități mari de morfină și adesea le necesită, fără să manifeste depresiune subiectivă sau respiratorie. Spre exemplu, o persoană cu dureri datorite unei tromboze coronare acute, poate necesita de 3—4 ori doza terapeutică de morfină pentru a se obține înlăturarea durerii.

Pe cît se pare, există o bază redusă pentru concepția că morfina este contraindicată în nefrita cronică și că acest alcaloid poate oferi o ameliorare simptomatică importantă în uremie. Deși părerea că morfina poate precipita uneori insuficiența respiratorie sau coma,

Scanned with OKEN Scanner

la bolnavii cu *ciroză hepatică sau cu insuficienţă hepatică* n-a fost confirmată în întregime; totuşi, trebuie prudenţă în utilizarea substanţei la astfel de persoane. Într-adevăr, unii clinicieni afirmă cu tărie că morfina nu trebuie utilizată atunci cînd există sau este suspectată o afecţiune hepatică (Jeghers şi Brick, 1950). Morfina este contraindicată de asemenea în *alcoolismul acut*, în *delirium tremens* şi în *afecţiunile cu caracter convulsiv*. Trebuie utilizată cu deosebită prudenţă în cazurile de *hemoragii gastro-intestinale*. Bolnavii cu *prurit* pot suferi o exacerbare a acestuia datorită administrării de opiacee. Atunci cînd există o *presiune intracraniană crescută* trebuie atenţie în utilizarea morfinei datorită probabilităţii crescute de inhibare a respiraţiei cît şi datorită faptului că substanţa tinde şi ea să crească presiunea lichidului cefalorahidian; acelaşi lucru este valabil pentru bolnavii cu traumatisme craniene. La o persoană cu *hipertrofie de prostată* sau cu *strictură ureterală*, morfina poate precipita retenţia acută de urină, necesitînd sondări repetate. La bolnavii cu *astm bronşic*, morfina este deseori periculoasă şi a provocat moartea, datorită contractării bronhiilor şi inhibării respiraţiei. Trebuie o prudenţă deosebită în utilizarea morfinei la bolnavii cu *cianoză*, *anoxie*, *anemie gravă*, *depresiune respiratorie*, *emfizem cronic*, *cifoscolioză sau cord pulmonar cronic*. Deşi s-au exprimat deosebiri considerabile de păreri privitoare la valoarea şi pericolele administrării de morfină în *şoc*, părerea generală este aceea că utilizarea sa trebuie evitată pe cît posibil, păstrîndu-se pentru cazurile în care durerea este foarte intensă.

Preparate, posologie şi căile de administrare ale opiului şi alcaloizilor săi. *Pulberea de opiu*, F.S.U., este o pulbere fină, brună, amară, prezentată pentru uzul clinic sub formă de capsule, tablete sau pilule. Doza medie pentru adult este de 0,06 g, luată pe cale bucală. Aceasta corespunde cu 6 mg morfină, conţinutul oficial de morfină al opiului fiind de 10% din greutate. Tinctura de opiu *(tinctura de Laudanum* sau *tinctura de opiu desodorizată)*, F.S.U., este o soluţie hidro-alcoolică, conţinînd 10% opiu (1,0% morfină). Doza medie pentru adult este de 0,6—1,5 ml (care corespund cu 6—15 mg morfină) luată pe cale bucală.

Opiu (guma de opiu) şi opiu în granule sînt de asemenea oficiale, F.S.U. Doza fiecăruia este aceeaşi ca pentru *pulbere*. Aceste preparate se utilizează rareori. *Tinctura de opiu camforată (paregorică)*, F.S.U., conţine 4% tinctură de opiu, adică 0,04% morfină.

În tinctură se mai găsesc acid benzoic, camfor şi ulei de aniză. Doza medie pentru adult este de 4 ml, care corespunde cu 16 mg opiu sau 1,6 mg morfină. Tinctura paregorică se utilizează prin tradiţie, mai ales pentru copii, însă reprezintă un complex terapeutic rămas din vremurile trecute, care nu mai este necesar. El poate avea oarecare valoare ca expectorant, îndeosebi la persoanele în vîrstă. *Pulberea de ipeca şi opiu (pulvis Doveri)*, F.N., conţine cîte 10% ipeca şi pulbere de opiu. Este o pulbere cu granulaţii mari, brună, cu nuanţă foarte palidă. Doza medie pentru adult este de 0,3—0,6 g, echivalînd cu 3, respectiv 6 mg morfină. Pulberea a fost utilizată mai ales ca stimulant al sudoraţiei, însă nu se mai foloseşte pe scară largă. *Amestecul compus de opiu şi liquiriţie (mixtura brună)*, F.N., este un alt medicament terapeutic învechit. El conţine 12% tinctură paregorică, o cantitate oarecare de emetic pe bază de tartru şi puţină tinctură cu nitrit de etil. Amestecul este un complex puţin necesar şi puţin utilizat în prezent, deşi se mai prescrie încă uneori ca tratament pentru tuse la copii. Doza medie pentru adult este de 4 ml, luată pe cale bucală.

M o r f i n a. Alcaloizii din opiu şi îndeosebi morfina şi codeina se utilizează pe scară mult mai largă decît preparatele galenice. Morfina se găseşte sub formă de bază alcaloidă, însă se prescrie de obicei sub forma sărurilor sale hidrosolubile. Cele 2 săruri mai obişnuite sînt *sulfatul de morfină*, F.S.U. şi *clorhidratul de morfină*, F.S.U.

Tabletele de sulfat de morfină oficiale conţin 5, 8, 10, 15 şi 30 mg substanţă. Aceste săruri sînt pulberi albe, cu gust amar, foarte solubile în apă şi care manifestă incompatibilităţile caracteristice pentru alcaloizi. Soluţiile sărurilor de morfină nu sînt iritante cînd sînt injectate.

Sărurile de morfină există şi sub formă de soluţie oficială. *Morfina injectabilă*, F.S.U., este o soluţie apoasă, sterilă pentru utilizarea pe cale parenterală şi care conţine de obicei 15—20 sau 30 mg dintr-o sare de morfină/ml. *Tabletele de sulfat de morfină şi sulfat de atropină*, F.N., oferă un amestec de săruri ale celor 2 alcaloizi în proporţie de 8, 10, 15 şi 30 mg sulfat de morfină la 0,4 mg sulfat de atropină.

Doza medie, pe cale bucală, pentru adulţi, de săruri de morfină este de 8—20 mg, însă cantitatea diferă în raport cu afecţiunea bolnavului, cu factorii de idiosincrazie şi nivelul excitabilităţii reflexe a sistemului nervos. Doza pe cale subcutanată este întrucîtva mai mică decît aceea pe cale bucală. Uneori o sare de morfină poate fi administrată pe cale intravenoasă (2,5—15 mg). Această cale a fost utilizată de un mare număr de cercetători, care au comunicat avantajele sale şi tehnica de urmat pentru maximum de eficienţă şi de siguranţă. Morfina administrată pe cale intravenoasă a fost utilizată pentru suprimarea durerilor intense după operaţiile chirurgicale, cît şi pentru suprimarea agitaţiei; pentru tratamentul preoperator al cazurilor de urgenţă sau atunci cînd doza obişnuită de opiacee a fost scăpată din vedere; pentru operaţii de mică chirurgie, atunci cînd nu este indicată anestezia generală; pentru dureri cardiace intense sau pentru dispnee etc. Efectul analgezic începe imediat şi atinge punctul maxim în 20 de minute. Inhibarea maximă a respiraţiei se manifestă în decurs de 10 minute. Doza de opiacee pentru *sugari* şi pentru *copii* este mai bine să fie memorată ca atare şi modificată, pentru a

Scanned with OKEN Scanner

se adapta fiecărui caz în parte. Totuși, în general, doza poate fi calculată pe baza greutății corporale.

Codeina. Codeina poate fi obținută din opiu sau preparată prin metilarea morfinei. Ea se găsește sub formă de bază alcaloidă liberă *(codeina*, F.N.), cît și sub forma sărurilor sale hidrosolubile. Sărurile cele mai obișnuite de codeină sînt *sulfatul de codeină*, F.N. și *fosfatul de codeină*, F.S.U., existînd sub formă de *tablete* oficiale care conțin 15, 30 sau 60 mg substanță. Fosfatul de codeină are avantajul de a fi mult mai solubil în apă decît sulfatul de codeină (1:2,3, în comparație cu 1:30). Doza medie pentru adulți este de 16—60 mg, administrate pe cale bucală sau subcutanată. Cantitățile mai mici pot fi utilizate cînd este nevoie de un tratament repetat. Sărurile prezintă incompatibilitățile caracteristice alcaloizilor.

Preparatele oficiale de codeină, după Formularul Național cuprind *Elixirul de hidrat de terpin și codeină* și *siropul de pin alb compus cu codeină*. Acestea reprezintă preparatele utilizate mai ales pentru tuse și conțin 0,2% din alcaloid, adică 8 mg la o doză de 4 ml.

Rezumat. Codeina este metilmorfină, iar baza chimică a deosebirii sale farmacodinamice față de morfină a fost arătată. Codeina poate fi considerată ca o morfină mai slabă, care nu provoacă efecte narcotice proporțional mai mari pe măsură ce se crește doza. Într-adevăr, cantitățile mari de codeină provoacă stare de excitație și nu de inhibiție. Acțiunea analgezică a codeinei este mai mică decît 1/6 din aceea a morfinei. Dacă o doză de 60 mg codeină nu înlătură durerea, doze mai mari reușesc rareori să facă aceasta (pag. 207) și există probabilitatea să provoace neliniște și stare de excitație. Codeina are numai 1/4 din puterea de acțiune a morfinei, în ceea ce privește capacitatea de a produce inhibiția subiectivă și respiratorie. Spre exemplu, somnul provocat de codeină nu este atît de sănătos și înviorător ca acela prin morfină; inhibiția respiratorie gravă este virtual necunoscută, chiar cu doze mari din acest alcaloid. Moartea poate fi atribuită cantităților toxice de codeină numai foarte rareori, iar doza letală pentru om nu poate fi stabilită. Grețurile, vărsăturile, constipația și mioza sînt mai puțin pronunțate după o cantitate dată de codeină, decît după un sfert din aceeași cantitate de morfină. Metabolismul intermediar și excreția codeinei au fost expuse.

Cu codeina se pot produce atît creșterea toleranței, cît și eufomania. Simptomele de suprimare a substanței pot să nu fie în mod necesar mai puțin intense decît în cazul suprimării morfinei. Codeina se utilizează rareori de către cei obișnuiți cu stupefiantele, cu excepția cazului cînd este un înlocuitor, deoarece nu produce gradul dorit de euforie. Dozele mari necesare îngreunează traficul ilegal și îl fac foarte scump. Merită să se sublinieze din nou faptul că codeina este o substanță care duce la eufomanie, iar părerea curentă în anumite cercuri că acest alcaloid este lipsit de nocivitate în acest sens este cu totul neîntemeiată (Himmelsbach și alții, 1940).

Metildihidromorfinona (metoponul). Această substanță este un derivat sintetic al morfinei, produs în cursul planului complex de cercetare, prezentat la pag. 201 Ea a suferit o cercetare amplă farmacologică și clinică.

Substanța nu e oficială, însă se găsește pentru întrebuințarea clinică sub formă de clorhidrat de metopon, M.N.N.; ea se difuzează sub formă de capsule de 3 mg, administrabile pe cale bucală. Metoponul este strîns înrudit cu dihidromorfinona, de care diferă din punct de vedere chimic prin aceea că are un grup metil legat în poziția 7 a inelului fenantrenic. Este cel puțin de 2 ori mai analgezic decît morfina; 6 mg substanță sînt aproximativ la fel ca 10—15 mg morfină. Durata acțiunii analgezice este aproximativ egală cu aceea a morfinei. Efectele secundare datorite metoponului nu sînt atît de frecvente și intense ca acelea datorită morfinei. Spre exemplu, grețurile și vărsăturile sînt rare, iar constipația este mai puțin frecventă decît după morfină. Efectele nefavorabile apar numai la 10% dintre bolnavii care primesc substanța. Starea de stupoare și inhibarea respirației sînt minime după metopon, iar euforia nu este pronunțată. Alte avantaje suplimentare cuprind instalarea mai lentă a creșterii toleranței și dependenței fizice, cît și dispariția rapidă a acestor fenomene, atunci cînd administrarea substanței se întrerupe. Majoritatea indivizilor nu pot diferența efectele psihologice și cele fiziologice ale metoponului de acelea ale morfinei. Substanța se utilizează mai ales pentru suprimarea durerii intense și persistente la bolnavii cu afecțiuni incurabile. Doza obișnuită pe cale bucală este de 6 mg. Substanța nu se găsește pentru injecții parenterale; spre deosebire de morfină, metoponul este la fel de eficient pe cale bucală, ca și pe cale parenterală. Doza trebuie repetată numai dacă este necesar și trebuie evitată regularitatea de ceasornic în administrarea ei. Din cauza creșterii încrucișate a toleranței între metopon și morfină sînt necesare doze mai mari la bolnavii cu toleranță crescută de morfină. Metoponul nu trebuie utilizat ca medicație preanestezică, din cauza capacității sale hipnotice slabe și tendinței sale de a produce inhibiție respiratorie periculoasă și imprevizibilă, atunci cînd este administrat împreună cu anestezicele prin inhalație. Din cauză că metoponul este o substanță care provoacă eufomanie trebuie atenție în utilizarea sa (Himmelsbach, 1939; Lee, 1942; Isbell, 1948; Eddy, 1949; Keats și Beecher, 1952 și alții).

Scanned with OKEN Scanner

Clorhidratul de etilmorfină, F.S.U. *(dionina).* Această substanţă este un derivat sintetic al morfinei; este o pulbere microcristalină, inodoră, uşor gălbuie sau albă, care este foarte solubilă în apă. Poate fi luată în considerare pentru scopuri terapeutice, avînd aceleaşi proprietăţi farmacologice ca şi codeina. Etilmorfina, probabil prin tradiţie, este rareori utilizată pentru efectele sale generale şi a fost întrebuinţată mai ales la nivelul sacului conjunctival, pentru iritaţia locală pe care o produce.

Dihidrocodeinona (dicodidul; hicodanul). Acest derivat al morfinei diferă din punct de vedere chimic de dihidromorfinonă numai prin metilarea hidroxidului fenolic. Este oficial în F.N., sub formă de bitartrat şi este difuzat sub formă de tablete şi de sirop, administrabile pe cale bucală. Substanţa este mai activă decît codeina, însă mai puţin activă decît morfina. Dihidrocodeinona posedă o tendinţă mai pronunţată la eufomanie decît codeina şi se pot produce în legătură cu ea creşterea toleranţei şi dependenţa fizică. Substanţa a fost utilizată în terapeutică mai ales în suprimarea tusei, în special în tuberculoză. Doza unică pe cale bucală pentru adult este de 5—10 mg. Farmacologia dihidrocodeinonei a fost clarificată mai ales de Eddy şi Reid (1934).

Heroina (heroin). Heroina nu mai este o substanţă oficială în Statele Unite (ea este inclusă în Farmacopeea Britanică sub numele de *clorhidrat de diamorfină).* Importarea sa şi fabricarea în Statele Unite sînt interzise prin lege, deşi cantităţile existente în prezent pot fi difuzate în mod legal. Sarea prescrisă în mod obişnuit este clorhidratul. Chimia heroinei a fost prezentată. Doza de heroină este a patra parte din aceea a morfinei, adică de 2—5 mg. Heroina este unul din derivaţii cei mai analgezici ai morfinei, fiind de 4 pînă la 8 ori mai puternică decît morfina în această privinţă. Este de asemenea de 4 ori mai inhibitoare pentru respiraţie (sau chiar mai mult). Atunci cînd se administrează pe cale subcutanată, acţiunea sa analgezică se instalează mai repede decît în cazul celorlalte substanţe opiacee. Metabolismul intermediar şi excreţia heroinei au fost prezentate.

Pericolul heroinei constă în uşurinţa cu care se produce eufomania, datorită euforiei intense care înlocuieşte adesea depresiunea subiectivă, cît şi lipsei de efecte secundare neplăcute, cum ar fi vărsăturile şi constipaţia. Tipul de eufomanie pe care îl produce heroina are un caracter grav. Persoana cu eufomanie pentru heroină este greu de tratat, recidivează adesea după o vindecare aparentă şi reprezintă în multe cazuri un tip de personalitate periculoasă, asocială şi criminală. Ea nu simte numai euforia, dar prezintă stări de agitaţie. În timp ce morfinomanul ia în mod obişnuit necesarul său zilnic de morfină în scopul de a se menţine normal şi de a mpiedica apariţia simptomelor de întrerupere, cel cu eufomanie cu heroină continuă să-şi ia substanţa mai mult pentru excitaţia euforică pe care o produce. Considerînd pericolele sale, heroina nu are avantaje faţă de morfină.

Clorhidratul de dihidromorfinonă F.S.U. *(dilaudid clorhidric* M.N.N.) Acest derivat al morfinei a fost descris pentru prima dată în 1923. Este o sare hidrosolubilă, cristalină, inodoră, albă, fină, a cărei chimie a fost prezentată. Există tablete oficiale, conţinînd 1, 2 şi 4 mg substanţă, cît şi fiole dintr-o soluţie apoasă sterilă (cu 2 mg/ml). Doza medie pentru adulţi este de 1/4 din aceea de morfină şi anume 1—4 mg. Substanţa poate fi administrată pe cale bucală, pe cale subcutanată, intravenos sau sub formă de supozitoare. Durata acţiunii analgezice a dihidromorfinonei este net mai scurtă decît aceea a morfinei. Se poate obţine o absorbţie mai lentă şi deci o acţiune mai prelungită prin utilizarea supozitoarelor rectale. Dacă se administrează în momentul culcării se poate obţine adesea, în acest mod, o suprimare a durerii pe timpul nopţii. Dihidromorfinona este mai analgezică decît morfina, însă mai puţin somniferă. Aceasta permite alcaloidului să fie întrebuinţat pentru înlăturarea durerii cu efect hipnotic minimal, iar somnul nu este necesar să se producă în scopul de a se obţine analgezia. Limita de siguranţă a dihidromorfinonei nu este de loc mai mare decît aceea a morfinei. Acţiunile secundare, cum ar fi greţurile, vărsăturile şi constipaţia, par să fie mai puţin pronunţate decît acelea ale morfinei; euforia este de asemenea mai puţin evidentă după dihidromorfinonă. Se produc, atît eufomanie, cît şi creşterea toleranţei, faţă de aceasta. Este important să se utilizeze acest alcaloid cu aceleaşi măsuri de precauţie ca pentru morfină. De fapt, acţiunea analgezică mai scurtă a dihidromorfinonei şi necesitatea, în consecinţă, de a face injecţii la intervale scurte de timp, atunci cînd se foloseşte această substanţă pentru înlăturarea unor dureri continue cronice favorizează instalarea mai rapidă a dependenţei fizice.

Pantoponul. Pantoponul, denumit şi *omnopon* sau *pantopiu*, este un amestec de alcaloizi purificaţi din opiu în proporţiile în care apar în mod natural. Astfel el este un opiu purificat, lipsit de substanţe inactive. Pantoponul are aproximativ un conţinut de morfină de 5 ori mai mare decît opiul şi la aceeaşi greutate conţine aproape 50% morfină. Doza terapeutică obişnuită este de 20 mg. El se găseşte pentru utilizare pe cale bucală şi pentru injecţii parenterale. Afirmaţia că pantoponul produce acţiuni secundare mai puţine decît morfina nu este susţinută de observaţiile clinice aprofundate. Dovezile clinice arată că acţiunea analgezică a pantoponului nu este mai mare decît ar fi de aşteptat pe baza conţinutului său de morfină. Preparatul nu se utilizează astăzi pe scară largă.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU MORFINĂ

Intoxicaţia acută cu morfină se produce de obicei în urma încercărilor de sinucidere sau prin dozare excesivă în clinică. Uneori se poate produce o formă întîrziată de intoxicaţie cu morfină în urma injecţiilor cu această substanţă în zone degerate sau la bolnavi cu presiune arterială scăzută şi cu şoc. Substanţa nu se absoarbe şi deci se poate da o doză ulterioară. Atunci cînd s-a stabilit circulaţia normală se poate absorbi în mod brusc o cantitate exagerată de morfină şi se produc rapid semnele subiective şi obiective de intoxicaţie. Este greu de stabilit doza exactă de morfină toxică sau letală la om. Chiar după o sistematizare completă şi o analiză a tuturor cazurilor comunicate existente de intoxicaţie cu opiu sau morfină, Eddy (1941) nu a reuşit să depăşească aproximaţiile grosolane existente privitoare la dozele virtual mortale de morfină. De regulă, doza toxică de morfină pentru adultul normal care nu are dureri este de 50 mg. Deşi totdeauna ingerarea a 100 mg substanţă este urmată de simptome grave, un adult nu moare după ce a luat pe cale bucală mai puţin de 120 mg. Perspectivele scad progresiv pe măsură ce se ingerează cantităţi mai mari decît aceasta, astfel că dozele de 250 mg produc de obicei moartea. Oricum, decesele s-au produs după administrarea a 60 mg şi mai puţin uneori. Invers, s-au văzut cazuri de supravieţuire după doze extrem de mari, iar explicaţia nu se poate da uşor. S-a emis ipoteza că dozele mari pot produce un anumit grad de stimulare centrală, care neutralizează într-o anumită măsură efectele inhibitoare. Este de asemenea posibil să se producă un spasm pilonic şi o întîrziere a absorbţiei intestinale a morfinei ingerate, pînă cînd se efectuează îndepărtarea prin spălătură gastrică sau clismă. Calea de administrare şi timpul de instituire a tratamentului adecvat reprezintă de asemenea factori determinanţi în legătură cu toxicitatea unei doze date de

Scanned with OKEN Scanner

morfină. Susceptibilitatea persoanelor în vîrstă și a celor cu mixedem față de morfină a mai fost menționată. Alte persoane sînt destul de tolerante pentru dozele mari, îndeosebi cei care suferă de hipertiroidism sau dureri intense. Morfinomanul poate într-adevăr să reziste la doze mai mari decît ia el în mod obișnuit. Deși s-a afirmat că nou-născuții și copiii sînt mai sensibili decît adulții la alcaloizii din opiu, majoritatea cazurilor arată că ei manifestă aproximativ același grad de toleranță ca și adulții, la aceeași greutate corporală. Într-adevăr, într-o cercetare a 140 de cazuri de intoxicații cu morfină și opiu la nou-născuții sub vîrsta de 2 ani (Eddy, 1941), nu s-a evidențiat nici un semn de sensibilitate neobișnuită.

În cazurile letale, moartea se produce în circa 6 pînă la 12 ore după ce s-a luat substanța, deși se poate produce în cuprinsul primei ore. Cu cît supraviețuiește mai mult bolnavul, cu atît sînt mai bune perspectivele sale de restabilire, din cauză că se produc distrugerea și excreția toxicului și se pot institui măsuri terapeutice eficiente. Constatări *post mortem* sînt doar acelea de anoxie. Morfina poate fi recuperată din urină, din țesuturi și din fecale, iar identificarea ei prin mijloace farmacologice și chimice prezintă o importanță considerabilă pentru cazurile medico-judiciare.

Simptome. În momentul în care este examinat de medic, bolnavul care a ingerat o doză excesivă de morfină de obicei doarme sau este în stare de prostrație. Dacă a luat o doză mare de obicei nu poate fi trezit și intră curînd într-o *comă profundă*. *Ritmul respirator* este foarte lent și poate fi de numai 4 respirații/min. Poate fi observată respirația Cheyne-Stokes. Bolnavul este *cianotic*, iar pielea feței prezintă o erupție congestivă cu pete purpurii. *Presiunea arterială* se menține la început în apropierea celei normale, datorită faptului că morfina are un efect redus asupra centrului vasomotor sau asupra sistemului cardio-vascular. Totuși pe măsură ce schimburile respiratorii se reduc, presiunea arterială scade progresiv, pînă ce ajunge la niveluri de șoc. Dacă se restabilește o oxigenare corectă, din primul moment presiunea arterială se ameliorează; dacă însă anoxia persistă netratată o perioadă mai lungă de timp se lezează capilarele și intervine starea de *șoc*. Măsurile principale pentru combaterea șocului sînt atunci necesare pentru a mări presiunea arterială. Anomaliile cardiovasculare în intoxicația cu morfină sînt aproape în întregime secundare inhibării respirației, care trebuie deci să constituie punctul central al tratamentului. În intoxicația acută cu morfină, *pupilele* sînt simetrice și de dimensiuni punctiforme. În momentul cînd intervine anoxia, ele se pot dilata intens. Deși o doză excesivă de cloral hidrat sau de substanțe barbiturice poate produce de asemenea mioza, ea nu este un simptom atît de constant sau atît de pronunțat ca după morfină. *Diureza* este considerabil inhibată, nu numai prin acțiunea antidiuretică a substanței, dar și datorită presiunii arteriale scăzute. *Temperatura corpului* scade, iar pielea devine rece și vîscoasă. *Mușchii striați* sînt fără tonicitate, maxilarul inferior este relaxat, iar limba poate cădea înapoi, blocînd căile respiratorii la nivelul faringelui. *Semnul Babinsky* este adesea prezent; dacă nu este astfel, el poate deveni prezent în timpul perioadelor de apnee. Uneori se instalează *erupții congestive* ale pielii și urticaria. Dacă starea de prostrație nu este prea profundă, reflexele de scărpinare a pielii și nasului datorită pruritului pot fi intense. Unele simptome atipice de excitație pot apărea în intoxicația cu morfină înaintea instalării inhibiției. Acestea cuprind agitația, delirurile și vărsăturile. Uneori se pot observa convulsii adevărate la nou-născuți. Atunci cînd se produce moartea, aceasta se datorește aproape întotdeauna *insuficienței respiratorii*, iar inima continuă să bată slab pentru o perioadă scurtă de timp, după ce s-a oprit respirația. S-au comunicat unele cazuri în care decesul era considerat ca fiind datorit unei insuficiențe primitive a inimii; dacă faptul este adevărat, apariția acestor cazuri nu este ceva obișnuit. Moartea poate fi datorită și stării de șoc sau *complicațiilor pulmonare*, mai cu seamă edemului pulmonar, pneumoniei de decubit sau de aspirație.

Diagnostic. Triada formată din *comă, pupile punctiforme și o respirație intens inhibată* sugerează intoxicația morfinică. Intoxicația prin inhibitoare nervoase centrale nenarcotice cum ar fi alcoolul, cloralhidratul și substanțele barbiturice, poate simula intoxicația cu morfină. Totuși, în puține alte afecțiuni, respirațiile sînt tot atît de caracteristic inhibate, pupilele sînt la fel de mici, iar coma tot atît de rapidă ca instalare și progresivă ca evoluție cum sînt în intoxicația cu morfină. Datele anamnestice sînt utile, dacă se pot obține, iar uneori pot fi necesare cercetările chimice ale materialului suspectat, ale urinii sau ale conținutului gastric, pentru a stabili fără dubiu diagnosticul.

Tratament. Tratamentul urmează același plan general ca pentru intoxicația acută cu substanțe barbiturice (cap. 9), iar măsurile utilizate depind de gravitatea intoxicației și de răspunsul la tratament. Atenția este concentrată îndeosebi asupra respirației. Diagnosticul precoce și tratamentul eficient sînt necesare pentru salvarea vieții. Dacă bolnavul poate fi ținut în viață timp de 12 ore sau mai mult, prognosticul se ameliorează. Totuși rămîn permanente pericolele complicațiilor pulmonare tardive și de aceea prognosticul trebuie să fie prudent. Spălătura de stomac trebuie instituită atunci cînd toxicul a fost luat pe cale bucală, iar aceasta trebuie efectuată chiar dacă bolnavul nu a fost văzut decît foarte tardiv. O cantitate oarecare de morfină mai poate fi încă în stomac ca rezultat al spasmului piloric, iar stimularea care se produce la trecerea sondei gastrice este favorabilă. Se pot adăuga la soluția pentru spălătură permanganatul de potasiu (1:2 000) sau 1 ml tinctură de iod, dacă se găsesc la îndemînă. Trebuie respectate măsurile de precauție corespunzătoare pentru a se împiedica aspirarea conținutului gastric în plămîni. Nu trebuie utilizate substanțe emetizante, deoarece au rareori rezultate favorabile și pot accentua inhibiția morfinică. Practica unor spălături gastrice continue sau repetate trebuie părăsită. Sulfatul de sodiu poate fi administrat, 10—15 g în soluții apoase înainte de retragerea tubului stomacal, cu scopul de a accelera trecerea toxicului neabsorbit prin intestin; acest procedeu conține însă pericolul regurgitării și al aspirației pulmonare de conținut gastric. Dacă s-a administrat subcutanat o doză excesivă de morfină trebuie aplicat un garou, pentru a întîrzia absorbția; el trebuie slăbit în mod intermitent.

Atenția este concentrată cît mai repede posibil asupra *menținerii unor schimburi respiratorii* corecte. Trebuie realizată și menținută o cale respiratorie permeabilă. Dacă respirația este intens inhibată sau dacă există cianoză sau semne de anoxie trebuie administrat fără întîrziere tratamentul prin oxigenare. Poate fi necesară respirația artificială cu oxigen. Întrucît impulsul motor principal al respirației în intoxicația cu morfină este stimularea prin hipoxie a chemoreceptorilor carotidieni, tensiunile mari de oxigen inhalat pot produce în mod rapid încetarea respirației voluntare. Atunci poate fi necesar ajutorul pe cale mecanică. Stimularea centrului respirator inhibat poate fi realizată prin utilizarea judicioasă a analepticelor și a stimulantelor respiratorii, cum ar fi cafeina și benzoatul de sodiu, aminofilina, niketamida și pentilentetrazolul. Bioxidul de carbon trebuie utilizat cu prudență sau de loc. Practica mai veche de a administra doze mari de atropină, cu convingerea că această substanță reprezintă un antidot specific al morfinei, trebuie părăsită. Efedrina și amfetamina au fost de asemenea utilizate cu rezultate bune. Ele nu numai că stimulează respirația, dar reduc

Scanned with OKEN Scanner

narcoza printr-o acţiune corticală şi au un efect salutar asupra presiunii arteriale. O asociere de analeptice respiratorii poate fi mai eficientă decît fiecare din ele, acţionînd în mod izolat. Utilitatea specifică a *nalorfinei* în intoxicaţia acută cu morfină este prezentată la pag. 230.

Dacă *presiunea arterială* este mică, ea poate fi adesea mărită numai prin ameliorarea oxigenării sîngelui bolnavului şi din această cauză este atît de importantă atenţia faţă de schimburile respiratorii. Mai multe dintre substanţele utilizate pentru a stimula respiraţia, în special efedrina şi amfetamina măresc şi presiunea arterială. Totuşi, dacă presiunea arterială este scăzută datorită şocului, ca urmare a contracţiei capilare prin anoxie, trebuie urmată o schemă terapeutică pentru şoc.

Gradul de narcoză trebuie redus atunci cînd inhibiţia centrală este intensă. Majoritatea stimulentelor respiratorii menţionate mai sus ajută la reducerea intensităţii narcozei sau comei. Tratamentul excesiv trebuie evitat cu grijă şi nu trebuie făcută nici o încercare de readucere a bolnavului la starea de cunoştinţă completă cu ajutorul substanţelor analeptice. Într-adevăr, aceasta constituie o imposibilitate. Stimulentele trebuie să fie administrate în cantităţi şi la intervale suficiente, pentru a restabili reflexele vitale de apărare (de tuse, deglutiţie etc.) şi pentru a permite motilitatea spontană neîntreruptă. Îndeosebi stricnina şi picrotoxina nu trebuie utilizate la bolnavii cu intoxicaţie acută morfinică, deoarece morfina are prin ea însăşi efecte excitatoare. Cu excepţia necesităţii evitării substanţelor convulsivante centrale puternice şi cu excepţia valorii specifice a nalorfinei, principiile care stau la baza tratamentului intoxicaţiei acute cu morfină sînt aceleaşi ca pentru intoxicaţia acută cu substanţe barbiturice, a căror prezentare poate fi consultată pentru amănunte.

Măsurile suplimentare sînt în bună parte de susţinere. Diureza nu prezintă o valoare deosebită în ceea ce priveşte favorizarea revenirii din intoxicaţia cu morfină, însă trebuie administrate parenteral cantităţi suficiente de lichide şi electroliţi pentru a se asigura împotriva deshidratării şi acidozei. Plasma poate fi foarte utilă, în special dacă ameninţă starea de şoc. Rinichii trebuie menţinuţi în funcţie cît mai aproape de normal cu putinţă, deoarece reprezintă calea principală pentru eliminarea morfinei din organism. Temperatura corpului trebuie menţinută, poziţia bolnavului trebuie schimbată frecvent, pentru a evita instalarea pneumoniei de decubit şi a ulceraţiilor de clinostatism şi trebuie instituită o chemoterapie profilactică. Atenţia pentru o îngrijire perfectă a bolnavului are o importanţă capitală. O comă prelungită cere ca această atenţie să fie acordată la ingerarea de alimente, lichide şi electroliţi, cît şi la distensia vezicii urinare. Revenirea completă la starea de cunoştinţă este precedată de obicei de o perioadă lungă de somn. După revenire, constipaţia rebelă poate fi tratată prin clisme şi laxative. Pruritul, cefaleea, greţurile, vărsăturile şi confuzia din cursul perioadei de revenire pot necesita un tratament simptomatic. Dacă substanţa a fost luată în scop de sinucidere, trebuie instituită psihoterapia şi măsurile de reabilitare.

Intoxicaţia acută cu heroină sau dihidromorfinonă, se tratează în acelaşi mod cu acela prezentat pentru morfină. Nu s-a comunicat producerea morţii la om cu codeină. Dozele excesive mai curînd stimulează decît inhibă şi astfel perspectivele de restabilire sînt mai bune.

EUFOMANIA CU OPIU : MORFINISMUL CRONIC

Alcaloizii narcotici din opiu se găsesc în fruntea listei de substanţe pentru care se produce eufomania, iar acest fapt reprezintă un considerent important în utilizarea lor terapeutică. Eufomania cu opiu a existat timp de secole în Orient, unde substanţa se fumează în mod obişnuit de milioane de indivizi şi unde atitudinea culturală faţă de utilizarea ei este cu totul diferită de aceea din Occident. În Statele Unite şi în Europa se utilizează alcaloizi puri, iar eufomania capătă o formă mai serioasă. Prezentarea de mai jos se aplică mai ales morfinei şi congenerilor săi. Variaţiile semnificative faţă de tipul morfinei, pe care le prezintă meperidina şi metadona, sînt arătate în legătură cu expunerea acestor substanţe.

Etiologie. Etiologia eufomaniei diferă, însă rareori se poate conta pe o informare precisă din partea persoanei în cauză în ceea ce priveşte originea viciului său. Este probabil că numai un mic procent de persoane ajung la eufomanie, ca rezultat al utilizării terapeutice a substanţelor opiacee; totuşi, numeroase femei cu eufomanie capătă viciul lor în acest mod. Marea majoritate a celor cu eufomanie sînt clasificaţi ca nevrotici sau ca psihopaţi constituţionali, iar viciul reprezintă numai o manifestare a defectului lor fundamental de personalitate. În acest sens, ei nu se deosebesc de alcoolicii cronici sau de cei cu narcomanie pentru substanţele barbiturice. Întrucît impulsurile legate de foame, necesităţi sexuale sau dureri sînt reduse de morfină, utilizarea substanţei oferă un mecanism de evadare din realitate, o cale de eliberare din insuccesele şi dezamăgirile vieţii de fiecare zi, un mijloc de a umple golul dintre ambiţii şi realizări. Unii eufomani încep abuzul lor de narcotice din curiozitate sau ca un mijloc de distracţie, în compania unor oameni decăzuţi. Atunci cînd se urmăreşte un „amuzament" sau o „farsă", după limbajul eufomanului, doza trebuie crescută în permanenţă, pe măsură ce se instalează creşterea toleranţei, în scopul de a se repeta amuzamentul iniţial, starea de vis sau de euforie. Numeroase persoane cu eufomanie pentru heroină sau pentru cocaină[1] se situează în această categorie. Pe de altă parte, puţinele persoane, care manifestă eufomanie în mod accidental, în urma utilizării terapeutice a unui narcotic, îşi măresc de obicei dozele cu cît mai puţin posibil şi continuă să ia substanţa mai ales pentru a împiedica simptomele neplăcute ale întreruperii. Pe lîngă factorii ţinînd de personalitate, narcomanii nu se deosebesc de restul populaţiei în ceea ce priveşte inteligenţa, aptitudinile fizice sau în privinţa frecvenţei psihozelor.

Există în literatură comunicate cîteva cazuri verificate de morfinism congenital, adică de morfinism la nou-născuţii unor mame morfinomane; convulsiile reprezintă la aceştia un simptom dominant. Afară de cazul cînd sindromul este recunoscut în mod precoce şi tratat corect, copilul poate sucomba (Perlstein, 1947).

Frecvenţă. Frecvenţa exactă a narcomaniei nu se cunoaşte în Statele Unite. Numărul narcomanilor adulţi este probabil de circa 50 000 în momentul de faţă. Predomină bărbaţii. Sînt reprezentate toate perioadele vieţii. Eufomania este destul de frecventă printre profesionişti, mai ales medici, surori şi farmacişti. Frecvenţa eufomaniei la tineri, îndeosebi în centrele marilor metropole, a crescut rapid, după al doilea război mondial. Numărul de eufomani tineri în Statele Unite este evaluat în prezent la aproximativ 10 000 de cazuri.

Tipuri de substanţe utilizate. Narcoticele din opiu, utilizate în Statele Unite, sînt îndeosebi morfina şi heroina şi în special cea dintîi; tinerii preferă însă în mod net heroina. Heroina provoacă mai uşor eufomania decît celelalte narcotice, produce mai multă euforie şi „stimulare", necesită doze mai mici şi este mai uşor de traficat ilegal. Eufomania pentru codeină se produce rareori, deoarece substanţa produce o euforie relativ redusă şi este astfel mai puţin căutată de

[1] Desemnarea cocainei ca narcotic nu este în concordanţă cu definiţia dată la pag. 31, ci se referă numai la includerea cocainei în normele federale pentru narcotice.

Scanned with OKEN Scanner

către narcomani latenți, cît și din cauză că este foarte scumpă, iar cantitățile eficiente au volume mari. Cei cu eufomanie pentru codeină sînt de obicei persoane care au primit inițial substanța în scopuri clinice. Numeroși narcomani utilizează și cocaina, de obicei în asociație cu heroina și recurg la whisky sau substanțe barbiturice, atunci cînd se reduce aprovizionarea lor cu narcotice. Se utilizează toate metodele și căile care se pot imagina pentru a se aduce narcoticul în organism; totuși, morfina și heroina se iau de obicei pe cale subcutanată sau intravenoasă; cocaina, cît și heroina, se utilizează prin prizare. Utilizarea preparatelor galenice de opiu este rară în Statele Unite. Totuși, uneori s-au descoperit cazuri de eufomanie prin utilizare de sirop paregoric.

Timpul necesar pentru eufomanie. Eufomania se produce după o perioadă variabilă de timp. Aceasta necesită de obicei mai mult decît 2 săptămîni de utilizare repetată a unui narcotic, dar eufomania se poate instala uneori în cîteva zile, iar la unele persoane cu instabilitate, numai după cîteva doze. Prin utilizarea nalorfinei s-a arătat că dependența fizică se instalează în interval de 2 zile (pag. 230). De aceea trebuie o atenție deosebită pentru a nu se prescrie un narcotic pe o perioadă mai lungă de timp decît este necesar și să se evite regularitatea de ceasornic a administrării sale. Utilizarea continuă de opiacee pentru îndepărtarea durerii în afecțiunile care duc la moarte sau în afecțiunile neoplazice nu intră în scopul prezentării de față, iar eufomania în astfel de condiții este adesea inevitabilă.

Cantitatea de substanță luată. Cantitatea de narcotic luată de o persoană cu eufomanie poate fi considerabil de mare. De Quincey în lucrările „*Autobiografie*" și „*Mărturisirile unui mîncător de opiu*" a observat că la un moment dat lua 133 dr.[1] (peste 500 ml) de tinctură de opiu zilnic. Aceasta corespunde la 4,7 g morfină sau de 300 *de ori* doza terapeutică unitară. S-a verificat cazul unui bolnav care utiliza 4,5 g heroină, prin injecții subcutanate. Mai adesea doza zilnică totală de heroină, cocaină sau morfină folosită de cei cu eufomanie se situează între 0,5 și 2 g. Doza zilnică de sirop paregoric poate atinge un quart[2]. Nu se poate avea încredere în corectitudinea declarației unei persoane cu eufomanie în ceea ce privește cantitatea utilizată, deoarece ea simte că prin exagerarea nevoilor sale va reuși mai ușor să obțină ceea ce dorește. În aprecierea necesităților zilnice trebuie să se stabilească acea cantitate care o menține în bună stare și împiedică simptomele de întrerupere.

Mecanismul eufomaniei. S-au propus numeroase teorii pentru explicarea eufomaniei medicamentoase, însă nici una nu este pe deplin satisfăcătoare. Probabil că factorul de creștere a toleranței este intim legat de cauza acestei eufomanii. Creșterea toleranței față de morfină și alcaloizii înrudiți a fost prezentată la pag. 213 și pare să se bazeze pe capacitatea sistemului nervos central de a funcționa în prezența unor concentrații crescute de narcotic. Este inexplicabil faptul că persoane cu eufomanie tolerează o doză de multe ori mai mare decît aceea necesară pentru a împiedica simptomele de abstinență și că o astfel de doză nu crește intervalul pînă la necesitatea dozei următoare de substanță. Pe lîngă manifestarea unei creșteri pronunțate a toleranței față de morfină, eufomanul este dependent din punct de vedere psihic și fizic de această substanță, pentru echilibrul său și pentru bunăstarea sa generală. Termenul de *obișnuință* se referă la dependența psihică și emotivă de substanță, în timp ce termenul de *dependență fizică* desemnează nevoia fiziologică mai fundamentală de a avea substanța narcotică. Deși creșterea toleranței, obișnuința și dependența fizică sînt toate caractere ale eufomaniei pentru morfină, fenomenul trebuie privit într-un sens mai larg, decît o simplă alăturare a acestor componente. Așa cum s-a discutat în alt loc (cap. 9), eufomania constă dintr-o utilizare vicioasă obișnuită și imperioasă a unei substanțe într-un mod care produce rezultate nocive pentru cel care o folosește, precum și pentru societate. Dacă substanța produce prin utilizare repetată dependența fizică, va fi mai greu celui cu eufomanie să se abțină de la aceasta. Substanțele prin ele însele nu duc la eufomanie; numai utilizarea greșită a substanțelor care afectează în mod pronunțat starea generală și senzația de bine a unor indivizi sănătoși poate duce la eufomanie.

Atunci cînd se întrerupe morfina, se produce un *sindrom caracteristic de abstinență*, care prezintă în mod limpede dependența emoțională și fizică a celui cu eufomanie față de substanță (vezi mai jos). Componenta psihică a eufomaniei poate fi tot atît de pronunțată ca și componenta fizică, însă gravitatea eufomaniei este de obicei legată în mod direct de gradul dependenței fizice. Eufomania este îndeosebi probabilă pentru acele narcotice care produc euforie de lungă durată față de durata analgeziei.

Natura bazei fiziologice a simptomelor de întrerupere a fost cercetată pe larg, cu scopul de a clarifica mecanismul eufomaniei. Multe din cercetările clinice aprofundate în acest domeniu sînt mai mult descriptive decît explicative și nu lămuresc suficient modificările neurofiziologice și metabolice produse de utilizarea cronică a morfinei, cît și de întreruperea sa. Light și colaboratorii (1929—1930), după o cercetare de amploare, au emis ipoteza că sindromul de întrerupere poate fi în mare măsură de origine isterică. Totuși, toate autoritățile științifice din ultima vreme sînt de acord că există o bază organică a sindromului. Modificările caracteristice care se produc la cîini și la oamenii spinali cronici, cît și la oamenii bolnavi, cu lobotomie frontală, în timpul eufomaniei și în timpul întreruperii, nu mai lasă nici o îndoială asupra bazei neurofiziologice a dependenței fizice (vezi mai sus). Teoria lui Tatum și colaboratorii (1929), precum și cea a lui Seevers și Woods (1953), privitoare la mecanismul creșterii toleranței și la baza simptomelor de întrerupere au fost prezentate mai sus (pag. 214).

Simptomele și efectele morfinomaniei. Concepția populară asupra morfinomanului, văzut ca un criminal, viclean, morocănos, răutăcios și degenerat, care se îmbracă neglijent și este bolnav fizicește și lipsit de tendințe sociale, nu este departe de adevăr. Totuși cînd morfinomanul este corect îmbrăcat și hrănit și își primește necesarul său zilnic de substanțe prin căile medicale legale, el nu poate fi deosebit ușor de celelalte persoane. El poate rămîne în stare bună de sănătate și suferă de puține inconveniente sau deficiențe fizice, afară de cazul cînd încetează să ia substanța. Totuși, se produc anumite consecințe serioase chiar în condiții favorabile. Pentru a cita numai 2 exemple, scăderea de libido poate duce la dificultăți conjugale, iar mascarea durerii poate duce la neglijarea unui proces patologic, cum ar fi o proliferare malignă. Euforia simțită la început dispare, afară de cazul cînd se mărește în permanență doza. Unii morfinomani iau morfina pentru euforia, senzațiile tari sau exaltarea pe care le oferă. Aceste efecte se observă mai ales atunci cînd substanța se administrează pe cale intravenoasă. Senzațiile tari, care urmează, au fost atribuite unor impresii de orgasm sexual, localizat mai mult în abdomen, decît la nivelul organelor genitale. Totuși, un număr considerabil de persoane își continuă morfinomania mai ales din cauza stării proaste care urmează repede după întreruperea narcoticului. Persoane strălucite și celebre au fost narcomane, iar viciul lor a rămas adesea necunoscut, chiar celor mai apropiați prieteni. Singurul test corect pentru morfinomanie este apariția simptomelor carac-

[1] 1 drahmă = 3,732 g (N.T.)
[2] 1 quart = 946 ml (N.T.)

Scanned with OKEN Scanner

teristice de întrerupere, la suprimarea narcoticului, sau la administrarea nalorfinei (pag. 230).

Starea de bună sănătate şi munca productivă nu sînt aşadar incompatibile cu morfinomania. Ca exemplu, se poate cita cazul unui medic care fusese morfinoman timp de 62 de ani şi care nu a manifestat nici un semn de alterare mintală sau fizică din cauza substanţei, atunci cînd a fost cercetat în amănunţime la vîrsta de 84 de ani (Cutting, 1942). Cercetări vaste clinice şi de laborator asupra unui mare număr de persoane cu morfinomanie pe timp de mulţi ani au fost efectuate de numeroşi cercetători, cu scopul de a pune în evidenţă modificările la nivelul ţesuturilor, lichidelor sau funcţiilor organismului care ar diferenţia în mod net persoanele cu morfinomanie de cele normale. Spre exemplu, Williams şi Oberst (1946) au observat faptul că morfinomania este însoţită de o creştere a apei din organism, a vitezei de sedimentare, a ingestiei de hidrocarbonaţi şi a activităţii nocturne; de asemenea, printr-o scădere a greutăţii corporale, a hemoglobinei, a volumului total al hematiilor, o scădere a pulsului, a metabolismului bazal şi a presiunii diastolice. Himmelsbach (1942) a constatat că adaptarea funcţiilor fizice în morfinomanie este incompletă, deşi are intensitate suficientă din punct de vedere biologic. Testele psihobiologice au pus în evidenţă faptul că morfinomania se însoţeşte de o anumită reducere a eficienţei şi că în decursul eufomaniei efectele de dezorganizare (produse de *stress*-ul emotiv) se ameliorează (Brown, 1946); acest din urmă caracter poate explica tendinţa morfinomanului de a recidiva după o vindecare aparentă.

Starea proastă a sănătăţii, crima, degenerarea şi standardul scăzut de viaţă nu reprezintă rezultatul efectelor farmacologice ale morfinei, ci rezultatul sacrificiului de bani, de poziţie socială, de hrană şi de respect de sine, cu scopul de a obţine substanţa. Întrucît narcoticele se obţin în mod obişnuit pe căi nelegale, costul este ridicat. Este greu pentru o persoană normală să aprecieze cît de total domină necesitatea şi impulsul de a menţine o cantitate suficientă de narcotic, întreaga ideaţie, acţiunile şi viaţa de fiecare zi ale morfinomanului. Scopul principal al existenţei sale este de a obţine o cantitate suficientă de narcotic pentru nevoile zilnice.

S-a emis ipoteza că dacă morfina ar fi ieftină şi uşor de procurat şi dacă s-ar înlătura stigmatizarea şi restricţiile legii care îi înconjură utilizarea, ar dispărea multe din problemele eufomaniei. Wikler (1944, 1953) a respins categoric această propunere, subliniind faptul că morfinomanii îşi realizează rareori un echilibru fiziologic, chiar atunci cînd au o cantitate abundentă de substanţă; el a subliniat că obţinerea uşoară a morfinei ar duce la utilizarea ei de către mii de nevrotici psihopaţi şi de alte persoane neadaptate în societate; că intoxicaţia accidentală ar deveni foarte frecventă şi că, ceea ce este foarte important, realizarea satisfacţiei personale prin activităţi normale şi eforturi cu valoare socială (ca siguranţă, prestigiu, legături familiale etc.), ar fi înlocuită prin expedientul simplu al utilizării morfinei, care ar avea ca rezultat că persoana respectivă ar fi pierdută pentru ea însăşi, pentru familie şi pentru societate. Într-adevăr, tocmai aceste consideren te social-economice şi psihiatrice constituie caracterul principal al definiţiei moderne a eufomaniei medicamentoase.

Diagnostic. Morfinismul este deseori greu de recunoscut. Majoritatea morfinomanilor rămîn constipaţi în timpul cînd îşi iau morfina. Mulţi dintre ei, însă nu toţi, prezintă pupilele contractate. Pot exista urme evidente de ace de seringă şi cicatrice sau abcese la nivelul pielii şi ţesutului subcutanat prin infecţii repetate, dacă substanţa a fost injectată fără o tehnică aseptică sau dacă preparatul utilizat a provocat leziuni ale ţesuturilor. Repartizarea cicatricelor se situează în zonele de piele la care bolnavul are un acces uşor, adică în porţiunile anterioare; aceasta rămîne valabilă, numai dacă substanţa a fost autoinjectată. Se pot căpăta endocardite bacteriene, hepatite infecţioase, malarie şi alte afecţiuni prin utilizarea în comun a unei seringi contaminate prin injecţii intravenoase cu narcotice. Bănuiala medicului trebuie să fie trezită atunci cînd un bolnav nu răspunde în mod caracteristic la o doză de morfină care obişnuit ar fi suficientă pentru a provoca inhibiţia. De asemenea se poate cerceta urina în ceea ce priveşte existenţa morfinei. Singurul test de diagnostic absolut sigur pentru morfinomanie este apariţia simptomelor tipice de abstinenţă, la întreruperea substanţei sau la administrarea nalorfinei.

Simptome de întrerupere. Caracterul şi gravitatea sindromului de abstinenţă netratată depind de numeroşi factori, cuprinzînd tipul de narcotic şi doza zilnică utilizată, durata morfinomaniei, sănătatea şi personalitatea morfinomanului. Totuşi, factorul principal este constituit de intensitatea dependenţei fizice de substanţă. Dacă devine absolut clar pentru morfinoman faptul că, indiferent de plîngerile sale şi de argumentele şi cererile emise, el nu va primi o substanţă opiacee, aspectul psihogen al sindromului de întrerupere este de obicei mai puţin pronunţat. Spre exemplu, cei obligaţi împotriva voinţei lor să sufere un tratament sînt greu de condus. Pe de altă parte, numeroşi morfinomani confirmaţi „fac tratamentul" cu scopul de a putea începe din nou cu o doză care este mai mică şi deci mai ieftină şi care produce din nou euforia pe care creşterea toleranţei îi împiedică s-o simtă. Aceşti bolnavi cer uneori o doză mică de morfină, la aproximativ 3—4 zile după ce s-a instituit întreruperea. Dacă simt din nou euforia cu această doză mică, ei ştiu că toleranţa lor a fost suprimată şi că s-a restabilit sensibilitatea lor iniţială faţă de morfină. Atunci ei continuă în linişte şi în colaborare restul de tratament, obiectivul lor fiind atins.

Deşi factorii psihici sînt fără îndoială importanţi în determinarea anumitor caractere ale sindromului de întrerupere, majoritatea semnelor subiective şi obiective au o bază fiziologică şi reprezintă un dezechilibru fundamental al mecanismelor homeostatice de adaptare a organismului, care s-a produs ca răspuns la utilizarea prelungită a morfinei. La punctul maxim al sindromului există încă o creştere a toleranţei, iar injectarea dozei cu care era obişnuit bolnavul înlătură rapid toate tulburările subiective şi toate fenomenele clinice, restabilind complet echilibrul psihic al bolnavului. În momentul cînd dispar simptomele de întrerupere, creşterea toleranţei încetează.

Primele modificări se observă la scurtă vreme înainte de momentul dozei următoare programată cu regularitate. Bolnavul îşi exprimă cu volubilitate setea sa intensă şi nevoia de substanţă, afirmă că se simte bolnav şi devine anxios şi iritabil. Dacă împrejurările permit, el întreprinde diferite acţiuni pentru a obţine substanţa. Acest tip de manifestare a fost denumit „intenţională", prin aceea că este orientată spre ţinta obţinerii narcoticelor. Comportarea intenţională ajunge la intensitatea sa maximă în 36—72 de ore după ultima doză de morfină şi apoi se reduce într-un ritm variabil; setea intensă poate persista însă timp de luni sau de ani întregi. Aproximativ la 8 ore după întrerupere, morfinomanul cade într-un somn adînc, cunoscut sub numele de „yen", care poate dura timp de mai multe ore şi din care se trezeşte mai agitat şi mai nefericit decît înainte. Modificările *neintenţionale* de abstinenţă nu sînt orientate spre un scop, apar aproximativ la 15—20 de ore după ultima doză, ajungînd la intensitate maximă în 48—72 de ore după întreruperea bruscă şi dispar, de obicei, complet în 10—14 zile. Această categorie de modificare a comportamentului are o bază organică. Caracterele

Scanned with OKEN Scanner

principale sînt: lacrimația, căscatul, strănutul, transpirația, anorexia, tremurăturile, agitația, iritabilitatea, slăbiciunea musculară, midriaza, febra și creșterea frecvenței respirației. Apoi urmează o iritabilitate crescîndă, insomnia, anorexia pronunțată, căscatul intens, strănutul violent, lacrimația exagerată, cu coriză și răgușeală. Slăbiciunea generală și depresiunea sînt pronunțate. Se pot produce vărsături, iar colicele și diareea sînt de obicei intense. Frecvența bătăilor inimii și presiunea arterială cresc. Sînt caracteristice o răcire pronunțată a pielii, alternînd cu fenomene congestive, precum și cu o transpirație exagerată. Răcirea tegumentelor este însoțită de o activitate pilomotorie, iar pielea se aseamănă cu aceea a unei „curci jumulite". Acest caracter reprezintă baza expresiei „curcă înghețată", pentru a indica întreruperea bruscă a morfinei fără tratamentul de substituție. Bolnavul zace pe o parte, într-o poziție flexată și se acoperă cu pături chiar în zilele foarte călduroase. Lipsa ingerării de lichid și hrană, asociată cu vărsături, transpirație și diaree, duce la o pierdere în greutate, la deshidratare, cetoză și tulburare a echilibrului acido-bazic, de obicei cu acidoză. Crampele abdominale și durerile la nivelul spatelui și extremităților sînt de asemenea foarte caracteristice; durerea este deosebit de intensă în regiunea poplitee. Poate exista o rigiditate în pătratul inferior drept al regiunii abdominale; aceasta este combinată cu dureri în abdomen și cu o leucocitoză, care apare frecvent, putînd simula apendicita acută. Dureri musculare, tremurături și zvîcnituri musculare intense, cefalee, diplopie, delir, uneori manie și emisiuni de lichid seminal la bărbați, respectiv orgasme la femei, completează tabloul dramatic. Uneori există un colaps cardio-vascular; această complicație impune administrarea de morfină pentru a împiedica moartea.

Pe măsură ce se reduc simptomele, bolnavul începe să mănînce, să bea și să doarmă, recăpătîndu-și aspectul și greutatea sa. Cercetările lui Himmelsbach (1942) arată că restabilirea fizică din morfinomanie reprezintă un proces neregulat, care necesită aproximativ 6 luni; dintre numeroasele caractere clinice și de laborator cercetate, creșterea în greutate s-a dovedit a fi singurul indicator foarte important al restabilirii.

Părerea anterioară, după care sindromul de abstinență este în mare parte de origine psihogenă și reprezintă doar manifestarea anxietății și spaimei, nu mai poate fi susținută. Semnele subiective și obiective de întrerupere tipic neintenționale se produc și la unii morfinomani, care sînt ținuți sub o sedație profundă, precum și la cei care pentru alte motive au suferit o lobotomie frontală înainte de întreruperea narcoticului (Wikler și alții, 1952). Mai mult, diferite specii de animale, cuprinzînd cîinii, maimuțele și cimpanzeii, manifestă tablouri specifice de abstinență cînd se întrerupe morfina după o perioadă de administrare cronică. Cîinii lipsiți de neocortex prezintă reacții previzibile, după o perioadă de obișnuința cu narcotice (Wikler, 1952). De asemenea se observă modificări neurologice caracteristice la nivelul membrelor posterioare ale cîinilor spinali cronici, precum și la om, în timpul perioadelor de obișnuință, comparativ cu cele de întrerupere. Faptele de mai sus, stabilite prin cercetările fundamentale ale lui Wikler și ale colaboratorilor săi (1944 și anii următori), demonstrează limpede faptul că toate segmentele axului cerebro-spinal sînt interesate în cursul narcomaniei, cît și în geneza sindromului de abstinență. Comportarea intențională, descrisă mai sus, depinde de integritatea acelei porțiuni de creier care este situată deasupra inciziei lobotomiei frontale. Comportamentul neintenționat este realizat prin intermediul tuturor nivelurilor de integrare, situate caudal față de nivelul rezecției, și reprezintă manifestarea neechilibrată a mecanismelor neurologice adaptative prin care organismul a încercat să mențină homeostazia, în timpul perioadei de ingerare a morfinei.

Tratamentul morfinomaniei. Tratamentul eufomaniei constituie o problemă de specializare înaintată și nu se pot reda mai jos, decît liniile sale mari. Pentru a avea succes este absolut necesar un tratament asociat medical, de îngrijire zilnică spitalicească și psihiatrică. Tratamentul sindromului de întrerupere trebuie întreprins de obicei numai de persoane cu o pregătire specială în acest domeniu. Morfinomanul trebuie spitalizat sau menținut în locuri retrase, special create pentru acest scop. Guvernul federal întreține 2 spitale pentru cercetarea și tratamentul narcomanilor, sub auspiciile Serviciului de sănătate publică din Statele Unite, și anume la Lexington, în statul Kentucky și la Fort Worth în statul Texas. Se primesc, atît bărbați și femei veniți de bună voie, cît și bolnavi aduși cu forța. Informația necesară privitoare la internare poate fi obținută de la medicul legist angajat în astfel de instituții. Pot fi aleși numai cetățenii care au mania pentru opiu, frunze de coca, alcaloizii din opiu sau derivații lor, peiot, cînepă indiană, levorfan, meperidină sau metadonă. Taxele pentru cei care pot plăti sînt mici; ceilalți sînt tratați gratuit. Privarea de libertate nu poate fi efectuată fără consimțămîntul bolnavului, afară de cazul cînd a călcat o lege federală. Toxicomanii pentru substanțe barbiturice și alcoolicii nu pot fi internați acolo decît dacă folosesc și una din substanțele citate. La Lexington, în spitalul de acolo, Wikler și Isbell au efectuat împreună cu colaboratorii lor, citați în repetate rînduri în cursul acestui capitol, cercetările lor fundamentale. Mai întîi se efectuează examinarea completă, clinică și de laborator, la cei cu eufomanie, pentru a stabili dacă starea sănătății este suficient de bună pentru a permite tratamentul de întrerupere. Bolnavii cu leziuni renale, cardiace sau pulmonare, sau cu alte afecțiuni organice grave au o situație precară, ca și femeile gravide sau persoanele debilitate. Este inutil să se încerce întreruperea morfinei la persoane cu dureri cronice intense, afară de cazul cînd îndepărtarea durerii poate fi realizată prin alte mijloace. Se fac cercetări atente la nivelurile tuturor orificiilor organismului și ale tuturor obiectelor personale pentru a se găsi narcotice de contrabandă, asigurîndu-se astfel că nu se pot opera nici un fel de sustrageri. Persoanele cu narcomanie confirmată folosesc toate sistemele posibile pentru a-și asigura o cantitate de substanță opiacee, dacă simptomele de abstinență se dovedesc prea intense. Pentru a cita numai un exemplu, se primesc scrisori a căror hîrtie a fost saturată cu morfină, uscată, călcată cu fierul și scrisă cu un mesaj fără importanță. Uneori timbrele poștale pot ascunde substanța introdusă dedesupt.

Întreruperea poate fi bruscă, rapidă sau lentă. Dintre acestea este preferabilă întreruperea rapidă. O altă posibilitate decît reducerea rapidă a dozei este înlocuirea morfinei cu metadona și întreruperea ulterioară a metadonei (vezi mai jos). Nu există nimic în materie de reducere treptată a dozei care să nu fie simțit de bolnav. Se atinge în curînd un nivel de doză sub acela la care apare setea chinuitoare împreună cu celelalte simptome. Totuși se poate reduce adesea doza mult sub aceea utilizată de persoana cu eufomanie, fără să se observe setea violentă. Acest nivel inferior este de obicei în jurul a 30 mg morfină (doză unică), repetată la fiecare 6 ore, indiferent de faptul că se puteau lua cantități mult mai mari. Atunci cînd se administrează doze sub 30 mg, bolnavul începe să fie greu de condus. Această cantitate minimă necesară pentru a *stabiliza* un eufoman, adică pentru a împiedica simptomele de întrerupere, variază considerabil de la un bolnav la altul. Cu cît este mai mare doza de stabilizare necesară, cu atît poate să fie mai grav sindromul de abstinență (Andrews și Himmelsbach, 1944).

Scanned with OKEN Scanner

Doza de morfină pentru stabilizare trebuie să fie menţinută timp de 3—4 zile. Apoi se efectuează reducerea rapidă a dozei, în conformitate cu o schemă stabilită dinainte. Cantitatea de substanţă administrată poate fi redusă cu fiecare doză succesivă sau în anumite zile succesiv, pînă cînd se ajunge la numai 10 mg pe doză; în acest moment, doza de 10 mg morfină poate fi dată alternativ cu o doză de 30 mg *codeină*, pentru o zi. Ulterior se dă codeina singură timp de 2—3 zile, după care se întrerupe orice tratament cu narcotice. Această schemă de întrerupere se efectuează pe o perioadă de 5—10 zile, cu cantităţi care diferă în raport cu mărimea dozei iniţiale de stabilizare şi cu reacţiile individuale.

Îngrijirea zilnică, atentă, însoţită de simpatie şi redarea încrederii, cît şi atenţia medicală permanentă şi competentă, constituie elementele esenţiale. Sedativele de tipul bromurii, cloralhidratului şi paraldehidei se utilizează atunci cînd devin necesare pentru a favoriza odihna şi somnul. Cu excepţia cazurilor cînd există o eufomanie concomitentă cu substanţe barbiturice, acestea din urmă se administrează în mod obişnuit cu prudenţă, deoarece pot produce stări de confuzie sau de delir. Băile cu duş cald şi masaje tind să reducă neliniştea şi să suprime durerile musculare şi orice dureri în general. Salicilatul poate să fie de asemenea de folos pentru îndepărtarea durerilor musculare, gulerele de gheaţă reduc greţurile, iar carbonatul de bismut ajută la suprimarea diareei. Ingestia de lichid şi de electroliţi trebuie să fie suficientă pentru a împiedica deshidratarea prin vărsături, diaree şi transpiraţie; dacă ingestia de lichid nu este suficientă, se administrează parenteral soluţii de electroliţi şi de glucoză, cu compoziţii potrivite. Eufomanii sînt adesea subnutriţi şi de aceea trebuie acordată o atenţie considerabilă regimului şi ingestiei de vitamine. Lista lungă de substanţe, vitamine sau hormoni *care nu sînt de folos* în faza de întrerupere a morfinei cuprinde şi ACTH şi cortizonul; singurele substanţe capabile să reducă intensitatea simptomelor de abstinenţă sînt morfina şi derivaţii săi foarte apropiaţi, precum şi narcoticele sintetice. Într-adevăr, capacitatea unei substanţe de a ameliora sindromul abstinenţei de morfină constituie baza uneia din numeroasele teste folosite pentru punerea în evidenţă a participării sale probabile la realizarea eufomaniei în cazul respectiv (Himmelsbach şi Andrews, 1943; Isbell, 1948).

Metoda substituirii cu metadonă se bazează pe faptul că întreruperea ulterioară a acesteia duce la un sindrom de abstinenţă mai puţin intens decît acela datorit morfinei. După perioada de stabilizare cu morfină, metadona se înlocuieşte în raport de 1 mg, faţă de 4 mg de morfină. Aceasta se poate realiza într-o zi. Apoi se continuă cu metadona timp de o săptămînă, după care ea se întrerupe în mod rapid pe o perioadă de 3 zile. Sindromul abstinenţei de metadonă este prezentat o dată cu această substanţă.

După ce au dispărut simptomele datorite întreruperii este necesară reeducarea psihologică şi socială a bolnavului pentru a asigura succesul tratamentului. Sînt necesare adesea corectări importante ale personalităţii şi mediului înconjurător pentru a îndepărta cauza fundamentală a eufomaniei. Eufomanul a găsit că substanţa narcotică oferă o soluţie pentru greutăţile lui, iar psihiatrul trebuie să lupte pentru punerea la dispoziţie a unei soluţii mai bune, mai puţin dezastruoase şi mai acceptabile din punct de vedere social. Bolnavul trebuie să rămînă în spital timp de aproximativ 5 luni şi trebuie găsită pentru el o ocupaţie acceptabilă înainte de a pleca. O supraveghere extraspitalicească corectă trebuie continuată timp de cel puţin 3 ani. Din nefericire, tratamentele sînt adesea temporare, iar recidivele sînt frecvente mai ales la eufomanii confirmaţi. O cercetare de urmărire a circa 5 000 de bărbaţi eufomani plecaţi din Spitalul din Lexington al Serviciului de sănătate publică din Statele Unite a arătat că 40% dintre ei recidivaseră în mod precis şi că numai 13,5% erau încă abstinenţi la 6 luni sau mai mult după plecare (Pescor, 1943). Totuşi, rapoartele ulterioare sugerează că aproximativ 35% sînt „vindecaţi" (Vogel şi alţii, 1948). Trebuie o grijă deosebită în utilizarea ulterioară a unui narcotic la o persoană care a fost mai înainte eufomană. Tratamentul eufomaniei pentru codeină, heroină, dihidromorfinonă, metildihidromorfinonă, meperidină, metadonă şi levorfan urmează planul general prezentat aici în legătură cu morfina.

Amănuntele asupra problemelor importante medicale, neurofiziologice, psihiatrice şi sociale ale eufomaniei trebuie căutate în monografiile speciale şi în referatele generale consacrate acestui subiect (Light şi alţii, 1929—1930; Tatum şi Seevers, 1931; Small şi alţii, 1938; Himmelsbach şi alţii, 1938, 1940; Simposion, 1943, 1948, 1953; Wikler, 1950, 1953; Isbell şi Fraser, 1950; Bibliografie adnotată, 1952). Consiliul (1952) a trasat în amănunte procedeele medicale şi legale, care trebuie urmate de medicul practician în tratamentul unui eufoman.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE ALE ALCALOIZILOR MORFINICI

Sydenham, a cărui apreciere asupra opiului a fost prezentată la începutul acestui capitol, a observat şi faptul că fără opiu numai puţini medici ar avea destulă tărie pentru a practica medicina curativă. Osler denumea adesea morfina „medicamentul lui dumnezeu". Aceste afirmaţii servesc să sublinieze caracterul indispensabil al alcaloizilor din opiu, îndeosebi pentru înlăturarea durerii. Totuşi, faptul că morfina şi derivaţii săi sînt capabili să ducă la eufomanie, reprezintă un motiv serios de reţinere, iar medicul practician trebuie să fie în permanenţă în gardă, pentru ca bolnavul său să nu ajungă morfinoman.

Există cîteva procedee simple, care scad mult probabilitatea eufomaniei. Medicul curant nu trebuie să utilizeze niciodată un narcotic, atunci cînd o altă substanţă poate îndeplini acelaşi scop. Cu alte cuvinte, morfina şi congenerii săi se păstrează numai pentru anumite utilizări precise, indispensabile, care vor fi scoase în evidenţă. Bolnavul nu trebuie să fie informat de faptul că primeşte o substanţă opiacee. Întrebuinţarea morfinei pe cale subcutanată nu trebuie să fie încredinţată niciodată bolnavului. Atunci cînd se prescrie o cantitate de narcotic aceasta trebuie să dureze numai pînă cînd bolnavul este examinat din nou de medic, iar intervalul acesta trebuie să fie scurt. Substanţa opiacee trebuie întreruptă cît mai curînd posibil. Dacă bolnavul a primit substanţă pentru mai multe zile trebuie supravegheat îndeaproape după întreruperea tratamentului, pentru a descoperi dacă a ajuns la obişnuinţă. Atunci cînd se prescrie şi se eliberează narcotice, medicului curant îi revine obligaţia de a şti perfect legile de stat şi cele federale care reglementează astfel de practici. Aceste

Scanned with OKEN Scanner

regulamente sînt rezumate pe scurt în alt loc (vezi „Anexa I").

Atunci cînd se utilizează substanțe opiacee trebuie ținut seama de faptul că se administrează numai un tratament simptomatic și că substratul patologic sau perturbările fiziologiei organismului persistă încă. De asemenea, acțiunile inhibitoare ale alcaloizilor din opiu pot masca simptomele sau evoluția afecțiunii, mai ales dacă se utilizează în mod nejudicios aceste substanțe. Utilizarea corectă a acestora este oricum de mare ajutor pentru medicul practician, atunci cînd își îndeplinește una din îndatoririle sale principale, și anume înlăturarea durerii și a suferinței.

Anumite aspecte ale aplicațiilor terapeutice ale alcaloizilor din opiu au mai fost descrise. De asemenea, au mai fost prezentate deosebirile clinice dintre morfină, codeină, heroină, metopon și dihidromorfinonă, în privința analgeziei, euforiei, inhibiției și duratei acțiunii lor. Totodată au fost prezentate idiosincrazia și variația răspunsului față de alcaloizii din opiu.

Întrebuințări locale ale substanțelor opiacee. Cu excepția unei aplicări locale de etilmorfină la nivelul conjunctivei sau al timpanului, pentru a produce hiperemie, nu există nici o altă utilizare locală rațională a alcaloizilor din opiu. Aceste substanțe nu constituie analgezice locale și înlătură durerea numai prin acțiuni centrale. Într-adevăr se pot produce iritații și vezicație în urma cataplasmelor, unguentelor sau spălăturilor pe bază de opiu aplicate la nivelul pielii sau al mucoaselor.

Acțiunea de stimulare a sudorației. Deși morfina produce un anumit grad de transpirație, ea este un diaforetic foarte slab, în comparație cu pilocarpina sau metacolina. Transpirația provocată de pulberea Dover se datorește mai ales conținutului său de ipeca. Utilizarea acestei pulberi ca diaforetic pentru jugularea instalării „degerăturilor", datorită expunerii la frig, pare că se bazează pe același raționament, care a fost formulat pentru alcool.

Durerea. *Alcaloizii din opiu nu au nici un rival în materie de înlăturarea durerii*, iar atunci cînd suferința nu poate fi redusă prin analgezice nenarcotice sau alte măsuri terapeutice, morfina poate fi considerată ca indispensabilă. Tipurile de dureri inhibate cel mai ușor de morfină au mai fost prezentate. Din nefericire, morfina se folosește adesea la intervale prea dese și în doze mult mai mari decît sînt necesare pentru înlăturarea durerii. Merită să se sublinieze din nou că acțiunea analgezică a acestui alcaloid este atît de specifică încît durerea poate fi înlăturată cu doze (5—10 mg) care provoacă o stare de prostrație sau o inhibiție respiratorie, reduse. Se prescriu mult prea frecvent cantități care provoacă o inhibiție sau un somn mai intense decît sînt necesare, în locul analgeziei specifice. În această privință, metoponul pare să aibă o superioritate asupra morfinei. În unele cazuri în care se utilizează metoponul pentru a suprima durerea poate fi necesară prescrierea unui medicament sedativ ca supliment, dacă somnul este și el necesar. Atunci cînd se urmărește, atît analgezia, cît și somnul, morfina nu are egal. Dacă durerea nu este prea intensă, codeina dă adesea o suprimare satisfăcătoare, iar prin utilizarea codeinei se pot evita multe efecte secundare neplăcute ale morfinei.

Durerile sînt reduse în toate regiunile organismului prin acțiunea centrală a alcaloizilor din morfină. Cu cît este mai intensă durerea, cu atît este mai mare doza necesară de substanță opiacee și cu atît mai mare cantitatea de substanță care poate fi tolerată. Astfel, pentru durerea violentă a trombozei coronariene se poate administra o doză de morfină de 2—4 ori mai mare ca doza obișnuită terapeutică, pe o perioadă suficientă de timp, fără pericolul unei alterări serioase a respirației. Aceasta este în concordanță cu principiul general că gradul de prostrație provocat de cantitatea dată dintr-o substanță inhibitoare este direct proporțional cu nivelul excitabilității reflexe a sistemului nervos. Este destul de obișnuit să se administreze în interval de 1 oră 45—60 mg morfină în porții de 15 mg la bolnavii cu dureri de intensitate maximă. Totuși, trebuie prudență în administrarea acestor doze totale mari, mai ales atunci cînd se întrebuințează pentru dureri intense, avînd o formă care se poate reduce brusc sau poate chiar dispărea complet. Spre exemplu, durerea ocluziei coronariene sau a colicelor renale ori biliare poate scădea spontan și rapid. Dacă bolnavul a mai primit o cantitate mare de morfină, el poate prezenta repede semnele unei intoxicații cu morfină. Observarea atentă a bolnavului și distanțarea potrivită a dozelor de morfină împiedică de obicei această eventualitate.

Durerea constituie un semn principal de diagnostic pentru medicul practician, iar suprimarea ei totală poate întîrzia în mod considerabil descoperirea naturii afecțiunii bolnavului. S-a afirmat despre morfină că „nu numai că-l face pe bolnav să doarmă, dar îl adoarme și pe medicul curant". În timp ce, în general, nu se recomandă să se pună diagnostic cu prețul unor dureri insuportabile, totuși există anumite afecțiuni în care opiaceele nu se prescriu în mod curent înainte de a se pune diagnosticul și de a obține permisiunea pentru operație, dacă aceasta ar deveni ulterior necesară. Aceste afecțiuni cuprind îndeosebi ceea ce se cunoaște sub denumirea de *abdomen chirurgical acut*. Spre exemplu, nici o cauză, în afară de utilizarea unui catartic, nu este răspunzătoare de mai multe complicații sau decese prin apendicită acută decît utilizarea greșită a opiaceelor.

Oricum, s-a afirmat că întrebuințarea abilă a morfinei poate ajuta uneori considerabil la diagnosticul afecțiunilor abdominale acute. Bolnavul care este agitat, anxios și are dureri grave deseori nu poate da o relatare satisfăcătoare sau corectă a antecedentelor. Rigiditatea musculaturii abdominale poate împiedica o examinare clinică mulțumitoare. Această rigiditate poate să nu fie datorită numai componentei reflexe medulare, ca rezultat al unei inflamații viscerale, ci poate fi datorită și unei componente corticale secundare durerii intense. Morfina în doze analgezice suprimă componenta corticală și lasă neinfluențate reflexele medulare. În mîini pricepute, substanța poate fi utilizată astfel în ajutorul diagnosticului afecțiunilor abdominale; pentru acest scop s-au injectat intravenos (10 mg), spre a se obține repede analgezia și colaborarea din partea bolnavului. Firește, este necesar să se facă anamneza amănunțită a cazului respectiv și examinarea clinică, iar bolnavul trebuie urmărit îndeaproape.

La bolnavii cu dureri datorite unor *proliferări neoplazice* sau altor afecțiuni cronice, fără speranță de vindecare, întrebuințarea alcaloizilor din morfină trebuie să fie rezervată pînă în momentul cînd substanțele nenarcotice nu mai realizează o suprimare a durerii. Atunci trebuie utilizată codeina în combinație cu sedative și analgezice nenarcotice, iar dozele se măresc pînă cînd durerea nu mai poate fi suprimată fără morfină, metopon, meperidină sau metadonă.

Dozele trebuie menținute cît mai scăzute posibil, în așa fel încît să se realizeze maximum de reducere a durerii pentru o perioadă cît mai lungă cu putință. Întrucît se instalează o creștere a toleranței, se urmărește menținerea unei limite de sensibilitate, în scopul de a face față stadiilor terminale,

Scanned with OKEN Scanner

cînd durerea poate fi chinuitoare. Cu alte cuvinte „medicul curant trebuie să folosească morfina ca un sărac care îşi cheltuieşte banii". De fapt dacă devine absolut necesară, morfina se administrează fără reticenţe. Atunci cînd opiaceele şi alte analgezice nu mai sînt mulţumitoare, pot fi necesare blocajele nervilor cu injecţii de alcool, cordotomii, lobotomii sau alte tipuri de intervenţii neurochirurgicale, dacă sînt permise de natura leziunii. În majoritatea cazurilor, euforia, liniştea şi suprimarea durerii, realizate de o întrebuinţare înţeleaptă a narcoticelor, constituie un bine de neprețuit pentru bolnav şi pentru familia sa, iar moartea devine mai uşoară şi mai blîndă. Utilizarea corectă a opiaceelor pentru suprimarea durerii în faza finală a cancerului a fost revizuită de Lee (1941), care subliniază faptul că narcoticele nu sînt necesare şi nici recomandabile în toate cazurile şi că trebuie folosite ca analgezice şi nu ca hipnotice. Obişnuinţa, chiar în cazurile terminale, trebuie evitată pe cît posibil; oricum, ca se produce adesea cu toate măsurile de precauţie luate.

Pentru înlăturarea durerii provocată de spasmele musculaturii netede, cum sînt acelea din *colica renală* sau *colica biliară* se întrebuinţează deseori morfina. Alte mijloace cuprinzînd antispasticele, ca atropina, înlocuitoarele atropinei, teofilina, nitriţii şi căldura pot fi utilizate la început; dacă însă nu mai sînt eficiente trebuie folosite meperidina, metadona sau opiaceele. Morfina suprimă durerea numai printr-o acţiune centrală şi poate agrava afecţiunea care produce dureri prin exagerarea spasmului musculaturii netede. Morfina mai poate fi indispensabilă pentru suprimarea durerii în *ocluzia vasculară acută*; indiferent dacă aceasta are un sediu periferic, pulmonar sau coronar. În *pericardita* şi *pleurezia acută* dureroase şi în *pneumotoraxul* spontan, morfina este de asemenea indicată. Uneori în pneumonie pot fi necesare doze de morfină sau codeină alese cu grijă şi distanţate corect, pentru a suprima durerea, dispneea şi agitaţia. Durerile traumatice rezultate din *fracturi*, din *arsuri* etc. necesită adesea morfină. În cazurile de *şoc*, fie că sînt datorite traumatismului sau intoxicaţiilor sau altor cauze, morfina poate deveni necesară pentru suprimarea durerilor violente.

Utilizarea substanţelor opiacee în *analgezia obstetricală* constituie un domeniu foarte specializat, care impune o experienţă considerabilă şi o apreciere corectă pentru obţinerea siguranţei. Morfina s-a asociat cu scopolamina pentru starea de „semisomn", însă această mixtură nu se mai utilizează atît de mult ca înainte. Diferite combinaţii de meperidină, substanţe barbiturice, scopolamină, paraldehidă şi anestezice prin inhalaţie au făcut ca morfina să fie mai puţin populară în operaţiile obstetricale. Substanţele opiacee sînt inhibitoare puternice ale respiraţiei. Fătul este deosebit de sensibil la morfină, care creşte mult frecvenţa asfixiei nou-născutului. Morfina şi derivaţii săi sînt îndeosebi contraindicaţi în caz de naşteri premature, datorită efectului nefavorabil al acestei substanţe asupra nou-născutului.

Întrebuinţarea şi valoarea morfinei în *medicaţia preanestezică* sînt prezentate în alt loc (cap. 4). Postoperator se pot întrebuinţa narcotice pentru suprimarea durerii şi a stării generale proaste, în timpul primei zile sau pînă la primele 3 zile; dacă însă se prescrie fără discernămînt, ele pot masca rezultatele operaţiei şi evoluţia restabilirii; de asemenea pot împiedica descoperirea precoce a complicaţiilor. Pentru *cefalee*, codeina se poate combina în mod eficient cu analgezicele de tipul salicilatului sau acetanilidei. Morfina nu se utilizează în migrenă, afară de cazul cînd au dat greş alte mijloace, inclusiv ergotamina. Trebuie multă atenţie pentru evitarea eufomaniei.

Deşi morfina este cea mai puternică şi mai eficientă substanţă analgezică cunoscută, ea posedă numeroase proprietăţi şi acţiuni nedorite, cuprinzînd spasmul musculaturii netede, greţurile şi vărsăturile, reducerea funcţiilor tractului gastrointestinal, retenţia de urină, inhibiţia respiratorie, starea de prostraţie, pruritul şi urticaria, creşterea toleranţei faţă de efectele analgezice, dependenţa fizică şi tendinţa la morfinomanie. Dacă se consideră criteriile evident recomandabile pentru un analgezic, morfina nu se ridică la un nivel foarte înalt, cînd este măsurată în raport cu acestea (Batterman, 1946). Oricum, întrebuinţarea sa corectă permite adesea ameliorări maxime, cu efecte nefavorabile minime, însă aceasta implică o cunoaştere amplă a substanţei, a bolnavului şi a afecţiunii sau sindromului care urmează să fie tratat.

Sedaţia şi somnul. Ori de cîte ori este posibil, trebuie prescrise alte substanţe decît narcoticele pentru sedaţie, liniştire sau somn. În numeroase cazuri, totuşi, trebuie să se recurgă la substanţele opiacee în scopul de a realiza suprimarea necesară a insomniei, a agitaţiei sau a stării de excitaţie şi a se păstra astfel puterile bolnavului. Somniferele obişnuite nenarcotice, cum sînt bromurile, cloralhidratul şi substanţele barbiturice nu sînt analgezice, iar atunci cînd insomnia se datoreşte *durerii* sau *tusei*, substanţele opiacee devin adesea necesare. În anumite forme de *delir*, *manie* şi *psihoze*, cît şi în stările de hiperexcitabilitate, provocate de *tireotoxicoză* şi de anumite *encefalopatii*, alcaloizii de opiu pot fi necesari. În aceste condiţii se produce sedaţia cu doze mai mici de morfină decît acelea necesare atunci cînd există şi durerea. Dacă somnul şi îndepărtarea stării de agitaţie şi de anxietate sînt absolut necesare, cum se întîmplă în *iminenţa de avort*, *hemoragia internă*, *insuficienţa cardiacă şi hemoragia pulmonară masivă*, morfina reprezintă un agent terapeutic de valoare.

Tusea şi dispneea. *Tusea*, în special atunci cînd este fără expectoraţie şi este iritantă, împiedică odihna şi somnul, şi poate deveni dureroasă. Ea mai poate duce la obosirea inimii şi poate provoca accidente pulmonare sau cardio-vasculare. Tipurile, mecanismele şi utilitatea fiziologică ale tusei sînt prezentate în alt loc (vezi „Index"). Substanţele opiacee cuprind aşa-numitele expectorante anodine, iar codeina în special se bucură de preferinţă pentru calmarea unui reflex hiperactiv de tuse. Doza calmantă pentru tuse se menţine redusă (5—10 mg) deoarece poate fi necesară o repetare a tratamentului. Doza de codeină pe cale bucală, care este eficientă pentru tuse, este de aproximativ 10 mg. Dozele mari de codeină (peste 60 mg) pot creşte chiar iritabilitatea mecanismului respiraţiei şi tusei. Codeina poate fi încorporată cu eficacitate într-o mixtură de tuse cu acţiune expectorantă, în cazul unei tuse uscate şi iritante, cu scopul de a stimula secreţia de mucus şi de a menţine totuşi reflexul de tuse, pentru o expectoraţie abundentă. Tusea nu trebuie inhibată inutil, mai ales dacă secreţia bronşică este profuză, din cauză că drenajul devine atunci insuficient şi se pot produce complicaţii. Cantităţi mici de codeină sau de morfină (2—4 mg) reduc frecvenţa tusei, fără să modifice semnificativ volumul respirator pe minut.

Anumite forme de *dispnee* cedează numai la substanţele opiacee. În această categorie intră îndeosebi dispneea din *insuficienţa acută a ventriculului stîng şi din edemul pulmonar*. Majoritatea autorităţilor în materie sînt de acord că morfina este contraindicată la bolnavii cu edem pulmonar provocat de substanţele chimice, iritante pentru respiraţie. Dacă este necesară, în astfel de cazuri, pentru durerea violentă, întrebuinţarea sa trebuie asociată cu inhalarea de oxigen şi asociată cu presiune pozitivă. În *astmul bronşic*, morfina este de obicei contraindicată, deoarece există pericolul de obişnuinţă; substanţa tinde să inhibeze respiraţia şi să contracte bronhiolele, iar bolnavii cu astm pot prezenta o alergie faţă de ea. S-au produs cazuri mortale în urma utilizării morfinei în astm.

Scanned with OKEN Scanner

Nu există dovezi suficiente asupra faptului că utilizarea codeinei sau papaverinei scurtează durata „răcelii obișnuite". Opiaceele tind să usuce mucoasele, faringelui și nasului, însă și alte mijloace terapeutice, cum ar fi atropina, pot realiza acest obiectiv. Dacă cefaleea și durerile necesită o calmare trebuie utilizate mai întîi analgezice nenarcotice. Dacă ameliorarea simptomatică produsă de codeină încurajează pe bolnav să devină ambulatoriu, atunci cînd ar trebui să stea la pat, tratamentul acesta a făcut rău, prin mărirea posibilităților de complicații și de infectare a altor persoane.

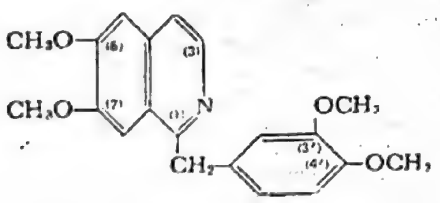
Acțiunea antiperistaltică. Acțiunea alcaloizilor din opiu de a opri peristaltismul și de a produce constipația este urmărită într-o serie de afecțiuni și sindroame. Acestea cuprind diareea și dizenteriile, cu stări de istovire, perforațiile sau ruptura viscerelor abdominale, peritonitele și tenesmele rectale. Atunci cînd diareea este provocată de o intoxicație acută alimentară sau medicamentoasă, substanțele opiacee nu se prescriu pînă cînd nu s-a evacuat agentul nociv cu ajutorul purgativelor saline. Clasic se prescriu mai curînd preparatele din opiu decît alcaloizii respectivi; se utilizează, fie tinctura (0,5—1,0 ml), fie pulberea (50—100 mg).

Acțiunea anticonvulsivantă. Utilizarea morfinei în afecțiunile convulsive, cum ar fi intoxicația cu stricnină, tetanosul, crizele epileptice subintrante etc. nu dă rezultate și trebuie preferate barbituricele solubile sau paraldehida. Motivul evitării morfinei în astfel de afecțiuni a mai fost arătat (cap. 13). Totuși, sulfatul de morfină se administrează în asociație cu cloralhidratul, ca o parte din tratamentul Stroganoff pentru convulsiile iminente de eclampsie, injectîndu-se 2 doze de morfină (15 mg) la intervale de 4 ore.

PAPAVERINA

Papaverina, membru principal al grupului benzilizochinolinic de alcaloizi care se găsesc în opiu, a fost izolată de Merck, în 1848. Ea se deosebește din punct de vedere chimic și farmacologic de morfină și congenerii săi.

Chimie, preparate, căi de administrare și posologie. Formula desfăcută a papaverinei este următoarea:



Papaverina

Papaverina clorhidrică, F.S.U., se poate obține fie din opiu, fie pe cale sintetică. Este o pulbere albă, cristalizată, fără miros, ușor amară, solubilă în apă, în proporție de 1:30. *Papaverina clorhidrică injectabilă*, F.S.U., există sub formă de soluție apoasă sterilă a substanței (cu 30 mg/ml). Din cauză că se găsește în opiu, papaverina intră în normele federale asupra narcoticelor, în ciuda faptului că este lipsită de acțiune narcotică. Doza medie pentru adult este de 100 mg; aceasta se poate administra pe cale bucală sau intramusculară, ori se injectează *lent*, intravenos. Toxicitatea papaverinei pe cale bucală este foarte mică, iar ingestia a mai mult de 10 ori doza terapeutică nu a provocat efecte nocive. Spre deosebire de aceasta, *injectarea intravenoasă* de papaverină trebuie păstrată pentru cazurile de urgență și trebuie atent aplicată, cu considerarea posibilității că pe această cale papaverina poate provoca aritmii cardiace. Într-adevăr, Sagall și Dorfman (1945) au comunicat 2 decese care au urmat imediat după injecția intravenoasă a acestui alcaloid; bolnavii erau în stare gravă și ritmul injecției a fost mai rapid decît se recomandă de obicei. Deși a fost imposibil să se stabilească în mod sigur dacă decesele se datorau papaverinei, această substanță trebuie suspectată. Alți autori au atras atenția asupra reacțiilor care urmează administrării intravenoase a papaverinei (Elek și Katz, 1942; Gray și alții, 1945). Disociația atrio-ventriculară completă pare să constituie o contraindicație pentru acest medicament. Atunci cînd se administrează pe cale intravenoasă, papaverina trebuie bine diluată cu soluție de glucoză izotonică sau clorură de sodiu izotonică și trebuie injectată pe o perioadă de 5—10 minute.

Acțiuni farmacologice. Acțiunile principale ale papaverinei se exercită asupra *miocardului și mușchilor netezi*. Ca și chinidina, papaverina acționează direct asupra miocardului, inhibînd conducerea și prelungind perioada refractară. În doze mari, pe cale intravenoasă, poate provoca aritmii grave. Papaverina relaxează diferiți mușchi netezi, în special pe cei ai arterelor mari; această relaxare poate fi pronunțată dacă există un spasm. La nivelul mușchilor netezi care manifestă o activitate fazică, tonusul scade, iar amplitudinea și frecvența contracțiilor sînt reduse. Celula musculară nu este paralizată sub acțiunea papaverinei și mai răspunde la substanțe sau la alți stimuli care produc contracția. Efectul antispastic este direct și fără legătură cu inervația mușchilor. Papaverina este practic lipsită de efecte asupra *sistemului nervos central*, deși dozele foarte mari tind să producă sedație și o stare de somnolență la unii bolnavi. În urma administrării papaverinei nu se produc analgezia, depresiunea respirației și euforia, atît de caracteristice morfinei. În anumite condiții se poate observa o ușoară *stimulare a respirației*; aceasta nu are consecință terapeutică, cu excepția faptului că opiul este întrucîtva mai puțin deprimant pentru respirație decît ar indica morfina conținută în el datorită fracțiunii de papaverină pe care o posedă. Papaverina stimulează respirația printr-o acțiune asupra chemoceptorilor corpusculului carotidian și zonei aortice (Nims și alții, 1953). Nu se știe decît puțin despre *metabolismul intermediar* și *excreția papaverinei*. Ea nu se poate obține ca atare din țesuturi, urină sau fecale și este probabil descompusă în organism; un derivat al său lipsit de acțiune se elimină prin urină, însă formula sa nu a fost identificată (Elek și Bergman, 1953).

Acțiunile cardio-vasculare ale papaverinei. Papaverina relaxează musculatura netedă a vaselor mari, în special a coronarelor, a celor din sistemul circulator periferic și din arterele pulmonare. Această acțiune este deosebit de evidentă cînd vasele respective sînt în stare de spasm provocat reflex sau prin substanțe și oferă baza utilizării clinice a papaverinei în emboliile periferice sau ale arterei pulmonare. S-a arătat pe cale experimentală la cîini că acest alcaloid provoacă o *vasodilatație coronară* destul de pronunțată și prelungită (Essex și alții, 1940; Lindner și Katz, 1941; Eckenhoff și alții, 1947); s-a constatat că reduce dimensiunile infarctelor miocardice la cîini cînd se administrează pe o perioadă de mai multe săptămîni, după obstruarea unei artere coronare principale (Mokotoff și Katz, 1945); de asemenea, că scade considerabil mortalitatea imediată (pînă la 24 de ore), rezultată din ligaturarea experimentală a arterei coronare (Mc Eachern și alții, 1941). Rămîne să se stabilească dacă mărirea fluxului de sînge coronar se datorește mai ales unui efect vascular direct al substanței sau se datorește într-o măsură considerabilă creșterii lucrului mecanic și metabolismului inimii. La bolnavii cu afecțiuni ale arterelor coronare, dozele mari de papaverină acționează în felul nitroglicerinei, îm-

Scanned with OKEN Scanner

piedicînd modificările electrocardiografice caracteristice provocate de exerciţiul fizic (Russek şi alţii, 1950).

Acţiunea papaverinei asupra circulaţiei coronare a constituit baza aplicării sale clinice în angina pectorală şi în tromboza coronariană. Probabil că prin acţiunea sa vasodilatatoare directă asupra *vaselor sanguine cerebrale*, papaverina (în doză de 0,2 g, administrată lent intravenos) măreşte fluxul de sînge cerebral şi scade rezistenţa vasculară cerebrală la indivizii normali; consumul de oxigen este nemodificat (Jayne şi alţii, 1952). S-au observat modificări asemănătoare la femeile cu toxemie gravidică (McCall şi alţii, 1951), cu caracterul suplimentar că utilizarea oxigenului la nivelul creierului este readusă la normal. Aceste efecte pot explica ameliorarea comunicată în urma administrării substanţei în encefalopatia vasculară. În prezenţa unei embolii pulmonare, papaverina *dilată vasele pulmonare* şi în acest mod exercită un efect salutar în această afecţiune. Substanţa mai dilată *musculatura arterială* şi are din această cauză o valoare în emboliile arterelor periferice, învingînd reflexul vasoconstrictor din vasele colaterale. Acţiunea asupra fluxului de sînge arterial este mai pronunţată atunci cînd există un spasm vascular. Substanţa nu este în mod obişnuit la fel de eficientă ca blocajul nervilor paravertebrali sau ca substanţele de blocaj ganglionar, ori de blocaj adrenergic, avînd o valoare redusă sau nulă în afecţiunile vasculare organice, însoţite de ocluzii.

Papaverina afectează direct *miocardul* şi îi modifică proprietăţile. Ea scade considerabil uşurinţa cu care se poate provoca fibrilaţia ventriculară la cîini, cu ajutorul stimulării faradice; chiar după ce s-a provocat aritmia şi a durat timp de mai multe minute, utilizarea asociată a papaverinei şi masajului cardiac, poate restabili bătăile regulate sinergice ale ventriculilor. Alcaloidul scade sensibilitatea atriului şi ventriculului la stimularea extrinsecă şi le prelungeşte perioadele refractare; el creşte pragul fibrilaţiei ventriculare produse electric, dar nu şi al celei produse prin adrenalină; papaverina inhibează conducerea atrio-ventriculară. Dozele toxice produc o serie de aritmii, cuprinzînd blocaj atrio-ventricular, blocul intraventricular şi ritmurile ectopice ventriculare, flutterul şi fibrilaţia; moartea poate fi provocată, fie de fibrilaţia ventriculară, fie de oprirea inimii. Fibrilaţia ventriculară provocată cu doze mari de papaverină sau cu doze administrate rapid intravenos prezintă un tip aparte, asemănător cu cea provocată de dozele toxice de glicozizi ai digitalei (Lindner şi Katz, 1941; Elek şi Katz, 1942; Wégria şi Nickerson, 1942). Acţiunile directe ale papaverinei asupra inimii în sensul inhibării conducerii şi scăderii excitabilităţii, cît şi în sensul prelungirii perioadei refractare a miocardului, oferă baza aplicării sale în clinică pentru înlăturarea sistolelor atriale şi ventriculare premature, cît şi a aritmiilor ventriculare iminente. Acţiunea vasodilatatoare asupra coronarelor ar putea fi un factor suplimentar al valorii sale terapeutice, atunci cînd aceste ritmuri sînt secundare insuficienţei sau obstruării arterelor coronare.

Alţi muşchi netezi. Papaverina tinde să relaxeze musculatura intestinală, însă această acţiune este relativ slabă. Spre exemplu, papaverina conţinută în opiu este insuficientă pentru a suprima efectul constipant al morfinei, iar dozele terapeutice complete de papaverină nu pot depăşi creşterea presiunii din căile biliare, provocată de morfină. Papaverina nu apără cîinii împotriva constricţiei bronşice produsă de embolia pulmonară şi nu împiedică spasmul bronşic provocat de metacolină la bolnavii astmatici. Astfel, efectele sale favorabile în emboliile pulmonare nu pot fi datorite relaxării musculaturii bronşice. Dozele complete administrate intravenos nu produc modificări ale contracţiilor ritmice şi ale tonicităţii ureterului intact, la om.

Întrebuinţările terapeutice ale papaverinei. Papaverina are întrebuinţări limitate, însă uneori valoroase în medicină şi chirurgie. Aceste utilizări sînt limitate în bună parte la afecţiunile sistemului cardio-vascular şi se bazează în mod direct pe acţiunile papaverinei, descrise mai sus. Deşi ea a fost întrebuinţată în tratamentul astmului bronşic, cît şi în colicele renale şi biliare, rezultatele obţinute nu sînt izbitoare şi există agenţi terapeutici superiori.

În cazurile de *embolii arteriale periferice*, pe lîngă diferite alte mijloace utilizate, administrarea intravenoasă imediată a papaverinei poate avea un efect favorabil pronunţat, putînd împiedica necesitatea extragerii embolului sau necesitatea amputării unui membru. Deşi vasul care conţine embolul nu este afectat direct de papaverină circulaţia colaterală care prezenta vasoconstricţie reflexă este intensificată. Astfel, simptomele, cum ar fi durerea, paresteziile paloarea şi parezele, pot fi suprimate parţial sau complet în interval de cîteva minute. În *embolia pulmonară*, o doză completă de papaverină injectată intravenos în asociaţie cu 1 mg atropină ajută la dilatarea arterelor pulmonare şi împiedică reflexele vagale nocive care iau naştere la nivelul emboliei; se consideră că aceste reflexe produc bronhoconstricţia şi probabil contracţia vaselor coronare. Papaverina ameliorează, nu numai circulaţia pulmonară, dar are efect salutar asupra respiraţiei, cît şi asupra circulaţiei miocardului, care poate suferi în urma emboliei pulmonare (Takats şi Jesser, 1940; Megibow şi alţii, 1942, 1943). Această substanţă a mai fost utilizată la bolnavii cu *tromboză a arterelor mezenterice* şi a *vaselor cerebrale*. Deşi se poate arăta că papaverina produce o oarecare creştere a circulaţiei în vasele periferice mici ale indivizilor normali, întrebuinţarea sa clinică a fost relativ sub aşteptări în *afecţiunile vasculare periferice*, cuprinzînd boala Raynaud, boala Buerger şi arterioscleroza obliterantă. Papaverina a fost propusă ca mijloc de diagnostic pentru *măsurarea timpului de circulaţie*, pe baza faptului că injectarea intravenoasă rapidă a 40 mg provoacă o respiraţie profundă bruscă, datorită, probabil, stimulării chemoreceptorilor carotidieni şi ai zonei aortice. Se afirmă că reacţia este netă şi reproductibilă şi că papaverina ar poseda caractere de valoare ca substanţă pentru determinarea timpului de circulaţie (Elek şi Solarz, 1942). Totuşi, anumiţi cercetători sînt mai puţin entuziaşti în privinţa acestei aplicări a papaverinei şi trebuie aşteptate studii suplimentare pentru a lua o decizie în această problemă. Mai mult, injectarea rapidă intravenoasă a papaverinei nu este lipsită de pericole (vezi mai sus).

În tratamentul *extrasistolelor*, de origine atrială, nodală sau ventriculară, în *ritmurile ectopice ventriculare* şi *tahicardia ventriculară*, papaverina poate fi uneori de folos. La bolnavii cu tromboză coronariană acută, apariţia unor ritmuri ventriculare este gravă şi impune măsuri menite să reducă iritabilitatea miocardului. Papaverina poate prezenta avantaje asupra chinidinei folosite pentru un scop asemănător, prin aceea că poate fi administrată pe cale intravenoasă în caz de urgenţă, nu inhibează contracţiile miocardului şi nu produce cinconism, provocînd, în schimb, o vasodilataţie coronară (Elek şi Katz, 1942). Doza pe cale bucală este de 0,1—0,2 g, administrată de 3—5 ori pe zi.

Papaverina a fost întrebuinţată în *dureri violente datorite obstrucţiei coronarelor*, suprimarea acestora realizîndu-se pe baza unei creşteri a debitului de sînge coronar prin vasele colaterale; s-a mai propus de asemenea, ca papaverina să fie folosită în tratamentul profilactic al *anginei pectorale* în acelaşi mod cu nitriţii şi xantinele (Elek şi Katz, 1942). Doza propusă este de 0,1 g, pe cale bucală, de 3—4 ori pe zi. După cîte se pare nu există vreo contraindicaţie farmacologică la întrebuinţarea papaverinei în asociaţie cu digitala sau

Scanned with OKEN Scanner

cu chinidina. Rezultatele bune obținute cu papaverina în angina pectorală au fost susținute de unii și negate de alții. Se pot produce efecte secundare, cuprinzînd grețuri, dureri abdominale, anorexie, constipație, stare generală proastă, somnolență, amețeli, transpirație și cefalee. Unii bolnavi pot deveni incapabili să continue papaverina din cauza acestor reacții nocive. Problema de a stabili dacă această substanță dă într-adevăr o ameliorare în sindromul anginos, întîlnește aceleași dificultăți de măsurare cantitativă și de interpretare ca acelea prezentate amănunțit în legătură cu xantinele și cu nitriții. La serii limitate de bolnavi, administrarea papaverinei pe cale bucală nu a produs nici o ameliorare perceptibilă, nici prin probele de toleranță la exercițiu fizic standard, nici prin scăderea frecvenței crizelor sau prin capacitatea de a executa o activitate obișnuită (Gray și alții, 1945; Simon și alții, 1949). Devine limpede faptul că papaverina nu are o utilizare atît de sigură ca nitroglicerina în angina pectorală. S-a comunicat că papaverina administrată pe cale bucală realizează ameliorări la bolnavii cu *encefalopatie vasculară*, asociată cu boala hipertensivă și spasm vascular cerebral (Russek și Zohman, 1948). S-a mai arătat mai sus baza posibilă a acestei utilizări a medicamentului. Papaverina injectată intravenos poate suprima pruritul la bolnavii cu *icter* sau cu erupții pruriginoase ale pielii.

Este evident că stabilirea mai exactă a utilității și limitelor papaverinei necesită o cercetare suplimentară; prezintă interes însă faptul că un alcaloid cunoscut de peste 100 de ani a ieșit în cele din urmă din uitarea relativă în care se găsea, pe baza unor experiențe de laborator făcute de mult și neluate în seamă.

CONGENERII PAPAVERINEI

Valoarea clinică limitată a papaverinei a stimulat căutarea unor congeneri mai utili, în ciuda proprietăților sale farmacologice interesante la animale. *Narcotina*, un alt alcaloid din clasa benzilizochinolinei, se găsește în proporție de 6% în opiu. În ciuda numelui său, narcotina nu este un narcotic. Proprietățile sale farmacologice sînt asemănătoare cu acelea ale papaverinei, însă substanța nu se utilizează în terapeutică. *Narceina*, un alt derivat al benzilizochinolinei, apare de asemenea în opiu (0,3%). Ea este foarte insolubilă și are foarte puține acțiuni farmacologice perceptibile, și nici o utilizare clinică. S-au sintetizat și studiat în laborator o serie de benzilizochinoline înrudite cu papaverina, stabilindu-se necesitățile de formulă pentru acțiunea de vasodilatație asupra coronarelor (Hanna și Shutt, 1953); numai cîteva din substanțe au suferit o verificare terapeutică. O substanță analogă cu papaverina, care a fost cercetată din punct de vedere clinic și se găsește disponibilă în prezent, este *paverilul*.

Fosfatul de paveril. Această substanță, cunoscută și sub denumirea de *fosfat de dioxilină*, este un fosfat de 6,7-dimetoxi-l-(4′-etoxi-3′-metoxibenzil)-3-metilizochinolină. El se deosebește de papaverină prin aceea că are o grupare de metil în poziția 3 a inelului izochinolinic și are o grupare etoxi în loc de metoxi în poziția 4 a inelului benzilic. Substanța este o sare hidrosolubilă cristalizată și se difuzează sub formă de tablete de 0,1 și de 0,2 g administrabile pe cale bucală. Paverilul nu este o substanță oficială și nu este cuprinsă nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Întrebuințarea sa nu intră în normele federale pentru narcotice. Proprietățile farmacologice ale paverilului au fost clarificate de Henderson și colaboratorii săi (1951), care au constatat că este la fel de puternic ca și papaverina în ceea ce privește dilatația coronară și a arterelor femorale la cîini și este mai puțin toxic decît papaverina la șoareci și șobolani. În alte privințe, el se aseamănă cu papaverina. Paverilul nu se elimină prin urină și se descompune în organism mai ales la nivelul ficatului. Substanța a fost recomandată pentru tratamentul anginei pectorale și ischemiei miocardice secundare unei tromboze coronare acute; ea a fost recomandată și în emboliile pulmonare și cele periferice, precum și în afecțiunile periferice vasculare spastice. Doza pe cale bucală este de 200—300 mg, dată de 3—4 ori pe zi înaintea meselor și la culcare. Efectele nocive datorite administrării paverilului pe cale bucală par să fie minime; ele sînt asemănătoare cu cele observate după papaverină, însă sînt mai slabe. Comunicările clinice sînt încă limitate și diferă în ceea ce privește importanța actuală exactă a medicamentului în angina pectorală. Sînt încă necesare cercetări și verificări de lungă durată asupra pacienților, pe un număr mare de bolnavi, înainte ca să se poată stabili valoarea sa definitivă în comparație cu papaverina și cu celelalte vasodilatatoare (Meyer și alții, 1952; Scott și alții, 1952; Frisch și alții, 1952; Deterling, 1953 și alții).

NALORFINA (N-ALILNORMORFINA)

În 1915, Pohl a observat că N-alilnorcodeina împiedica sau suprima inhibiția respiratorie provocată de morfină sau de heroină. Totuși au trecut peste 25 de ani înainte de a se fi descris proprietățile mai pronunțate ale nalorfinei, de a neutraliza morfina (Unna, 1943; Hart și McCawley, 1944), iar proprietățile unice ale nalorfinei au fost cercetate clinic numai în 1950. Nalorfina este un congener semisintetic al morfinei, de care se deosebește numai prin înlocuirea radicalului metil legat de azotul lanțului etanamină printr-o grupare alil (CH_2=$CHCH_2$—).

Acțiuni farmacologice. Atît la animale, cît și la om, efectele farmacologice ale nalorfinei depind de faptul administrării prealabile a morfinei sau altor narcotice.

La *animalele netratate* în prealabil, acțiunile nalorfinei nu sînt pronunțate. Dozele mici pot provoca o intensificare trecătoare a ritmului și volumului respirator pe minut. Sînt necesare doze mari pentru a inhiba sistemul nervos central, iar moartea se produce prin insuficiență respiratorie. Activitatea analgezică este ușoară sau absentă. Ca și morfina, nalorfina inhibează reflexele polisinaptice de flexie homolaterală și de extensie contralaterală la cîinii spinali cronici. Aceste acțiuni ale substanței sînt mai puțin intense decît în cazul morfinei. Reflexele tendinoase monosinaptice ale genunchiului și cele de extensie la lovire sînt modificate variabil sau foarte puțin. Nalorfina produce tablouri encefalografice cu unde lente similare acelora observate în somnul normal sau în timpul anesteziei cu substanțe barbiturice; totuși, animalul nu este adormit. Această observație aduce o dovadă în plus că rețeaua neuronală care deservește sincronizarea activității corticale spontane este independentă de aceea care deservește comportamentul (Wikler, 1952). Spre deosebire de morfină, nalorfina reduce tonicitatea anselor intestinale de tip Thiry-Vella la cîini, crescîndu-le ușor activitatea ritmică. Sistemul cardio-vascular nu este afectat semnificativ de această substanță.

În anumite privințe, efectele nalorfinei la *om* sînt asemănătoare cu ale morfinei, însă sînt mai puțin intense. Congenerul alilic tinde să reducă frecvența car-

Scanned with OKEN Scanner

diacă, să scadă temperatura corpului, să producă mioză şi pseudoptoză, să determine transpiraţie şi paloare. Uneori apar greţuri, însă vărsăturile sînt rare. Nu s-a observat pruritul. Uneori există o diureză abundentă. Presiunea arterială nu este modificată în mod semnificativ; totuşi este frecventă hipotensiunea ortostatică. Ritmul respirator rămîne de obicei nemodificat. Volumul respirator pe minut este moderat redus şi sensibilitatea la bioxidul de carbon inhalat este scăzută. Spre deosebire de morfină, această substanţă nu este constipantă. Efectele nalorfinei asupra comportării omului seamănă numai în parte cu ale morfinei (Wikler şi alţii, 1953). Dozele mici parenterale (5—15 mg) produc o relaxare şi o somnolenţă asemănătoare cu efectele produse de marihuana, whisky, barbiturice sau dozele mici de morfină. Se pot observa ameţeli, dificultăţi subiective în mers şi o uşoară dizartrie. În ciuda letargiei, majoritatea persoanelor sînt incapabile să doarmă din cauza reveriilor intense sau a halucinaţiilor vizuale care le tulbură somnul. Perturbarea stării generale de bine este mai pronunţată, pe măsură ce creşte doza de nalorfină, iar subiectul devine anxios şi se plînge de existenţa unei fugi de idei, care scapă controlului. Administrarea intravenoasă a pentobarbitalului suprimă alterarea stării generale de bine, însă intensifică somnolenţa. Morfina este ineficientă. Eficacitatea analgezică a nalorfinei este foarte slabă. Întreruperea nalorfinei după o administrare cronică nu provoacă tulburări de abstinenţă.

Proprietăţile cele mai izbitoare ale nalorfinei constau în capacitatea sa pronunţată de a *împiedica* sau de a *jugula* prompt multe din *acţiunile morfinei* la animalele sau la omul fără morfinism. Euforia, analgezia, somnolenţa, depresiunea respiratorie, lipsa de coordonare musculară, vărsăturile, defecaţia, bradicardia, hipotermia, reducerea diurezei, mioza şi hiperglicemia, provocate de morfină, sînt neutralizate uşor la diferite specii. La pisicile tratate în prealabil cu nalorfină, morfina nu mai provoacă midriaza caracteristică, starea de agitaţie, de nelinişte, lipsa coordonării şi convulsiile. Este neutralizată de asemenea inhibarea reflexelor medulare polisinaptice la cîinii spinali cronici. Sînt împiedicate sau neutralizate efectele spasmogene ale morfinei la nivelul tractului gastrointestinal. Inhibarea respiraţiei fetale provocată de morfină la iepuroaicele gravide este neutralizată de o doză de nalorfină, care nu împiedică motilitatea uterină, nu prelungeşte naşterea şi nu creşte frecvenţa cazurilor de feţi născuţi morţi. Se pare că nalorfina neutralizează de asemenea efectele inhibitoare ale codeinei, dihidromorfinonei, metildihidromorfinonei, meperidinei şi metadonei ca şi ale congenerilor acesteia din urmă. Acţiunile emetizante şi celelalte efecte ale apomorfinei nu sînt modificate. Nalorfina nu neutralizează depresiunea respiratorie provocată de substanţele barbiturice şi de celelalte inhibitoare ale sistemului nervos central.

La *om*, administrarea pe cale intravenoasă a 5—10 mg de nalorfină suprimă prompt inhibiţia respiratorie şi circulatorie, provocată de morfină şi de narcoticele înrudite. Ritmul respirator şi volumul respirator pe minut sînt readuse în limitele normalului. Dacă presiunea arterială este mică, ea revine la normal, probabil ca rezultat al ameliorării respiraţiei. Totuşi, reducerea narcozei nu este pronunţată. Dozele mai mari (30—40 mg) neutralizează cu mai multă eficienţă depresiunea respiratorie şi pot ridica presiunea arterială (cu 30 pînă la 40 mm Hg), chiar atunci cînd nu era redusă iniţial. De obicei se observă de asemenea o oarecare trezire generală, însă aceasta nu este susţinută. Antagonismul dintre nalorfină şi inhibiţia respiratorie provocată de morfină persistă timp de 2—3 ore (Fraser şi alţii, 1952; Eckenhoff şi alţii, 1952). Nalorfina neutralizează în mod asemănător inhibiţia respiratorie provocată la om de congenerii morfinei şi de narcoticele sintetice, însă nu are eficacitate împotriva aceleia provocate de eter, ciclopropan sau substanţele barbiturice. Atunci cînd nalorfina (10 mg) se administrează intravenos unor parturiente tratate cu morfină la cîteva minute înainte de naştere, inhibarea respiraţiei nounăscutului scade vizibil (Eckenhoff şi alţii, 1953). Efectul salutar al nalorfinei este mai puţin pronunţat sau este chiar suprimat, dacă mama respectivă a mai primit protoxid de azot sau eter. Nu s-a observat nici un efect nociv asupra tonicităţii uterine, asupra înaintării naşterii sau fenomenelor din *post partum*. Apneea prelungită a nou-născuţilor în urma sedării mamei cu opiacee este învinsă în mod eficient printr-o injecţie de 0,2 mg de nalorfină în vena ombilicală. Spasmul căilor biliare, provocat de morfină, poate fi împiedicat sau suprimat cu ajutorul nalorfinei (Schapiro şi Beal, 1953).

Un alt tip de răspuns se observă atunci cînd nalorfina se administrează unor animale sau omului *în timpul obişnuinţei active* pentru morfină şi derivaţii săi, sau pentru narcoticele sintetice. La *maimuţe* cu obişnuinţă pentru morfină, metildihidromorfinonă, racemorfan, metadonă sau ketobemidonă, dozele mici parenterale de nalorfină provoacă rapid sindromul de abstinenţă caracteristic pentru fiecare din substanţele faţă de care s-a provocat obişnuinţa (Irwin şi Seevers, 1952). Aceeaşi precipitare a sindromului de abstinenţă se observă la *cîinii spinali cronici* şi la *omul spinal* cu morfinism, în aceste cazuri sindromul observîndu-se nu numai în segmentele craniale faţă de nivelul secţiunii, dar şi la nivelul membrelor posterioare (inferioare) paralizate (Wikler şi Carter, 1953). Un sindrom tipic de abstinenţă la cîinele spinal cronic poate fi

Scanned with OKEN Scanner

precipitat cu o singură doză mare de morfină, urmată de o singură doză mare de nalorfină.

Efectele nalorfinei la *omul* cu narcomanie activă pentru morfină sau pentru un narcotic sintetic se deosebesc în mod izbitor de efectele produse la un martor normal. În interval de 30 de minute după administrarea subcutanată a 15 mg nalorfină, narcomanul manifestă transpirație, midriază, tahipnee și neliniște. Ulterior apar: oftatul, lacrimația, rinoreea și uneori „pielea de gîscă". Complexul simptomatic nu se poate deosebi de acela din sindromul acut al abstinenței de morfină, între cele 2 situații existînd numai o deosebire de evoluție în timp. Sindromul de abstinență provocat prin nalorfină ajunge la maximum de intensitate în 30—45 de minute după administrarea subcutanată a substanței și nu mai este perceptibil după 2—3 ore; intensitatea sa este în legătură direct proporțională, atît cu doza de nalorfină, cît și cu gradul și cu durata narcomaniei anterioare. Nalorfina poate provoca un sindrom de abstinență la persoanele care au primit numai 15 mg morfină, de 4 ori pe zi timp de numai 2—3 zile, deci chiar înainte să poată fi pusă în evidență o creștere netă a toleranței la morfină. Acest fapt subliniază instalarea rapidă a dependenței fizice de morfină la om și independența probabilă a acestui fenomen de fenomenul creșterii toleranței. Nalorfina produce de asemenea sindroame tipice de abstinență la narcomanii pentru metadonă, meperidină și heroină. La narcomanii pentru metadonă, nalorfina provoacă simptome la fel de acute și intense cu acelea observate în timpul suprimării morfinei și heroinei; ele sînt mai grave decît acelea care urmează întreruperii metadonei însăși. Nalorfina provoacă sindromul de abstinență numai la narcomanii pentru meperidină, care iau doze foarte mari (mai mult decît 2 g/zi). Wikler și coautorii (1953) conchid că dependența fizică se instalează foarte precoce în timpul narcomaniei și că prezența sa este mascată de efectele inhibitoare ale substanței pentru care se produce eufomania. Nalorfina, neutralizînd efectele inhibitoare ale narcoticului, scoate la iveală fenomenul de dependență fizică, adică precipită sindromul de abstinență.

Mecanismul de acțiune al nalorfinei este necunoscut. Asemănarea chimică dintre morfină și nalorfină duce la ipoteza că antagonismul se bazează pe un blocaj în cuprinsul formulei chimice. Totuși, nalorfina neutralizează și meperidina și metadona sau alte narcotice sintetice, ale căror formule chimice se aseamănă doar pe departe cu formula morfinei. Este posibil ca antagonismul dintre diferite narcotice active și nalorfină să arate că mecanismul acțiunii lor inhibitoare este în esență asemănător.

Absorbție și metabolism intermediar. Nalorfina este relativ fără acțiune după administrarea pe cale bucală, însă se absoarbe repede după injectarea subcutanată sau intramusculară. Este necunoscut metabolismul său intermediar în organism. Ea este conjugată de celulele de ficat menținute în viață, cu aproximativ aceeași viteză ca morfina. Totuși, durata de acțiune a nalorfinei este de obicei mai scurtă decît a morfinei, atît la animale, cît și la om.

Preparatele. *Clorhidratul de nalorfină*, M.N.N., se găsește sub formă de soluție, în fiole de 2 ml, conținînd 5 mg de substanță/ml. Utilizarea sa este supusă normelor federale pentru narcotice.

Întrebuințări terapeutice. Nalorfina s-a dovedit eficientă în tratamentul *intoxicației acute* cu morfină și cu derivații săi, precum și cu narcotice sintetice (fig.10). Efectele salutare asupra respirației și circulației sînt dramatice și pot salva viața. Respirația este readusă la normal în 3—4 minute, iar cianoza dispare repede. Reflexele superficiale și cele profunde sînt ameliorate și poate reveni cunoștința. În cazurile de intoxicație cu narcotice, doza de nalorfină obișnuită pentru adult, este de 5—10 mg, intravenos. Dacă mărirea ventilației pulmonare nu este suficientă, în 10—15 minute doza se poate repeta. Doza totală nu trebuie să depășească 40 mg. Nu trebuie făcute alte încercări de a se readuce starea de cunoștință la normal. Poate fi necesară o doză suplimentară de nalorfină la intervaluri de 3—4 ore, în raport cu gravitatea intoxicației. Utilizarea nalorfinei nu minimalizează necesitatea tratamentului de susținere.

Această substanță *nu este eficientă* împotriva depresiunii respiratorii provocată de barbiturice, eter sau ciclopropan. Efectul de antidot al nalorfinei este atît de specific, încît trebuie pusă în discuție exactitatea diagnosticului în ceea ce privește narcoticul care a produs intoxicația, dacă nu se observă o ameliorare după administrarea ei.

Nalorfina a fost utilizată cu efect la nou-născuți pentru scăderea *inhibării respirației*, provocată de sedarea mamei cu meperidină sau narcotice obișnuite (vezi mai sus). Doza optimă nu a fost stabilită. Nu se poate aștepta ca nalorfina să reducă apneea nou-născutului atunci cînd a fost provocată de traumatismele nașterii sau de alți factori fizici. Ea nu reprezintă un antagonist eficient al altor substanțe decît narcoticele. Reanimarea prin injectare de nalorfină direct la nounăscut constituie în prezent un procedeu de elecție pentru experții în materie.

Nalorfina pare să fie o substanță sigură în *diagnosticul rapid al eufomaniei* pentru narcotice. Injectarea subcutanată a 3 mg nalorfină este de obicei suficientă pentru a produce dovada indiscutabilă a dependenței fizice a bolnavului cu o anamneză de eufomanie medicamentoasă, dar care nu prezintă tulburări de abstinență în momentul examinării. Dacă semnele de abs-

Scanned with OKEN Scanner

tinență nu apar în interval de 20 de minute, se administrează încă o doză de 5 mg. Dacă totuși nu se instalează un sindrom net de întrerupere după încă 20 de minute, se mai poate aplica o ultimă injecție de 8 mg. Întrebuințarea nalorfinei pentru punerea în evidență a narcomaniei nu este lipsită de pericol și are implicații medico-judiciare serioase. Trebuie să se ia o anamneză amănunțită și să se facă o examinare completă clinică înainte de utilizarea nalorfinei. Bolnavul trebuie prevenit de faptul că se va simți foarte prost dacă mai utilizează narcotice. Trebuie luată o aprobare în scris în sensul efectuării testului. Proba trebuie executată în prezența unor martori, de preferință medici sau surori. Ea este contraindicată la persoanele cu afecțiuni organice înaintate. Dacă simptomele de întrerupere sînt grave, ele se pot suprima prin administrarea intravenoasă a unei substanțe barbiturice cu acțiune de durată scurtă. De obicei, chiar dozele mari de morfină nu reușesc să suprime simptomele. Imposibilitatea provocării simptomelor de abstinență cu nalorfină nu exclude posibilitatea ca persoana respectivă să fi luat doze sporadice de narcotice sau posibilitatea unei narcomanii active pentru meperidină în doze mai mici de 2 g/zi. Pe

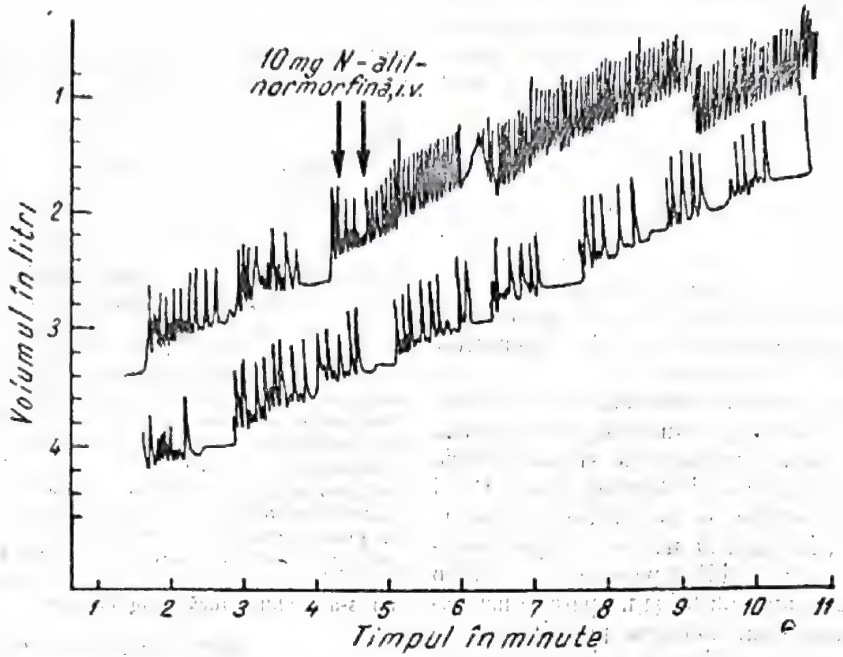


Fig. 10 — Efectele nalorfinei (N-alilnormorfinei) asupra depresiunii respiratorii provocată de intoxicația cu metadonă.

În cursul unei cercetări psihologice s-au administrat intravenos 20 mg metadonă clorhidrică la ora 8,30 unui bărbat de 26 de ani cu narcomanie pentru heroină și cocaină, realizată cu doze foarte mari, timp de 10 ani, însă care fusese abstinent forțat pe o perioadă de 1 an înaintea experienței de față. (Obișnuit aceasta nu reprezintă o doză mare de metadonă pentru cineva cu narcomanie anterioară.) La ora 9, bolnavul a transpirat abundent, însă a putut fi trezit ușor. La ora 10,30 el era în stare de semicomă, transpira abundent și avea sialoree; ritmul respirator oscila între 6 și 10/min., cu perioade de apnee, care durau pînă la 30 de secunde. Pupilele aveau un diametru mai mic de 1 mm. Toate reflexele erau intacte, cu excepția celor cutanate superficiale. Bolnavul putea fi trezit ușor și simțurile erau clare. Presiunea arterială era de 152/84 mm Hg; pulsul era de 71 bătăi/min., iar aritmia sinuzală era pronunțată; temperatura rectală era de 36,7°. Starea bolnavului a rămas în esență nemodificată în următoarele 90 de minute, în care timp (la ora 12,15) s-au injectat intravenos 10 mg nalorfină clorhidrică. În interval de 1 minut, ritmul respirator a crescut pînă la 24/min., diametrul pupilar s-a mărit pînă la 3 mm, iar presiunea arterială s-a ridicat pînă la 175/95 mm Hg. La ora 12,20, bolnavul ședea în pat și cerea insistent să fie lăsat să meargă la baie, lucru pe care l-a făcut fără ajutor. La ora 12,45, bolnavul era din nou în semicomă însă ritmul respirației nu a scăzut sub 13/min. La ora 13,15 s-a injectat subcutanat încă o doză de 5 mg nalorfină clorhidrică. După aceea, restabilirea a fost progresivă și rapidă. La ora 16,15, bolnavul era vioi, iar în ziua următoare se prezenta bine în toate privințele.

Deși intensitatea intoxicației cu metadonă din acest caz nu era periculoasă pentru viața bolnavului și restabilirea s-ar fi putut produce poate numai cu un tratament simptomatic, nu există nici o îndoială că nalorfina a produs o inversare spectaculoasă și specifică a efectelor inhibitoare ale metadonei și că a scurtat mult perioada de restabilire.

Înregistrarea spirografică arată limpede inhibiția pronunțată provocată de metadonă, în ceea ce privește ritmul și amplitudinea respirației, cît și perioadele lungi de apnee. De observat ameliorarea bruscă a respirației după injecția intravenoasă cu nalorfină. Graficul inferior a fost început la ora 11,10, la 160 de minute după administrarea metadonei. Graficul superior a fost început la ora 12,11, la 4 minute înainte de injectarea nalorfinei (prin amabilitatea dr. Harris Isbell, director științific la Institutul Național de Igienă Mintală, Centrul de cercetări asupra eufomaniei, Spitalul din Lexington, Ky., al Serviciului de Sănătate Publică din Statele Unite, cît și prin amabilitatea redacției publicației *The Merck Report*, aprilie 1953).

lingă posibilitatea unui diagnostic rapid al eufomaniei medicamentoase, nalorfina se dovedește indiscutabil utilă în precizarea tendințelor spre eufomanie pentru noile narcotice.

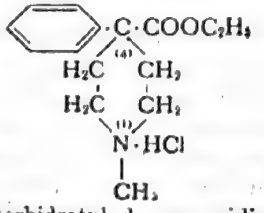
Nalorfina reprezintă un medicament relativ nou. Aprecierea finală a valorii sale în terapeutică trebuie să mai aștepte verificări clinice. Rămîne de cercetat posibilitatea ca această substanță să poată fi încorporată în toate preparatele de narcotice, într-o doză insuficientă pentru a neutraliza proprietățile analgezice, dar suficientă pentru a împiedica eufomania medicamentoasă. Pînă cînd se va dovedi că efectele unui astfel de tratament cronic sînt lipsite de nocivitate, nalorfina trebuie utilizată numai în stările acute. Dozele izolate nu trebuie să depășească 40 mg. Substanța reprezintă o unealtă experimentală de valoare pentru analiza mecanismului de acțiune al narcoticelor și pentru analiza fenomenelor de dependență fizică sau de creștere a toleranței.

Alte substanțe antagoniste morfinei. S-a constatat că aminoacridina și substanțele înrudite neutralizează de asemenea depresiunea respiratorie și circulatorie provocată de morfină (Shaw și Bentley, 1949). Ca și nalorfina, aceste substanțe nu neutralizează efectele altor medicamente, în afară de narcotice. Spre deosebire de nalorfină, aminoacridina pare să determine o trezire mai generală a animalului și nu pare să neutralizeze acțiunea analgezică. Valoarea posibilă experimentală și clinică a acestei clase de substanțe rămîne să fie determinată.

MEPERIDINA

Istoric. Meperidina este o substanță analgezică sintetică, introdusă de Eisleb și Schaumann, în 1939. Ea a fost cercetată inițial ca un înlocuitor spasmolitic al atropinei, constatîndu-se în curînd că are o considerabilă putere analgezică. Meperidina a fost difuzată în diferite țări sub o serie de sinonime, ca: *dolantinul, dolantolul, pelidina, izonipecaina și eudolatul.* Ea se utilizează pe scară largă în medicină și chirurgie, ocupînd un loc important în terapeutică. Farmacologia meperidinei a fost pe larg trecută în revistă, în comparație cu farmacologia altor analgezice sintetice (vezi Simpozion, 1948).

Chimie. Meperidina este etil-1-metil-4-fenilpiperidină-4-carboxilată. Formula sa chimică este următoarea:



Clorhidratul de meperidină

Substanța este o pulbere albă, cristalizată și ușor amară, neiritantă pentru tractul gastro-intestinal. Forma sa clorhidrică este ușor solubilă în apă, dînd o soluție acidă pentru hîrtia de turnesol și care nu se descompune după o fierbere de scurtă durată.

Din cauză că meperidina are proprietăți farmacologice comune atît cu morfina, cît și cu atropina, s-au făcut încercări de a se defini baza acțiunii sale în termenii unei asemănări chimice ipotetice cu acești 2 alcaloizi naturali. În timp ce există unele asemănări de formulă chimică între meperidină și atropină, înrudirea cu morfina este mai puțin aparentă. În încercarea de a se obține derivați cu utilitate terapeutică s-au sintetizat și s-au studiat un mare număr de congeneri (Schaumann, 1940; Lee și alții, 1946; Macdonald și alții, 1946; Randall și Lehmann, 1948; Eddy, 1950 și alții); nici unul dintre ei nu a intrat însă în uzul general. Atît radicalii 4-fenil cît și 4-aciloxi, sînt de importanță esențială pentru analgezie, iar legătura carbon-carbon în poziția 4 este mai puțin eficientă pentru analgezie decît legătura carbon-oxigen. Derivatul cetonic este de asemenea mai puternic decît esterul; spre exemplu, înlocuirea: $—CO·O·C_2H_5$ prin $—CO.C_2H_5$ (cu adăugarea unui oxidril în poziția meta a inelului fenil), dă naștere *ketobemidonei*, care este de 30 de ori mai analgezică decît meperidina, la aceeași greutate. Din nefericire, administrarea acestei substanțe provoacă rapid instalarea unei dependențe fizice grave și de aceea nu poate fi acceptată ca agent terapeutic. *Alfaprodina (nisentilul*; dl-α-1,3-dimetil-4-fenil-4-propionoxipiperidina clorhidrică), obținută prin înlocuirea: $—CO·O·C_2H_5$ prin $—O·CO·C_2H_5$ (și prin adăugarea unei grupări CH_3 în poziția 3 a inelului piperidinei), a suferit o verificare clinică, mai ales în obstetrică, însă nu s-a stabilit încă superioritatea sa asupra meperidinei.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Acțiunile farmacologice principale ale meperidinei se exercită asupra sistemului nervos central. Substanța acționează la nivelul creierului, producînd *analgezie* și *sedație*. Efectele mai puțin importante se exercită la nivelul mușchilor striați, provocînd la nivelul unora *spasme*, iar la nivelul altora *relaxare*. O comparație a proprietăților farmacologice importante ale meperidinei cu proprietățile morfinei și metadonei este prezentată în tabelul 12.

Sistemul nervos central. Atunci cînd se administrează o doză terapeutică completă de meperidină la un bolnav cu dureri sau stare de anxietate, *analgezia* consecutivă poate duce la *euforie*. La bolnavii care nu simt dureri sau teamă, euforia se produce numai uneori; într-adevăr, la acești bolnavi se poate produce o *disforie* prin perturbarea stării normale de bine (vezi mai jos). *Sedația* se produce după doze mari, însă raportul dintre puterea analgezică și cea hipnotică a meperidinei este mai mare decît în cazul morfinei. Aceasta reprezintă un avantaj mai ales la bolnavii ambulatori și la cei cu afecțiuni dureroase cronice, prin aceea că se poate obține analgezia fără stări de stupoare. Dozele peste limita superioară a dozelor terapeutice nu produc o inhibiție nervoasă centrală suplimentară, așa cum se întîmplă în cazul morfinei,

Scanned with OKEN Scanner

ci mai curînd o iritabilitate centrală cu fenomene de excitaţie. La animalele de experienţă, dozele toxice pot provoca convulsii mortale, care se pot suprima sau împiedica prin barbiturice. Totuşi, meperidina nu neutralizează efectele inhibitoare centrale ale substanţelor barbiturice; ea stimulează mai curînd inhibiţia respiratorie datorită acestora din urmă (Way, 1946). S-a mai arătat că această substanţă manifestă efecte de însumare cu ale barbituricelor de durată foarte scurtă, utilizate pentru anestezie, şi de asemenea că reduce cantitatea de anestezic prin inhalaţie, necesară pentru obţinerea unui plan dat de anestezie chirurgicală (Rovenstine şi Batterman, 1943; Robbins, 1945 şi alţii). În 1950, Wikler a trecut în revistă pe larg numeroasele acţiuni neurofarmacologice ale meperidinei în comparaţie cu ale morfinei, metadonei şi celorlalte substanţe cu acţiune centrală.

Analgezia. Proprietatea farmacologică de prim plan a meperidinei este aceea de a produce analgezia, astfel că substanţa se întrebuinţează mai ales pentru înlăturarea durerii. Nu se cunoaşte mecanismul exact al acţiunii analgezice, dar se consideră că se exercită la nivel cortical sau subcortical. La animale cu extirpări acute, efectuate la diferite niveluri ale axului cerebro-spinal, meperidina nu provoacă nici un efect perceptibil (asupra comportării, tonicităţii musculare sau reflexelor realizabile prin metode normale), atunci cînd se exclud talamusul şi porţiunile anterioare ale creierului; din această cauză se consideră că substanţa are un loc mai limitat de acţiune decît morfina, la nivelul axului cerebro-spinal. Rămîne încă mult de clarificat în legătură cu mecanismul mai fin al acţiunilor nervoase centrale ale meperidinei.

Tabelul 12

Situaţia comparativă a meperidinei, morfinei şi metadonei

	Meperidina	Morfina	Metadona
Originea	Derivat sintetic al piperidinei	Alcaloid natural din opiu	Heptanonă sintetică
Data descoperirii	1939 Eisleb şi Schaumann	1803 Sertürner	La începutul anului 1940 (I. G. F.)
Sediul acţiunii în S.N.C.	Scoarţa cerebrală, diencefalul	Toate segmentele axului cerebro-spinal	Acelaşi ca pentru morfină
Tipul acţiunii asupra S.N.C.	Inhibiţie, excitaţie	Inhibiţie şi excitaţie	Acelaşi ca pentru morfină
Raportul dintre sedaţie şi analgezie	Raport mic	Raport mare	Raport mic
Analgezia (la aceeaşi greutate)	1	10	10*
Respiraţia	Rareori inhibată	Uniform inhibată	Uşor inhibată
Reflexul de tuse	Nu este inhibat	Inhibiţie	Inhibiţie
Pupilele	De obicei nemodificate	Mioză caracteristică	Mioză moderată
Reflexul corneean	Mult mai redus	Rareori afectat	La fel ca în cazul morfinei
Musculatura netedă	Uşor spasmogenă nu însă pentru bronhii	Spasmogenă	Uşor spasmogenă
Secreţiile	Moderat inhibate	Uşor inhibate	La fel ca în cazul morfinei
Efectele cardio-vasculare	Fără importanţă, uneori sincopă	Fără importanţă	Fără importanţă
Euforia	Inconstantă, moderată	Frecventă, pronunţată	Rară
Gradul în care dispune la narcomanie	Moderat, rareori pronunţat	Pronunţat, frecvent grav	Moderat, sindromul de abstinenţă este uşor
Creşterea toleranţei	Moderată, rară	Pronunţată, obişnuită	Moderată
Efectele secundare nocive	Numeroase, de obicei trecătoare fără gravitate	Numeroase, persistente, supărătoare	Asemănătoare cu ale morfinei, însă mai puţin grave
Dozele	50—200 mg	5—20 mg	5—15 mg
Căile de administrare	Calea bucală şi intramusculară	Toate căile	Toate căile
Durata analgeziei	Peste 3 ore	Peste 4 ore	3—4 ore
Supradozarea	Stare de excitaţie	Inhibiţie	Inhibiţie
Întrebuinţări:			
— suprimarea durerii	Mulţumitoare	Mulţumitoare	Mulţumitoare
— acţiunea antiperistaltică	Fără utilitate	Utilă	Fără utilitate
— provocarea tusei	Fără utilitate	Utilă	Utilă
— sedaţia, somul	Uneori utilă	Adesea utilă	Fără utilitate
— acţiunea antispasmodică	Mulţumitoare limitată	Contraindicată	Fără utilitate
— medicaţia preanestezică	Mulţumitoare	Mulţumitoare	Utilizări limitate
— naşterea	Mulţumitoare	Atenţiune!	Atenţiune!

* Unii cercetători consideră metadona mai puternică decît morfina.

Scanned with OKEN Scanner

Numeroşi cercetători au verificat experimental la animale şi la om acţiunea analgezică puternică a meperidinei. Spre exemplu, prin utilizarea metodei bazate pe căldura radiantă, la persoane antrenate, s-a pus în evidenţă faptul că ingerarea a 100 mg substanţă provoacă o creştere cu 50% a pragului dureros cutanat (creştere echivalentă cu aceea a 8 mg morfină); acţiunea analgezică începe în 15 minute, ajunge la maximum într-o oră şi dispare treptat după o perioadă de 6 ore. O doză de 50 mg injectată intramuscular creşte pragul durerii pînă la un nivel aproape egal cu al dozei duble administrată pe cale bucală. O doză de 125 mg injectată intramuscular creşte pragul durerii cutanate provocată prin căldură cu 75% (creştere echivalentă cu efectul a 15 mg de morfină). Pentru scopuri de comparaţie clinică, acţiunea analgezică a meperidinei trebuie considerată aproximativ echivalentă cu a morfinei, cînd se administrează în doze de 8—10 ori mai mari decît ale morfinei. Durata analgeziei efective produsă de meperidină este întrucîtva mai scurtă decît în cazul morfinei, reprezentînd aproximativ 2—4 ore; aceasta impune un interval de timp mai scurt între injecţii, pentru înlăturarea continuă a durerii. Cu cît este mai intensă durerea, cu atît este mai scurtă durata acţiunii analgezice. După cît se pare, sînt suprimate durerile de toate cauzele şi tipurile, însă durerea viscerală este redusă în mod mai eficient decît aceea din formaţiunile osoase şi nervoase. Deşi calea bucală poate da rezultate mulţumitoare, durerile intense necesită de obicei injecţii parenterale pentru a fi suprimate corect. La unii bolnavi, analgezia nu este atît de completă ca aceea realizată de morfină, mai ales dacă durerea este violentă; în aceste cazuri, aproximativ 20% din bolnavi pot să nu obţină o înlăturare suficientă a senzaţiilor dureroase. Puterea analgezică a meperidinei se situează între aceea a morfinei şi a codeinei. Ea este mai mare decît aceea a unei asociaţii de codeină şi salicilat în doze optime. Administrarea concomitentă de amfetamină poate intensifica efectul analgezic al meperidinei. Atunci cînd se injectează doze terapeutice de atropină sau scopolamină, subcutanat, împreună cu meperidina, durata analgeziei scade, nu însă şi intensitatea ei, măsurată prin metoda cu căldura radiantă la om (Christensen şi Gross, 1948).

Sedaţia. Meperidina exercită o acţiune hipnotică numai cînd se administrează în doze mari. Astfel poate fi necesar să se administreze o substanţă sedativă (cum ar fi un barbituric), o dată cu meperidina, dacă se urmăreşte obţinerea somnului pe lîngă analgezie. Suprimarea durerii şi a agitaţiei pe care o realizează pentru un bolnav istovit poate să ducă prin ea însăşi la somn. Bolnavul ambulatoriu care primeşte meperidină pe cale bucală simte de obicei numai o somnolenţă uşoară şi trecătoare. Dacă somnul este provocat de la început de substanţă, el are de obicei durata scurtă, iar bolnavul poate fi uşor trezit; nu se observă în mod curent starea de depresiune, confuzia şi „toropeala" la trezire.

Respiraţia. De regulă, respiraţia nu este deprimată la om, chiar cu doze terapeutice complete de meperidină; frecvenţa reducerii schimburilor respiratorii (cu însemnătate din punct de vedere clinic), este sub 0,2%. Aceasta contrastează puternic cu inhibiţia pronunţată şi caracteristică a respiraţiei produsă de morfină şi reprezintă un avantaj net al meperidinei. Substanţa nu inhibează reflexele de tuse şi astfel nu este utilă în tratamentul acestui simptom. Totuşi, acţiunea sa uşoară de tip atropinic asupra glandelor secretoare poate fi favorabilă în tusea provocată de secreţii bronşice exagerate.

Dozele toxice de meperidină pot inhiba serios respiraţia (vezi mai jos). Această inhibiţie poate fi neutralizată de nalorfină (N-alilnormorfină). De asemenea injectarea intravenoasă a meperidinei în cursul anesteziei generale poate încetini în mod pronunţat ritmul respirator; efectul este de obicei trecător. La bolnavii cu leziuni intracraniene sau presiune crescută a lichidului cefalorahidian, substanţa poate inhiba intens respiraţia. Devine astfel evident faptul că meperidina are posibilitatea de a inhiba respiraţia. Într-adevăr, chiar la persoanele sănătoase, dozele terapeutice complete ale acestei substanţe reduc reacţiile respiratorii normale la inhalarea unor concentraţii scăzute de bioxid de carbon (Prescott şi alţii, 1949; Loeschcke şi alţii, 1953). Efectele respiratorii ale meperidinei nu au fost cercetate atît de amănunţit ca acelea ale morfinei şi ale substanţelor barbiturice.

Electroencefalograma. Dozele izolate de meperidină nu au nici un efect semnificativ asupra activităţii electrice corticale la om. Totuşi, în cazul unei administrări prelungite a unor doze mari la intervale scurte apar după cîteva zile unde lente pe electroencefalogramă, devenind progresiv mai lente şi cu amplitudine mai mare (Andrews, 1942). Undele lente persistă chiar după ce s-a instalat creşterea toleranţei faţă de medicament. Modificările electroencefalogramei diferă de cele observate după morfină, prin faptul că activitatea cu unde lente apare numai atunci cînd se administrează morfină într-un ritm mai rapid decît acela al creşterii toleranţei. Modificările electroencefalogramei provocate de meperidină persistă aproximativ 48 de ore după întreruperea medicamentului, înregistrarea revenind apoi lent la aspectul său iniţial. Dozele mari de meperidină produc în mod regulat pe electroencefalogramă semne de activitate convulsivă la animale, iar uneori şi la om.

Efecte diverse asupra sistemului nervos. După administrarea pe cale parenterală, meperidina provoacă o *anestezie a corneei* şi prin aceasta reduce sau suprimă reflexul corneean. Acomodarea este nemodificată. Dimensiunile şi reflexele pupilei nu sînt afectate, cu excepţia faptului că la bolnavii cu leziuni intracraniene substanţa poate provoca uneori mioză şi reacţii întîrziate la lumină. La pisici, meperidina provoacă midriază, iar în doze foarte mari, stare de excitaţie; morfina produce de asemenea midriază şi excitaţie la această specie. Meperidina are o *acţiune anestezică locală* considerabilă; nu s-a realizat însă utilizarea clinică a acestei proprietăţi, deoarece substanţa este întrucîtva iritantă cînd se aplică local şi deoarece există substanţe mai lipsite de nocivitate şi mai puternice. Acţiunea anestezică locală nu este cu totul imprevizibilă, întrucît nucleul piperidinic al meperidinei se mai găseşte şi în numeroase anestezice locale, iar substanţa are unele asemănări de formulă chimică cu cocaina şi tropococaina. La şoareci, meperidina provoacă poziţia în formă de S a cozii, ca şi morfina şi derivaţii săi; totuşi, numeroase substanţe nenarcotice provoacă aceeaşi reacţie. Meperidina este lipsită de o putere anticonvulsivantă însemnată şi nu are o utilizare clinică în tratamentul sindroamelor

Scanned with OKEN Scanner

convulsive. Ca şi atropina, ea inhibează transmiterea prin ganglionii vegetativi, însă este foarte îndoielnic faptul că acest efect s-ar exercita în urma dozelor terapeutice la om. Ca şi morfina şi metadona, meperidina scade pragul de reacţie la excitaţia *aparatului labirintic* la om, fenomen măsurat prin testele curente de stimulare calorică (cu apă la temperatura gheţii introdusă în canalul auditiv extern) şi de stimulare galvanică (în regiunea mastoidiană) (Gutner şi alţii, 1952); răspunsul este mai intens atunci cînd subiectul se găseşte în poziţia ortostatică decît în poziţia clinostatică, fapt care poate explica în parte frecvenţa mai mare a ameţelilor, greţurilor şi vărsăturilor întîlnite la bolnavii ambulatori, care folosesc substanţa. La iepuri, meperidina, ca şi morfina şi metadona, inhibează nistagmusul provocat de o rotaţie rapidă, ceea ce indică un efect inhibitor asupra reflexelor vestibulo-oculare transmise pe calea arcurilor reflexe polisinaptice. Toate 3 substanţele reduc de asemenea la animalele spinale reflexele medulare care participă la reacţiile de apărare faţă de stimulii nociceptivi (Wikler, 1950; Irwin şi alţii, 1951).

Musculatura netedă. Se consideră că meperidina exercită o acţiune antispastică pe scară largă. Totuşi, intensitatea acestei acţiuni nu este mare şi diferă considerabil de la un organ la altul şi în raport cu starea funcţională a muşchiului în momentul administrării substanţei. Într-adevăr, la nivelul anumitor muşchi netezi, meperidina are un efect spasmogen. Influenţa ei asupra fibrelor musculare netede este în mare parte independentă de inervaţie; componenta parasimpaticolitică de tip atropinic a meperidinei este foarte slabă.

Bronhiile. Meperidina are un efect redus asupra musculaturii bronşice normale, însă relaxează spasmul bronşic provocat de o substanţă bronhospastică, cum ar fi histamina sau metacolina. Aceasta s-a pus în evidenţă pe plămîni de cobai excizaţi şi perfuzaţi, cît şi la animale întregi sau la bolnavi cu astm, ţinuţi într-o atmosferă care conţinea substanţa spasmogenă vaporizată. Efectul spasmolitic la nivelul bronhiilor nu este atît de intens ca în cazul substanţelor antihistaminice sau ca în cazul adrenalinei şi congenerilor săi, însă are o intensitate suficientă pentru a face din meperidină un adjuvant cu oarecare valoare în tratamentul simptomatic al anumitor cazuri de astm bronşic.

Ureterul. Meperidina în doze terapeutice scade activitatea peristaltică a ureterului intact la om; aceasta nu se datoreşte unei acţiuni spasmolitice, după cum s-a afirmat, ci unei scăderi a secreţiei de urină (Lapides, 1948). Ca şi morfina, meperidina are o acţiune antidiuretică şi inhibează diureza apoasă. Ameliorarea obţinută în urma utilizării acestei substanţe la bolnavii cu colici ureterale se bazează deci pe efectul analgezic central şi nu pe o acţiune spasmolitică locală interesînd tonicitatea ureterului sau puterea lui de contracţie. Spre deosebire de morfină, substanţa nu provoacă o retenţie de urină.

Uterul. Utilizarea largă a meperidinei pentru dureri menstruale şi pentru analgezia obstetricală dă oarecare importanţă acţiunii acestei substanţe asupra uterului. Experienţele pe porţiuni izolate de musculatură uterină la animale arată că substanţa poate provoca o stimulare atunci cînd nivelul activităţii este redus şi o relaxare atunci cînd tonicitatea şi contracţia sînt intensificate, cum se întîmplă sub acţiunea substanţelor ocitocice. Uterul intact al femeilor negravide este de obicei uşor stimulat. La femeile care se găsesc în ultima perioadă a graviditătii, substanţa nu modifică în mod însemnat activitatea uterului care se contractă normal, însă pare să crească tonicitatea, frecvenţa şi intensitatea contracţiilor uterului, devenit hiperactiv cu ajutorul substanţelor ocitocice. Meperidina administrată înaintea unui ocitocic nu exercită nici un efect antiocitocic. Dozele mari administrate în prima parte a naşterii nu par să întîrzie procesul acesteia şi nici nu schimbă contracţiile ritmice ale uterului. Substanţa nu împiedică nici contracţiile normale *post partum* sau involuţia uterului. Este nevoie de informaţii suplimentare pentru a se stabili dacă suprimarea durerilor menstruale pe care o realizează meperidina trebuie atribuită în întregime acţiunii analgezice a acestei substanţe sau unei componente locale uterine a acţiunii.

Tractul gastro-intestinal. Efectele meperidinei asupra tractului gastro-intestinal depind de metodele experimentale şi de speciile utilizate; în consecinţă, observaţiile comunicate sînt întrucîtva neconcordante. Pe cît se pare, o porţiune izolată de intestin în repaus rămîne neinfluenţată, este relaxată sau este stimulată de meperidină, probabil în raport cu nivelul iniţial al tonusului. Atunci cînd segmentul de intestin preparat este stimulat cu substanţe (cum ar fi pilocarpina, ezerina, acetilcolina etc.), meperidina exercită de obicei o acţiune spasmolitică. Experienţele efectuate pe tractul intestinal la cîini arată o acţiune spasmogenă moderată a meperidinei asupra stomacului şi intestinului subţire, cu o scădere consecutivă a contracţiilor de înaintare în intestin (Gruber şi alţii, 1941; Yonkman şi alţii, 1944; Williams şi Streeten, 1950 şi alţii). Rezultatele experienţelor pe animale par să indice că deşi substanţa are un anumit efect antispastic limitat asupra intestinului, în anumite condiţii restrînse, siguranţa şi intensitatea acestei acţiuni nu se compară cu ale atropinei sau ale anumitor înlocuitori sintetici de atropină.

Experienţele efectuate la om sînt mai concludente şi s-au desfăşurat la persoanele normale sau la bolnavi cu ileostomii, cecostomii şi colostomii prin introducerea unor tuburi şi baloane de cauciuc, la diferite niveluri ale tractului gastrointestinal. Deşi motilitatea colonului normal rămîne de obicei nemodificată sub acţiunea meperidinei, efectele asupra intestinului subţire sînt asemănătoare din punct de vedere calitativ cu ale morfinei (Chapman şi alţii, 1950). Atît contracţiile de înaintare, cît şi celelalte contracţii scad sub acţiunea substanţei şi apar spasme intermitente cu creşteri bruşte ale tonusului. Timpul de golire a stomacului este de obicei prelungit. Ca şi morfina şi codeina, meperidina este spasmogenă la nivelul sfincterului Oddi, capabilă să crească atît de mult presiunea în coledoc, încît să rezulte o criză tipică de colică biliară. După doze echianalgezice, efectul spasmogen al meperidinei este intermediar între cel provocat de morfină şi efectul codeinei (Gaensler şi alţii, 1948; Curreri şi Gale, 1950). Spasmul biliar poate fi redus în mod trecător cu nitrit de amil şi teofilină. În mod evident, meperidina trebuie utilizată cu prudenţă la bolnavii cu dureri în urma unor colecistectomii. Deşi meperidina are aceleaşi efecte tipice cu morfina asupra motilităţii intestinului de om, observaţiile clinice arată că este mai puţin spasmogenă, nu produce constipaţie, şi nu schimbă aspectele de comportament ale intestinului, atunci cînd se administrează pe perioade lungi de timp. De asemenea, spre deosebire de substanţele opiacee, această substanţă nu are nici o valoare în tratamentul diareei, deoarece este lipsită de o componentă puternică de acţiune spastică asupra intestinului. Aşa cum se poate prevedea din formula sa, meperidina este un inhibitor moderat al activităţii secretoare a stomacului.

Sistemul cardio-vascular. În doze terapeutice, meperidina nu are efecte nocive însemnate asupra sistemului cardio-vascular, mai ales la bolnavii culcaţi; contractilitatea miocardului nu este inhibată, iar electrocardiograma rămîne nemodificată. La aproximativ 5% dintre bolnavii ambulatori, substanţa poate determina o sincopă, în care apar pe

Scanned with OKEN Scanner

primul plan o scădere a presiunii arteriale și bradicardia; simptomele dispar repede dacă bolnavul trece în clinostatism. Sincopa se poate produce și în urma injectării intravenoase a substanței, mai ales dacă injecția este făcută repede. Ca și morfina, meperidina scade capacitatea omului de a suporta *stress*-ul circulator produs de ridicarea din poziția clinostatică în ortostatism (King și alții, 1952). Debitul de sînge cerebral și metabolismul creierului tind să fie stimulate de substanță. Presiunea lichidului cefalorahidian crește cu 25—50% sub acțiunea meperidinei, în raport cu doza; această creștere este fără legătură cu vreo modificare a presiunii arteriale (Kepes, 1952). Substanța trebuie utilizată cu mare prudență, sau de loc, la bolnavii cu leziuni intracraniene sau la cei cu o creștere a presiunii lichidului cefalorahidian.

La animale, injectarea parenterală a meperidinei provoacă vasodilatație, hipotensiune și bradicardie (Gruber și alții, 1941; Robbins, 1945). Vasodilatația are origine periferică și nu centrală. Poate fi datorită în parte histaminei, întrucît s-a arătat că meperidina eliberează histamina din țesuturile organismului, atît *in vitro* cît și *in vivo*. Patul vascular coronar este de asemenea dilatat. Substanța are o acțiune slab atropinică asupra inimii, prin aceea că blochează impulsurile vagale și acetilcolina. Ea crește de asemenea pragul pentru extrasistolele provocate experimental prin stimulare electrică la cîini. Deși este superioară procainei, ergotaminei și dozelor mijlocii de atropină, pentru inhibarea ritmurilor ventriculare anormale produse de injectarea intravenoasă a adrenalinei — la cîinii tratați cu ciclopropan — meperidina este mult mai puțin activă decît dibenamina în sensul menționat (Nickerson și Smith, 1949); acțiunea protectoare a meperidinei se datorește probabil unei inhibiții nespecifice a excitabilității miocardice. Tulburările cardiace care apar spontan, observate în mod curent la cîinii tratați cu ciclopropan și care au primit o medicație prealabilă cu morfină, sînt de asemenea împiedicate de meperidină. S-ar părea că meperidina este o substanță utilă pentru tratamentul preanestezic, înainte de anestezia cu ciclopropan.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Meperidina se absoarbe repede și suficient din tractul intestinal și din sediile parenterale de injectare; acțiunile sale farmacologice devin manifeste în interval de 20—60 de minute după administrarea pe cale bucală sau în 15 minute după injecția parenterală. Substanța se distruge rapid și în mare proporție (aproximativ 90%) în organism, necesitînd prin aceasta o administrare la intervale de circa 3 ore. Mai puțin de 10% se elimină ca atare prin urină, o dată cu produșii de descompunere ai substanței; acest procent nu diferă în raport cu nivelurile dozei sau cu instalarea unei creșteri a toleranței. Ficatul constituie sediul principal pentru inactivarea metabolică a meperidinei. Animalele cu hepatectomie parțială și bolnavii cu afecțiuni hepatice înaintate manifestă reacții exagerate față de meperidină. Substanța este desesterificată și demetilată. Persoanele cu creșterea toleranței la meperidină nu metabolizează această substanță mai repede decît persoanele normale. Cîinii și șobolanii descompun substanța mai repede decît omul. Ea este larg răspîndită în țesuturile organismului și străbate bariera placentară. Datorită rapidității distrugerii și eliminării meperidinei, nu se observă efecte toxice prin acumularea sa, la utilizarea de doze terapeutice, chiar dacă acestea se mențin pe perioade de timp mai lungi (Way și alții 1947, 1949; Plotnikoff și alții, 1952; Lief și alții, 1952 și alții).

Preparate, căi de administrare și posologie. *Meperidina clorhidrică (petidina clorhidrică)*, F.S.U., *(demerolul clorhidric*, M.N.N.) se găsește pentru utilizarea pe *cale bucală* în tablete de 50 și 100 mg; pentru utilizare pe *cale parenterală* se găsesc fiole de 2 ml soluție sterilă și flacoane astupate cu cauciuc, de 30 ml (cu 50 mg substanță/ml); se mai găsește ca pulbere (pentru rețete) în flacoane de 15 g.

Substanța se utilizează de obicei pe cale bucală sau intramusculară. Calea bucală este preferată mai ales la bolnavii *ambulatori*; doza inițială pentru acești bolnavi nu trebuie să depășească 50 mg la fiecare 4 ore. Injectarea parenterală se întrebuințează mai ales atunci cînd este nevoie de a suprima rapid o durere sau cînd aceasta este foarte intensă. Calea subcutanată nu se recomandă, din cauza iritației locale care se produce și din cauza indurării țesuturilor, care poate urma. Uneori se poate întrebuința cu folos calea rectală. Meperidina se administrează rareori intravenos din cauza frecvenței mari și a gravității efectelor nocive pe această cale. Dacă se utilizează calea intravenoasă, substanța trebuie să fie bine diluată și injecția trebuie efectuată lent (pe o perioadă de cel puțin 2 minute); analgezia se instalează în decurs de 10 minute, însă persistă numai pe o perioadă scurtă de timp.

Doza de meperidină diferă în raport cu afecțiunea tratată și cu răspunsul bolnavului. Doza unică pe cale bucală sau intramusculară pentru adulți variază de obicei de la 50 pînă la 150 mg. Aceasta se poate repeta la fiecare 3—4 ore. Dacă nu se realizează o analgezie mulțumitoare cu ajutorul unei doze de 200 mg, dozele mai mari nu sînt mai eficiente și de aceea nu trebuie utilizate. Dozele pentru sugari și pentru copii se pot calcula în raport cu greutatea acestora. Întrucît meperidina este clasificată printre medicamentele narcotice, vînzarea, distribuirea și utilizarea ei sînt supravegheate după aceleași norme federale pentru narcotice, care se aplică alcaloizilor din opiu (vezi „Anexa I").

Reacții secundare, măsuri de precauție și contraindicații. După dozele terapeutice de meperidină se pot produce o serie de efecte nocive, dintre care majoritatea sînt slabe și trecătoare. Ele nu sînt legate

Scanned with OKEN Scanner

de vîrstă, sex sau afecţiunea bolnavului. Atît frecvenţa, cît şi gravitatea acestor reacţii, sînt mai mari la bolnavii ambulatori decît la cei care stau în pat. Spre exemplu, frecvenţa generală a efectelor secundare, calculată pe un număr mare de bolnavi ambulatori, a fost de 67%, în comparaţie cu frecvenţa de 26% la bolnavii spitalizaţi (Batterman, 1943). Simptomul — poate cel mai frecvent — este acela al unor uşoare senzaţii subiective de dezorientare sau de ameţeală (nefnsoţite de nistagmus sau de ataxie), iar bolnavul trebuie prevenit de această posibilitate; dacă este ambulatoriu, el trebuie sfătuit să evite activităţile care ar atrage accidente din cauza ameţelii. Efectele psihice ale meperidinei nu sînt totdeauna plăcute, mai ales la persoanele fără dureri. Ca şi după morfină, se poate produce o „disforie" (tulburări ale senzaţiei generale de bine), caracterizată prin senzaţii neplăcute, tremurături interne, teamă şi senzaţie generală de nesiguranţă. Dacă adoarme, bolnavul poate avea vise neplăcute. Greţurile şi vărsăturile pot apărea după meperidină, însă frecvenţa este probabil mai mică decît după morfină. Congestionarea feţei, transpiraţia şi uscăciunea gurii sînt destul de frecvente. Reducerea sau suprimarea reflexului cornecan a fost observată la majoritatea persoanelor. Uneori se produce o tulburare trecătoare a vederii. Urticaria se observă rareori. Alteori se poate nota o reacţie sub formă de sincopă, cu slăbiciune pronunţată, clătinare în mers, hipersudoraţie, hipotensiune, bradicardie, paloare, greţuri, vărsături, ameţeli şi stare lipotimică. Aceasta apare îndeosebi la bolnavii ambulatori după injectarea intravenoasă. Reacţia sub formă de sincopă, care prezintă oarecare asemănări cu o reacţie nitritoidă, este de obicei trecătoare. Ea dispare repede dacă bolnavul trece în clinostatism. Spre deosebire de morfină, meperidina provoacă numai rareori retenţie urinară sau depresiune respiratorie; de regulă nu se produce constipaţie.

De obicei se produce o creştere a toleranţei faţă de efectele nocive ale meperidinei în timpul tratamentului cronic. Dacă reacţiile nocive continuă să se manifeste cu aceeaşi gravitate şi frecvenţă la administrarea repetată a dozelor terapeutice mijlocii, ele pot fi reduse sau împiedicate prin cantităţi mici (25—50 mg), pînă cînd se instalează creşterea toleranţei faţă de reacţiile nocive; în acest moment este posibil să se revină la dozele analgezice suficiente, fără efecte secundare. Numai rareori (5% din bolnavi) este necesar să se întrerupă tratamentul, din cauza persistenţei unor reacţii grave. Supradozarea meperidinei duce la apariţia unei stări de excitaţie cerebrală, cuprinzînd tremurături, pierderea coordonării musculare şi chiar convulsii (vezi mai jos); ca urmare, trebuie evitate dozele mai mari de 200 mg la fiecare 3 ore. Substanţa trebuie utilizată cu prudenţă la bolnavii care au leziuni intracraniene, din cauza posibilităţii unei depresiuni respiratorii. În cazurile ambulatorii trebuie utilizată numai pe cale bucală. Din cauza tendinţei sale de a provoca vasodilataţie şi hipotensiune, meperidina trebuie evitată sau trebuie administrată cu atenţie la bolnavii cu hemoragii sau la cei în stare de şoc. Atît cît se ştie, întrebuinţarea meperidinei nu este contraindicată în nici o boală şi nici un sindrom (cu excepţia insuficienţei hepatice grave, a durerilor după colecistectomie, a presiunii intracraniene crescute şi a hipersensibilităţii la medicament); de asemenea nu este contraindicată de utilizarea concomitentă a altor substanţe.

Toxicitate. Formele mai uşoare de reacţii nocive la meperidină au fost descrise mai sus. Reacţiile toxice provin de obicei dintr-o depăşire a dozelor normale şi se caracterizează prin pierderea coordonării mişcărilor, tremurături şi mişcări convulsive. S-a constatat dintr-o cercetare a efectelor unor doze mari repetate la intervale scurte — în cazuri cu morfinomanie anterioară — că tremurăturile şi tresăririle musculare erau frecvente şi persistau pînă în ziua a treia sau a patra după întreruperea medicaţiei; s-a constatat că reflexele erau hiperactive şi că persoanele respective se speriau uşor la stimuli care în mod obişnuit nu le-ar fi tulburat; s-au notat de asemenea o uşoară psihoză toxică şi accese convulsive epileptiforme (Andrews, 1942; Himmelsbach, 1942). Unii autori au atras atenţia asupra asemănării efectelor toxice datorite supradozării de meperidină, cu intoxicaţia prin scopolamină şi atropină; caracterele comune cuprind: midriaza pronunţată, starea de excitaţie gravă, dezorientarea, halucinaţiile, tahicardia, uscăciunea anormală a gurii şi tulburările de gust şi miros.

Nu s-au comunicat tulburări hematologice şi renale sau ale funcţiilor hepatice după administrarea prelungită a substanţei la animale sau după utilizarea prelungită la om şi nu s-au observat nici un fel de modificări ale electrocardiogramei, metabolismului bazal sau glicemiei. Rareori se produce o hiperpirexie pronunţată (ca reacţie nocivă) la unii bolnavi hipersensibili faţă de substanţă. Depresiunea respiratorie, atît de caracteristică pentru morfină, se produce rareori după meperidină. Totuşi, la bolnavii cu leziuni intracraniene se poate observa o încetinire a ritmului respirator şi o neregularitate a acestuia (Guttman, 1944); foarte rareori unii bolnavi în vîrstă pot reacţiona asemănător. Substanţa mai exercită un efect inhibitor semnificativ asupra respiraţiei în timpul anesteziei generale cu tiopental şi protoxid de azot. Prezenţa unei afecţiuni uşoare hepatice sau renale nu pare să modifice toleranţa faţă de substanţă şi nici să contraindice utilizarea sa. Totuşi, bolnavii cu tulburări funcţionale hepatice grave pot manifesta efecte

Scanned with OKEN Scanner

toxice în urma dozelor terapeutice (Dundee și Tinckler, 1952), fapt care subliniază rolul ficatului în detoxificarea acestei substanțe. Experiențele pe animale arată că meperidina posedă o limită largă de siguranță, atît după dozele izolate acute, cît și după administrarea cronică. Deși uneori s-a produs moartea la om după ingerarea a 1,2 g de substanță, alteori, după o doză izolată de 2 g bolnavul s-a putut restabili. Faza de excitație a intoxicației este urmată de o depresiune respiratorie terminală și de comă. În mod obișnuit este suficient un tratament pur simptomatic. Utilizarea judicioasă a substanțelor barbiturice suprimă starea de excitație; nu trebuie utilizate analeptice, afară de cazul cînd există o depresiune îngrijorătoare a respirației. S-a discutat mai sus valoarea nalorfinei (N-alilnormorfinei) în intoxicațiile grave cu meperidină.

Toleranța și obișnuința. Uneori se poate produce un anumit grad de *creștere a toleranței* la acțiunea analgezică a meperidinei dată în mod cronic, însă aceasta este mult mai puțin pronunțată decît ceea ce se observă în cazul opiaceelor. Într-adevăr, marea majoritate a bolnavilor continuă să utilizeze zilnic substanța timp de luni de-a rîndul, la un nivel constant de doză, fără să manifeste vreo scădere a eficacității sau vreo necesitate de creștere a dozei. Spre deosebire de aceasta, la utilizarea prelungită a substanței se instalează de obicei o creștere a toleranței față de acțiunea sedativă și față de numeroasele acțiuni nocive. Cei cu narcomanie primară pentru meperidină pot ingera doze mari zilnice, în cele din urmă, cu efecte nocive moderate, în timp ce aceleași cantități ar fi fost foarte toxice la începutul tratamentului, datorită stimulării centrale intense. S-a constatat într-un studiu asupra instalării toleranței la meperidinnă (efectuat pe morfinomani impregnați anterior, la care se fixaseră limite de doză în jurul a 300 mg și un interval minim de 90 minute între doze), că toate persoanele luau substanța la intervale foarte regulate și anume în doze progresiv crescînde, care depășeau toleranța lor și produceau efecte excitatoare cerebrale. Creșterea toleranței la acțiunea analgezică a meperidinei a devenit evidentă după prima săptămînă și a fost maximă la 8 săptămîni, în condițiile cercetării de mai sus; ea a persistat timp de cel puțin 30 de zile după întreruperea medicației (Andrews, 1942). Este probabil că toleranța la meperidină are un caracter celular, întrucît degradarea metabolică a substanței nu este accelerată la persoanele obișnuite cu doze zilnice mari.

Obișnuința se poate instala față de meperidină, așa cum se întîmplă cu numeroase substanțe sedative analgezice. Bolnavul poate deveni dependent de medicament din punct de vedere psihologic și dorește repetarea administrării substanței. La unele persoane, aceasta se poate datori euforiei și celorlalte efecte psihice produse; la alte persoane se bazează pe suprimarea durerii sau a stării de depresiune, pe care o realizează substanța. Ca și în cazul altor medicamente, factorul cel mai important pentru determinarea desfășurării obișnuinței este structura personalității bolnavului mai curînd decît substanța însăși.

Narcomania. Meperidina poate provoca o narcomanie în sensul definit mai înainte (cap. 9) și ca urmare se aplică în utilizarea ei clinică aceleași măsuri de precauție și aceleași restricții ca cele stabilite pentru morfină. În Statele Unite, persoanele cu narcomanie pentru meperidină pot fi internate în Spitalul din Lexington al Serviciului de igienă. Majoritatea narcomanilor pentru meperidină au fost mai întîi morfinomani, însă o parte dintre ei sînt în mod primar eufomani pentru meperidină. Eufomania pentru această substanță este mai frecventă decît pentru codeină. Se instalează o dependență psihică și fiziologică în raport cu substanța, iar la întreruperea sa se observă simptomele de abstinență. Meperidina poate înlocui în doze potrivite morfina (5,5 mg din prima, în locul a 1,0 mg din a doua) la morfinomanii anteriori, cu satisfacerea parțială a dependenței fiziologice, cu condiția ca rația zilnică de meperidină să fie administrată în circa nouă doze fracționate. Simptomele de întrerupere apar atunci cînd se oprește meperidina; de asemenea, în timpul întreruperii morfinei, administrarea meperidinei reduce intensitatea sindromului abstinenței de morfină (Himmelsbach, 1943; Himmelsbach și Andrews, 1943). Atunci cînd se administrează meperidina unor persoane cu morfinomanie prealabilă și anume în cantități progresiv crescînde, timp de mai multe săptămîni apar simptomele caracteristice ale abstinenței la întreruperea administrării substanței. Morfinomanii utilizează meperidina la nevoie, însă preferă morfina; o parte din ei utilizează morfina și meperidina concomitent. Doza zilnică de meperidină luată de cei cu această narcomanie poate atinge 3—4 g/zi, însă este de obicei mai mică decît această cantitate. Întrucît creșterea toleranței nu este completă la persoanele cu narcomanie, care iau doze foarte mari de substanță, se pot constata tresăriri musculare, tremurături, confuzie mintală, halucinații, midriază și uneori convulsii. S-au produs decese în urma narcomaniei pentru meperidină. Scăderea capacității de lucru este mai mare decît în cazul morfinei. Întrucît narcomanii își injectează adesea meperidina pe cale subcutanată sau intramusculară, se pot produce induratii pronunțate ale țesuturilor, cît și ulcerații ale pielii, din cauza proprietăților iritante ale substanței.

Sindromul abstinenței de meperidină este de obicei mai puțin grav decît în cazul morfinei; el apare mai rapid decît la abstinența de morfină. Simptomele sînt evidente în aproximativ 3 ore după ultima doză, ating 50% din intensitatea maximă în 4—5 ore și 100% în 8—10 ore. După aceasta, sindromul dispare rapid; efectele abstinenței dispar de obicei complet, în 4—5 zile. Semnele subiective și obiective sînt asemănătoare în majoritatea privințelor cu acelea din sindromul de abstinență de morfină. Tresăririle musculaturii striate și agitația extremă constituie simptome deosebit de importante. Tratamentul narcomaniei pentru meperidină este asemănător cu acela prezentat în amănunt, în cazul morfinei (cap. 13). Tratamentul sindromului de abstinență depinde de intensitatea simptomelor. În mod obișnuit, afecțiunea este moderată și nu necesită vreun tratament special; se pot produce însă sindroame de abstinență cu importanță clinică la bolnavii care au ajuns să necesite 600—800 mg meperidină/zi. Nalorfina nu grăbește un sindrom acut de abstinență, afară de cazurile cînd s-au luat doze zilnice foarte mari de meperidină (peste 2 g). Deși meperidina poate provoca narcomanie și trebuie utilizată în consecință ținînd seama de acest fapt, totuși proprietatea sa de a duce la narcomanie în condițiile obișnuite de utilizare curentă în clinică este net mai slabă decît în cazul morfinei (Himmelsbach, 1943). Aceasta se datorește în parte faptului că meperidina are o capacitate mai slabă decît morfina de a produce euforie, cît și faptului că raportul dintre durata efectului de dependență fizică și intensitatea analgeziei este mai mic decît în cazul acesteia. Narcomania pentru meperidină apare mai ușor la bolnavii cu fond psihopat sau la persoanele care primesc doze excesive pe perioade lungi de timp. Ea este de asemenea frecventă printre surori și medici, probabil deoarece, atît de mulți dintre ei consideră în mod eronat că această substanță nu produce eufomanie. Discrepanțele din comunicările clinice mai vechi privitoare la capacitatea meperidinei

Scanned with OKEN Scanner

de a produce narcomanie se explică probabil prin faptul că sindromul de abstinenţă poate fi moderat (sub formă de agitaţie, tresăriri musculare) şi astfel poate fi trecut cu vederea nu numai de un bolnav care se simte rău şi care nu cunoaşte problemele narcomaniei, dar chiar de medicul respectiv. În capitolul destinat morfinomaniei se găsesc referinţe bibliografice cu privire la monografiile şi referatele generale asupra problemei narcomaniei (pag. 223).

Congenerii analgezici ai meperidinei manifestă de asemenea proprietatea de a produce narcomanie la om (Isbell, 1949). Dozele izolate provoacă o euforie de tipul morfinei la cei cu morfinomanie anterioară şi suprimă simptomele abstinenţei de morfină. Voluntarii impregnaţi experimental cu *ketobemidonă*, un derivat foarte puternic al meperidinei (pag. 232), au manifestat o comportare regresivă de tip morfinic, au prezentat o creştere a toleranţei faţă de o serie de efecte ale substanţei şi au avut un sindrom foarte grav de abstinenţă de tip morfinic, foarte curînd după administrarea substanţei.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Meperidina are o mare varietate de utilizări terapeutice, îndeosebi pentru suprimarea durerii, şi înlocuieşte adesea morfina în acest scop. Ea are asupra opiaceelor avantajul evident de a nu provoca depresiune respiratorie, stări de stupoare, retenţie urinară, constipaţie şi anumite alte efecte secundare, care complică sau contraindică utilizarea morfinei şi a derivaţilor săi. Precauţiile care trebuie respectate în utilizarea meperidinei au fost prezentate, ca şi căile de administrare sau dozele optime. Deşi substanţa are o capacitate mai mică de a produce narcomanie în comparaţie cu morfina, ea poate provoca narcomanie primară şi de aceea trebuie utilizată cu atenţia cuvenită, pentru a împiedica acest fenomen.

Analgezia. Numeroase comunicări clinice au analizat utilizarea meperidinei în ceea ce priveşte suprimarea durerii într-o serie de afecţiuni medicale şi chirurgicale. Durerile care iau naştere la nivelul tuturor sediilor anatomice şi care se datoresc unor stări patologice diferite, răspund la această substanţă în marea majoritate a cazurilor. Spre exemplu, la aproximativ 96% din 881 de bolnavi care au primit o doză parenterală medie de 100 mg (Batterman, 1943) s-a obţinut o *analgezie satisfăcătoare*; aceasta se poate compara cu suprimarea suficientă a durerii, realizată la 97% din 776 de bolnavi, care au primit 9,6 mg morfină, subcutanat (Lee, 1942). Mulţi alţi autori au comparat date asemănătoare privind analgezia cu meperidină. O *suprimare completă* a durerii se produce într-un procent mai mic de cazuri (aproximativ în 65% din ele), iar în cazurile cu dureri foarte intense poate fi necesară morfina. Meperidina este mai eficientă pentru durerile intense atunci cînd se injectează, decît atunci cînd se dă pe cale bucală.

Exemple de afecţiuni şi sindroame în care se poate utiliza cu folos meperidina ca înlocuitor al morfinei sînt: tromboza coronariană, ocluziile arteriale şi venoase periferice, emboliile pulmonare, durerile pleurale, durerile postoperatorii, nevritele, radiculitele, durerea de origine talamică, durerile osoase, fracturile, artritele, bursitele, colica renală, colica biliară şi colica de origine intestinală, durerile menstruale, crizele migrenoase, neoformaţiile maligne, arsurile şi traumatismele.

O serie de *procedee de diagnostic* sînt ajutate de administrarea prealabilă a acestei substanţe; acestea cuprind bronhoscopia, gastroscopia, cistoscopia, pielografia ascendentă şi pneumoencefalografia. De asemenea se pot efectua cu meperidină ca agent analgezic *o serie de manevre şi intervenţii de mică chirurgie*, cuprinzînd paracentezele, inciziile şi drenajele mici, schimbările de gipsuri şi pansamente etc. (Batterman, 1944). Substanţa este de asemenea valoroasă pentru suprimarea *pruritului* rebel la tratament, spre deosebire de morfină, care de obicei produce sau accentuează acest simptom obositor.

Analgezia obstetricală. Un volum considerabil de date clinice confirmă valoarea meperidinei ca analgezic obstetrical. Substanţa are asupra morfinei avantaje, întrucît nu produce depresiune respiratorie, constipaţie şi retenţie urinară. Totuşi, atunci cînd se utilizează singură, ea nu realizează amnezia. Desfăşurarea naşterii nu este prelungită, iar contracţiile uterine nu sînt influenţate în sens defavorabil; există oarecare dovezi asupra faptului că durata naşterii normale poate să fie chiar scurtată sub acţiunea acestei substanţe, probabil prin favorizarea dilataţiei colului uterin. În mod obişnuit lipsesc efectele nocive pentru mamă şi copil. Meperidina se utilizează adesea în diferite asociaţii cu alte substanţe, îndeosebi cu scopolamina şi cu un barbituric cu acţiune de durată scurtă şi s-au propus în acest scop o serie de scheme privind asociaţiile şi dozele respective. Doza obişnuită de meperidină este de 100 mg în administrare intramusculară; aceasta poate fi repetată la fiecare 2—3 ore, în raport cu necesităţile. Unii obstetricieni folosesc substanţa pe cale intravenoasă în a doua perioadă a naşterii; acest procedeu este bine să fie lăsat în mîna specialistului în materie.

Utilizarea în preanestezie. Meperidina se utilizează pe scară largă în pregătirea anesteziei chirurgicale ca înlocuitoare a morfinei. Această întrebuinţare a fost prezentată în alt loc (cap. 4). Substanţa s-a mai întrebuinţat de asemenea în timpul anesteziei cu protoxid de azot-oxigen, fiind administrată în perfuzie intravenoasă continuă; această metodă trebuie aplicată numai de un specialist.

Sedaţia. Acţiunea sedativă a meperidinei, mai curînd slabă şi trecătoare, a fost prezentată în amănunţime. Afară de cazul cînd există dureri, substanţa nu este foarte utilă ca hipnotic şi se preferă alţi agenţi terapeutici. Totuşi, înlăturarea durerii, a agitaţiei şi a stării de teamă, poate duce la sedaţie şi somn, mai ales la un bolnav grav şi istovit.

Spasmoliza. Meperidina, spre deosebire de părerea anterioară, nu este în general o substanţă spasmolitică utilă. Într-adevăr, la nivelul anumitor muşchi netezi, îndeosebi ai căilor biliare, această substanţă produce un spasm, ca şi morfina. Dacă durerea este înlăturată de meperidină, mecanismul este mai curînd prin analgezie centrală decît prin relaxarea musculaturii netede. În *astmul bronşic*, meperidina poate fi uneori folositoare, ca substanţă adjuvantă în tratament. Dozele (25—35 mg intramuscular) sub cele analgezice pot realiza suprimarea promptă a unui acces de astm acut. Lipsa depresiunii respiratorii constituie un avantaj net. Substanţa nu este foarte eficientă pe cale bucală, afară de cazul cînd se administrează în doze mari (100 mg). Deşi este lipsită de puterea antispastică a adrenalinei şi a substanţelor antihistaminice asupra bronhiilor, meperidina poate produce, atunci cînd se aleg corect bolnavii şi dozele, o reducere a numărului şi gravităţii crizelor astmatice, reuşind uneori să întrerupă sau să jugulеze crizele astmatice subintrante. Ea se poate întrebuinţa cu rezultate bune în asociaţie cu alte substanţe şi permite utilizarea unor doze mai mici de amine simpaticomimetice. Unele cazuri pot fi agravate

Scanned with OKEN Scanner

temporar, ca urmare a uscării secreţiilor bronşice prin acţiunea de tip atropinic a acestei substanţe. Trebuie respectate anumite măsuri de precauţie pentru a împiedica obişnuinţa şi narcomania, dacă se aplică o administrare repetată la bolnavii cu astm.

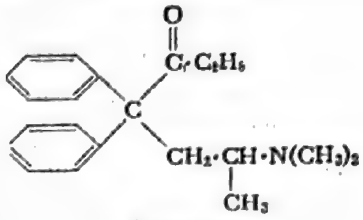
ALFAPRODINA (NISENTILUL)

Alfaprodina (nisentilul), M.N.N., este *dl*-α-1,3-dimetil-4-fenil-4-propionoxipiperidină, un congener apropiat al meperidinei. Proprietăţile sale farmacologice se aseamănă cu ale celorlalte narcotice; puterea sa analgezică este intermediară între a morfinei şi a meperidinei, iar durata acţiunii sale este puţin mai scurtă. Forma sa clorhidrică este o pulbere cristalizată, albă, amară, stabilă şi foarte solubilă în apă. Substanţa se găseşte în soluţie sterilă pentru administrarea pe cale parenterală în fiole de 1 ml (cu 40 sau 60 mg/ml) şi în fiole de 10 ml (cu 60 mg/ml); utilizarea sa este supusă normelor federale pentru narcotice. *Doza* obişnuită *pentru adulţi* necesară pentru analgezie este de 40—60 mg în administrare subcutanată şi poate fi repetată la intervale de 2 ore, după necesităţi. Atunci cînd este nevoie, substanţa se poate administra intravenos în doze de 20—30 mg. *Efectele nocive* sînt asemănătoare cu cele descrise pentru morfină şi meperidină, iar precauţiile subliniate în amănunt pentru aceste substanţe sînt valabile şi pentru utilizarea alfaprodinei. Depresiunea respiratorie este mai pronunţată atunci cînd se întrebuinţează substanţa în asociaţie cu un barbituric. În cazurile de intoxicaţie acută, nalorfina constituie un antagonist eficient. Alfaprodina a fost supusă unei *verificări clinice* limitate, mai ales în cazurile de analgezie obstetricală, însă rămîne de stabilit dacă există superiorităţi reale asupra meperidinei. De asemenea sînt necesare experienţe pe scară mai largă, înainte de a se putea stabili valoarea posibilă a duratei sale mai scurte de acţiune.

METADONA

Metadona este o substanţă analgezică sintetizată de chimiştii germani şi pusă la dispoziţie la sfîrşitul celui de-al doilea război mondial, de către Comitetul de colaborare tehnică al industriei sub auspiciile Departamentului Statelor Unite pentru probleme de administraţie economică în străinătate (Kleiderer şi alţii, 1946). Substanţa a mai fost cunoscută sub diferite alte nume, cuprinzînd: *metadonul*, *dolofina*, *amidona*, *adanonul*, *fiseptona*, *miadona*, *butalginul*, *diadona şi polamidona*. În ciuda faptului că formula sa chimică se aseamănă numai pe departe cu aceea a morfinei, proprietăţile farmacologice ale metadonei sînt asemănătoare din punct de vedere calitativ cu acelea ale alcaloidului natural. Deosebirile cantitative dintre acţiunile celor 2 substanţe analgezice constituie baza deosebirilor dintre utilizările lor terapeutice.

Chimie şi raportul dintre structură şi activitate. Metadona este *dl*-α-4,4-difenil-6-dimetilamino-3-heptanonă. Formula sa chimică desfăcută este următoarea:



Metadona

Acţiunea analgezică a formei racemice este aproape în întregime rezultatul conţinutului său de levometadonă, care este de 8—50 de ori mai puternică decît izomerul dextrorotator (în raport cu specia şi cu testul utilizat pentru analgezie). Dextrometadona este de asemenea lipsită de o acţiune deprimantă importantă asupra respiraţiei, cît şi de capacitatea de a provoca narcomanie, însă posedă o acţiune antitusigenă la cîini, cît şi o acţiune spasmogenă. Proprietăţile stimulante centrale ale dextrometadonei sînt de asemenea, mai pronunţate, decît ale izomerului levorotator. Nu s-a cercetat valoarea terapeutică a acestor proprietăţi ale izomerului lipsit de putere analgezică. Levometadona nu pare să aibă vreo superioritate asupra formei racemice ca substanţă analgezică în clinică.

S-a sintetizat un mare număr de *izomeri* şi *congeneri* chimici ai metadonei şi s-au comparat din punct de vedere farmacologic cu această substanţă şi cu morfina. În general, modificarea formulei chimice a metadonei duce la schimbări ale proprietăţilor farmacologice, asemănătoare cu cele provocate de modificarea moleculei de morfină (Chen, 1948; Eddy şi alţii, 1950 şi alţii). Spre exemplu, înlocuirea grupării carbonilice printr-un radical oxidrilic reduce puterea analgezică, iar acilarea şi îndeosebi acetilarea grupării oxidrilice restabilesc puterea de acţiune. Îndepărtarea azotului aminic sau transformarea lui în amoniac cuaternar suprimă acţiunea narcotică. Înlocuirea grupării dimetilamino, prin diferite alte formule de bază, cu excepţia formulelor de tip morfolino şi piperidino, reduc pronunţat puterea de acţiune. Substituirea uneia din grupările fenil sau înlocuirea ei prin radicali de tip benzil, ciclohexil sau alkil este urmată, de asemenea, de scăderea sau suprimarea acţiunii. De regulă, modificarea altor proprietăţi farmacologice evoluează paralel cu modificarea puterii analgezice şi numai puţini congeneri oferă avantaje nete asupra metadonei sau morfinei ca analgezice în clinică. *Izometadona* (*dl*-4,4-difenil-5-metil-6-dimetilamino-3-hexanonă), un izomer structural al metadonei, este un analgezic mai slab, însă s-a comunicat că produce mai puţine greţuri şi vărsături decît morfina, atunci cînd se utilizează în doze cu putere analgezică egală (Keats şi Beecher, 1952). S-au cercetat 4 izomeri optici ai *acetilmetadolului*, congenerul cu oxidrilul acetilat. Izomerii activi produc o analgezie suficientă, de lungă durată, după administrarea pe cale bucală, însă limita lor de siguranţă este prea mică pentru o utilizare clinică. *Heptazona*, în care grupărea dimetilamino este înlocuită printr-un radical de tip morfolino, a fost difuzată în Anglia sub numele de *fenadoxonă* sau *heptalgin*, însă nu pare să prezinte vreo superioritate asupra morfinei.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiuni farmacologice. Acţiunile farmacologice ale metadonei sînt identice din punct de vedere calitativ cu ale morfinei (Scott şi Chen, 1946; Scott şi alţii, 1947; Chen, 1948 şi alţii). Proprietatea principală a metadonei este acţiunea sa analgezică. Substanţa mai produce de asemenea o sedaţie şi o inhibare a respiraţiei, manifestînd efecte asupra musculaturii netede şi asupra sistemului cardio-vascular asemănătoare cu ale morfinei, însă aceste acţiuni sînt mai puţin pronunţate. Proprietăţile principale şi utilizările terapeutice ale metadonei sînt prezentate, comparativ cu acelea ale morfinei şi meperidinei, în tabelul 12.

Sistemul nervos central. Administrată pe cale parenterală la om, metadona reprezintă un *analgezic* puternic, situat la un nivel de eficacitate asemănător cu al morfinei. Administrarea pe cale bucală este numai puţin inferioară ca efect în comparaţie cu injecţia parenterală. Raportul dintre puterea analgezică şi cea hipnotică, împreună cu inhibiţia respiratorie, este mai mare în cazul metadonei, decît în cazul morfinei, însă este mai mic decît la meperidină. Astfel se obţine analgezia însoţită de o uşoară *sedaţie* şi de o *depresiune respiratorie* mai slabă decît aceea produsă de doze de morfină cu efect analgezic egal. Aceste caracteristici ale analgeziei prin metadonă, asociate cu eficacitatea sa pe cale bucală, fac deosebit de valoroasă această substanţă pentru suprimarea durerilor postoperatorii şi a durerilor legate de boli cronice. Ele constituie totodată un neajuns, întrucît metadona devine mai puţin utilă decît morfina în medicaţia preanestezică, atunci cînd se urmăreşte şi sedaţia.

Cu cîteva excepţii de mică importanţă, *efectele neurofiziologice* ale metadonei la pisicile şi cîinii intacţi şi la animalele decorticate, decerebrate şi la animalele spinale nu se pot deosebi de ale morfinei. Pisicile manifestă o stare de agitaţie preliminară asemănătoare cu cea morfinică şi apoi sînt inhibate. La şoarecii la care se administrează metadonă, se observă poziţia în formă de *S* a cozii, ca şi în cazul morfinei. La cîinii spinali cronici sînt inhibate reflexele plurineuronale, în timp ce ambele substanţe modifică în mod variabil reflexul patelar. Se instalează o creştere a toleranţei faţă de acţiunea inhibitoare, spre deosebire de cele stimulente, iar dacă se suprimă medicamentul apar simptome de dependenţă fizică, la nivelul membrelor posterioare paralizate, cît şi la nivelurile craniale faţă de secţiune. La cîini, spre deosebire de pisici, ambele narcotice produc un amestec de activitate lentă, cu voltaj mare şi de activitate rapidă pe electroencefalogramă. Dozele mai mari provoacă un aspect de vîrf-undă sau de activitate continuă sub formă de vîrfuri, asociată în cele din urmă cu convulsii manifeste. Wikler (1950) a trecut în revistă pe larg efectele neurofiziologice ale metadonei şi ale morfinei. Ambele substanţe produc o asociere complexă de stimulare şi de inhibiţie la toate nivelurile de integrare ale axului cerebro-spinal. Nu este posibilă încă nici o explicaţie simplă asupra sediului şi asupra mecanismului de acţiune în cazul acestor narcotice.

Numeroase efecte ale metadonei asupra *respiraţiei ţesuturilor* şi asupra *sistemelor enzimatice* sînt asemănătoare cu ale morfinei, însă s-au observat şi deosebiri importante. S-a mai expus lipsa de succes în ceea ce priveşte corelarea acestor efecte *in vitro*, cu acţiunile farmacodinamice obţinute *in vivo*. Îndeosebi trebuie notat faptul că izomerii dextrorotatori ai metadonei şi ai izometadonei lipsiţi, de putere analgezică manifestă totodată numeroase efecte identice asupra metabolismului din ţesuturi şi asupra sistemelor enzimatice.

Musculatura netedă. Spre deosebire de morfină, metadona produce o relaxare a segmentelor izolate de *intestin* şi inhibează efectul spastic al acetilcolinei şi al histaminei. Totuşi, la animalul întreg şi neanesteziat, metadona creşte tonicitatea intestinului şi reduce amplitudinea contracţiilor; contracţiile propulsive ale intestinului sînt mult diminuate. Aceste efecte ale substanţei sînt blocate de atropină sau de secţionarea vagului şi par să fie în bună parte rezultatul stimulării centrale a vagului. Metadona este constipantă pentru om, însă această acţiune este mai slabă decît aceea provocată de morfină şi se manifestă numai la narcomani. Efectele metadonei asupra tonicităţii şi motilităţii *uterului* sînt variabile şi par să depindă de activitatea iniţială a miometrului. Uterul relaxat este de obicei stimulat de metadonă; uterul în stare de contracţie este relaxat. Uterul uman la termen nu este influenţat în mod semnificativ de metadonă; în schimb, inhibarea respiraţiei fetale pe care o produce şi variabilitatea analgeziei obţinută pentru mamă cu această substanţă constituie caractere nefavorabile în analgezia obstetricală. Ca şi morfina, metadona produce un *spasm al căilor biliare*, atît la animale, cît şi la om. Se afirmă că *ureterele* trec în repaus după administrarea metadonei, probabil din cauza acţiunilor sale antidiuretice. *Mioza* provocată de metadonă este mai puţin pronunţată decît aceea determinată de morfină, iar narcomanii manifestă o toleranţă completă faţă de această acţiune a substanţei.

Sistemul cardio-vascular. Efectele metadonei asupra sistemului cardio-vascular, îndeosebi la persoanele în clinostatism nu sînt pronunţate. Scăderea uşoară a presiunii arteriale şi a frecvenţei bătăilor inimii este în mare parte rezultatul stimulării centrale a vagului; vasodilataţia periferică poate contribui de asemenea la hipotensiune. Electrocardiograma rămîne nemodificată, cu excepţia apariţiei unei bradicardii sinuzale. Metadona nu tulbură reflexele cardio-vasculare. Dozele analgezice complete nu modifică debitul sanguin cerebral sau consumul de oxigen al creierului. Presiunea lichidului cefalorahidian poate creşte. Hipotensiunea şi tahicardia din cursul intoxicaţiei acute cu metadonă sînt de obicei urmări ale depresiunii respiratorii şi se corectează dacă se restabileşte o ventilaţie pulmonară suficientă.

Acţiuni diverse. Metadona posedă o *acţiune anestezică locală* mai puternică decît a meperidinei şi asemănătoare cu aceea a cocainei, însă substanţa este prea iritantă pentru a fi utilizată în acest scop în clinică. Ca şi morfina, metadona produce totodată *hiperglicemie*, *hipotermie* şi un *efect antidiuretic*. Mecanismele acestor acţiuni sînt probabil aceleaşi cu ceea ce s-a discutat pentru morfină. Secreţiile sînt stimulate sau inhibate variabil.

Scanned with OKEN Scanner

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Metadona este absorbită complet și rapid din sediile subcutanate și intramusculare; absorbția din tractul gastro-intestinal este numai cu puțin inferioară. La șobolani, concentrațiile maxime ale substanței se găsesc în ficat, în plămîni, în rinichi și splină; concentrațiile mai mici se găsesc în mușchi, inimă, sînge, creier. Cantități mari de metadonă apar rapid în bilă, iar substanța străbate ușor bariera placentară. Atunci cînd se administrează la șobolani metadona marcată cu C^{14}, aproximativ 2/3 din radioactivitatea administrată se găsește în fecale; restul se elimină prin urină; nu apare nici un fel de radioactivitate în bioxidul de carbon expirat (Elliot și alții, 1949). Totuși mai puțin de 10% din substanța administrată se elimină nemodificată prin fecale sau urină (Way și alții, 1949, 1951). Nu se cunoaște metabolmismul intermediar al restului de substanță. Hepatectomia parțială prelungește durata analgeziei și crește concentrația metadonei în țesuturi. Inactivarea substanței în feliile de țesut cultivat sugerează de asemenea faptul că ficatul constituie sediul principal al degradării metabolice. Diferențele ușoare dintre șobolanii cu toleranță și cei fără toleranță, în ceea ce privește distribuția în țesuturi sau eliminarea prin fecale și urină, cît și în ceea ce privește fixarea metadonei în țesuturi, nu sînt suficiente pentru a explica instalarea creșterii toleranței prin deosebiri de metabolizare a substanței. Repartizarea în organism, metabolismul intermediar și eliminarea izomerilor optici ai substanței sînt asemănătoare cu ale formei racemice.

Metadona este descompusă și eliminată tot atît de repede ca morfina, iar tratamentul trebuie repetat la interval de 3—4 ore. Rolul important al ficatului în activarea metabolică a metadonei impune prudență în utilizarea sa la bolnavii cu afecțiuni hepatice grave.

Preparate, căi de administrare și posologie. *Clorhidratul de metadonă*, F.S.U., este o pulbere cristalizată, albă, amară, solubilă în apă și etanol, incompatibilă cu soluțiile alcaline. Ea se găsește sub formă de tablete de 2,5, 5, 7,5 și 10 mg, utilizabile pe *cale bucală* și sub formă de sirop (0,34 mg/ml), cît și sub formă de poțiune (1,0 mg/ml). Pentru administrarea pe cale *parenterală*, substanța se găsește sub formă de tablete, care se introduc hipodermic, cît și în soluții sterile (cu 10 mg/ml), în fiole de 1 și 2 ml, cît și în flacoane de 10, 20 și 30 ml. Toate căile obișnuite de administrare pot fi utilizate însă se preferă tratamentele pe cale bucală. Injectarea subcutanată a unor doze mari de metadonă poate provoca o iritație locală. Bolnavii trebuie să stea culcați dacă se administrează substanța intravenos.

Dozele analgezice pe cale bucală pentru adulți sînt de 5—15 mg, în raport cu gravitatea durerii și cu răspunsul bolnavului; dozele parenterale pot fi puțin mai mici. *Doza calmantă pentru tuse pe cale bucală* este de 1,5—2 mg. Administrarea trebuie repetată de 3—4 ori/zi, în raport cu necesitățile; trebuie evitată regularitatea cu caracter de ceasornic. Întrebuințarea metadonei este reglementată de legile federale pentru narcotice.

Reacții secundare, toxicitate și măsuri de precauție. Efectele secundare provocate de metadonă sînt asemănătoare cu cele determinate de morfină, însă sînt rareori grave. Cele mai frecvente sînt: o scădere a simțului realității, amețelile, grețurile și vărsăturile; ele se produc mai des după administrarea pe cale bucală decît pe cale parenterală și pe de altă parte mai frecvent la bolnavii ambulatori decît la cei fixați la pat. Somnolența, uscăciunea gurii, hipersudorația, pruritul, tulburările chinestezice generale și depresiunea mintală constituie efecte nocive mai puțin frecvente. S-au comunicat cazuri cu delir grav, cu halucinații trecătoare și cu urticarie hemoragică, însă acestea sînt rare. În urma administrării subcutanate a 50 mg metadonă s-a produs la un interval de 8 ore un colaps circulator care a dus la comă și moarte. În timpul tratamentului prelungit la bolnavii în vîrstă sînt îndeosebi frecvente: anorexia, amețelile, grețurile și vărsăturile.

Măsurile de precauție în utilizarea metadonei sînt aceleași ca pentru morfină. Deși dozele izolate de metadonă provoacă o depresiune respiratorie mai slabă decît cantitățile de morfină cu aceeași acțiune analgezică, pericolul principal al supradozării este scăderea ventilației pulmonare. Tratamentul *intoxicației acute cu metadonă* este același ca în cazul morfinei; atenția este îndreptată în primul rînd spre menținerea unor schimburi respiratorii suficiente. S-a prezentat la pagina 230 și s-a ilustrat în fig. 10 valoarea nalorfinei pentru intoxicația acută cu metadonă.

Capacitatea de a produce narcomanie. Capacitatea metadonei și a congenerilor săi de a produce narcomanie la om a fost precizată în mod aprofundat de Isbell și Wikler și colaboratorii lor, în Spitalul din Lexington al Serviciului de sănătate publică din Statele Unite (Isbell și alții, 1948; Isbell și Eisenman, 1948; Isbell și Vogel, 1949; Isbell și Fraser, 1950). Administrarea subcutanată a 10—20 mg metadonă la persoane cu narcomanie anterioară determină o stare netă de *euforie*. Aceasta persistă întrucîtva mai mult decît euforia provocată de morfină; numeroși narcomani preferă efectele substanței sintetice efectelor produse de alcaloizii naturali. Din fericire, euforia se produce mai puțin frecvent la bolnavii care suferă de dureri, decît la cei fără dureri. Metadona împiedică sau suprimă complet *sindromul abstinenței de morfină* dacă se înlocuiesc fiecare 4 mg din doza de morfină cu cîte 1 mg metadonă. Aceste fapte de observație reprezintă dovezi prezumtive pentru capacitatea metadonei de a produce narcomanie.

Scanned with OKEN Scanner

Instalarea creşterii toleranţei şi a dependenţei fizice, în legătură cu metadona la voluntarii cu narcomanie anterioară, cît şi apariţia narcomaniei primare pentru această substanţă, realizează dovezi directe ale pericolului pe care îl prezintă. Persoanele cu narcomanie anterioară, care au primit voluntar metadona de 4 ori pe zi, subcutanat, au manifestat rapid o creştere a *toleranţei* faţă de efectele analgezice, cît şi faţă de efectele metadonei, cuprinzînd: analgezie, greţuri, scădere a poftei de mîncare, sedaţie, depresiune respiratorie şi modificări cardio-vasculare. Creşterea toleranţei la metadonă se instalează mai lent decît în cazul morfinei, mai ales în privinţa efectului inhibitor. Se produce o sedaţie marcată, cu o încetinire concomitentă a electroencefalogramei în cursul primelor zile de narcomanie experimentală. Nu se instalează o creştere a toleranţei faţă de efectul constipant al metadonei.

Comportamentul celor cu narcomanie pentru metadonă este izbitor de asemănător cu acela al morfinomanilor. Este tipică o stare de visare, caracterizată prin perioade alternative de somnolenţă şi trezire. Aspectul personal este neîngrijit şi activitatea productivă se întrerupe. Somnolenţa şi lipsa de activitate sînt mai pronunţate, iar iritabilitatea este mai slabă la narcomanii cu metadonă, decît la morfinomani. Paloarea feţei, expresia cu privire ciudată, stările de letargie, tresăririle şi mişcările clonice în timpul somnului sînt caracteristice, ca şi reacţia mai intensă de spaimă la trezirea provocată.

Instalarea *dependenţei fizice* în cazul narcomaniei pentru metadonă poate fi pusă în evidenţă prin întreruperea substanţei sau prin administrarea nalorfinei. La o întrerupere bruscă, sindromul de abstinenţă se instalează mai lent, este mai puţin intens şi mai prelungit decît sindromul abstinenţei de morfină. Narcomanul nu prezintă simptome pînă în a treia zi şi apoi se plînge de slăbiciune generală, de teamă nemotivată, anorexie, insomnie, dureri difuze abdominale, cefalee, hipersudoraţie, „valuri de căldură şi de frig", iar uneori de ţiuituri în urechi. Intensitatea sindromului de abstinenţă calculată prin sistemul Himmelsbach de punctaj ajunge la maximum în ziua a 6-a, fiind rareori pronunţat. Semnele de tulburări vegetative funcţionale sînt minime; vărsăturile se produc rareori, ca şi diareea. Durerile şi crampele musculare sînt de asemenea absente. Simptomele dispar în mare parte în ziua a 10-a—a 14-a, însă stările de letargie, anorexie şi insomnie pot persista luni de zile. Deşi sindromul abstinenţei de metadonă este mai puţin grav decît în cazul morfinei, el este mai grav decît ceea ce indică sistemul de măsurare după Himmelsbach.

Sindromul de abstinenţă provocat cu nalorfină la narcomani pentru metadonă este mai grav decît acela care urmează suprimării simple a substanţei şi seamănă mai mult cu acela datorit abstinenţei de morfină. Wikler şi colaboratorii emit ipoteza că sindromul de abstinenţă mai uşor care urmează întreruperii metadonei este un rezultat al eliminării lente a substanţei. Creşterea toleranţei şi dependenţei fizice pare să se instaleze mai greu la bolnavi decît la cei cu narcomanie prealabilă, lipsiţi de dureri.

Instalarea creşterii toleranţei şi a dependenţei fizice în raport cu metadona diferă mult de la o specie la alta. Aceste fenomene nu au fost puse în evidenţă la maimuţe. Atît la cîinii intacţi, cît şi la cei spinali cronici, sindromul de abstinenţă de metadonă se instalează mai rapid, este mai intens şi se termină mai repede decît sindromul abstinenţei de morfină. Ca şi la acesta din urmă, semnele de dependenţă fizică se constată la nivelul membrelor posterioare paralizate ale animalelor spinale cît şi la nivelurile de integrare situate cranial faţă de secţiune.

Atunci cînd se întrerupe brusc metadona la un morfinoman a care aceasta înlocuise alcaloidul natural, sindromul de abstinenţă este mult mai puţin intens decît acela care ar fi urmat suprimării directe a morfinei. Acest fapt formează baza tratamentului morfinomaniei, prin înlocuirea cu metadonă. Factorii emoţionali ai dependenţei nu sînt modificaţi, iar pierderea controlului emotiv se produce tot atît de frecvent ca şi după suprimarea directă a morfinei, afară de cazul cînd doza de metadonă se reduce progresiv pe o perioadă de 7—10 zile.

Izometadona produce o euforie mai slabă decît metadona şi totodată împiedică sau reduce sindromul abstinenţei de morfină. Abstinenţa după suprimarea izometadonei seamănă cu aceea care urmează suprimării morfinei; *d-metadona* şi *d-izometadona* sînt lipsite de acţiune analgezică, precum şi de capacitatea de a provoca narcomanie.

Întrebuinţări terapeutice. Întrebuinţarea principală a metadonei este pentru suprimarea durerii. Atunci cînd este necesară o sedaţie în acelaşi timp cu analgezia, cum se întîmplă în medicaţia preanestezică, substanţa este inferioară morfinei. Ea nu este utilă ca agent antispastic sau antiperistaltic. Metadona este un medicament eficient împotriva tusei. Ea este utilă în tratamentul sindromului de întrerupere a morfinei. În cursul naşterii trebuie folosită cu prudenţă extremă sau de loc.

Analgezia. Metadona realizează o suprimare a tuturor tipurilor de dureri asemănătoare cu ceea ce se obţine în cazul morfinei (Kirchhof şi David, 1948; Denton şi Beecher, 1949; Beecher şi alţii, 1951 şi mulţi alţii). Doza se situează între aceleaşi limite ca pentru morfină, deşi unii clinicieni sînt de părere că metadona este o substanţă mai activă. Analgezia se produce în 10—15 minute după administrarea pe cale parenterală şi în 20—30 de minute după tratamentul pe cale bucală. Durata acţiunii este în esenţă aceeaşi ca şi în cazul morfinei.

Dozele analgezice complete de metadonă nu provoacă modificări circulatorii importante, iar depresiunea respiratorie este probabil mai puţin pronunţată decît după morfină; metadona are numai o acţiune sedativă slabă şi nu este liniştitoare. Ea nu produce somnul, afară de cazul cînd insomnia se datoreşte durerii. Astfel, metadona este inferioară morfinei în medicaţia preanestezică, însă substanţa este foarte utilă postoperator şi în afecţiunile dureroase cronice. În doze analgezice egale, tipul şi frecvenţa acţiunilor nocive provocate de metadonă sînt asemănătoare cu ale morfinei.

Utilizarea împotriva tusei. Administrarea pe cale bucală a 1,5—2 mg metadonă are aceeaşi acţiune ca 15—20 mg codeină pentru suprimarea reflexului de tuse. Totuşi, capacitatea de a produce narcomanie pe care o posedă metadona, depăşeşte cu mult capacitatea codeinei, astfel că ultima rămîne agentul de elecţie împotriva tusei, mai ales pentru un tratament cronic. Rămîne să se precizeze în clinică valoarea antitusigenă a izomerilor dextrorotatori ai metadonei şi ai izometadonei, care nu posedă putere analgezică şi capacitate de a produce narcomanie.

Analgezia obstetricală. Analgezia şi amnezia care urmează administrării de metadonă la parturiente sînt adesea imprevizibile, iar substanţa provoacă o depresiune respiratorie a fătului cu intensitate intermediară între morfină şi meperidină. În cel mai bun caz, metadona este inferioară meperidinei şi trebuie utilizată cu precauţie sau de loc în cursul naşterii; totuşi, ea poate fi utilizată pentru suprimarea durerii în perioada *post partum*.

Tratamentul morfinomaniei. Folosirea metadonei în tratamentul morfinomaniei este realizabilă datorită faptului că metadona poate înlocui treptat morfina şi deoarece sindromul de abstinenţă care urmează întreruperii metadonei este mai

Scanned with OKEN Scanner

puțin intens decît acela al întreruperii directe a morfinei. După ce morfinomanul a fost stabilizat timp de 3 zile la morfină, se înlocuiește fiecare 4 mg morfină cu cîte 1 mg metadonă pe o perioadă de 24 de ore. Doza de metadonă se continuă timp de 7 zile și apoi se reduce rapid pe o perioadă de circa 3 zile. Tratamentul adjuvant poate fi administrat așa cum s-a indicat la metoda reducerii rapide a morfinei (pag. 222).

LEVORFANUL (LEVODROMORANUL) ȘI CONGENERII SĂI

Levorfanul (levodromoranul) este l-3-hidroxi-N-metilmorfinan. El se aseamănă mai mult cu morfina decît oricare alt narcotic complet sintetic și se deosebește de substanța naturală numai prin lipsa punții de oxigen, prin lipsa grupării oxidrilice alcoolice și a dublei legături dintre carbonii cu numărul 7 și 8 din nucleul fenantrenic (vezi formula morfinei la cap. 13). Forma racemică, *racemorfanul*, cunoscut sub numele de metorfinan, a fost introdus în terapeutică în 1949 și a fost inclus în Colecția medicamentelor noi și neoficiale; ulterior a fost retras însă la cererea fabricantului său.

Acțiunile farmacologice ale levorfanului se desfășoară cu totul paralel cu ale morfinei la toate speciile, inclusiv omul (Randall și Lehmann, 1950; Fromherz, 1951; Benson și alții 1953; și alții). Substanța sintetică este mai puternică decît morfina ca analgezic, însă sînt mai pronunțate și celelalte acțiuni, cuprinzînd depresiunea respiratorie, stimularea musculaturii netede și capacitatea de a provoca narcomanie. Izomerul dextrorotator, *dextrorfanul*, este lipsit de acțiune analgezică importantă sau de efect inhibitor asupra respirației, fiind lipsit totodată și de capacitatea de a produce narcomanie (Isbell și Fraser, 1953). Totuși, acest izomer lipsit de putere analgezică are o acțiune sedativă asupra tusei.

Levorfanul se *absoarbe* prompt din sediile subcutanate; efectul său este doar cu puțin mai slab cînd se administrează pe cale bucală. Analgezia maximă se produce la 60—90 de minute după administrarea subcutanată și la 15—20 minute după administrarea pe cale intravenoasă. La cîini, 15—65% din substanță se *excretă* prin urină, mai ales sub forma de glicuronat, în decurs de 2—3 zile după injecția parenterală. *Metabolismul intermediar* al restului de substanță este necunoscut.

Tartratul de levorfan (tartratul de levodromoran), înscris în Colecția medicamentelor noi și neoficiale, este o pulbere cristalizată albă, amară la gust, cu solubilitate redusă în apă. Se găsește sub formă de soluție sterilă pentru injecția parenterală în fiole de 1 ml și în flacoane de 10 ml, pentru mai multe injecții conținînd 2 mg substanță/ml. Se produc tablete marcate de cîte 2 mg pentru administrarea pe cale bucală. *Doza medie pentru adult* necesară analgeziei este de 2—3 mg în administrare subcutanată sau pe cale bucală; doza pentru bolnavii în vîrstă este întrucîtva mai mică. Se pot injecta la nevoie 1—1,5 mg intravenos.

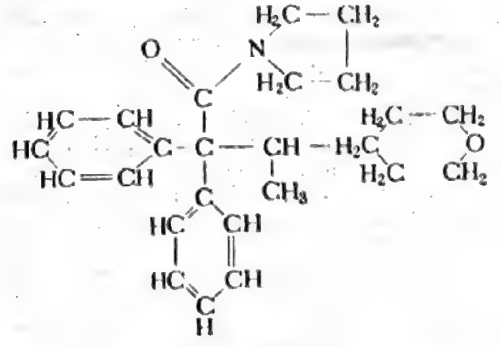
Măsurile de precauție prezentate în amănunt în legătură cu utilizarea morfinei se aplică în mod egal la utilizarea levorfanului. Valoarea *nalorfinei* în intoxicația gravă cu levorfan este expusă la pag 230. Pe cale experimentală s-a arătat că dextrorfanul și *levalorfanul*, izomerul levorotator al 3-hidroxi-N-alilmorfinanului, neutralizează efectele inhibitoare pentru respirație și acelea analgezice ale levorfanului, cît și ale altor narcotice. Rămîne să se stabilească dacă acești congeneri ai morfinanului prezintă avantaje importante față de nalorfină.

La om, administrarea pe cale subcutanată a 2—3 mg levorfan produce o *analgezie* asemănătoare cu aceea realizată prin 10—15 mg morfină. Spre deosebire de rezultatele observațiilor efectuate la animale și la persoanele fără dureri, cît și spre deosebire de comunicările clinice mai vechi, compararea atentă a celor 2 substanțe pe serii mari de bolnavi nu pune în evidență nici o superioritate a levorfanului asupra morfinei (Jaggard și alții, 1950). Caracterul, frecvența și gravitatea efectelor secundare, cît și durata acțiunii, dozelor cu efect egal din amîndouă substanțele, sînt asemănătoare. Capacitatea celor 2 narcotice de a produce narcomanie este asemănătoare, iar creșterea toleranței se instalează cu aproximativ același ritm. Frecvența somnolenței, a hipersudorației și greșurilor care urmează administrării de levorfan este superioară la bolnavii ambulatori, comparativ cu cei spitalizați, și este mai mare decît cea obținută prin doze de codeină cu acțiune analgezică egală. Înlocuirea meperidinei cu levorfan în medicația preanestezică nu oferă nici un fel de avantaj și poate duce la o creștere a frecvenței greșurilor și vărsăturilor postoperatorii.

Congenerii levorfanului. Compararea proprietăților farmacologice ale levorfanului cu acelea ale dextrorfanului și izomerilor înrudiți apropiați a pus în evidență deosebirile importante care par să aibă aplicații clinice. *Dextrorfanul* și *dextrometorfanul*, izomerul dextrorotator al eterului său metilic, sînt îndeosebi interesanți. Ambele substanțe sînt lipsite de o putere analgezică importantă, de efecte deprimante asupra respirației și de capacitatea de a provoca narcomanie, totuși, amîndouă posedă o acțiune *sedativă asupra tusei*. Dextrometorfanul care posedă aceeași înrudire de formulă chimică cu levorfanul (și cu dextrorfanul) pe care o posedă codeina față de morfină a fost verificată în clinică pe scară limitată la bolnavii spitalizați cu tuse cronică. Administrarea pe cale bucală a 15 mg substanță are aproximativ același efect ca 15 mg codeină, însă frecvența greșurilor și somnolenței pare să fie mai mică după narcoticul sintetic. Celelalte efecte secundare, cum ar fi constipația, se produc cu frecvențe egale (Cass și Frederic, 1953; Cass și alții 1954; și alții). S-a mai menționat și antagonismul pe care îl manifestă *dextrorfanul* și *levalorfanul* față de acțiunea de inhibare a respirației și efectele analgezice ale levorfanului și ale altor narcotice. Astfel, valoarea ultimă a congenerilor de morfinan poate depinde, nu de acțiunile analgezice puternice ale substanțelor de tipul levorfanului, ci de anumite aplicații terapeutice speciale ale izomerilor lipsiți de putere analgezică. Se așteaptă cu interes cercetări suplimentare asupra levorfanului și derivaților săi.

NOI SUBSTITUENȚI DE MORFINĂ*

Pirolamidolul (palfium, R 875) este 2,2-difenil-3-metil-4-morfolinobutirilpirolidină. Deși din punct de vedere chimic se aseamănă cu metadona, pe plan farmacologic este de 5—15 ori mai activă decît aceasta și de 8—36 de ori mai puternică decît morfina.



Pirolamidolul

* Completări aparținînd Editurii medicale

Pirolamidolul exercită efecte analgezice de tip morfinic și antitusigene, care nu se însoțesc însă de somnolență și nici de tulburări ale funcțiilor mintale, memoria, voința și luciditatea bolnavului rămînînd intacte. Tensiunea arterială, funcțiile hepatice, renale și secrețiile salivară și bronșică sînt puțin influențate. La nivelul musculaturii netede intestinale se constată un oarecare grad de relaxare. Aceste particularități farmacologice conferă drogului proprietăți neîntîlnite la derivații de morfină și justifică larga sa utilizare. Ca dezavantaje se citează acțiunea deprimantă asupra centrului respirator, ceva mai intensă decît a morfinei, precum și efectele euforice mai slabe și de durată mai scurtă.

Atît acțiunea analgezică, cît și deprimarea respirației provocate de pirolamidol sînt însă antagonizate de N-alilnormorfină. Asociat cu amestecurile litice și în special cu fenerganul, clorpromazina și acepromazina, potențează efectele neuroleptice ale acestora. Același lucru poate fi observat dacă se asociază cu substanțele narcotice, barbiturice sau cu viadrilul. Pe electroencefalogramă nu apar modificări ale activității electrice corticale.

În ceea ce privește modul și locul de acțiune se admite o acțiune electivă asupra neuronilor care formează căile durerii din talamus și trunchiul cerebral, fără atingerea acelora ai sensibilității superficiale. Pirolamidolul, cu toate că nu îndeplinește toate condițiile unui analgezic ideal, constituie un pas înainte pe calea preparării de analgezice morfinice de sinteză.

Indicațiile și posologia sînt aceleași ca ale metadonei. Pirolamidolul s-a dovedit activ și bun calmant al durerilor de orice natură și în același timp un prețios adjuvant al anesteziei chirurgicale. David și Deligne (1957) îl recomandă ca premedicație anestezică și analgezic pre- și postoperator. În scop preanestezic va fi administrat împreună cu un neuroplegic (fenergan, clorpromazină), cu succinilcolina sau pentiobarbitalul, în doze mici și repetate, de 1—2 mg, subcutanat.

Pe cale bucală se pot da 8—10 mg în 3—4 prize, iar parenteral, 4—5 mg/zi. Ca accidente de supradozaj se citează greața, vărsăturile, lipotimiile și tulburări respiratorii. Acestea pot fi îndepărtate cu ajutorul substanțelor anticolinergice (atropină) și neurostimulante (cardiazol, amfetamine etc.)

Fenadoxona (heptazona) face parte ca și pirolamidolul din grupul metadonei. Din punct de vedere structural, ea se deosebește puțin de pirolamidol, fiind *dl*-morfolino-6-difenil-4-4-heptanon-3. Studii comparative recente dovedesc că acțiunile sale farmacologice se aseamănă în mare măsură cu ale substanțelor din aceeași grupă. Astfel, 0,01 g de fenadoxonă administrată subcutanat produce efecte analgezice egale cu 0,016 g morfină. Față de acțiunea analgezică mai puternică, proprietățile toxicomanogene sînt însă mai slabe decît ale morfinei. Ca și pirolamidolul, deprimă puternic respirația, fără să exercite efecte inhibitoare asupra funcțiilor corticale. După administrări intravenoase poate apărea dimpotrivă, o stare euforică de scurtă durată, care lipsește în cazul altor căi de administrare. Efectele analgezice ale fenadoxonei sînt mai puțin utilizate din cauza accidentelor de supradozaj, care survin ca urmare a zonei foarte strînse dintre dozele terapeutice și dozele toxice. Raportate la morfină, efectele secundare provocate de acest substituent sînt mai frecvente și mai grave. Ele sînt reprezentate de deprimarea respirației și de tulburările circulatorii (lipotimii, colaps cardio-vascular). Doza analgezică este de 0,01—0,015 g, de 2—3 ori pe zi, subcutanat, și numai la nevoie intravenos.

Dipipanona sau *dl*-difenil-4-4-piperidino-6-heptanon-3, avînd nucleu piperidinic în locul radicalului morfolinic al fenadoxonei, se comportă ca un analgezic morfinic moderat. Cu toată toxicitatea acută suficient de ridicată (DL_{50} = = 20 mg/kilocorp șoarece, i.v.) efectele secundare sînt minime. Proprietatea de a provoca eufomanie, egală cu aceea a morfinei, limitează mult utilizările terapeutice ale dipipanonei. Substanța este indicată mai ales în dureri severe.

Doza eficientă parenterală variază între 20 și 25 mg, și poate fi repetată pînă la cantitatea totală de 60—70 mg în 24 de ore. Rareori pot surveni: greață, vărsături, amețeli și transpirații.

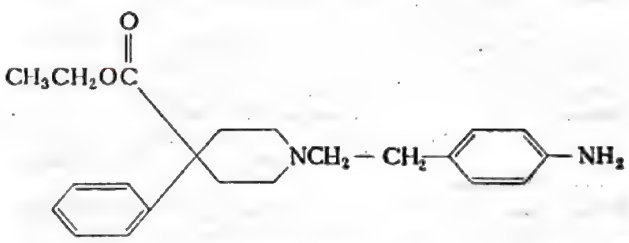
În ultimii ani, numeroși alți derivați morfinici au fost încercați (acetilmetadona, izometadona, normetadona, etoheptazina, propoxifenul etc.). Dintre aceștia, normetadona, propoxifenul și etoheptazina par mai avantajoase.

Normetadona sau *dl*-difenil-4-4-dimetilamino-6-hexanon-3 se folosește numai ca substanță calmantă a tusei în doză de 7—10 mg. Utilizarea sa prezintă dezavantajul că produce eufomanie de valoare egală cu a morfinei.

Propozifenul sau dimetilamino-4-difenil-1-2-metil-3-propionoxi-2-butan provoacă efecte analgezice comparabile cu ale codeinei. Ca și aceasta, posedă proprietăți slabe toxicomanogene și este activă la doze aproximativ egale. Doza terapeutică este de 50—65 mg/zi, administrate bucal.

Etoheptazina sau metil-1-fenil-4-carbetoxi-4-hexametilenimina este analgezic morfinic cu acțiune mijlocie, lipsit de proprietatea de a produce eufomanie și prevăzut cu acțiuni secundare minime. Pe cale bucală se pot da 50—100 mg în 24 de ore.

Anileridina sau *leritina* este clorhidratul sau fosfatul de etil-1-(4-amino-fenetil)-4-fenil-izonipecotat cu următoarea formulă structurală:



Anileridina

Între fosfatul și clorhidratul de anileridină, nu există diferențe farmacologice. Ambele forme produc efecte analgezice asemănătoare cu ale meperidinei. Durata acțiunii analgezice este de 2—4 ore și se situează între aceea a meperidinei și morfinei. Ca și meperidina, posedă proprietăți antihistaminice și spasmolitice, fără să producă constipație, ca opiaceele.

În comparație cu analgezia, efectele sedative și hipnotice sînt neînsemnate. Drogul potențează încă acțiunea barbituricelor și a celorlalte deprimante centrale. Circulația și respirația sînt puțin influențate, deși efectul antitusigen este puternic.

Anileridina se folosește ca analgezic și potențator al anesteziei generale. Doza analgezică orală este de 25 mg, de 4—6 ori pe zi. Intravenos pot fi injectate 5—10 mg, de 2—3 ori pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Abood, L. G., Kun, E., E. M. K. Geiling. Phosphorylated intermediates of chronically and acutely morphinized rats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **98**, 373—379.

Adler, H. F., Atkinson, A. J., A. C. Ivy. Effect of morphine and dilaudid on the ileum and of morphine, dilaudid and atropine on the colon of man. *Arch. Int. Med.*, 1942, **69**, 974—985.

Adler, T. K. A newly identified metabolic product of codeine: N-demethylated codeine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 371.

Adler, T. K., M. E. Latham. Demethylation of C^{14}-labelled codeine in the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1950, **73**, 401—404.

Andrews, H. L. Brain potentials and morphine addiction. *Psychosom. Med.*, 1941, **3**, 399—409.

———. The development of tolerance to demerol. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **75**, 338—341.

———. Cortical effects of demerol. *Ibid.*, 1942, **76**, 89—94.

———. Changes in the electroencephalogram during a cycle of morphine addiction. *Psychosom. Med.*, 1943, **5**, 143—147.

Andrews, H. L., C. K. Himmelsbach. Relation of the intensity of the morphine abstinence syndrome to dosage. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **81**, 288—293.

Batterman, R. C. Clinical effectiveness and safety of a new synthetic analgesic drug, demerol. *Arch. Int. Med.*, 1943, **71**, 345—356.

———. Demerol; a substitute for morphine in the treatment of postoperative pain. *Arch. Surg.*, 1943, **46**, 404—409.

———. Demerol, a new synthetic analgesic; its indications as a substitute for morphine. *Connecticut M. J.*, 1944, **8**, 13—17.

———. The clinical aspects of evaluating analgesic agents, with notes on the safety of morphine. *Yale J. Biol. & Med.*, 1946, **18**, 595—607.

Beecher, H. K. Pain in men wounded in battle. *Ann. Surg.*, 1946, **123**, 96—105.

Beecher, H. K., Deffer, P. A., Fink, F. E., D. B. Sullivan. Field use of methadone and levo-isomethadone in a combat zone. *U. S. Armed Forces M. J.*, 1951, **2**, 1269—1276.

Benson, W. M., Stefko, P. L., L. O. Randall. Comparative pharmacology of levorphan, racemorphan and dextrorphan and related methyl ethers. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 189—200.

Blalock, A. Effects of morphine in experimental shock due to hemorrhage. *Arch. Surg.*, 1943, **47**, 326—328.

Borison, H. L., S. C. Wang. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 193—230.

Breckenridge, C. G., H. E. Hoff. Influence of morphine on respiratory patterns. *J. Neurophysiol.*, 1952, **15**, 57—74.

Brown, R. R. A cycle of morphine addiction. Biological and psychological studies. Part II: Psychological investigation. *Pub. Health Rep.*, 1946, **61**, 37—53.

Burke, J. O., Plummer, K., Sarah Bradford. Serum amylase response to morphine, mecholyl and secretin as a test of pancreatic function. *Gastroenterology*, 1950, **15**, 699—707.

Butsch, W. L., McGowan, J. M., W. W. Walters. Clinical studies of the influence of certain drugs in relation to biliary pain and to the variations in intrabiliary pressure. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1936, **63**, 451—456.

Cass, L. J., W. S. Frederik. Evaluation of a new antitussive agent. *New England J. Med.*, 1953, **249**, 132—136.

Cass, L. J., Frederik, W. S., J. B. Andosca. Quantitative comparison of dextromethorphan hydrobromide and codeine. *Am. J. M. Sc.*, 1954, **227**, 291—296.

Chapman, W. P., Rowlands, E. N., C. M. Jones. Multiple-balloon kymographic recording of the comparative action of demerol, morphine and placebos on the motility of the upper small intestine in man. *New England J. Med.*, 1950, **243**, 171—177.

Chen, K. K. Pharmacology of methadone and related compounds. *Ann. New. York Acad Med.*, 1948, **51**, 83—97.

Christensen, Eunice M., E. G. Gross. Analgesic effects in human subjects of morphine, meperidine and methadon. *J. Am. M. A.*, 1948, **137**, 594—598.

Cochin, J., Haggart, J., Woods, L. A., M. H. Seevers. Plasma levels, urinary and fecal excretion of morphine in non-tolerant and tolerant dogs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1954, **111**, 74—83.

Comroe, J. H., Jr., R. D. Dripps. Reactions to morphine in ambulatory and bed patients. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1948, **87**, 221—224.

Curreri, A. R., J. W. Gale. Effect of analgesics and antispasmodics on common duct pressures. *Ann. Surg.*, 1950, **132**, 348—361.

Cutting, W. C. Morphine addiction for 62 years. A case report. *Stanford M. Bull.*, 1942, **1**, 39—41.

de Bodo, R. C. The antidiuretic action of morphine, and its mechanism. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 74—85.

de Bodo, R. C., C. McC. Brooks. The effects of morphine on blood sugar and reflex activity in the chronic spinal cat. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1937, **61**, 82—88.

de Bodo, R. C., Cotui, F. W., A. E. Benaglia. Studies on the mechanism of morphine hyperglycemia. The role of the sympathetic nervous system with special reference to the sympathetic supply to the liver. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1938, **62**, 88—105.

Denton, Jane E., H. K. Beecher. New analgesics. II. A clinical appraisal of the narcotic power of methadone and its isomers. *J. Am. M. A.*, 1949, **141**, 1146—1153.

Deterling, R. A. The use of dioxyline phosphate in peripheral vascular disorders. *Angiology*, 1953, **4**, 397—405.

Drew, J. H., Dripps, R. D., J. H. Comroe, Jr. Clinical studies on morphine. II. The effect of morphine upon the circulation of man and upon the circulatory and respiratory responses to tilting. *Anesthesiology*, 1946, **7**, 44—61.

Dripps, R. D., J. H. Comroe, Jr. Clinical studies on morphine. I. The immediate effect of morphine administered intravenously and intramuscularly upon the respiration of normal man. *Anesthesiology*, 1945, **6**, 462—468.

Dripps, R. D., P. R. Dumke. The effect of narcotics on the balance between central and chemoreceptor control of respiration. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **77**, 290—300.

Duke, H. N., Pickford, M, J. A. Watt. The antidiuretic action of morphine: its site and mode of action in the hypothalamus of the dog. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 1951, **36**, 149—168.

Dundee, J. W., L. F. Tinckler. Pethidine and liver damage, *Brit. M. J.*, 1952, **2**, 703—704.

Eckenhoff, J. E., Elder, J. D., Jr., D. B. King. N-Allyl-normorphine in the treatment of morphine or demerol narcosis. *Am. J. M. Sc.*, 1952, **223**, 191—197.

Eckenhoff, J. E., J. H. Hafkenschiel. The effect of nikethamide on coronary blood flow and cardiac oxygen metabolism. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **91**, 362—369.

Eckenhoff, J. E., Hoffman, G. L., Jr., R. D. Dripps. *N*-Allyl normorphine: an antagonist to the opiates. *Anesthesiology*, 1952, **13**, 242—251.

Scanned with OKEN Scanner

Eckenhoff, J. E., Hoffman, G. L., Jr., L. W. Funderburg. N-Allylnormorphine: an antagonist to neonatal narcosis produced by sedation of the parturient. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1953, **65**, 1269—1275.

Eddy, N. B. Metopon hydrochloride; an experiment in clinical evaluation. *Pub. Health Rep.*, 1949. **64**, 93—103.

———. The relation of chemical structure to analgesic action. *J. Am. Pharm. A (Scient. Ed.)*, 1950, **39**, 245—251.

Eddy, N. B., J. G. Reid. Studies of morphine, codeine and their derivatives. VII. Dihydromorphine (paramorphan), dihydromorphinone (dilaudid), and dihydrocodeinone (dicodide). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1934, **52**, 468—493.

Eddy, N. B., Touchberry, Caroline F., J. E. Lieberman. Synthetic analgesics. I. Methadone isomers and derivatives. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **98**, 121—137.

Eisleb, O., O. Schaumann. Dolantin, ein neuartiges Spasmolytikum und Analgetikum (Chemisches und Pharmakologisches). *Deutsche med. Wchnschr.*, 1939, **65**, 967—968.

Elek, S. R., H. C. Bergman. Rate of papaverine metabolism in man. *J. Appl. Physiol.*, 1953, **6**, 168—172.

Elek, S. R., L. N. Katz. Some clinical uses of papaverine in heart disease. *J. Am. M. A.*, 1942, **120**, 434—441.

———. The action of papaverine on the heart of the dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **74**, 335—349.

Elek, S. R., S. D. Solarz. The use of papaverine as an objective measure of circulation time. *Am. Heart J.*, 1942, **24**, 821—827.

Elliott, H. W., Chang, F. N-H., Abdou, I. A., H. H. Anderson. The distribution of radioactivity in rats after administration of C^{14}-labeled methadone. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **95**, 494—501.

Elliott, H. W., Tolbert, B. M., Adler, T. K., H. H. Anderson. Excretion of C-14 by man after administration of morphine-N-methyl-C^{14}. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1954, **85**, 77—81.

Essex, H. E., W. Egria, R. G. A., Herrick, J. F., F. C. Mann. The effect of certain drugs on the coronary blood flow of the trained dog. *Am. Heart J.*, 1940, **19**, 554—565.

Evans, A. G. J., Nasmyth, P. A., H. C. Stewart. The fall of blood pressure caused by intravenous morphine in the rat and the cat. *Brit. J. Pharmacol.*, 1952, **7**, 542—552.

Feldberg, W., W. D. M. Paton. Release of histamine from skin and muscle in the cat by opium alkaloids and other histamine liberators. *J. Physiol.*, 1951, **114**, 490—509.

Fraser, H. F., Wikler, A., Eisenman, A. J., H. Isbell. Use of N-allylnormorphine in treatment of methadone poisoning in man; report of two cases. *J. Am. M. A.*, 1952, **148**, 1205—1207.

Frisch, R. A., Kaufman, K. K., Beezy, R., M. W. Garry. Evalution of paveril in angina pectoris. *Am. J. M. Sc.*, 1952, **224**, 304—307.

Fromherz, K. Pharmacological effects of 3-hydroxy-N-methylmorphinan. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1951, **85**, 387—398.

Gaensler, E. A., McGowan, J. M., F. F. Henderson. A comparative study of the action of demerol and opium alkaloids in relation to biliary spasm. *Surgery*, 1948, **23**, 211—220.

Gibbs, F. A., G. L. Maltby. Effect on the electrical activity of the cortex of certain depressant and stimulant drugs — barbiturates, morphine, caffeine, benzedrine and adrenalin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **78**, 1—10.

Gray, W., Riseman, J. E. F., S. Stearns. Papaverine in the treatment of coronary-artery disease. *New England J. Med.*, 1945, **232**, 389—394.

Gross, E. G. Effect of liver damage on urinary morphine excretion. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1942, **51**, 61—63.

Gross, E. G., V. Thompson. The excretion of a combined form of morphine in tolerant and nontolerant dogs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1940, **68**, 413—418.

Gruber, C. M., Hart, E. R., C. M. Gruber, Jr. The pharmacology and toxicology of the ethyl ester of 1-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid (demerol). *J. Pharmacol. & Exper . Therap.*, 1941, **73**, 319—334.

Gulland, J. M., R. Robinson. Constitution of codeine and thebaine. *Mem. Proc. Manchester Lit. Phil. Soc.*, 1925, **69**, 79—86.

Gutner, L. B., Gould, W. J., R. C. Batterman. The effects of potent analgesics upon vestibular function. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 259—266.

Guttman, S. A. Demerol; caution in administration to patients with intracranial lesions. *J. Am. M. A.*, 1944, **124**, 155—157.

Handley, C. A., A. D. Keller. Changes in renal function produced by morphine in normal dogs and dogs with diabetes insipidus. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **99**, 33—37.

Hanna, C., J. H. Shutt. Papaverine analogs. VI. Relationship between chemical structure and coronary vasodilator action. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol*, 1953, **220**, 43—51.

Hanzlik, P. J. 125th anniversary of the discovery of morphine by Sertürner. *J. Am. Pharm. A.*, 1929, **18**, 375—384.

Hart, E. R., E. L. McCawley. The pharmacology of N-allylnormorphine as compared with morphine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 339—348.

Henderson, F. G., Shipley, R. E., K. K. Chen. Pharmacologic studies of 6,7-dimethoxy-1-(4′-ethoxy-3′-methoxybenzyl)-3-methyl-isoquinoline. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)* 1951, **40**, 207—210.

Hill, H. E., Kornetsky, C. H., Flanary, H. G., A. Wikler. Studies on anxiety associated with anticipation of pain. I. Effects of morphine. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1952, **67**, 612—619.

———. Effects of anxiety and morphine on discrimination of intensities of painful stimuli. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 473—480.

Himmelsbach, C. K. Studies of certain addiction characteristics of (a) dihydromorphine („paramorphan"), (b) dihydrodesoxymorphine-D („desomorphine"), (c) dihydrodesoxycodeine-D („desocodeine") and (d) methyldihydromorphinone („metopon"). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **67**, 239—249.

———. Clinical studies of drug addiction. Physical dependence, withdrawal and recovery. *Arch. Int. Med.*, 1942, **69**, 766—772.

———. Studies of the addiction liability of „demerol" (D-140). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **75**, 64—68.

———. Further studies of the addiction liability of demerol (1-methyl-4-phenyl-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **79**, 5—9.

Himmelsbach, C. K., H. L. Andrews. Studies on modification of the morphine abstinence syndrome by drugs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **77**, 17—23.

Houde, R. W., A. Wikler. Delineation of the skintwitch response in dogs and the effects thereon of morphine, thiopental and mephenesin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **103**, 236—242.

Irwin, S., Houde, R. W., Bennett, D. R., Hendershot, L. C., M. H. Seevers. The effects of morphine, methadone and meperidine on some reflex responses of spinal animals to nociceptive stimulation. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **101**, 132—143.

Irwin, S., M. H. Seevers. Comparative study of regular and N-allylnormorphine induced withdrawal in monkeys addicted to morphine, 6-methyldyhydromorphine, dromoran,

Scanned with OKEN Scanner

methadone and ketobemidone. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 397.

Isbell, H. Methods and results of studying experimental human addiction to the newer synthetic analgesics. In, New synthetic analgesics. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1948, **51**, 108—122.

— The newer analgesic drugs; their use and abuse. *Ann. Int. Med.*, 1948, **29**, 1003—1013.

— The addiction liability of some derivatives of meperidine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 182—189.

Isbell, H., Anna J. Eisenman. The addiction liability of some drugs of the methadon series. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **93**, 305—313.

Isbell, H., H. F. Fraser. Actions and addiction liabilities of dromoran derivatives in man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **107**, 524—530.

Isbell, H., V. H. Vogel. The addiction liability of methadon (amidone, dolophine, 10820) and its use in the treatment of the morphine abstinence syndrome. *Am. J. Psychiat.*, 1949, **105**, 909—914.

Isbell, H., Wikler, A., Eisenman, Anna J., Daingerfield Mary, K. Frank. Liability of addiction to 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone (methadon, „amidone" or „10820") in man: experiemental addiction to methadon. *Arch. Int. Med.*, 1948, **82**, 362—392.

Ivy, A. C., Goetzl, F. R., D. Y. Burrill. Morphinedextroamphetamine analgesia; analgesic efects of morphine sulfate alone and in combination with dextroamphetamine sulfate in normal human subjects. *War Med.*, 1944, **6**, 67—71.

Jaggard, R. S., Zager, L. L., D. S. Wilkins. Clinical evaluation of analgesic drugs; a comparison of Nu-2206 and morphine sulfate administered to postoperative patients. *Arch. Surg.*, 1950, **61**, 1073—1082.

Jayne, H. W., Scheinberg, P., Rich, M., M. S. Belle. The effect of intravenous papaverine hydrochloride on the cerebral circulation. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 111—114.

Jeghers, H. I. B. Brick. Hazards in the therapeutic use of morphine. *M. Clin. North America*, 1950, **34**, 1761—1777.

Keats, A. S., H. K. Beecher. Analgesic potency and side action liability in man of heptazone, Win 1161—2, 6-methyl dihydromorphine, metopon, levoisomethadone and pentobarbital sodium, as a further effort to refine methods of evalution of analgesic drugs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **105**, 109—129.

Kepes, Edith R. Effect of demerol on the cerebrospinal fluid pressure. *Anesthesiology*, 1952, **13**, 281—286.

King, B. D., Elder, J. D., Jr., R. D. Dripps. The effect of the intravenous administration of meperidine upon the circulation of man and upon the circulatory response to tilt. *Surg. Gynec. & Obst.*, 1952, **94**, 591—597.

Kirchhof, A. C., N. A. David. Clinical experience with methadon (dolophine). *Anesthesiology*, 1948, **9**, 585—593.

Kleiderer, E. C., Rice, J. B., Conquest, V., J. H. Williams Report No. 981, Office of the Publication Board, Department of Commerce, Washington, D. C., 1946.

Lapides, J. The physiology of the intact human ureter. *J. Urol.*, 1948, **59**, 501—533.

Latham, M. E., H. W. Elliott. Some aspects of the metabolism of codeine in the rat. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **101**, 259—267.

Lee, J., Ziering, A., Berger, L., S. D. Heineman. Studies on the synthesis of analgesic compounds. In: Emil Christoph Barell Jubilee Volume, Basle, Switzerland, 264—305, 1946.

Lee, L. E., Jr. Medication in the control of pain in terminal cancer with reference to the study of newer synthetic analgesics. *J. Am. M. A.*, 1941, **116**, 216—220.

———. Studies of morphine, codeine and their derivatives. XVI. Clinical studies of morphine, methyldihydromorphinone (metopon) and dihydrodesoxymorphine-D (desomorphine). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **75**, 161—173.

Lee, R. E., B. W. Zweifach. Vasodepressor responses to morphine following hemorrhagic hypotension. *Am. J. Physiol.*, 1949, **157**, 259—264.

Leopold, I. H., J. H. Comroe, Jr. Effect of intramuscular administration of morphine, atropine, scopolamine and neostigmine on the human eye. *A.M.A. Arch. Ophth.*, 1948, **40**, 185—290.

Lief, P. A., Burns, J. J., Papper, E. M., Berger, Betty L., Wollack, A., B. B. Brodie. Physiological disposition of meperidine (demerol) in man. *Fed. Proc.*, 1952, **11**, 369.

Light, A. B., E. G. Torrance. Opium addiction; effects of intramuscular and intravenos administration of large doses of morphine to human addicts. *Arch. Int. Med.*, 1929, **44**, 376—394.

Lindner, E., L. N. Katz. Further observations on the action of drugs on the caliber of coronary vessels. Papaverine hydrochloride, digitalis derivatives, aminophyllin, caffein, glucose, calcium gluconate and metrazol, caffein, glucose, calcium gluconate and metrazol. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **72**, 306—310.

———. Papaverine hydrocloride and ventricular fibrilation. *Am. J. Physiol.*, 1941, **133**, 155—160.

Loeschcke, H. H., Sweet, A., Kough, R. H., C. J. Lambertsen. The effect of morphine and of meperidine (dolatin, demerol) upon the respiratory response of normal men to low concentrations of inspired carbon dioxide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 376—383.

McCall, M. L., Finch, T. V., H. W. Taylor. The cerebral effects of papaverine hydrochloride in toxemia of pregnancy. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1951, **61**, 393—398.

McCall, M.L., H. W. Taylor. The effects of morphine sulfate on cerebral circulation and metabolism in normal and toxemic pregnant women. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1952 **64**, 1131—1136.

McCrum, W. R., W. R. Ingram. The effect of morphine on cats with hypothalamic lesions. *J. Neuropath. & Exper. Neurol.*, 1951, **10**, 190—203.

Macdonald, A. D., Woolfe, G., Bergel, F., Morrison, A. L., H. Rinderknecht. Analgesic action of pethidine derivatives and related compounds. *Brit. J. Pharmacol.*, 1946, **1**, 4—14.

McEachern, C. G., Smith, F. H., G. W. Manning. The effect of intravenous injection of papaverine hydrocloride upon the mortality resulting from sudden occlusion of coronary arteries in dogs. *Am. Heart J.*, 1941, **21**, 25—30.

Macht, D. I. The history of opium and some of its preparations and alkaloids. *J. Am. M. A.*, 1915, **64**, 477—481.

Megibow, R. S., Katz, L. N., M. Feinstein. Kinetics of respiration in experimental pulmonary embolism. *Arch. Int. Med.*, 1943, **71**, 536—546.

Megibow, R. S., Katz, L. N., F. S, Steinitz. Dynamic changes in experimental pulmonary embolism. *Surgery*, 1942, **2**, 19—32.

Meyer, J. M., Correll, H. L., Peters, B. J., M. C. F. Lindert. Anginal relief with „paveril phosphate." *Am. Pract. & Digest Treat.*, 1952, **3**, 379—383.

Mokotoff, R., L. N. Katz. The effect of theophyllin with ethylenediamine (aminophylline) and of papaverine hydrochloride on experimental myocardial infraction in the dog. *Am. Heart J.*, 1945, **30**, 215—230.

Nickerson, M., S. M. Smith. Protection against cyclopropane-epinephrine arrhythmias by dibenamine and other agents. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 562—576.

Nims, R, G., Severinghaus, J. W., J. H. Comroe, Jr. Reflex hyperpnea induced by papaverine acting upon the carotid

Scanned with OKEN Scanner

and aortic bodies. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 58—61.

Noth, P. H., Hecht, H. H., F. F. Yonkman. Demerol: a new synthetic analgetic, spasmolytic, and sedative agent. II. Clinical observations. *Ann. Int. Med.*, 1944, **21**, 17—34.

Oberst, F. W. Studies on the fate of morphine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **74**, 37—41.

Papper, E. M., S. E. Bradley. Hemodynamic effects of intravenous morphine and pentothal sodium. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **74**, 319—323.

Perlstein, M. A. Congenital morphinism. A rare cause of convulsions in the newborn. *J. Am. M. A.*, 1947, **185**, 633.

Pescor, M. J. Follow-up study of treated narcotic drug addicts. Supplement No. 170, *Pub. Health Rep.*, U.S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1943.

Pettus, W. W., Geiger, A. J., S. T. Grzebien. Effects of morphine on the electrocardiogram of man. *Yale J. Biol. & Med.*, 1942, **14**, 493—500.

Pfeiffer, R. B., Stephenson, H. E., Jr., J. W. Hinton. The effect of morphine, demerol and codeine on serum amylase values in man. *Gastroenterology*, 1953, **23**, 482—486.

Plotnikoff, N. P., Elliott, H. W., E. L. Way. The metabolism of N—$C^{14}H_3$ labeled meperidine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **104**, 377—386.

Pohl, J. Über das N-Allylcodein, einen Antagonisten des Morphins. *Ztschr. f. exper. Pathol. u. Therap.*, 1915, **18**, 370—382.

Prescott, F., Ransom, S. G., Thorp, R. H., A. Wilson. Effect of analgesics on respiratory response to carbon dioxide in man. *Lancet*, 1949, **1**, 340—344.

Quastel, J. H., A. H. M. Wheatley. Narcosis and oxidations of the brain. *Proc. Roy. Soc., London, s. B*, 1932, **112**, 69—79.

Randall, L. O., G. Lehmann. Pharmacological studies on analgesic piperidine derivatives. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **93**, 314—328.

———. Analgesic action of 3-hydroxy-N-methil morphinan hydrobromide (dromoran). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **99**, 163—170.

Robbins, B. H. Studies on cyclopropane. IX. The effect of premedication with demerol upon the heart rate, rhythm and blood pressure in dogs under cyclopropane anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **85**, 198—201.

Rovenstine, E. A., R. C. Batterman. The utility of demerol as a substitute for the opiates in preanesthetic medication. *Anesthesiology*, 1943, **4**, 126—134.

Rowlands, E. N., Chapman, W. P., Taylor, Audrey, C. M. Jones. Multiple balloon kymograph recording of the comparative action of morphine and placebos on the motility of the upper small intestine in man *Surg., Gynec. & Obst*, 1950, **91**, 129—137.

Rubin, A., J. Winston. The role of the vestibular aparatus in the production of nausea and vomiting following the administration of morphine to man. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 1261—1266.

Russek, H. I., Smith, R. H., Baum, W. S., Naegele, C. F., F. D. Regan. Influence of saline, papaverine, nitroglycerin and ethyl alcohol on electrocardiographic response to standard exercise in coronary disease. *Circulation*, 1950, **1**, 700—705.

Russek, H. I., B. L. Zohman. Papaverine in cerebral angiospasm (vascular encephalopathy). *J. Am. M. A.*, 1948, **136**, 930—932.

Sagall, E. L., A. Dorfman. Death following the intravenous administration of papaverine hydrochloride. *New England J. Med.*, 1945, **233**, 590—591.

Schapiro, H., J. M. Beal. The effect of N-allylnormorphine on the choledochal sphincter action. *Surgery*, 1953, **34**, 870—873.

Schaumann, O. Ueber eine neue Klasse von Verbindungen mit spasmolytischer und zentral analgetischer Wirksamkeit unter besonderer Berücksichtigung des 1-Methyl-4-Phenyl-Piperidin-4-Carbon-säure-Äthylesters (Dolantin). *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1940, **196**, 109—136.

Schmidt, C. F., A. E. Livingston. The action of morphine on the mammalian circulation. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1933, **47**, 411—441.

Scott, C. C., K. K. Chen. The action of 1,1-diphenyl-l-(dimethylaminoisopropyl)-butanone-2, a potent analgesic agent. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 63—71.

Scott, C. C., Chen, K. K., Kohlstedt K. G., Robbins, E. B., F. W. Israel. Further observations on the pharmacology of dolophine (methadon, Lilly). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947. **91**, 147—156.

Scott, R. C., Seiwert, V. J., Fowler, N. O., Jr., J. McGuire. Studies on the use of dioxyline phosphate in the treatment of angina pectoris. *Circulation*, 1952, **6**, 125—130.

Seevers, M. H., C. C. Pfeiffer. Study of analgesia, subjective depression and euphoria produced by morphine, heroine, dilaudid and codeine in normal human subject. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1936, **56**, 166—187.

Seevers, M. H., F. E. Shideman. Effects of morphine and its derivatives on intermediary metabolism. I. The influence of morphine, codeine and thebaine on the activity of several dehydrogenases and on the respiration of rat cerebrum. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **71**, 373—382.

Shaw, F. H., G. Bentley. Some aspects of the pharmacology of morphine, with special reference to its antagonism by 5-amino-acridine and other chemically related compounds. *M. J. Australia*, 1949, **2**, 868—874.

Shideman, F. E. Effects of morphine and its derivatives on intermediary metabolism. IV. The influence of chronic morphine and heroin poisoning on the oxygen consumption of dog, rat and mouse skeletal muscle. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **86**, 242—247.

Shideman, F. E., M. H. Seevers. Effects of morphine and its derivatives on intermediary metabolism. II. The influence of thiamin deficiency on the respiration of skeletal muscle and cocarboxylase content of tissues of normal and chronically morphinized rats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **71**, 383—393.

———. Effects of morphine and its derivatives on intermediary metabolism. III. The influence of chronic morphine poisoning on the oxygen consumption of rat skeletal muscle. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **74**, 88—94.

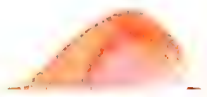
Simon, A. J., Dolgin, M., Solway, A. J. L., Hirschmann., J., L. N. Katz. A re-evaluation of papaverine in the treatment of angina pectoris. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1949, **34**, 992—997.

Sumwalt, Margaret, H. R. Oswald. The respiratory effects of morphine, codeine, and related substances. VIII. The effect of substitutions on carbon-14. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **73**, 229—245.

———. The respiratory effects of morphine, codeine, and related substances. X. The effect of substituting an additional group in ring-three. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **73**, 258—273.

Sumwalt, Margaret, Oswald, H. R., H. A. Lusk. The respiratory effects of morphine, codeine, and related substances, XI. The influence of the acetoxyl group. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **73**, 274—288.

Sumwalt, Margaret, Wright, C. I., A. T. Miller. The respiratory effects of morphine, codeine, and related substances.



Krueger, H. Action of morphine on digestive tract. *Physiol. Rev.*, 1937, **17**, 618—645.

———. Action on respiration, Chapter 2. Action on metabolism, Chapter 3. Action on digestion, Chapter 6. In, The pharmacology of the opium alkaloids. Part 1. Supplement No. 165, Pub. Health Rep., U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1941.

Krueger, H. Eddy, N. B., Margaret Sumwalt. The pharmacology of the opium alkaloids. Supplement No. 165, Pub. Health Rep., U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., Part 1, 1941; Part 2, 1943.

Light, A. B., Torrance, E. G., Korr, W. G., Fry, E. G., W. A. Wolff. Opium addiction. American Medical Association, Chicago, 1929—1930.

National Research Council. Report of Committee on Drug Addiction and Collected Reprints. 1930—1941. Washington, D. C., 1941.

Seevers, M. H., L. A. Woods. The phenomena of tolerance. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 546—557.

Small, L. F. Chemistry of the opium alkaloids. Supplement No. 103, Pub. Health Rep., U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1932.

Small, L. F., Eddy, N. B., Mosettig, E., C. K. Himmelsbach. Studies on drug addiction. Supplement No. 138, Pub Health Rep., U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1938.

Symposium: Can the euphoric, analgetic and physical dependence effects of drugs be separated? Reichard, J. D. I With reference to euphoria; Lee, L. E., Jr. With relation to analgesia and clinical experience; Clark, B. B. III. The non-opiate analgesics; Himmelsbach, C. K. IV. With reference to physical dependence. *Federation Proc.*, 1943, **5**, 187—203.

Symposium. Newer synthetic analgesics. (Diverși autori; Miner, R. W., Editor.) *Ann. New York Acad. Sc.*, 1948, **51**, 1—174.

Symposium on Drug Addiction. (Diverși autori.) *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 537—585.

Symposium on Pain. (Diverși autori.) Association for Research in Nervous and Mental Disease. Volume XXIII. Pain. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1943.

Tatum, A. L., M. H. Seevers. Theories of drug addiction. *Physiol. Rev.*, 1931, **11**, 107—121.

Wikler, A. Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 435—506.

———. Neurophysiological aspects of the opiate and barbiturate abstinence syndromes. Chapter XIII. In, Metabolic and toxic diseases of the nervous system. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1953.

———. Opiate addiction; psychological and neurophysiological aspects in relation to clinical problems. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1953.

Wolff, H. G., J. D. Hardy. On the nature of pain. *Physiol. Rev.*, 1947, **27**, 167—199.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 14

SUBSTANȚELE ANALGEZICE ȘI ANTIPIRETICE

I. SALICILAȚII ȘI CONGENERII LOR; CINCOFENUL ȘI CONGENERII SĂI; COLCHICINA

Raritatea chininei și prețul său ridicat în ultima treime a secolului al XIX-lea au justificat cercetările pentru găsirea unor înlocuitori sintetici. Ca rezultat al acestora s-a introdus în medicină un mare număr de substanțe și deși acestea se deosebesc considerabil de chinină, atît din punct de vedere chimic, cît și prin lipsa lor de acțiune antimalarică, ele au în comun cu chinina capacitatea de a produce analgezie și de a manifesta un efect antipiretic. Mai multe dintre ele au persistat și și-au dovedit utilitatea, nu atît ca antipiretice, cît mai ales ca analgezice. Ele sînt de asemenea folositoare în tratamentul reumatismului acut și al gutei.

Substanțele analgezice-antipiretice pot fi împărțite în 3 clase, după cum urmează:

A. Grupul salicilat-cincofen.

B. Derivații paraaminofenolului: acetanilida și acetofenetidina.

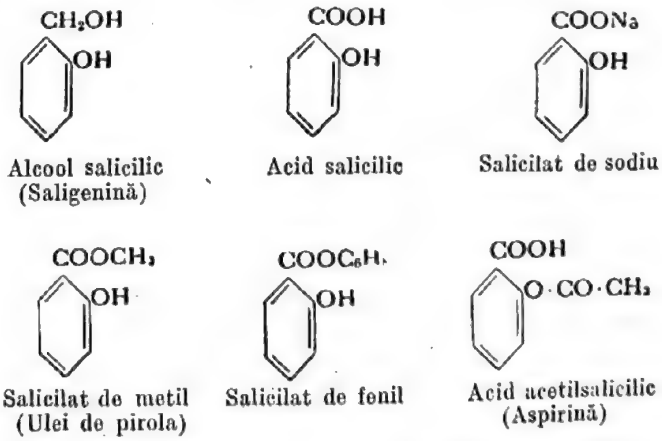
C. Derivații pirazolonului: antipirina și aminopirina.

SALICILAȚII

Istorie și origine. *Coaja de salcie (Salix alba)*, a cărei proprietate antipiretică era cunoscută celor din antichitate, conține un glicozid amar denumit *salicină*, descoperit pentru prima dată de Leroux, în 1827. Salicina eliberează prin hidroliză glucoza și *alcoolul salicilic* (saligenină). Piria, în 1838, a realizat *acidul salicilic* din salicină. Cu 6 ani mai tîrziu s-a preparat acidul salicilic din *uleiul de gaulteria* (o plantă din genul *pyrola* care rămîne verde toată iarna) de către Cahours. Sinteza acestui acid din fenol a fost realizată de Kolbe și Lautemann. Buss a utilizat pentru prima dată, în 1875, *salicilatul de sodiu* ca antipiretic, iar în anul următor, Stricker a descoperit valoarea sa în *reumatismul acut*. În 1879, Sée a observat faptul că salicilații cresc eliminarea urinară a acidului uric, iar Campbell a utilizat în 1879 această proprietate în tratamentul gutei. Nencki a introdus în terapeutică *salicilatul de fenil*, în 1886, iar Dresser a introdus în 1899 *acidul acetilsalicilic* (aspirină). Numele de *aspirină* provine de la „*spirsäure*", denumire germană a acidului salicilic. Salicilații sintetici au înlocuit curînd complet substanțele mai costisitoare obținute din materii vegetale.

Hanzlik a compilat literatura mai veche asupra salicilaților (1927); Gross și Greenberg (1948) și Smith (1949) au trecut în revistă progresele ulterioare.

Chimie. Acidul salicilic (ortohidroxibenzoic) este atît de iritant, încît poate fi utilizat numai extern și de aceea s-au sintetizat diferiți derivați ai săi pentru utilizarea pe cale generală. Acești derivați pot fi grupați în 2 clase mari, și anume: *esterii acidului salicilic*, obținuți prin înlocuirea hidrogenului în gruparea carboxilică, și *esterii salicilici ai acizilor organici*, în care gruparea carboxilică a acidului salicilic este păstrată, iar substituirea se face la nivelul grupării OH. Spre exemplu, aspirina este un ester al acidului acetic. În plus mai există săruri ale acidului salicilic, cum ar fi sărurile de sodiu și de amoniu. Corelațiile chimice pot fi observate clar din următoarele formule:



Alcool salicilic (Saligenină) — Acid salicilic — Salicilat de sodiu

Salicilat de metil (Ulei de pirola) — Salicilat de fenil — Acid acetilsalicilic (Aspirină)

Toate substanțele de mai sus sînt denumite în general „salicilați" sau „medicamente salicilice", radicalul salicilic fiind $C_6H_4(OH)\cdot CO\cdot O-$. Salicilații vor fi

prezentați ca un grup, iar deosebirile semnificative dintre ei vor fi subliniate ori de cîte ori se va ivi ocazia.

Raportul dintre formula chimică și acțiune. Salicilații își exercită efectele lor tipice datorită acidului salicilic pe care îl conțin. Deosebirile de solubilitate și de tendință de a provoca o iritație locală, constituie factorii principali care determină gradul de utilitate al diferiților salicilați. Poziția orto a oxidrilului constituie un caracter important pentru acțiunea salicilatului. Acidul benzoic C_6H_5COOH are numeroase acțiuni asemănătoare cu ale acidului salicilic, însă este mult mai slab. Dacă se adaugă la inelul benzenic al acidului salicilic o grupare metil se formează acidul *crezotinic* ($C_6H_3 \cdot CH_3 \cdot OH \cdot COOH$).

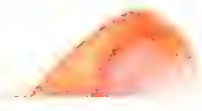
La un moment dat s-a afirmat mai ales de către fabricanții interesați care extrăgeau salicilații naturali mai costisitori, că acidul crezotinic ar fi o impuritate toxică în salicilații sintetici. Cercetări concludente au pus în evidență faptul că acidul crezotinic nu este mai toxic decît acidul salicilic și nu „impurifică" salicilații sintetici. Transformarea acidului salicilic în amidă realizează o substanță, *salicilamida*, care posedă proprietăți farmacologice asemănătoare cu ale acidului acetilsalicilic, însă care este mai puternică în ceea ce privește inhibiția centrală (vezi mai jos). Bromurarea aspirinei (acidul acetil-5-bromsalicilic) mărește puterea și durata sa de acțiune. Eficacitatea diferiților salicilați depinde în parte de cantitatea anionilor salicilici eliberați în organism, dar nu exclusiv de acest factor. Spre exemplu, proporția de acid salicilic a substanțelor utilizate în mod obișnuit din această grupă nu diferă cu mai mult de 10% și totuși puterea terapeutică a acidului acetilsalicilic și a salicilatului de metil este cu circa 50% mai mare decît aceea a salicilatului de sodiu; această diferență este valabilă și pentru toxicitățile lor.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Acțiunile iritante locale. Acidul salicilic este foarte iritant pentru piele și mucoase și distruge celulele epiteliale. Acțiunea keratolitică a acidului liber este utilizată pentru tratamentul local al negilor, bătăturilor, infecțiilor micotice și anumitor tipuri de dermatite exematoase. Celulele țesuturilor se tumefiază, se ramolesc și se descuamează. Sărurile acidului salicilic sînt lipsite de nocivitate pentru pielea fără soluție de continuitate; dacă însă acidul este eliberat în stomac, mucoasa gastrică suferă o iritație. Salicilatul de metil (uleiul de pirola) este iritant, atît pentru piele, cît și pentru mucoasa gastrică, și se folosește numai extern, sub formă de linimente, care îi reduc acțiunea iritantă.

Acțiunile asupra bacteriilor. Salicilații și îndeosebi acidul salicilic sînt ușor *bacteriostatici*. În această privință, acțiunea lor se aseamănă cu aceea a chininei și a acidului benzoic. Anumite procese fermentative sînt inhibate de salicilat; creșterea mucegaiurilor și a ciupercilor este oprită; putrefacția cărnii, urinii și altor substanțe este întîrziată; anumite virusuri sînt inhibate; de asemenea inhibează activitatea organismelor unicelulare și a leucocitelor. În medii alcaline, salicilatul de fenil poate avea efecte mai pronunțate datorită eliberării de fenol. Salicilatul inhibează creșterea rickettsiilor pe ouă de găină embrionate, într-un mod asemănător cu acidul paraaminobenzoic. El crește mult consumul de oxigen al bacililor tuberculoși, pentru care poate servi ca substrat. Efectul bacteriostatic al salicilatului asupra germenilor de *S. aureus* și *E. coli* se consideră datorit inhibării sintezei acidului pantotenic (vezi referatul general al lui Smith, 1949).

Sistemul nervos central. *Acțiunea antipiretică.* Salicilații scad temperatura corpului. Acțiunea antipiretică este de obicei rapidă și eficientă la bolnavii febrili, dar se poate rareori pune în evidență atunci cînd temperatura este normală. Aceasta constituie regula pentru majoritatea substanțelor antipiretice. Reglarea normală a temperaturii corpului implică un echilibru delicat între producerea și pierderea de căldură. Sistemul nervos central și îndeosebi nucleii hipotalamici joacă un rol indispensabil în reglarea mecanismului periferic de care depind producerea și pierderea căldurii corpului. Ca urmare hipotalamusul a fost denumit „termostatul" organismului. În stările febrile, echilibrul dintre producerea și pierderea de căldură persistă, cu excepția faptului că „termostatul" este reglat la un nivel superior. Salicilații acționează pentru readucerea „termostatului" la temperatura normală. Producerea de căldură nu este inhibată, însă eliminarea căldurii este mărită prin creșterea debitului de sînge periferic și a sudorației. Există numeroase fapte doveditoare care arată că salicilații acționează mai ales asupra sistemului nervos central și nu acționează periferic, asupra vaselor sanguine sau asupra glandelor sudoripare. Spre exemplu, secționarea înaltă a măduvei spinării împiedică substanțele antipiretice să scadă temperatura animalelor cu febră creată experimental. De asemenea, leziunile experimentale ale hipotalamusului la maimuțe suprimă mecanismul prin care aspirina produce transpirație în stările febrile (Guerra și Brobeck, 1944). Transpirația este atît de evident legată de utilizarea salicilaților, încît a ajuns să fie considerată ca o reacție principală. Totuși, o transpirație pronunțată nu se produce decît atunci cînd există febră, iar aceasta din urmă poate fi scăzută cu ajutorul salicilaților, chiar dacă transpirația este împiedicată cu atropină. Salicilații mai provoacă hidremia, care facilitează, atît transpirația, cît și iradierea căldurii (Barbour, 1921; Guerra și Barbour, 1943). La bolnavii cu febră, metabolismul bazal este redus cu ajutorul substanțelor antipiretice, însă aceasta este o consecință a scăderii temperaturii (nivelul metabolismului de bază crește cu 12,7% pentru fiecare grad Celsius de febră). Mecanismul scăderii temperaturii care a fost prezentat aici în legătură cu salicilații este valabil și pentru acetanilidă, acetofenetidină, antipirină și aminopirină. Atunci cînd se compară la aceeași greutate capacitatea lor de a opri sau de a reduce febra provocată prin substanțe piretogene la



Scanned with OKEN Scanner

animale, ordinea descrescîndă a capacității lor antipiretice este următoarea: aminopirină, acetanilină, aspirină și acetofenetidină.

Analgezia. Salicilații sînt capabili să reducă anumite tipuri de dureri datorită acțiunii lor inhibante centrale selective. Faptul că sediul de acțiune nu poate fi cortical reiese din aceea că dozele analgezice de salicilat nu provoacă nici o tulburare mintală, nici o anestezie sau vreo modificare a modalităților de sensibilitate, în afară de cea dureroasă. Totuși dozele mari de acid acetilsalicilic pot crește pragul pentru discriminarea tactilă a 2 puncte și pentru senzațiile vibratoare. Deși unele persoane afirmă că simt un ușor efect hipnotic, aceasta, în mod sigur, nu constituie regula și se poate datori unor factori psihici. Atît salicilatul de sodiu, cît și acidul acetilsalicilic sînt substanțe analgezice, însă ultimul este mai puternic (la aceeași greutate).

Tipurile de dureri care se pot reduce cu ajutorul salicilatului sînt cele de intensitate mică fie circumscrise fie difuze; se reduc îndeosebi cefaleele, mialgiile, artralgiile și alte dureri care iau naștere din formațiunile tegumentare, mai mult decît durerile din viscere. Semnificația acestui fapt este incomplet clarificată. Salicilații sînt inferiori codeinei ca analgezici. Spre exemplu, pragul pentru durerea cutanată, la căldură, determinat la o persoană normală antrenată (Wolff și alții, 1941), a crescut numai cu 35% la 0,3 g aspirină luată pe cale bucală, în timp ce după 60 mg sulfat de codeină administrat intramuscular (cap. 13) s-a constatat o creștere de 50% a acestui prag.

Salicilații se asociază adesea cu alte substanțe analgezice și sedative în mixturi medicamentoase destinate să dea o reducere mai eficientă a durerii decît aceea care se obține cu fiecare din substanțele utilizate izolat. Spre exemplu codeina și salicilatul constituie o mixtură folosită în mod obișnuit; deși puterea de creștere a pragului pe care o posedă această combinație este datorită probabil numai unui fenomen de sumație, opiaceul disociază perceperea durerii de modul de reacție la durere adăugînd la aceasta și efectul său sedativ.

Orice prezentare a acțiunii analgezice a salicilatului ar fi incompletă fără menționarea faptului că o serie de cercetători nu au putut pune în evidență o acțiune de creștere a pragului la durere la animale și la om, atît prin metoda cu căldură radiantă, cît și prin alte metode standard. Aceasta nu înseamnă că salicilații nu sînt substanțe analgezice, deoarece capacitatea lor de a suprima durerea constituie un fapt obișnuit de experiență clinică. Totuși, aceasta arată că mecanismul suprimării durerii poate fi diferit de acela al substanțelor opiacee, de al meperidinei, metadonei, alcoolului și al substanțelor anestezice, pentru toate putîndu-se aduce dovada cu ajutorul tehnicilor obișnuite de laborator că sînt substanțe analgezice (a se vedea lucrările lui Goetzl, 1946 și Wickler, 1950, pentru o prezentare critică a acestei probleme complexe).

Efecte neurologice diverse. În doze mari, salicilatul are o acțiune toxică asupra sistemului nervos central, care constă dintr-o stimulare urmată de o inhibare. Se pot produce: stări de confuzie, amețeli, țiuituri în urechi, surditate pentru tonurile înalte, delir, psihoze, stări de stupoare și comă. Aceste efecte toxice se observă în intoxicația cu salicilat și sînt prezentate mai jos. Grețurile și vărsăturile provocate de salicilat au probabil o origine centrală, însă nu s-a stabilit pînă în prezent dacă substanța stimulează zona chemoreceptoare din bulb, care pune în mișcare reflexul de vomă (capitolul 48), sau stimulează alți receptori. Salicilații nu anesteziază terminațiile nervoase, cu excepția saligeninei. Reducerea durerii obținută în urma aplicării locale a salicilatului de metil se datorește în mare parte unui efect revulsiv local. Utilizarea aspirinei local, pentru reducerea durerilor dentare sau a celor faringiene nu posedă o bază rațională.

Respirația. Efectele salicilatului asupra respirației au o importanță capitală, deoarece constituie baza principală a tulburărilor de echilibru acido-bazic care caracterizează intoxicația cu această clasă de substanțe. Se știe de multă vreme că supradozarea salicilatului produce o hiperpnee („dispneea salicilică"), care seamănă cu tipul de respirație Kussmaul. Această hiperpnee a fost confundată cu setea de aer a diabeticilor gravi sau a celor cu acidoză renală, însă diferă prin aceea că este neurogenă și nu are origine metabolică. Totuși știm de mulți ani că dispneea a fost considerată ca secundară unei acidoze metabolice, iar originea sa nervoasă nu a fost bănuită, pînă cînd cercetări amănunțite asupra echilibrului acido-bazic (vezi mai jos) au adus dovezi foarte elocvente în sensul că salicilatul crește direct volumul respirator pe minut. Întrucît dozele analgezice medii nu afectează vizibil respirația, dovada concludentă a stimulării respiratorii s-a bazat pe cercetarea atentă a indicilor de ventilație pulmonară. Aceasta s-a realizat, atît la animale, cît și la om (Rapoport și Guest, 1945; Boyle și alții, 1947; Farber și alții, 1949; Cochran, 1952 și alții). Dozele de salicilat situate în limitele celor utilizate pentru reumatismul acut provoacă o *hiperventilație primară*, care crește volumul respirator pe minut. Spre exemplu, volumul respirator după o doză totală de 12 g de acid acetilsalicilic administrat pe cale bucală la adulții normali pe o perioadă de 9 ore a crescut cu o medie de 4 l/min., adică cu circa 60%. De regulă, aceasta nu se însoțește de tahipnee, afară de cazul cînd a existat o intoxicație cu salicilat. Modificările consecutive ale echilibrului acido-bazic prezentate mai jos influențează în continuare caracterul respirației, pe măsură ce alcaloza inițială prin hiperventilație este înlocuită cu o acidoză metabolică. Nivelurile salicilatului în plasmă de 35 mg% sînt aproape totdeauna asociate cu o hiperventilație

Scanned with OKEN Scanner

la om și atunci cînd nivelurile se apropie de 50 mg % se instalează o dispnee gravă. La bolnavii hipersensibili, salicilatul poate provoca dispnee prin precipitarea unui acces de astm.

Mecanismul prin care salicilatul provoacă hiperventilație nu este complet clarificat. Wright (1935) a constatat la pisici că atît centrul respirator, cît și terminațiile nervoase sinoaortice sînt stimulate de salicilat. Administrarea pe cale intravenoasă a salicilatului de sodiu la animale provoacă o hiperventilație imediată, înainte de instalarea modificărilor de echilibru acido-bazic. Vagotomia cervicală bilaterală, dar nu atropina sau extirparea corpusculilor carotidieni, suprimă practic stimularea respiratorie la pisici și la iepuri (Graham și Parker, 1948); aceste fapte de observație sugerează că salicilatul stimulează reflex mecanismul central al respirației, acționînd asupra unor mecanisme receptoare periferice inervate de fibrele aferente ale vagului. La pisicile decerebrate, salicilatul pare să producă hiperventilație, însă numai dacă rămîn intacți corpii cvadrigemeni. Acest subiect important și mult discutat necesită o clarificare experimentală suplimentară. Dozele letale de salicilat provoacă la animale o paralizie respiratorie centrală secundară colapsului circulator și anoxiei.

Tabloul electrolitic și echilibrul acido-bazic. Dozele terapeutice de salicilat de sodiu și de acid acetilsalicilic provoacă anumite modificări de pH și ale tabloului electrolitic în sînge. Cercetările amănunțite efectuate la bolnavi arată că presiunea bioxidului de carbon din ser este scăzută, clorurile serului de obicei cresc, iar pH seric este, fie nemodificat, fie cu tendință la creștere (Guest ș.a., 1945; Ryder ș.a., 1945; Farber ș.a. 1949, și referatul general al lui Singer, 1954). Datele se interpretează în sensul că salicilații produc un tip de alcaloză respiratorie prin hiperventilație primară, în care fenomenele de compensație sînt de obicei eficiente. Deși hiperpneea poate să nu fie totdeauna evidentă, cercetările spirometrice arată că salicilatul stimulează în cantități terapeutice ventilația pulmonară, mai ales prin creșterea amplitudinii respirației (vezi mai sus). Efectele enumerate sînt proporționale cu doza administrată și cresc cu perioada de tratament. La 10 adulți sănătoși, care au primit 12 g de acid acetilsalicilic, pe o perioadă de 9 ore, Farber și colaboratorii (1949) au observat următoarele modificări: la toate persoanele s-a produs o alcaloză respiratorie; volumul respirator a crescut cu o medie de 4 l/min.; presiunea bioxidului de carbon din sînge a scăzut cu o medie de 10,5 mm Hg, pH serului a crescut cu o medie de 0,06, iar [$BHCO_3$] a scăzut cu o medie de 3,0 mM/l. Modificarea maximă a echilibrului acido-bazic s-a produs la 2—4 ore după ce s-a atins punctul maxim al nivelului sanguin al salicilatului (39 mg la 100 ml); o modificare semnificativă era încă perceptibilă la 20 de ore după ultima doză de substanță. Trebuie notat faptul că dozele utilizate au provocat fenomene de intoxicație salicilică la 8 din 10 persoane.

Experiențele efectuate de Rapoport și Guest (1945) cu salicilat de metil și de sodiu, atît la maimuțe, cît și la cîini, confirmă și extind datele obținute la om. Acești cercetători au utilizat cantități destul de mari pentru ca hiperventilația primară să devină manifestă; alcaloza respiratorie rezultată a fost din această cauză mai pronunțată decît aceea observată în mod obișnuit la om. S-a constatat că substanțele barbiturice suprimă hiperventilația provocată de salicilat și readuc la normal valorile pH seric și ale bioxidului de carbon sanguin, dovedind astfel că hiperventilația este de tip primar și nu este secundară unei acidoze metabolice. Totuși, substanțele inhibante centrale, îndeosebi morfina, par să crească efectele toxice ale salicilatului asupra sistemului nervos central, deși pot neutraliza acțiunea respiratorie a salicilatului. Bicarbonatul de sodiu administrat la cîini cu intoxicație salicilică mărește pH seric al sîngelui, fără să influențeze imediat hiperpneea sau presiunea bioxidului de carbon. El pare să scurteze durata intoxicației, probabil înlesnind eliminarea renală a salicilatului (vezi mai jos); el poate tinde însă să producă tetanie. Această problemă este prezentată mai departe în legătură cu intoxicația prin salicilat.

Sistemul cardio-vascular. Dozele terapeutice obișnuite de salicilați nu au nici un fel de acțiune importantă directă cardio-vasculară. Vasele periferice tind să se relaxeze după dozele mari datorită unei acțiuni directe asupra musculaturii netede vasculare. Dozele toxice deprimă circulația în mod direct, și prin paralizia vasomotorie centrală. Concentrațiile necesare pentru a leza inima perfuzată sînt mai mari decît acelea care se ating la om chiar cu doze toxice. Nu există nici un fel de date clinice sau experimentale care să susțină părerea că salicilatul și îndeosebi aspirina ar fi nocive pentru inimă. La bolnavii care primesc doze mari de salicilat de sodiu sau de acid acetilsalicilic, de tipul acelora care se utilizează în reumatismul acut, volumul plasmei circulante crește (aproximativ cu 20%), iar hematocritul scade; la bolnavii cu hipertrofie cardiacă aceste alterări pot provoca edem pulmonar și insuficiență cardiacă congestivă (Hecht și Jager, 1947; York și Fischer, 1947). Deși un exces al ionilor de sodiu nu constituie singurul factor care intervine, pare prudent să nu se întrebuințeze salicilatul de sodiu la bolnavii cu insuficiență cardiacă latentă sau manifestă.

Acțiunile gastro-intestinale. Ingerarea salicilatului poate duce la dureri epigastrice, la grețuri și la vărsături. S-a comunicat că dozele mari provoacă ulcerații gastrice la animalele de experiență și s-au raportat cazuri de gastrite și melenă după utilizarea cronică a aspirinei la oameni (Douthwaite și Lintott, 1938; Hurst și Lintott, 1939 și alții). La majoritatea persoanelor, aspirina provoacă mai puține dureri gastrice decît salicilatul de sodiu, probabil deoarece este mai puțin solubilă; totuși, ea poate provoca o retenție gastrică și o creștere a acidității dozabile a conținutului stomacal. Spre deosebire de comunicările de mai sus privitoare la iritația stomacului în urma salicilatului, Paul (1943) nu a constatat nici un fel de semn gastroscopic, de hemoragie, de hiperemie sau de alte modificări ale mucoasei la un număr mare de persoane normale și de bolnavi cu ulcere gastrice, carcinoame, polipi etc., care primiseră doze izolate sau repetate de acid acetilsalicilic. Caravati și Cosgrove (1946) au pus în evidență pe cale gastroscopică aceeași lipsă de reacție locală la bolnavii cu niveluri de peste 30 mg% salicilat în plasmă, în urma unor tratamente cu doze masive. Mai mult, în numeroase cazuri de intoxicații grave cu salicilat lipsesc leziunile gastro-intestinale. De aceea este evident faptul că bună parte din grețuri, vărsături și dureri gastrice nu se pot atribui unei acțiuni iritante locale a salicilaților. Într-adevăr s-a demonstrat că simptomele sînt în mare măsură de origine centrală (vezi mai jos).

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunile hepatice și renale. Chiar un tratament masiv cu salicilat nu pare să lezeze parenchimul hepatic, așa cum reiese din rezultatele probelor clinice obișnuite privind funcțiile hepatice; totuși, testul de floculare a cefalinei poate fi pozitiv. Nu se știe dacă modificările conținutului de protrombină și fibrinogen al plasmei se datoresc unei acțiuni oarecare mascate a salicilatului asupra ficatului (vezi mai jos). Salicilații provoacă o creștere a volumului excreției de bilă, însă scad excreția totală a sărurilor biliare; această *acțiune coleretică* pare să fie datorită unei acțiuni directe asupra celulelor hepatice. Totuși, datele experimentale din acest domeniu sînt contradictorii și reprezintă o bază prea nesigură pentru utilizarea clinică a salicilaților drept coleretice.

Modificările urinare sînt rare, chiar după doze mari de salicilat, iar funcția normală a rinichiului nu este modificată, cu excepția unei inhibiții a reabsorbției tubulare de urați (vezi mai jos). Se poate observa uneori o ușoară albuminurie trecătoare și se notează în unele cazuri de intoxicații grave — dar nu în toate — apariția hematiilor și cilindrilor. Se poate produce o ușoară diureză, mai ales atunci cînd se administrează doze mari de salicilat de sodiu. În urina bolnavilor care primesc salicilat apare o substanță reductoare, care nu este însă de tipul zaharurilor; testul cu clorură ferică pentru acidul acetilacetic din urină nu prezintă o reacție pozitivă cu culoare roșie, ci violetă, care se manifestă chiar dacă s-a fiert în prealabil urina. Salicilații pot să tulbure funcția renală, prin faptul că produc o alcaloză respiratorie gravă. Se cunosc bine efectele nocive ale alcalozei asupra rinichilor.

Acțiunile asupra sîngelui. *Globulele roșii și albe, cît și cantitatea hemoglobinei*, nu se modifică semnificativ sub acțiunea tratamentului cu salicilat. Mecanismul scăderii leucocitozei de către salicilat în reumatismul acut nu este clarificat, însă se consideră în general că are o importanță considerabilă pentru aprecierea evoluției bolii. Salicilatul nu produce methemoglobină și nu s-a comunicat apariția agranulocitozei, în urma utilizării sale. Creșterea volumului de sînge circulant după doze mari de salicilat a mai fost menționată.

Acțiunea protrombinopenică. După ce Link și colaboratorii au arătat pentru prima dată la șobolani că acidul salicilic produce o hipoprotrombinemie care putea fi împiedicată prin cantități suficiente de vitamină K în alimentație, s-au acumulat date considerabile din literatura clinică și experimentală, în parte contradictorii, privind efectele salicilatului asupra protrombinei. Aproape toți cercetătorii sînt de acord asupra faptului că salicilații prelungesc timpul de protrombină, ca indiciu al scăderii conținutului de protrombină al plasmei; în anumite cazuri se produce o creștere a timpului de coagulare. Efectul asupra timpului de protrombină se observă rareori, afară de cazul cînd se utilizează doze mari (de peste 6 g/zi), ca în reumatismul acut. Protrombinopenia este destul de proporțională cu nivelul salicilatului plasmatic pînă la 60 mg%, însă are rareori o valoare critică înainte de a se atinge niveluri ridicate ale salicilatului; aceste niveluri sînt de obicei evitate în terapeutică, din cauza intoxicației salicilice asociate pronunțate. Deși diferiți salicilați au o eficiență egală în prelungirea timpului de protrombină, socotind aceasta comparativ la animale, pe bază de cantități molare, totuși acidul acetilsalicilic este considerabil mai activ, în anumite cazuri. Efectul este intensificat de febră și de creșterea metabolismului, factori care apar adesea în tulburările în care se prescriu doze mari de salicilat. Acțiunea protrombinopenică a salicilaților nu este nici atît de constantă, nici atît de pronunțată, ca aceea observată după dihidroxicumarină și după anticoagulantele înrudite. Ipoteza că dihidroxicumarina acționează pe baza degradării sale în acid salicilic nu este susținută de acțiunea relativă a celor 2 substanțe, acidul salicilic fiind de 20 de ori mai slab; mai mult, salicilatul nu poate fi pus în evidență în urină, atunci cînd s-a administrat dihidroxicumarina. O altă deosebire apreciabilă între cele 2 substanțe este reprezentată de faptul că timpul de protrombină poate reveni la normal, în ciuda unei administrări în continuare a unor doze mari de salicilat.

Nu se cunoaște mecanismul hipoprotrombinemiei provocate de salicilat. Fenomenul nu poate fi pus în evidență prin introducerea substanței în plasmă *in vitro*. Probele funcționale hepatice obișnuite nu indică o lezare a parenchimului hepatic în urma utilizării clinice a salicilaților. Totuși se știe că salicilatul influențează anumite procese enzimatice ale ficatului și că animalele cu alimentație săracă în vitamina K (necesară pentru sinteza protrombinei în ficat) sînt mai sensibile la acțiunea de scădere a protrombinei. Pe baza înrudirilor chimice s-a emis ipoteza că, atît salicilații, cît și dihidroxicumarina, pot bloca utilizarea vitaminei K. Administrarea acestei vitamine poate învinge acțiunea inhibitoare a salicilatului asupra formării protrombinei. Au existat oarecare deosebiri de păreri privitoare la întrebarea dacă utilizarea dozelor mari de salicilat la om poate duce la hemoragii adevărate. Deși Binz a emis încă din 1891 ipoteza că hemoragiile mucoaselor la bolnavii cu reumatism acut pot fi datorite tratamentului cu salicilat, comunicările de astfel de cazuri clinice nu sînt totdeauna convingătoare; s-a atribuit un rol cauzal substanței, în cazurile de hemoragii mortale, chiar fără determinări ale timpului de protrombină sau fără numărători de trombocite (salicilatul provoacă foarte rareori o purpură trombocitopenică). Suficiente cazuri de hemoragii studiate, datorite unei hipoprotrombinemii provocate de salicilat, au fost confirmate, însă fenomenul este probabil rar. Sînt necesare niveluri foarte ridicate ale salicilatului plasmatic, pentru a reduce conținutul de protrombină din plasmă la niveluri scăzute critice, la care apare hemoragia (la 20% din nivelul normal). În anumite cazuri din cele comunicate este posibil să fi contribuit la hemoragie o ingestie redusă de vitamina K sau o leziune concomitentă a ficatului. Deși examinările *post mortem* ale bolnavilor decedați prin intoxicație salicilică evidențiază adesea complicații hemoragice, nu toate cazurile de hemoragii la bolnavii care au primit tratament masiv cu salicilat pot fi atribuite exclusiv acestei substanțe; spre exemplu, acest tratament a fost utilizat în mod obișnuit la bolnavii cu reumatism acut, iar această boală se însoțește adesea de leziuni vasculare întinse.

În *rezumat* se poate afirma cu siguranță că salicilatul în doze masive poate scădea apreciabil conținutul de protrombină al plasmei, însă numai rareori

Scanned with OKEN Scanner

pînă la niveluri critice. Este posibil ca fenomenele hemoragice observate destul de frecvent la bolnavii cu reumatism acut să fie datorite cel puțin în unele cazuri dozelor mari de salicilat, administrate atît de des. Utilizarea tratamentului cu doze masive de salicilat la bolnavii cu leziuni hepatice trebuie efectuată cu prudență; de asemenea în cazurile de hipoprotrombinemie preexistentă sau de carență a vitaminei K, cît și la bolnavii la care se decide o intervenție chirurgicală. Dacă vitamina K se administrează profilactic nu trebuie presupus că bolnavul este apărat împotriva hemoragiei, care se poate produce datorită unui proces patologic sau unei acțiuni a salicilatului, în afară de acțiunea asupra protrombinei. În sfîrșit, salicilatul nu trebuie utilizat concomitent cu dihidroxicumarina (pentru amănunte suplimentare, vezi referatele generale ale lui Gross și Greenberg, 1948 și Smith, 1949).

Conținutul de fibrinogen al plasmei și viteza de sedimentare a hematiilor. Faptul de observație că cifrele crescute ale vitezei de sedimentare pot scădea către normal la bolnavii care primesc salicilat a atras atenția asupra fenomenului și asupra mecanismului său. Acțiunea acestui tratament asupra fibrinogenului plasmei a fost de asemenea studiată, din cauza raportului bine cunoscut dintre viteza de sedimentare a hematiilor și fibrinogen. *In vitro*, salicilatul reduce viteza de sedimentare, însă numai în concentrații de aproximativ 100 mg%, care depășesc cu mult pe cele atinse în clinică. Atunci cînd viteza de sedimentare este crescută, tratamentul cu salicilat reduce adesea, atît conținutul de fibrinogen plasmatic, cît și viteza de sedimentare a hematiilor; amploarea scăderii este variabilă și se produce atît la bolnavii cu reumatism acut, cît și la aceia cu afecțiuni diverse. Scăderea nu este deci legată de vreun efect specific al substanței asupra procesului reumatic acut. S-a emis ipoteza că salicilatul poate acționa asupra ficatului în sensul scăderii producerii de fibrinogen, însă acest punct de vedere n-a fost dovedit. Într-adevăr, la unii bolnavi tratamentul cu salicilat poate provoca o creștere a fibrinogenului plasmatic și o creștere permanentă a vitezei de sedimentare, independent de natura afecțiunii și concomitent cu semnele de infecție persistentă; viteza de sedimentare revine apoi la normal atunci cînd se suprimă salicilații (Jager și Alway, 1946).

Acțiunea uricozurică. Datorită faptului că salicilații au fost utilizați timp de zeci de ani în guta cronică și acută, atenția multor autori s-a concentrat asupra efectelor acestei clase de substanțe chimice privind metabolismul și eliminarea acidului uric. Se știe de multă vreme că salicilatul și îndeosebi cincofenul cresc eliminarea urinară a uraților, mergînd adesea pînă la 100%. Nivelul acidului uric din sînge scade concomitent, deși aceasta nu se întîmplă în mod invariabil, socotind că uneori el poate rămîne crescut pe timpul unei perioade de eliminare intensificată a uraților. Salicilatul, cincofenul și substanțele uricozurice înrudite influențează asemănător acidul uric, atît exogen, cît și endogen. Atunci cînd se întrerupe tratamentul salicilic, eliminarea uraților revine curînd la valori normale. Persoanele cu gută, cum și cele sănătoase, reacționează la salicilat în modul prezentat. Cincofenul este o substanță uricozurică mai puternică decît salicilatul, însă din păcate toxicitatea sa împiedică utilizarea generală în gută. Eficiența salicilatului în a stimula eliminarea acidului uric depinde în mare parte de doză. Dozele zilnice totale de 1—2 g nu cresc *clearance*-ul renal al uraților și pot produce chiar o retenție de acid uric (Bauer și Klemperer, 1944). Dozele mai mari, de cel puțin 5 g/zi, sînt necesare pentru un efect uricozuric la bolnavii cu gută, iar acțiunea este intensificată, dacă se administrează concomitent bicarbonatul de sodiu sau alte substanțe alcalinizante, în ciuda tendinței substanțelor alcaline de a reduce nivelul salicilatului din ser. Tratamentul prelungit cu doze mari poate duce chiar la o dispariție a tofilor gutoși, însă din nefericire sînt puțini bolnavi, îndeosebi cei din grupele de vîrste înaintate, care pot suporta cantitățile necesare pe o perioadă de timp suficient de lungă, fără să sufere de confuzii mintale și de intoxicație salicilică (Yü și Gutman, 1951). În ciuda acestui efect inhibitor al tratamentului cronic cu salicilat asupra creșterii depozitelor tofice, substanța poate să nu dea rezultate, în sensul împiedicării apariției acceselor acute de artrite gutoase, chiar la bolnavii la care crește în mod efectiv eliminarea acidului uric; pentru a elimina aceste episoade acute se recomandă colchicina. Mai mult încă, pare să se instaleze o toleranță crescută la acțiunea uricozurică a salicilatului după mai multe luni de administrare continuă a substanței. Probenecidul (cap. 37) are o acțiune uricozurică asemănătoare cu aceea a salicilatului și a cincofenului, fiind suportat mult mai bine; el este preferat în mod obișnuit tuturor celorlalte substanțe pentru tratamentul de lungă durată al gutei cronice, în asociație cu colchicina pentru profilaxia acceselor acute de artrită gutoasă (cap. 37). Salicilatul nu trebuie administrat concomitent cu probenecidul, deoarece primul anulează acțiunea uricozurică a celui de-al doilea (Pascale și alții, 1952). Există date care arată că salicilatul, cincofenul, probenecidul și substanțele uricozurice înrudite specific, inhibează reabsorbția tubulară a uraților și intensifică prin aceasta epurarea renală.

Mecanismul prin care salicilatul intensifică eliminarea acidului uric a fost supus unei cercetări amănunțite. Întrucît nu se modifică simultan alți constituenți ai urinii, efectul asupra epurației uraților pare să fie specific. Substanța nu crește formarea sau mobilizarea acidului uric și nu crește filtrarea glomerulară. S-a emis ipoteza că substanțele uricozurice acționează în mod primitiv, în sensul creșterii fracțiunii difuzibile a acidului uric din ser și că amplifică prin aceasta cantitatea filtrată prin glomerul; faptele doveditoare pentru această concepție sînt însă reduse; cercetările existente privind *clearance*-ul arată o reabsorbție tubulară activă a uraților și se pare că acest proces de reabsorbție este cel inhibat de salicilat, de cincofen și de probenecid (Coombs și alții,

Scanned with OKEN Scanner

1940; Gutman și Yü, 1952). Rezultatele obținute pe cîinii de Dalmația susțin de asemenea această concepție asupra acțiunii salicilatului; în timp ce acțiunea este uricozurică la cîinele obișnuit din rasa Mongrel, ea este fără acțiune la cîinele de Dalmația, care are tubii renali deosebiți prin aceea că nu reabsorb uratii (Friedman și Byers, 1948; Miller și alții, 1951). Merită să fie menționată cercetarea deosebit de demonstrativă a lui Benedict și colaboratorii (1950). La bolnavii cu gută cronică gravă prezentînd toți, tratamentul prelungit cu doze mari de acid acetilsalicilic a redus în mod cu totul deosebit mărimea „porțiunii miscibile" de acid uric (de la 30 de ori volumul normal la de 2 ori acest volum) apreciind aceasta prin măsurători ale diluării de izotop produsă în urma injectării intravenoase a acidului uric marcat cu N^{15}. S-a ajuns la concluzia că salicilatul și alte substanțe uricozurice provoacă pe baza acțiunii lor la nivelul rinichiului abateri importante, mai ales ale comportamentului fazei solide din porțiunea miscibilă a acidului uric și mai puțin la nivelul fracțiunilor dizolvate în apa plasmatică și în cea extraplasmatică a organismului.

Problema influenței substanțelor asupra acidului uric este discutată în continuare în legătură cu cincofenul, colchicina, probenecidul și ACTH (Talbott, 1943; Clinicile asociate, 1950; Gutman și Yü, 1952; Stetten, 1952; Marson, 1953; Gutman 1953; Bishop și Talbott, 1953 și alții).

Acțiunile asupra enzimelor. *Hialuronidaza. Acidul hialuronic*, un mucopolizaharid format din acidul glicuronic și N-acetilglucozamină, are în mezenchim rolul de substanță fundamentală a țesutului conjunctiv; el formează geluri care realizează bariere pentru răspîndirea infecției și a inflamației și are probabil importanță în metabolismul țesutului conjunctiv, cît și în circulația apei și a electroliților. *Hialuronidaza* este o enzimă care depolimerizează acidul hialuronic, scade viscozitatea gelului și reduce prin aceasta eficiența barierei din țesuturi. Din cauza importanței atribuite acidului hialuronic și hialuronidazei în infecțiile streptococice, îndeosebi în reumatismul acut și din cauză că numeroase bacterii, inclusiv streptococii, produc hialuronidază, s-a acordat multă atenție acțiunii salicilatului asupra acestor substanțe, încercînd să se clarifice proprietatea „antireumatică" a acestei substanțe. Se afirmă că activitatea hialuronidazei este crescută în reumatismul acut și s-a pretins că salicilatul inhibează enzima, exercitînd prin aceasta efectul său clinic salutar. Totuși, salicilatul inhibează hialuronidaza *in vitro*, însă în concentrație uriașă, iar fapte doveditoare arată că inhibarea nu se datorește salicilatului însuși, ci unor cantități foarte mici de produși de oxidare, care se găsesc sub formă de impurități. Se cunosc anumiți congeneri ai salicilatului, care sînt inhibitori ai hialuronidazei, însă care nu apar la om sub formă de metaboliți ai acestei substanțe. Mai mult, s-a negat faptul că o creștere a activității hialuronidazice ar fi caracteristică reumatismului și că salicilatul pur ar inhiba enzima *in vivo*. Deși problema nu este complet clarificată, s-ar părea că nu există pînă în prezent dovezi experimentale valabile, care să arate că efectul favorabil al salicilatului în reumatism ar fi datorit unei inhibări a activității hialuronidazice (vezi referatul general al lui Meyer, 1947; Smith, 1953).

Alte enzime. S-a arătat că salicilații inhibează o serie de sisteme enzimatice *in vitro* cuprinzînd xantinoxidaza, indofenoloxidaza, carboxilaza și transmutarea dintre hexozădifosfat și piruvat (Lutwak-Mann, 1942). Substanța inhibează de asemenea catalaza, succindehidrogenaza, ptialina salivară și digestia peptică a albuminei de ou. Totuși sînt de obicei necesare concentrații mari, iar pe de altă parte numeroase substanțe neînrudite manifestă aceleași acțiuni și nu este evidentă semnificația efectelor enzimatice pentru acțiunile salicilatului *in vivo*. În concentrațiile de ordinul celor obținute în sînge în cursul tratamentului, salicilatul inhibează *in vitro* fibrinolizina; s-a emis ipoteza că această acțiune poate explica în parte proprietatea antiinflamatoare a substanței (Ungar și alții, 1952).

Acțiuni asupra proceselor imunologice și inflamatoare. Salicilații împiedică anumite procese imunologice. Spre exemplu, salicilatul de sodiu tulbură formarea anticorpilor specifici antipneumococici la iepuri. Salicilatul împiedică precipitarea antigenului din albumina de ou cu anticorpul său. Substanța mai inhibează formarea aglutininelor anti-Rh la cobai și la iepuri, atunci cînd se administrează înainte de injectarea sîngelui de maimuțe Rhesus. Totuși, salicilatul nu împiedică formarea antistreptolizinei sau antifibrinolizinei la bolnavii cu dureri faringiene, datorite grupului A de streptococ hemolitic; el nu inhibează formarea aglutininelor după inocularea cu bacili tifici și nu împiedică producerea eritroblastozei fetale, atunci cînd se administrează unor mame gravide în doze mari și pe perioade lungi de timp. Artrita din cadrul bolii serului la iepuri este de obicei împiedicată să se producă dacă se administrează salicilatul curînd după ser și dacă se continuă acest lucru de-a lungul întregii perioade de incubație, însă nu se schimbă modificările histologice. S-a comunicat faptul că substanța scade de asemenea gravitatea leziunilor experimentale arteriale și ale valvulelor cardiace provocate de antigenul din serul de cal, probabil prin împiedicarea fixării antigenului în celulele țesuturilor; totuși este pus în discuție gradul de protecție realizat de salicilat. Șocul provocat cu albumină de ou la iepurii sensibilizați poate fi împiedicat cu ajutorul salicilatului; aminopirina are un efect protector asemănător. Șocul produs prin histamină nu poate fi împiedicat cu salicilat.

Fenomenul Schwartzman pare să fie inhibat de salicilat, iar substanța exercită un efect protector împotriva altor tipuri de inflamații experimentale. Acțiunea antiinflamatoare nu este legată de stimularea sistemului antehipofizo-suprarenal, întrucît se produce și la animalele hipofizectomizate, cît și la cele suprarenalectomizate (Ungar și alții, 1952).

Faptele de observație enumerate mai sus cuprind numai o listă parțială din numeroasele cercetări consacrate acestui subiect. În mod evident sînt necesare mult mai multe date de informații înainte de a se putea explica eficacitatea clinică a salicilatului în reumatism, prin efectele cunoscute ale substanței asupra proceselor imunologice și asupra celor din inflamația experimentală (vezi Referatul lui Smith, 1949).

„Acțiunea antireumatică". Salicilații reduc durerea, imobilizarea, tumefierea și inflamația articulațiilor în reumatismul acut; această acțiune constituie baza unei utilizări terapeutice importante a acestor substanțe. Salicilații sînt atît de eficienți în această privință, încît au fost utilizați ca test terapeutic în diagnosticul diferențial al artritei acute. Substanțele salicilice și cincofenul sînt asemănătoare din punct de vedere calitativ în privința acțiunii antireumatice. Leziunile cardiace și interesarea altor viscere în reumatism, cum ar fi pleuritele, peritonitele, encefalopatia, coreea și nodulii subcutanați, nu sînt influențate în mod favorabil. Evoluția și complicațiile bolii nu sînt influențate, deși acest punct este în discuție.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul acțiunii salicilatului în reumatismul acut nu este complet clarificat. Nu există nici o dovadă în sensul că anticorpii specifici cresc, că ar avea un efect bactericid, că ar exista o acțiune uricozurică sau că salicilații ar avea o acțiune generală „antiflogistică". Numeroasele cercetări efectuate cu salicilați în artritele experimentale la animale au dat rezultate contradictorii și nu se pot aplica în mod direct reumatismului uman. Mecanismul prin care salicilatul reduce exsudatele articulare în reumatismul acut rămîne încă o enigmă. S-au menționat cercetările privind efectele salicilatului asupra enzimelor și asupra proceselor inflamatoare și imunologice, care pot avea oarecare raporturi cu mecanismul acțiunii antireumatice; nu s-a emis însă pînă în prezent nici o explicație definitivă. Este posibil, dar nu este probabil, că o parte din efectul favorabil obținut cu salicilați să fie datorit stimulării hipofizo-corticosuprarenale. Un argument puternic împotriva acestei posibilități este faptul că, atît acidul metahidroxibenzoic, cît și cel parahidroxibenzoic, sînt lipiste de orice valoare terapeutică în reumatismul acut, deși stimulează eliberarea de ACTH (judecînd după spolierea acidului ascorbic din suprarenale), exact în același mod cu salicilatul; mai mult, salicilații și cortizonul au unele efecte metabolice opuse și chiar antagoniste (Smith, 1953). Faptul că salicilații nu au acțiune specifică reiese din aceea că aminopirina, cincofenul, acidul gentizinic și γ-rezorcilatul au o acțiune antireumatică asemănătoare, însă nu-și datoresc efectul lor farmacologic unei stimulări hipofizo-corticosuprarenale. Totuși este greu să se considere că întregul efect favorabil s-ar putea atribui acțiunii antipiretice și analgezice, deși aceste două acțiuni sînt cele principale, pe care le posedă în comun substanțele neendocrine, eficiente în reumatismul acut.

Efectele metabolice. Pe lîngă numeroasele efecte metabolice ale salicilaților, prezentate în paragrafele precedente, această clasă de substanțe exercită influențe complexe și probabil importante asupra *metabolismului glucidic*. Literatura considerabilă existentă nu poate fi analizată complet mai jos, însă cîteva constatări merită să fie menționate. Dozele mari pot inhiba glicozuria la bolnavii diabetici; de fapt, salicilatul a fost utilizat în acest scop la un moment dat. Totuși la persoanele normale și la cele cu reumatism se observă uneori hiperglicemie și glicozurie, după cantitățile mari de salicilat. Mai multe cercetări arată că substanța provoacă o spoliere pronunțată a glicogenului hepatic; acest efect nu este suprimat de hipofizectomie. Salicilatul reduce glicozuria și nivelul glicemiei la șobolanii cu diabet aloxanic sau cu pancreatectomie parțială. Substanța împiedică de asemenea acțiunea cortizonului de a produce depunerea glicogenului hepatic la șobolanii suprarenalectomizați. Efectele de mai sus sugerează că salicilatul provoacă o „cerere de glucoză". Scăderea glucozei după salicilat a fost atribuită în mod diferit unei inhibiții a gluconeogenezei, unui antagonism între cortizon și salicilat, unei depuneri crescute a glicogenului muscular și unei transformări a glucozei în acizi grași (vezi referatul general al lui Smith, 1953).

O serie de cercetători au subliniat numeroasele asemănări între efectele biochimice ale salicilatului și ale ACTH și *cortizonului*. Într-adevăr, Hailman (1952) a întocmit un tabel interesant și sugestiv al acestor asemănări (acțiunea antiinflamatoare, dispariția acidului ascorbic suprarenal, efectul antipiretic, acțiunea uricozurică, efectul antireumatic etc.) cît și al anumitor deosebiri. Unii autori entuziaști afirmă că salicilatul provoacă o secreție crescută de hormoni corticosuprarenali și că multe din efectele farmacologice ale salicilatului sînt în realitate acelea ale cortizonului și congenerilor săi. Este adevărat faptul că la fel cu numeroase alte substanțe și intervenții care provoacă *stress*, salicilatul stimulează hipofiza anterioară și eliberează ACTH și prin aceasta intensifică secreția hormonilor corticosteroizi. Există însă numeroase deosebiri între cele 2 clase de substanțe chimice; multe din efectele salicilatului pot fi provocate la animalele suprarenalectomizate, iar congenerii lipsiți de acțiune terapeutică ai salicilatului stimulează axa hipofizo-suprarenală. Aceste fapte, cît și altele, contrazic concepția după care salicilatul acționează favorabil în reumatismul acut, datorită eliberării de hormoni corticosuprarenali.

Absorbție, repartizare, metabolism intermediar și excreție. *Absorbția.* Salicilații se absorb repede, mai ales prin porțiunea superioară a *tractului intestinal*. Îndeosebi salicilatul de sodiu se absoarbe rapid și se pot pune în evidență concentrații sanguine considerabile în interval de 30 de minute de la ingerare. Nivelurile maxime se ating în aproximativ 2 ore și apoi se produce o scădere lentă. Acidul acetilsalicilic se absoarbe mai lent, așa cum reiese socotind după nivelurile salicilatului plasmatic. Concepția, consacrată de timp, după care salicilatul de fenil este hidrolizat în fenol și acid salicilic, sub acțiunea sucului intestinal alcalin, a fost pusă serios în discuție; pare probabil că această substanță este hidrolizată în țesuturi după absorbție. Absorbția, atît a salicilatului de sodiu, cît și a acidului acetilsalicilic, se produce și în *stomac*, mai ales dacă pH este scăzut, însă porțiunea superioară a intestinului subțire constituie sediul principal al absorbției. Absorbția intestinală a aspirinei este accelerată de administrarea simultană a bicarbonatului de sodiu. Absorbția pe *cale rectală* a salicilatului este de obicei incompletă și nesigură, iar administrarea pe această cale nu se recomandă atunci cînd sînt necesare niveluri crescute în plasmă. Acidul salicilic se absoarbe rapid prin *pielea* intactă, mai ales atunci cînd se aplică încorporat în grăsime sau lanolină și s-au produs intoxicații generale în urma aplicării pe zone întinse de piele. Salicilatul de metil se absoarbe de asemenea rapid atunci cînd se aplică la nivelul pielii, însă această cale este prea nesigură și complicată, atunci cînd se urmăresc efecte generale rapide. Absorbția gastro-intestinală a esterului metilic poate fi întîrziată cu multe ore; de aceea trebuie efectuată o spălătură gastrică și în cazurile de intoxicație examinate tardiv.

Repartizarea în organism și metabolismul intermediar. După absorbție, salicilatul se repartizează repede în toate țesuturile organismului. Spre exemplu, el poate fi pus în evidență în lichidul sinovial, în cel cefalorahidian și peritoneal, în salivă, bilă și lapte, iar substanța trece ușor bariera placentară. Totuși el nu se secretă prin sucul gastric, chiar dacă există niveluri mari în plasmă; astfel durerea gastrică simțită adesea ca efect secundar al administrării intravenoase de salicilat nu se datorește irita-

Scanned with OKEN Scanner

ției locale a stomacului. Concentrațiile salicilatului în diferite țesuturi sînt aproximativ acelea care s-ar prevedea dacă salicilatul ar fi în echilibru în lichidul tisular și în ser, cu excepția faptului că această concentrație din mușchi și creier este considerabil mai mică decît aceea care se poate calcula pe baza conținutului de apă (Smith și alții 1946). Atunci cînd se ingerează acidul acetilsalicilic, el se absoarbe ca atare, însă poate fi pus în evidență în plasmă numai pe o perioadă scurtă de timp; spre exemplu, la 30 de minute după o doză de 0,65 g, numai 27% din salicilatul plasmatic total se găsește sub formă acetilată. Esterul se hidrolizează rapid în plasmă și țesuturi, trecînd în acid salicilic, iar metaboliții săi sînt aceiași cu cei care se găsesc după administrarea salicilatului de sodiu. Enzima răspunzătoare de hidroliza acidului acetilsalicilic este asemănătoare cu esteraza hepatică. Nu s-a găsit o acumulare a salicilatului în lichidele patologice, cum ar fi exsudatul articular din reumatismul acut și nu s-a observat nici o repartizare selectivă ca bază a acțiunii sale terapeutice.

Factorii care reglementează nivelul salicilatului din plasmă. Utilizarea dozelor masive de salicilat în tratamentul reumatismului acut a atras atenția asupra nivelului plasmatic al acestei substanțe drept criteriu în cursul tratamentului. La concentrațiile care se întîlnesc în clinică, de la 50 pînă la 80% din salicilatul plasmatic, la om, este legat de componentele nedifuzibile, probabil de proteinele plasmei. Procentul de salicilat nelegat crește pe măsură ce se măresc concentrațiile substanței în plasmă. Chiar la concentrațiile mari ale salicilatului plasmatic (50 mg%), concentrația salicilatului din hematiile de om este aproximativ numai jumătate din aceea a plasmei, iar concentrația sa devine egală cu a fracțiunii nelegate a salicilatului plasmatic; aceasta ar arăta că hematiile de om sînt perfect permeabile pentru porțiunea ultrafiltrabilă a salicilatului plasmatic și că proteinele hematiilor nu fixează substanța.

Unul din factorii principali care reglementează nivelul salicilatului plasmatic este doza de substanță administrată. Totuși există variații individuale considerabile și nu se poate prevedea nivelul plasmatic pe baza cantității de substanță administrată. Întrucît uneori se urmăresc în tratamentul reumatismului acut concentrații plasmatice de 35—50 mg%, care necesită adesea 10 g salicilat pe zi sau mai mult, are importanță esențială ca atunci cînd se prescriu aceste doze mari de substanță, să se dozeze la intervale dese nivelul plasmatic, nu numai ca indicator pentru dozare, dar și pentru a se evita concentrațiile toxice. Există metode simple, realizabile la patul bolnavului, pentru măsurarea nivelului plasmatic al salicilatului.

Concentrația plasmatică a salicilatului depinde de pH urinii: administrarea bicarbonatului de sodiu tinde să reducă nivelul plasmatic al salicilatului, iar clorura de amoniu tinde să-l crească (vezi mai jos). Ingerarea concomitentă de acid paraaminobenzoic în doze mari (24 g/zi) duce de asemenea la un nivel plasmatic al salicilatului mai mare decît acela obținut prin administrarea substanței singură (Salassa și alții, 1948); s-a emis ipoteza că tratamentul adjuvant cu acid paraaminobenzoic poate fi util atunci cînd dozele mari de salicilat nu realizează niveluri sanguine mulțumitoare din punct de vedere terapeutic.

Excreția. Salicilații se elimină din organism mai ales prin rinichi și într-o mică măsură pe alte căi. Aproximativ 70—80% dintr-o doză dată se poate regăsi în urină sub formă de salicilat și metaboliți ai săi; excreția procentuală este fără legătură cu doza administrată sau cu volumul de urină. Salicilatul se găsește în urina umană sub formă de salicilat liber, nemodificat, sub formă de acid saliciluric (o substanță echimoleculară formată din acid salicilic și glicocol, analogă cu acidul hipuric), sub formă de acid gentizinic (acid 2,5-dihidroxibenzoic), cît și de substanțe conjugate cu acidul salicilic și acidul glicuronic (Kapp și Coburn, 1942). Întrucît acești metaboliți ai salicilatului nu au fost puși niciodată în evidență în ser, se presupune, fără să fi fost dovedit, faptul că se formează chiar în rinichi. Natura sau cantitățile relative ale metaboliților diferă de la o specie la alta și probabil de la starea de sănătate la boală; în mod asemănător, concentrația lor în urină diferă în raport cu pH. Cercetările efectuate la om de Alpen și colaboratorii săi (1951), cu ajutorul acidului salicilic marcat cu C^{14} la nivelul grupării carboxilice, arată că salicilatul se elimină prin urină sub formă de acid salicilic liber (10—85%), sub formă de acid saliciluric (0—50%), de acid gentizinic (1% sau mai puțin) și sub formă de 2 substanțe conjugate cu acid glicuronic (15—40%). Una din cele 2 substanțe conjugate reține o grupare oxidrilică salicilică liberă; nu s-a identificat natura celeilalte substanțe. Întrucît s-a pus în evidență o radioactivitate neînsemnată în aerul expirat, înseamnă că gruparea carboxilică nu se degradează.

Deși se poate pune în evidență salicilatul în urină la cîteva minute după administrarea sa, excreția este relativ lentă; aproximativ 50% dintr-o doză dată se elimină în 24 de ore, însă se mai pot găsi urme în urină pînă la 48 de ore sau mai mult. Ritmul excreției este în așa fel încît se pot menține niveluri sanguine destul de constante prin doze date la distanțe de 4—6 ore. O cantitate mică de salicilat de metil administrată se elimină ca atare și conferă urinii mirosul de ulei de pirola.

Scanned with OKEN Scanner

Observația clinică făcută de Smull și colaboratorii (1944), că după administrarea salicilatului de sodiu asociat cu bicarbonat de sodiu rezultă niveluri serice de salicilat mai mici decît după administrarea salicilatului de sodiu singur, a fost confirmată pe larg și extinsă de mulți autori (Lester și alții, 1946; Smith și alții 1946; Davis și Smith, 1951; Dalgaard-Mikkelsen, 1951; referatul general al lui Smith, 1949). Administrarea bicarbonatului de sodiu oferă un mijloc rapid și util de scădere a concentrației salicilatului în organism în cazuri de intoxicații. Utilizarea concomitentă a bicarbonatului de sodiu și a salicilatului provoacă o creștere importantă a cantității de salicilat liber din urină; eliminarea renală a salicilatului liber depinde foarte mult de pH urinii, iar *clearance*-ul său renal crește rapid atunci cînd pH urinar este peste 7. Administrarea clorurii de amoniu scade pH urinar și descrește prin aceasta eliminarea salicilatului liber, crescîndu-i astfel nivelul plasmatic. *Clearance*-ul renal al acidului salicilic depinde atît de mult de pH urinar, încît o creștere a pH de la 6,0 la 7,7 provoacă o creștere de aproximativ 10 ori a eliminării. S-a afirmat că mecanismul implicat este legat de influența pH asupra transformării acidului liber în anion (Smith, 1949); pentru a reprezenta acest lucru se consideră că acidul salicilic se disociază în măsură redusă în urina acidă, în timp ce în urina alcalină se găsește sub formă de sare a unei baze tari și se disociază foarte mult. Resorbția moleculară de acid nedisociat este mult mai abundentă decît a anionului disociat. În ciuda acestor generalizări confirmate, curba de disociație a salicilatului de sodiu nu permite aplicarea lor la rezolvarea întrebării: de ce bicarbonatul de sodiu crește *clearence*-ul renal al salicilatului, iar clorura de amoniu îl descrește? Constanta de disociere (pKa) a acidului salicilic este în așa fel, încît chiar la pH de 5,0 peste 99% din substanță se găsește sub forma de anioni și nu ar trebui să se resoarbă în mod semnificativ prin tubi, dacă gradul de disociere ar constitui factorul principal al resorbției. Este limpede că ar trebui căutată o altă explicație. Rezultatele experimentale la animale și la om sugerează că salicilatul este, nu numai filtrat și reabsorbit de rinichi, dar este de asemenea excretat de tubi; în plus, metaboliții conjugați ai salicilatului se formează în tubi și sînt secretați de aceștia (Bjørneboe și alții, 1949; Hoffman și Nobe, 1950; Dalgaard-Mikklesen, 1951). Pe cît se pare, reabsorbția tubulară predomină atunci cînd urina este acidă, iar în cazul cînd urina este alcalină predomină excreția prin tubi.

Așa cum s-a afirmat mai sus, efectul acidului paraaminobenzoic (PABA) este de a scădea eliminarea renală a salicilatului total și de a crește nivelul său plasmatic. Atît PABA, cît și sarea sodică, sînt eficiente; salicilatul plasmatic crește de 2—5 ori sub acțiunea unor cantități suficiente. La om, dozele mari de PABA, pe cale bucală, inhibează pronunțat conjugarea salicilatului cu glicocolul, după cum au arătat Salassa și colaboratorii (1948), în așa fel, încît numai cantități foarte mici ale produsului de conjugare (acid saliciluric) apar în urină. Invers, administrarea salicilatului crește nivelul PABA în plasmă. Administrarea de PABA tinde de asemenea să scadă pH urinii și prin aceasta să reducă *clearance*-ul fracțiunii de salicilat liber. PABA, atunci cînd se dă sub formă de acid liber, este repede conjugat cu glicocolul în acid paraaminohipuric, care este secretat de tubii renali. S-ar putea ca PABA să intre în competiție cu salicilatul în ceea ce privește procesul de conjugare în tubii renali sau ca acidul paraaminohipuric să intre în competiție cu acidul saliciluric, privind procesele de secreție în tubi. În oricare din cazuri, nivelul plasmatic al salicilatului crește. Dozele mari de bicarbonat de sodiu acoperă efectele provocate de PABA și intensifică *clearance*-ul renal al fracțiunii de salicilat liber. Cercetările efectuate de Dalgaard-Mikkelsen (1951) la iepuri arată că PABA nu împiedică excreția tubulară a substanțelor conjugate cu acid salicilic la această specie, ci blochează excreția tubulară a salicilatului însuși. Problema interesantă a influenței pH urinar, a acidului paraaminobenzoic și a altor factori asupra *clearance*-ului renal al salicilatului merită o cercetare suplimentară.

Preparate, posologie și căi de administrare. Cele 2 preparate de salicilat utilizate mai frecvent pentru acțiunile generale sînt *salicilatul de sodiu* și *acidul acetilsalicilic.*

Salicilatul de sodiu, F.S.U., este o pulbere albă sau ușor roz, lipsită de miros și cu gust dulceag, salin. Ea este foarte solubilă în apă. Tabletele oficiale conțin de obicei 0,3—0,6 g substanță.

Acidul acetilsalicilic (aspirin), F.S.U., este o pulbere cristalizată, albă, fără miros. În aer umed, ea se hidrolizează treptat, formînd acid salicilic și acid acetic. Este puțin solubilă în apă (1:300). Tabletele oficiale conțin 0,06—0,3 g de substanță; capsulele oficiale conțin 0,3 g.

Salicilatul de fenil (salolul), F.N., este o pulbere cristalizată, albă, cu miros aromatic și gust caracteristic; este practic insolubilă în apă (1:6 700). Tabletele oficiale conțin de obicei 0,06, 0,15 sau 0,3 g substanță. *Salicilatul de amoniu*, F.N. și *salicilatul de stronțiu* nu au nici un fel de avantaje asupra sării sodice, fiind practic părăsite. Amîndouă sînt pulberi cristalizate albe, extrem de solubile în apă.

Salicilatul de metil (uleiul dulce de mesteacăn, uleiul de Pirola, uleiul de Gaultheria, uleiul de Betula), F.S.U., se obține pe cale sintetică sau prin distilarea în aburi a frunzelor de *Gaultheria procumbens*, cît și din coaja de *Betula lenta.* Este un lichid incolor, gălbui sau roșiatic, cu miros caracteristic și cu gust de pirola. Este puțin solubil în apă, dar este solubil în 7 volume de alcool 70%. Salicilatul de metil este atît de iritant cînd se administrează pe cale bucală, încît se utilizează numai în pomezi și loțiuni cu aplicare cutanată. El se utilizează în concentrații mici ca substanță aromatizantă, așa cum s-a arătat în alt loc și constituie o componentă a mai multor unguente, geluri, soluții și dispersii oficiale.

Acidul salicilic, F.S.U., este o pulbere cristalizată albă, cu gust dulceag, uneori acru, lipsită de miros atunci cînd este preparat sintetic. Este slab solubil în apă (1:460), însă foarte solubil în alcool (1:3), cît și în solvenți organici. Acidul este atît de iritant pentru tractul gastro-intestinal, încît utilizarea sa este rezervată pentru aplicații locale, în calitate de agent keratolitic. Acidul salicilic formează un constituent al multor unguente, cum ar fi, spre exemplu, *unguentul cu acid benzoic și acid salicilic (unguentul*

Scanned with OKEN Scanner

Whitfield), F.S.U., cît și *pasta de oxid de zinc cu acid salicilic*, F.N.

Alte preparate oficiale cuprind: *capsulele de acid acetilsalicilic, acetofenetidină și cafeină*, F.N., *tabletele de acetofenetidină și salicilat de sodiu cu iodură și colchicină în injecții*, F.N. Există mai mulți esteri acilici și alkilici ai acidului salicilic și în afară de cei oficiali, care au fost prezentați pînă acum, însă sînt rari. Ei nu au avantaje importante asupra salicilatului de sodiu și aspirinei.

Doza de salicilat depinde de afecțiunea tratată. Doza obișnuită izolată de salicilat de sodiu sau acid acetilsalicilic este pentru adulți de 0,3—1,0 g. Aceasta poate fi repetată la fiecare 3-4 ore. Spre deosebire de aceasta, în reumatismul acut se utilizează un tratament mai intensiv; se administrează uneori doze de 10 g/zi sau mai mult, prin tehnica „tratamentului masiv" destinat să realizeze niveluri plasmatice de salicilat între 35—50 mg% (vezi mai jos).

Calea de administrare este practic totdeauna cea *bucală*. Există rareori vreun avantaj sau vreo necesitate care să justifice administrarea parenterală. Totuși, perfuzia *intravenoasă* a soluției de salicilat de sodiu își are moda ei în anumite cercuri în tratamentul reumatismului acut. Soluția de salicilat de sodiu se injectează uneori în varicozități locale, cu scopul de a scleroza venele. Uneori poate fi necesară administrarea pe *cale rectală* a salicilatului de sodiu (2%) în soluție slabă de amidon sau de gumă acacia, la nou-născuți sau atunci cînd nu este reținută medicația dată pe cale bucală.

Salicilații se iau corect sub formă de tablete sau capsule, mai curînd decît în soluție. Soluțiile de sare sodică au un gust dulceag, grețos, care poate fi mascat cu greu. Acidul acetilsalicilic este slab solubil, are numeroase incompatibilități chimice și este stabil în suspensiile apoase. De aceea trebuie prescris numai sub formă solidă.

Bicarbonatul de sodiu se administrează adesea concomitent cu salicilații pe cale bucală. Atunci cînd se dă o dată cu salicilatul de sodiu o cantitate cel puțin egală de bicarbonat de sodiu, eliberarea acidului salicilic este inhibată și se evită astfel iritația gastrică. Substanțele alcaline nu sînt necesare în acest scop, asociate cu aspirina, pentru motivul că ea reprezintă un acid slab, puțin solubil în sucul gastric și duce la o hidroliză redusă, aproape nulă, cu formare de acid salicilic liber la nivelul stomacului. Totuși aspirina poate provoca o creștere a secreției gastrice de acid clorhidric, care dacă este considerată cauza durerilor, poate fi neutralizată prin administrarea concomitentă a bicarbonatului de sodiu. Tabletele enterice keratinizate de aspirină se pot utiliza cu rezultate mulțumitoare la cei care se plîng de simptome gastrice locale. Absorbția aspirinei este accelerată sub acțiunea bicarbonatului de sodiu. Bicarbonatul de sodiu mai servește altor 2 scopuri utile în tratamentul salicilic. Dacă se administrează în cantitate suficientă și cu apă din abundență pentru a alcaliniza și a dilua urina, bicarbonatul împiedică precipitarea uraților în tubii renali; excreția uraților este stimulată de salicilat, iar precipitarea lor este favorizată de urină acidă concentrată. De asemenea, bicarbonatul de sodiu accelerează excreția salicilatului (vezi mai sus) și oferă un mijloc pentru scăderea rapidă a nivelurilor salicilatului plasmatic; într-adevăr, suprimarea greților și vărsăturilor cu ajutorul administrării de substanțe alcaline se explică în mare parte pe această bază mai curînd decît prin împiedicarea iritației gastrice.

INTOXICAȚIA CU SALICILAT

Salicilații se utilizează pe scară largă în medicină și totodată de către profani, fără discernămînt, pentru orice afecțiune posibilă. Dacă se ia în considerare faptul că numai sub formă de aspirină se consumă peste 9 000 000 livre* în fiecare an în Statele Unite (cantitate suficientă pentru a trata șase miliarde de cazuri de dureri de cap) nu este surprinzătoare marea frecvență a reacțiilor toxice în urma salicilatului. Din fericire majoritatea acestor cazuri sînt ușoare și fără urmări. Totuși intoxicația cu salicilat poate duce la moarte, iar substanța nu trebuie considerată ca un remediu de casă, lipsit de nocivitate. *Idiosincrazia* este de asemenea o cauză a reacțiilor nocive la salicilat. Mai mult, insuficiența renală sau cea hepatică ori hipoprotrombinemia măresc posibilitățile de intoxicație cu salicilat, atunci cînd se ingerează doze mari. Copiii cu febră și cu deshidratare sînt îndeosebi înclinați spre intoxicație cu doze relativ mici de salicilat.

Intoxicația acută cu salicilat. Toți salicilații, cu excepția salolului, provoacă același tip de intoxicație. *Doza letală* diferă în raport cu preparatul de salicilat. Cantitatea de 10—30 g salicilat de sodiu sau de acid acetilsalicilic a provocat moartea la adulți, însă alteori s-au ingerat cantități mult mai mari (într-un caz 130 g aspirină, fără sfîrșit letal). Doza letală de salicilat de metil este considerabil mai mică decît aceea de salicilat de sodiu. La copii pot fi mortale cantități de numai 4 ml salicilat de metil. MacCready (1943) a analizat 76 de cazuri de intoxicații cu salicilat de metil, dintre care 36 au fost mortale. Utilizarea dozelor masive de salicilat în tratamentul reumatismului acut a dus la o creștere a frecvenței intoxicațiilor și s-au produs o serie de decese în urma acestor tratamente.

Simptomatologie. Intoxicația ușoară cu salicilat este denumită „salicilism". Această afecțiune seamănă foarte mult cu cinconismul și apare de obicei numai după administrarea repetată de doze mari. Atunci cînd este complet instalat, sindromul constă în primul rînd din cefalee, amețeli, țiuituri în urechi, tulburări auditive, scăderea vederii, confuzii mintale, oboseală, somnolență, hipersudorație, sete, grețuri, vărsături și uneori diaree. Mecanismul tulburărilor auditive și vizuale pare să fie același cu ceea ce s-a descris în legătură cu chinina. Trebuie atenție la prescrierea salicilatului pentru bolnavii cu intoxicație aurică (după administrarea de săruri de aur). Un grad mai pronunțat de intoxicație salicilică se caracterizează prin tulburări ale sistemului nervos central, erupții cutanate și modificări pronunțate ale echilibrului acido-bazic. Efectele asupra *sistemului nervos central* menționate mai sus sînt mai pronunțate și în plus pot apărea: agitații, logoree, vorbire necoordonată, anxietate, amețeli, tremurături, diplopie, delir maniacal, halucinații, convulsii generalizate și comă. Tulburările mintale denumite uneori „furie salicilică", simulează starea de ebrietate alcoolică; euforia și exaltarea lipsesc însă, iar ceea ce simte bolnavul este mai curînd o stare de melancolie.

Se poate produce o *erupție cutanată* pustuloasă, acneiformă, care simulează pe aceea din intoxicația cu brom, însă în mod obișnuit nu se observă decît atunci cînd s-a continuat tra-

* Aproximativ 3 859 tone (N.T.)

tamentul salicilic mai mult de o săptămînă. Alte tipuri de leziuni cutanate provocate de salicilat sînt cele cu caracter eritematos, scarlatiniform, pruriginos, eczematoid sau descuamativ. Rareori, erupțiile pot fi buloase sau de tip purpuric și se pot produce hemoragii la nivelul mucoaselor. Febra poate fi provocată mai ales la copii, iar transpirația poate fi intensă.

Simptomele gastro-intestinale sînt adesea evidente și cuprind durere epigastrică, grețuri, vărsături, anorexie și uneori dureri abdominale. Întrucît aceste simptome se observă la fel de frecvent după administrarea intravenoasă, ca și după administrarea pe cale bucală a salicilatului de sodiu, și în lipsa apariției salicilatului în sucul gastric, este foarte evident faptul că ele au origine centrală și că nu sînt provocate de iritația gastrică locală (Caravati și Cosgrove, 1946; Graham și Parker, 1948). Aproximativ 50% din toate persoanele cu niveluri sanguine de peste 30 mg% au grețuri.

Un caracter foarte evident al intoxicației cu salicilat este *tulburarea echilibrului acido-bazic și a compoziției electroliților din plasmă*, ale căror caracteristici au mai fost expuse. Majoritatea cercetătorilor sînt de părere că tulburarea primară este o alcaloză respiratorie datorită efectului stimulator central al salicilatului asupra respirației. Într-adevăr, hiperpneea intensă poate provoca o alcaloză atît de pronunțată, încît să apară modificările electrocardiografice caracteristice pentru tetania latentă sau manifestă. Unii autori consideră de asemenea că modificările respiratorii sînt în întregime răspunzătoare de tulburarea metabolică și că modificările urinare consecutive se datoresc adaptării renale compensatoare, în urma pierderii bioxidului de carbon. Totuși alți cercetători sînt de părere că se produce o fază mai tardivă de acidoză metabolică renală. Această părere se bazează pe constatarea că unii bolnavi au hipoglicemie și cetoză gravă. Gravitatea cetozei nu se poate explica în întregime pe baza inaniției și se consideră că salicilații au un efect nociv asupra metabolismului glucidic. pH serului poate fi uneori scăzut în raport cu gradul și persistența hiperventilației și cu apariția unei insuficiențe respiratorii. După cum s-a arătat, la acidoză poate contribui și compensarea de către rinichi a alcalozei primare (prin eliminarea cationilor fiși). Este evident faptul că tulburările metabolice caracteristice pentru intoxicația salicilică sînt foarte complicate și depind de interacțiunea factorilor respiratori și renali, ca și de factorii care provoacă o cetoză gravă. Pentru amănunte în această problemă importantă și complexă se recomandă cititorului literatura respectivă (Dodd și alții, 1937; Stevenson, 1937; Barnett și alții, 1942; Guest și alții, 1945; Hartmann, 1945; Erganian și alții, 1947; Graham și Parker, 1948; Farber și alții, 1949; precum și referatul general al lui Singer, 1954).

Fenomenele hemoragice se observă uneori în cursul intoxicației cu salicilat. Mecanismul și semnificația lor au fost prezentate. Hemoragiile petesiale constituie un caracter important la examenul *post mortem* al indivizilor care au murit prin intoxicație salicilică. Salicilații pot provoca o purpură trombocitopenică secundară, însă această complicație este extrem de rară. S-a mai comunicat o encefalopatie difuză gravă de tip toxic, ca un caracter important al intoxicației salicilice; aceasta poate fi greu de diferențiat de coree sau de encefalopatia reumatică.

Pe măsură ce progresează intoxicația, stimularea centrală este înlocuită de o depresiune, de stupoare și de comă. Urmează colapsul cardio-vascular și insuficiența respiratorie, iar uneori apar convulsii asfixice terminale. Moartea se produce de obicei prin insuficiență respiratorie, după o perioadă de inconștiență.

Simptomele de intoxicație cu *ulei de pirola* nu diferă în esență de cele descrise mai sus. Intoxicația se produce cel mai adesea la copiii care confundă acest ulei aromat cu siropul de candel. Caracterele sale de prim plan sînt: excitația sistemului nervos central, hiperpneea intensă și hiperpirexia. Mirosul medicamentului poate fi ușor detectat din respirație, din urină și din substanțele vomitate. *Salicilatul de metil trebuie păstrat totdeauna în locuri unde nu ajung copiii.* Intoxicația cu *acid salicilic* diferă însă prin manifestarea predominantă a simptomelor gastro-intestinale, datorită iritației locale pronunțate. Intoxicația cu *salicilat de fenil* este unică prin aceea că simptomele cele mai evidente se datoresc fenolului eliberat prin hidroliză, probabil în țesuturi.

Tratament. Intoxicația salicilică reprezintă o problemă medicală de primă urgență; tratamentul său este în bună parte simptomatic și nu este deplin satisfăcător. Moartea se poate produce în ciuda tuturor metodelor recomandate. Tratamentul salicilic se întrerupe de îndată ce se bănuiește intoxicația. Bolnavul trebuie internat și se face un prognostic foarte rezervat. *Spălarea este îndeosebi recomandabilă în cazul intoxicației cu salicilat de metil, deoarece s-au înregistrat cazuri de copii care au sucombat la intervale de cîteva ore, după ce părinții fuseseră încunoștiințați că vindecarea pare sigură sau că intoxicația este fără urmări.* Se efectuează o spălătură gastrică pentru a îndepărta orice cantitate de toxic rămasă încă în stomac. Dacă s-a ingerat ulei de pirola, spălătura trebuie continuată pînă cînd nu mai persistă mirosul substanței în apa utilizată. Febra poate fi neutralizată prin împachetări cu comprese muiate în alcool.

Are importanță esențială un aport abundent de lichide și de electroliți, spre a se înlocui pierderile provocate de vărsături și hipersudorație. Tipul și cantitatea lichidului de înlocuire care se utilizează depind de interpretarea datelor de laborator asupra echilibrului acido-bazic. Ori de cîte ori este posibil, trebuie determinate pH seric și bioxidul de carbon total din sînge și trebuie efectuate calculele corespunzătoare pe baza acestor informații (Shock și Hastings, 1934, 1935). Se poate folosi bicarbonat de sodiu în scopul de a accelera eliminarea salicilatului și de a jugula prin aceasta hiperpneea. Totuși, acest tratament poate provoca o creștere pronunțată a pH și poate determina tetania. Utilizarea judicioasă a bioxidului de carbon (5% în 95% oxigen) poate ajuta la îndepărtarea pierderii gazului din organism. Soluția de *dl*-lactat de sodiu a fost propusă în administrarea intravenoasă ca tratament de electie. Acetatul de sodiu se poate utiliza uneori în locul lactatului de sodiu. Întrebuințarea acestor soluții permite înlocuirea cationilor fixați, pierduți prin rinichi sau legați de cetoacizi. Injectarea soluției de glucoză corectează hipoglicemia și tinde să întrerupă cetoza gravă. Transfuzia de plasmă poate avea rezultate favorabile, mai ales dacă intervine un sindrom de șoc. Întrucît deshidratarea este rareori gravă și deoarece salicilații tind să mărească volumul plasmatic (Jager și Alway, 1946), trebuie prudență în ceea ce privește cantitatea totală de lichide și de sodiu care se administrează; aceasta este îndeosebi valabil la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Atunci cînd este pronunțată excitația cerebrală se pot utiliza doze mici de sedative și aceasta ajută la suprimarea excitației respiratorii centrale. Totuși, unele fapte experimentale par să arate că efectele toxice centrale ale salicilaților pot fi potențate de utilizarea unor tratamente sedative (Rapoport și Guest, 1945). Atunci cînd intoxicația a ajuns la stadiul de inhibiție centrală pot fi necesare stimulante centrale de tipul cafeinei și efedrinei. Fenomenele hemoragice pot impune transfuzii de sînge total și administrarea vitaminei K. Hemodializa cu ajutorul unui rinichi artificial a fost utilizată cu folos în intoxicația salicilică.

Idiosincrazia. Idiosincrazia față de salicilat se manifestă de obicei sub forma unor erupții cutanate congestive și a

Scanned with OKEN Scanner

unor fenomene anafilactice. Aceste reacții se datoresc hipersensibilității care nu are o explicație și apare în general în urma administrării unei doze mici de salicilat. Totuși, faptul că cineva a putut lua salicilatul fără efecte nocive nu constituie o garanție împotriva apariției ulterioare a reacțiilor alergice față de substanță. Acidul acetilsalicilic este substanța implicată cel mai adesea. Reacțiile alergice iau forma unor edeme angioneurotice, astmului sau erupțiilor cutanate. Dacă se produce edemul laringian, se pot manifesta simptome alarmante de asfixie. Edemul pleoapelor, limbii, buzelor, feței și tractului intestinal sînt destul de frecvente; se poate produce o tumefiere erizipeloidă pe întreaga față. Leziunile urticariene ale pielii pot fi de asemenea observate. S-a comunicat o hipersensibilitate la aspirină, manifestată printr-un ritm nodal trecător și printr-un bloc de ramură. Mulți bolnavi care reacționează prost la aspirină au antecedente de afecțiuni alergice, îndeosebi de astm. Într-adevăr, astmul constituie manifestarea alergică principală la peste 2/3 din persoanele hipersensibile la acidul acetilsalicilic; uneori se poate produce moartea. De aceea trebuie atenție cînd se prescrie aspirina bolnavilor cu astm, îndeosebi dacă ei au și polipi nazali. Persoanele cu idiosincrazie față de aspirină trebuie informate de acest fapt și trebuie prevenite să nu ia amestecuri medicamentoase gata preparate, care conțin adesea această substanță. Testele cutanate de diferite feluri au o valoare redusă în prevederea hipersensibilității și pot provoca ele însele o reacție gravă la unii bolnavi. Din fericire, frecvența generală a hipersensibilității la aspirină este redusă, probabil de ordinul 1 la 500 (Prickman și Buchstein, 1937; Gardner și Blanton, 1940; Friedlaender și Feinberg, 1947; și alții).

Tratamentul reacțiilor alergice ale salicilatului nu diferă de cel utilizat obișnuit pentru reacțiile anafilactice acute. Adrenalina este medicamentul de elecție și suprimă de obicei fără dificultate edemele angio-neurotice sau urticaria. Pe de altă parte, astmul provocat de aspirină poate fi uneori refractar la tratament. Substanțele antihistaminice se dovedesc uneori utile.

ÎNTREBUINȚĂRI CLINICE ALE SALICILAȚILOR

Salicilații au numeroase întrebuințări locale și generale. Multe dintre acestea se bazează pe rezultatele tradiționale și empirice, mai mult decît pe o cunoaștere clară a mecanismului rezultatelor terapeutice. Majoritatea proprietăților atribuite salicilaților de profani, care îi utilizează pe scară largă, nu au de fapt nici o realitate.

Întrebuințări locale. *Acidul salicilic* se întrebuințează numai extern. El se încorporează în concentrații de 2—10% în loțiuni, colodiu și unguente, sub formă de agent *keratolitic*. Un exemplu clasic este combinația de acid salicilic cu acid benzoic (unguentul Whitfield), prescris adesea pentru *epidermofitoză*. Acțiunea keratolitică este mai eficientă cînd se utilizează acidul sub formă de bază emulsionată, decît atunci cînd se încorporează în ulei de parafină sau într-o pastă zincată. Acidul se mai utilizează pentru îndepărtarea *nevilor* și *induraților cutanate* (în proporție de 10—20% în colodiu), cît și în afecțiunile cronice ale pielii de tipul *eczemelor*. Se prescrie uneori cuprins în talc (2—4%) împotriva *hiperhidrozei*. Acidul salicilic nu trebuie utilizat pentru conservarea alimentelor.

Salicilatul de metil este rezervat pentru utilizarea externă ca *neutralizant* al iritațiilor cutanate. El se întrebuințează în dureri muscu are sau articulare și se poate dilua cu 2 părți ulei de măsline sau se poate încorpora într-un unguent. O serie de cercetători au pus în evidență absorbția percutanată a salicilatului de metil; într-adevăr s-au produs cazuri de moarte prin intoxicație generală, datorită aplicării locale greșite a acestui ester. Totuși este probabil că cea mai mare parte din reducerea durerii prin utilizarea salicilatului de metil în forma în care se aplică de obicei pe piele se datorește mai curînd acțiunilor locale decît celor generale. Salicilatul de metil se mai utilizează ca *substanță aromatizantă*.

Salicilatul de fenil se întrebuințează numai ca substanță pentru *keratinizarea* capsulelor sau tabletelor, atunci cînd se urmărește o protecție a medicamentelor împotriva secrețiilor gastrice. Substanța încapsulată se eliberează în duoden, acolo unde se dizolvă salolul.

Salicilatul de sodiu poate fi utilizat pentru sclerozarea *venelor varicoase*. Se injectează 3—5 ml din soluția sterilă de 20—40%.

Întrebuințări parenterale. *Acțiunea antipiretică.* Tratamentul antipiretic nu este atît de frecvent astăzi ca în trecut. El este rezervat cazurilor în care febra poate deveni nocivă prin ea însăși, cît și la bolnavii care simt o ameliorare subiectivă considerabilă atunci cînd scade temperatura. Există tendința de a se utiliza mai mult împachetări decît medicamente și de a se conduce după senzația de bine a bolnavului și nu după nivelul febrei. Se cunosc puține date privitor la raporturile între febră și accelerarea proceselor de imunitate; febra poate constitui uneori un mecanism fiziologic de apărare. De asemenea evoluția afecțiunii bolnavului poate fi mascată de ameliorarea simptomelor și de reducerea febrei prin utilizări de substanțe antipiretice.

Doza antipiretică de salicilați este de 0,3—1,0 g, administrată pe cale bucală, la fiecare 3—4 ore. Se obțin rezultate mai bune în stările febrile cu caracter ciclic, dacă administrarea medicamentului coincide cu fazele de defervescență. Acțiunea antipiretică a salicilaților este nespecifică și nu influențează evoluția afecțiunii subiacente.

Analgezia. Salicilații sînt folositori pentru suprimarea nespecifică a anumitor tipuri de dureri, cum ar fi cele *migrenoase*, cele din *artrite*, *dismenoree*, *nevralgii*, *mialgii* etc. Pentru acest scop se prescriu salicilați în dozele și în modurile prezentate pentru acțiunea antipiretică. O asociere de substanțe alese din diferite clase chimice este adesea mai eficientă decît o singură substanță și reprezintă una din puținele utilizări justificate ale mixturilor medicamentoase. Astfel, salicilații se asociază adesea cu substanțe barbiturice sau cu codeina, împreună cu un derivat al pirazolonului, cu acetanilida sau cu acetofenetidina. Combinația trebuie întocmită de medic cu dozele relative ale ingredientelor, socotite de el necesare pentru fiecare bolnav și afecțiune în parte.

Utilizarea salicilaților în „răceală" și „gripă". Salicilații nu influențează evoluția răcelii obișnuite sau a infecțiilor din căile respiratorii superioare și sînt lipsiți de o acțiune specifică în aceste afecțiuni; ei pot

Scanned with OKEN Scanner

face bolnavul să se simtă mai bine, scăzîndu-i febra şi reducînd cefaleea sau durerile musculare. Dacă ameliorarea simptomatică îl tentează pe bolnav să devină ambulatoriu şi să-şi reia ocupaţiile în cursul infecţiei sale, medicamentul face mai mult rău decît bine. Utilizarea gargarelor conţinînd acid acetilsalicilic nu are nici o altă valoare decît aceea care se poate obţine la fel de bine cu o soluţie de clorură de sodiu.

Utilizarea salicilaţilor în gută. Mecanismul acţiunii uricozurice a salicilatului a fost prezentat. Pentru a avea o acţiune oarecare trebuie utilizate doze de peste 5 g/zi; cantităţi mai mici pot provoca retenţia acidului uric. Aceste doze sînt rar tolerate mult timp. Mai mult, tratamentul prelungit cu salicilat nu împiedică accesele acute, recidivante, de artrită gutoasă, pentru care se utilizează colchicina. Salicilatul este mai puţin eficient decît cincofenul, ca substanţă uricozurică, însă este mult mai lipsit de nocivitate. Probenecidul este preferat acestor 2 medicamente pentru tratamentul cronic al gutei. Trebuie ingerate bicarbonat de sodiu şi lichide din abundenţă o dată cu salicilatul, pentru a fi siguri că nu se produc precipitări de uraţi în tubii renali. În scopul suprimării unui acces acut de artrită gutoasă, salicilatul este mult inferior colchicinei; aceasta din urmă este aproape specifică pentru sindromul respectiv. Amănuntele asupra importanţei în terapeutică şi asupra acţiunilor salicilatului în gută, cît şi referinţele bibliografice, se găsesc în legătură cu prezentarea efectului său uricozuric (vezi mai sus).

Utilizarea salicilaţilor în reumatismul poliarticular acut. În ciuda faptului că salicilaţii au fost utilizaţi în mod empiric în tratamentul simptomatic al reumatismului acut timp de mai multe zeci de ani şi în ciuda faptului că s-au consacrat multe lucrări experimentale mecanismului lor de acţiune, nu se cunoaşte baza ameliorării pe care o realizează. Anumite explicaţii propuse au fost prezentate mai înainte (vezi mai sus). Este greu să se admită că analgezia şi acţiunea antipiretică explică în întregime efectul salutar, deoarece prin aceasta nu se poate explica retrocedarea unei inflamaţii articulare. În mod obişnuit, în interval de 24—48 de ore după doze suficiente de salicilat se observă o reducere considerabilă sau completă a durerii, tumefierii, imobilizării, căldurii locale şi roşeţii la nivelul articulaţiilor interesate; febra şi frecvenţa pulsului scad iar bolnavul se simte mult mai bine. Reducerea completă a fenomenelor articulare se obţine în circa 80% din cazurile acute tratate curînd după instalarea afecţiunii; eşecurile se produc numai într-un procent foarte mic de cazuri. Ameliorarea este atît de rapidă şi spectaculară în poliartritele reumatice acute, încît salicilaţii pot fi întrebuinţaţi în diagnosticul diferenţial al acestei afecţiuni. Interesarea ulterioară a articulaţiilor nu se mai produce dacă se administrează un tratament corect cu salicilat.

Celelalte aspecte diverse ale tratamentului reumatismului acut nu se modifică în urma medicaţiei salicilice. Salicilatul oferă, după părerea majorităţii clinicienilor cu autoritate, numai o ameliorare simptomatică şi care nu trebuie confundată cu vindecarea afecţiunii. Medicamentul este eficient numai în a reduce anumite caractere ale procesului exsudativ şi anume al exsudatelor articulare, pericardice şi pleurale şi nu modifică nicidecum reacţiile proliferative din cadrul bolii. Astfel, complicaţiile cardiace, coreea, encefalopatia, nodulii subcutanaţi, nu sînt împiedicaţi să se producă şi nu se ameliorează. Nu se schimbă nici evoluţia afecţiunii, iar durata nu se scurtează. S-a afirmat că administrarea salicilatului în cursul faringitelor streptococice la bolnavii cu afecţiune reumatică latentă împiedică recidivele acceselor; aceasta necesită însă o confirmare corespunzătoare.

Posologie. Doza optimă de salicilat în reumatismul acut este un subiect în controversă. Majoritatea autorităţilor în materie sînt de părere că dozele relativ mari de 6—10 g/zi sînt cu totul suficiente la adulţi pentru a realiza ameliorări simptomatice. Această cantitate se împarte de obicei în 6 doze egale administrate la fiecare 4 ore, zi şi noapte. Efectele şi indicaţiile administrării concomitente a bicarbonatului de sodiu au mai fost prezentate. În primele 3—4 zile de tratament sînt frecvente anorexia, ţiuiturile în urechi, greţurile şi vărsăturile, care însă după aceea încep să dispară în ciuda continuării administrării. Merită să se sublinieze faptul că nici o doză sau schemă de tratament fixe nu dau rezultate optime la toţi bolnavii şi că o astfel de terapeutică mecanică ar fi nocivă. Dozele mari trebuie utilizate numai dacă cele mici nu au dus la ameliorare. Într-adevăr, dozele relativ mici (5 g/zi) realizează uneori niveluri foarte mari ale salicilatului din sînge.

În mod obişnuit, dozele complete se continuă cel puţin pînă la 2 săptămîni după ce bolnavul a devenit asimptomatic şi după ce toate semnele de infecţie activă (creşterea leucocitelor, a vitezei de sedimentare, a febrei, cum şi anomaliile electrocardiografice etc.) au dispărut. Substanţa se întrerupe apoi treptat într-o perioadă de 7—10 zile. Dacă reapar semnele subiective şi obiective ale bolii se reinstituie tratamentul salicilic. Salicilatul de sodiu şi acidul acetilsalicilic au eficienţă egală. Aminopirina şi cincofenul realizează în esenţă rezultate asemănătoare cu salicilatul în reumatismul acut, însă se întrebuinţează rareori din cauza toxicităţii lor.

În 1943, Coburn a reintrodus practica tratamentului „masiv" cu salicilat, care fusese încercată către sfîrşitul secolului şi fusese aplicată sporadic ulterior (Lees, 1903; Clarke, 1906; Boas şi Ellenberg, 1940). El a recomandat administrarea a 10 g salicilat sau mai mult, pentru a realiza un nivel plasmatic de 35—50 mg% sau mai mult; uneori pot fi necesare 20 g/zi, pentru a se putea obţine aceste concentraţii plasmatice. Utilizarea salicilatului de sodiu în perfuzie intravenoasă constituie de asemenea o parte importantă din schema lui Coburn, în primele cîteva zile de tratament. S-a afirmat că dozele masive care realizează niveluri plasmatice suficient de mari realizează mai mult decît o reducere a simptomelor, anume că evoluţia bolii este modificată în sens favorabil, prin întreruperea procesului inflamator şi că se previn complicaţiile cardiace, iar durata bolii este scur-

Scanned with OKEN Scanner

tată. Comunicarea lui Coburn a inițiat o reconsiderare a întregii probleme a metabolismului salicilatului, cît și a toxicității și tratamentului, fiind foarte valoroasă cel puțin în această privință. Totuși mulți cercetători nu au putut reproduce rezultatele lui Coburn și nu sînt entuziasmați de tratamentul masiv. Deși se admite că dozele de 10—15 g/zi reduc în unele cazuri febra, fenomenele articulare și exsudatul pericardic mai repede decît dozele mici, rămîne valabil faptul că instalarea sau evoluția endocarditei și miocarditei reumatice nu sînt împiedicate, că durata fazei reumatice active nu este scurtată și că nu scade probabilitatea acceselor recidivante. Într-adevăr, specificitatea tratamentului salicilic pentru leziunile articulare reumatice a fost pusă în discuție (Murphy, 1945). Ca urmare nu se recomandă utilizarea curentă a acestor doze masive. Mai mult, calea intravenoasă este rareori justificată sau poate niciodată și prezintă anumite pericole, mai ales la bolnavii cu cardită reumatică activă sau cu decompensare cardiacă; într-adevăr există un element considerabil de dubiu asupra necesității acestei căi. Nivelurile plasmatice ale salicilatului pot fi realizate rapid după dorință și pot fi menținute cu ajutorul tratamentului pe cale bucală. Semnele premonitorii ale intoxicației grave trebuie recunoscute în primul moment și trebuie luate măsuri corespunzătoare pentru a scădea nivelul plasmatic al salicilatului. Tratamentul cu doze masive este de obicei o metodă de spital și impune o dozare periodică atentă a concentrației plasmatice a substanței. S-au produs cazuri mortale în urma utilizării sale.

Apariția ACTH și cortizonului în terapeutica reumatismului acut a avut tendința să umbrească valoarea verificată de timp a salicilatului. Efectul acestor hormoni asupra procesului reumatic este prezentat în alt loc. Efectul salicilatului este pus la îndoială de mulți prin faptul că tratamentul mai spectacular cu hormoni realizează în total rezultate superioare celor obținute cu modeștii salicilați. Meritele lor comparative, rămîn să fie precizate (Smith, 1949; Reid și alții, 1950; Dorfman și alții, 1951; Fischel și alții, 1952; Houser și alții, 1954; Illingsworth și alții, 1954 etc.).

ALȚI CONGENERI AI ACIDULUI SALICILIC

Frecvența mare a efectelor secundare nocive observate în timpul tratamentului cu salicilați și îndeosebi în reumatismul acut a stimulat cercetările pentru găsirea unor substanțe mai puțin toxice, care să posede acțiunile analgezice, antipiretice și „antireumatice", caracteristice pentru salicilat. S-au sintetizat numeroase substanțe strîns înrudite cu salicilații și cu metaboliții săi care s-au testat pentru acțiunile analgezice și antipiretice. Totuși, puține dintre ele au fost supuse unei verificări clinice (valoarea acidului paraaminosalicilic în tratamentul tuberculozei este prezentată în capitolul 55).

Acidul gentizinic. Acidul gentizinic (acidul 2,5-dihidroxibenzoic) a fost introdus de Meyer și Ragan (1948) în tratamentul reumatismului acut, datorită acțiunii sale antihialuronidazice, comunicate în literatură. Totuși, acidul gentizinic pur nu inhibează enzima și activitatea hialuronidazică crescută nu constituie o caracteristică stabilită a acestei afecțiuni. Oricum, pare că substanța constituie un agent terapeutic util. Acidul gentizinic este un metabolit urinar normal al salicilatului, care justifică aproximativ 1% din salicilatul administrat la omul normal și uneori un procent mai mare din salicilații administrați bolnavilor cu reumatism acut. Totuși este imposibil să se atribuie activitatea antireumatică a salicilatului acestui metabolit întrucît dozele celor 2 substanțe necesare pentru o ameliorare simptomatică efectivă sînt în esență aceleași. Acidul gentizinic nu este un medicament oficial și nu este inclus nici în colecția M.N.N. Substanța aceasta se absoarbe ușor din tractul gastro-intestinal, iar nivelurile maxime sînt atinse în sînge după 1 sau 2 ore de la administrarea sa pe cale bucală; 60—80% din cantitatea administrată poate fi regăsită în urină parțial sub formă conjugată cu acidul glicuronic sau sulfuric. Metabolismul intermediar al restului de substanță este necunoscut. S-a stabilit că administrarea probenecidului scade eliminarea renală a acidului gentizinic și permite menținerea unor niveluri satisfăcătoare în sînge pe intervaluri mai lungi de timp. De asemenea, administrarea acidului gentizinic, în asociație cu metilceluloza, poate realiza același rezultat prin încetinirea absorbției sale.

Se cunosc incomplet proprietățile farmacologice ale acidului gentizinic la animalele de experiență, cu excepția faptului că substanța pare să fie mai puțin toxică decît salicilații. Nu s-a putut pune în evidență acțiunea antipiretică la animalele de experiență. La om, acidul gentizinic suprimă manifestările clinice ale reumatismului acut, la fel de rapid și de eficient ca salicilatul (Meyer și Ragan, 1948; Schaefer și alții 1950; Clarke și alții, 1953). Doza optimă nu a fost stabilită, dar se administrează de obicei 5—20 g zilnic în cantități fracționate, la intervale de 2—3 ore, timp de cel puțin 10 zile, după ce temperatura a revenit la normal. Acidul gentizinic nu pare să fie un medicament antipiretic eficient în hipertermiile nereumatice; afirmația că această substanță este un analgezic activ în durerile nereumatice necesită o confirmare. Acidul gentizinic este bine tolerat chiar după doze masive. Iritația gastrică care apare într-un procent redus de cazuri a fost suprimată prin trecerea substanței în suspensie într-un lichid vehiculant. Țiuiturile în urechi, surzenia și acidoza nu au fost observate; timpul de protrombină este mai puțin influențat de acidul gentizinic decît de salicilat. Întrucît acest acid este o substanță nouă, sînt necesare cercetări clinice largi, controlate și pe termen lung, înainte ca să se poată preciza valoarea sa în reumatismul acut, în comparație cu salicilatul, cu ACTH sau cu cortizonul.

Salicilamida. Această substanță (2-hidroxibenzamida) a fost sintetizată cu mai mult de 100 de ani în urmă, însă numai recent a atras atenția în mod mai aprofundat. Substanța este o pulbere cristalizată albă, cu solubilitate asemănătoare acidului acetilsalicilic și acidului salicilic. Nu este un medicament oficial și nici nu este menționată în colecția M.N.N. Salicilamida se absoarbe ușor din tractul gastro-intestinal și se răspîndește rapid în toate țesuturile organismului. Aproximativ 40—50% din substanță este fixată de proteinele plasmei în cadrul unei scări largi de concentrații plasmatice. Salicilamida este eliminată în mare parte prin urină, dacă nu complet, mai ales sub formă de glicuronat; se elimină, de asemenea, cantități mici de substanță nemodificată și de sulfat eterat. Deși s-au identificat cantități mici de acid salicilic și de acid saliciluric în urina cîinilor și iepurilor care au primit doze mari de salicilamidă pe cale bucală, acești metaboliți nu au fost identificați în urina bolnavilor, care primesc doze terapeutice de substanță. Nu este probabil ca salicilamida să fie activă prin hidrolizare, sub formă de acid liber.

La animale, substanța are acțiuni analgezice și antipiretice egale cu ale salicilaților folosiți mai frecvent, sau mai intense decît ale lor. Deși intoxicația acută cu salicilamidă este în esență echivalentă cu cea salicilică, amida provoacă moartea prin depresiune a sistemului nervos central și a respirație, mai mult decît prin excitație și convulsii. Toxicitatea amidei

Scanned with OKEN Scanner

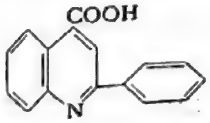
administrată în mod cronic pe cale bucală, la şobolani şi la iepuri, este mult mai slabă decît aceea a acidului salicilic, iar iritaţia gastro-intestinală este, de asemenea, mai puţin pronunţată. La om, dozele de 2 g pe cale bucală, administrate de 3—6 ori pe zi, au produs o analgezie mulţumitoare la aproximativ 75% din bolnavii cu reumatism acut şi cu alte afecţiuni reumatoide. Iritaţia gastro-intestinală se produce în circa 10% din cazuri, iar ameţelile şi somnolenţa se observă în circa 20 şi respectiv 10%. Nu s-a comunicat nici un efect clinic semnificativ asupra timpului de protrombină. Sînt necesare numeroase experienţe suplimentare înainte de a se putea preciza valoarea terapeutică a salicilamidei în comparaţie cu salicilaţii (Hart, 1947; Bray şi alţii, 1948; Litter şi alţii, 1951; Seeberg şi alţii, 1951; Bavin şi alţii, 1952; Mandel şi alţii, 1952; Way şi alţii, 1953 şi alţii).

γ-Rezorcilatul de sodiu. Această substanţă (2,6-dihidroxibenzoatul de sodiu) a fost introdusă de Reid şi colaboratorii (1951) în terapeutica reumatismului acut, cu scopul de a verifica ipoteza că acţiunea terapeutică a acidului salicilic şi congenerilor săi în febra reumatismală depinde de formarea unui inel chelat. Substanţa suprimă reacţiile inflamatoare şi întîrzie vindecarea plăgii la şoareci, şi anume, într-un mod asemănător cu ACTH şi cortizonul. Toxicitatea sa la şoareci este întrucîtva mai mică decît aceea a salicilatului. γ-Rezorcilatul se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal. Aproximativ 2/3 din doza administrată, atît la oamenii normali, cît şi la bolnavii cu reumatism acut, poate fi regăsită în urină la 24 de ore. Verificări clinice limitate arată că artrita din reumatismul acut este redusă prompt cu γ-rezorcilat în doze de 1 g/zi, administrate în cantităţi fracţionate; febra, tahicardia şi tahipneea revin la normal treptat. Deşi substanţa este de aproximativ 10 ori mai activă decît salicilatul, toxicitatea este crescută în mod paralel. Efectele secundare nocive cuprind: instabilitatea emotivă, confuzia mintală, uscăciunea gurii, o formă moderată de sindrom Cushing. Chiar dacă cercetările clinice ulterioare confirmă lipsa sa de superioritate asupra salicilatului în reumatismul acut, cercetarea suplimentară a γ-rezorcilatului şi derivaţilor săi poate crea un congener terapeutic util sau poate aduce informaţii asupra modului de acţiune a acestuia şi a substanţelor înrudite.

CINCOFENUL

Cincofenul a fost sintetizat în 1887 de către Doebner şi Gieseke şi a fost introdus în medicină sub numele medicinal de *atofan*, de către Nicolaier şi Dohrn, în 1908. Aşa cum sugerează termenul de atofan, substanţa a fost propusă pentru tratamentul gutei; aceasta rămîne încă utilizarea sa principală în terapeutică. Literatura mai veche asupra cincofenului a fost trecută în revistă de Hanzlik (1927) iar Hueper (1948) a publicat o monografie vastă a acestui medicament.

Chimie şi preparate. Cincofenul este acidul 2-fenilchinolin-4-carboxilic şi are următoarea formulă:



Cincofenul

Cincofenul (acidul fenilcinconinic), F.N., este o pulbere albă, uşor amară, practic insolubilă în apă. Substanţa trebuie conservată în recipiente ermetice şi opace. Tabletele oficiale conţin de obicei 0,3 sau 0,5 g substanţă.

Proprietăţile farmacologice ale substanţelor înrudite sînt prezentate separat (vezi mai jos). Raportul dintre structura şi activitatea cincofenului, precum şi a derivaţilor săi, a fost trecut în revistă de Hueper (1948).

Acţiuni farmacologice. Cincofenul se aseamănă cu salicilaţii în privinţa aproape a tuturor acţiunilor sale generale importante. Proprietăţile sale *antipiretice* şi *analgezice* sînt asemănătoare cu ale compuşilor salicilici, atît în privinţa gradului, cît şi în privinţa mecanismului. Acţiunea *uricozurică* a cincofenului a mai fost prezentată pe larg (pag. 257). Ea este mai pronunţată şi mai rapidă decît aceea a salicilaţilor. O doză izolată exercită acţiunea sa maximă în interval de 3 ore şi este practic fără efect ulterior după 9 ore. Cincofenul creşte pronunţat volumul excreţiei de bilă (Berman şi alţii, 1943); la cîini, substanţa poate provoca însă o inhibiţie evidentă deşi temporară a sintezei şi secreţiei de acid colic, printr-un efect direct asupra celulelor hepatice (Annegers şi alţii 1944). Dozele izolate de cincofen administrate parenteral cresc volumul şi alcalinitatea sucului pancreatic la cîini; administrarea cronică pe cale bucală la cîini cu fistule duodenale izolate inhibează mult volumul şi conţinutul de mucină, cît şi de substanţe alcaline, din secreţia duodenală, provocînd modificări ale sistemului glandelor Brunner (Hartiala şi alţii, 1950). Capacitatea cincofenului de a provoca ulcere peptice la animale, cît şi (rar) la om, poate fi pusă în legătură cu efectele sale asupra secreţiilor gastro-intestinale. Acţiunea *antireumatică* a cincofenului a permis utilizarea sa cu succes în reumatismul acut. Timpul de protrombină este crescut la şobolani sub acţiunea cincofenului, dacă regimul este carenţat în privinţa vitaminei K. Cincofenul pare să nu stimuleze respiraţia, aşa cum fac salicilaţii şi, în consecinţă, nu provoacă tulburări ale echilibrului acido-bazic şi ale electroliţilor. Efectele enzimatice şi metabolice ale cincofenului (Lutwak-Mann, 1942) sînt asemănătoare din punct de vedere cantitativ cu cele descrise în cazul salicilaţilor (pag. 258 şi următoarele).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Cincofenuul se absoarbe suficient din tractul intestinal. După tratamentul cu cincofen, urina poate căpăta o culoare roşiatică, care trece apoi în verde la adăugarea de acid datorită prezenţei produşilor de oxidare, a căror natură chimică exactă este în discuţie. Există date cantitative apărute în ultimul timp privitoare la metabolismul şi excreţia cincofenului la om (Axelrod şi Chenkin, 1954). Substanţa se metabolizează aproape complet şi numai aproximativ 2% se elimină prin urină. Ea se localizează în majoritatea ţesuturilor şi se repartizează mai ales în lichidul extracelular.

Posologie şi căi de administrare. Cincofenul este administrat totdeauna pe cale bucală, de obicei în capsule sau tablete. Doza medie analgezică sau antipiretică este aceeaşi ca pentru salicilatul de sodiu, şi anume 0,3—1,0 g la fiecare 3—4 ore. Cantitatea obişnuită în guta acută este de 0,5 g la fiecare 3 ore, pentru 4—5 doze.

Cincofenul provoacă în parte, datorită acidităţii sale senzaţia de arsuri la nivelul faringelui şi o iritaţie a stomacului. Experimental s-a utilizat cincofenul la animale pentru a produce ulcere gastrice, iar la om s-a comunicat ulcerul gastric în urma utilizării sale. Durerea gastrică poate fi suprimată prin administrarea bicarbonatului de sodiu; se recomandă obişnuit să nu se asocieze substanţele alcaline cu cincofen. Trebuie ingerată de asemenea o cantitate importantă de apă. Atunci cînd se utilizează cincofenul la bolnavii cu gută sau cu o tendinţă de formare a calculilor de uraţi, ingerarea combinată de apă şi bicarbonat de sodiu împiedică precipitarea uraţilor, care are tendinţă să se producă în urina concentrată şi acidă. Trebuie prescrisă o cantitate suficientă de bicarbonat pentru a alcaliniza urina, de obicei 15 g în doze fracţionate în timpul primei zile de tratament cu cincofen, atunci cînd

Scanned with OKEN Scanner

excreția de urină acidă este maximă și apoi 5—10 g în zilele următoare. Se pot utiliza acetatul sau citratul de sodiu sau de potasiu în locul bicarbonatului de sodiu, însă aceste săruri nu înlătură iritația gastrică.

Toxicologie. Înainte de 1925, cincofenul era considerat o substanță cu aproximativ aceleași capacități de a da intoxicații ca salicilații. El provoacă majoritatea simptomelor de „salicilism" și produce leziuni cutanate, edeme angio-neurotice și alte reacții alergice asemănătoare cu acelea datorite acidului acetilsalicilic. Totuși, „salicilismul" nu se produce tot atît de ușor. Rareori poate apărea un ulcer gastric în urma administrării substanței. Simptomele și tratamentul intoxicației acute, așa cum au fost descrise pentru salicilat, sînt valabile și pentru cincofen, cu excepția faptului că nu s-a comunicat apariția unei alcaloze.

Începînd din 1925 s-au observat o serie de cazuri de reacții toxice grave și de decese în urma cincofenului, datorite toate unui efect hepatotoxic al substanței. Pînă în 1936 se comunicaseră 191 de cazuri, dintre care 47% au fost mortale. Scăderea pronunțată a utilizării cincofenului, care a urmat după analizarea pericolelor legate de utilizarea sa, a făcut ca moartea prin cincofen să constituie în prezent o raritate. Este probabil că sute de cazuri asemănătoare au rămas nediagnosticate sau nepublicate. Deși frecvența absolută a leziunilor hepatice este extrem de redusă, natura gravă a leziunilor și mortalitatea ridicată impun totuși ca medicul curant să se gîndească cu atenție înainte de a utiliza cincofenul. Dacă ar fi o substanță indispensabilă în felul morfinei nu s-ar pune problema continuării utilizării sale, în ciuda unor reacții nocive întîmplătoare.

Simptomele interesării ficatului sînt în bună parte acelea notate pentru intoxicații tardive cu cloroform. Într-adevăr, simptomele esențiale pot deveni evidente numai după ce s-a întrerupt timp de zile sau săptămîni administrarea substanței. Anorexia, grețurile și vărsăturile se observă cele dintîi și sînt urmate curînd de prurit, icter, febră, jenă și congestie a ficatului. Starea de stupoare se instalează treptat, iar moartea se poate produce după cîteva zile sau după 1—2 săptămîni. Caracterul capricios și imposibil de prevăzut al hepatitei cu cincofen constituie elementul cel mai neplăcut legat de substanță. Faptul că un bolnav a luat cincofen mai înainte fără efecte patologice nu constituie nici o garanție că evoluția ulterioară a cincofenului nu va provoca icterul sau moartea.

Se pot lua cantități mari timp de ani de zile fără leziuni hepatice; totuși, la unii bolnavi, cîteva doze mici pot deveni mortale. O dată ce au apărut simptomele, intoxicația progresează, în ciuda întreruperii tratamentului. De aici trebuie trasă concluzia că nu există nici o metodă lipsită de pericol pentru administrarea cincofenului.

Leziunile hepatice au caracterul unei ciroze toxice care poate duce la o atrofie galbenă, fulgerător de rapidă. Rezultatele experiențelor pe scară largă la animale nu au clarificat mecanismul acestei acțiuni hepato-toxice și nici nu concordă cu experiența clinică. La om pare să fie un element important și esențial de hipersensibilitate sau de idiosincrazie, fără legătură cu vîrsta, sexul, starea de alergie sau utilizarea anterioară a substanței. Este posibil ca o leziune hepatică preexistentă și nediagnosticată clinic să predispună la reacții toxice față de cincofen.

Întrucît sensibilitatea bolnavilor nu poate fi stabilită în prealabil prin nici un test cunoscut, responsabilitatea utilizării acestei substanțe revine în întregime medicului, care se hotărăște să o prescrie. Există de asemenea un pericol deosebit în utilizarea de către profani a amestecurilor medicamentoase gata fabricate care conțin cincofen sau derivații săi. Trebuie întărit controlul federal actual asupra vînzării și difuzării cincofenului. Consiliul federal (1941) și Hueper (1948) au trecut în revistă toxicitatea și importanța cincofenului în terapeutică. *Tratamentul* cirozei toxice datorită cincofenului este simptomatic și de susținere, semănînd cu tratamentul pentru leziunile hepatice datorite cloroformului și tetraclorurii de carbon.

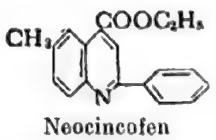
Cincofenul nu trebuie utilizat la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală. La bolnavii cu cistite, această substanță poate provoca dureri la nivelul vezicii urinare și hematurie.

Întrebuințări terapeutice. Cincofenul nu are nici un fel de utilizări locale asemănătoare cu ale salicilaților. El se întrebuințează pentru acțiunile sale generale în același mod și pentru aceleași afecțiuni ca substanțele salicilice. Astfel, cincofenul se administrează pentru *analgezie* și *acțiune antipiretică*, iar rezultatele obținute cu el în *reumatismul acut*, comparate cu acelea ale salicilaților, sînt în favoarea cincofenului. Totuși, posibilitatea unei ciroze toxice a ficatului, provocată de acesta, pledează cu putere în favoarea utilizării celorlalte substanțe, ori de cîte ori este posibil; în consecință, cincofenul se utilizează rar astăzi.

Boala pentru care unii medici au păstrat cincofenul, în ciuda tendinței sale cunoscute de acțiune toxică asupra ficatului, este *guta*. Totuși, chiar în acest caz cincofenul își pierde popularitatea. Se pot obține rezultate mulțumitoare cu colchicină sau cu ACTH în fazele acute de artrită gutoasă. Salicilatul și îndeosebi probenecidul constituie substanțe de elecție în guta cronică, în asociație cu colchicina (pentru a preveni recidivele acceselor acute), cu un regim corespunzător și cu alte măsuri menite să amelioreze această afecțiune și să împiedice evoluția sa spre o nefrită gutoasă ori spre complicații vasculare cerebrale sau coronare; aceste complicații pot provoca moartea bolnavului cu gută cronică cu mulți ani înainte de vreme. Dacă se utilizează cincofenul pentru guta cronică, el poate fi administrat în doze de 0,5 g, de 3 ori pe zi, timp de 3 zile consecutiv, în fiecare săptămînă. Administrarea se continuă mai multe luni, sau chiar ani. Substanța trebuie administrată numai sub o supraveghere medicală directă și trebuie întreruptă la primul semn de intoxicație. Așa cum s-a arătat mai înainte, aceasta nu dă garanții împotriva unei intoxicații grave sau mortale. În *criza acută de gută*, cincofenul nu dă de obicei rezultate mai bune decît acelea obținute cu colchicină, care este medicamentul de elecție. Dacă se utilizează cincofenul, doza va fi de 0,5 g la fiecare 3—4 ore, socotind 4—5 doze pe zi. Uneori, cincofenul și colchicina dau împreună rezultate mai bune decît fiecare în parte. Cel puțin o parte din ameliorarea obținută este pe bază de analgezie și nu are caracter specific. Cincofenul poate realiza o ameliorare fără să influențeze în mod perceptibil metabolismul acidului uric și poate să nu realizeze revenirea dintr-o criză acută, în ciuda unei eliminări crescute a acestui acid. După cum se va vedea, colchicina este foarte eficientă, fără să modifice conținutul de acid uric al urinii sau al sîngelui.

NEOCINCOFENUL

Neocincofenul, F.N., *(novatofanul, tolizinul)*, este esterul etilic al acidului 6-metil-2-fenilchinolin-4-carboxilic. Formula sa este următoarea:



Neocincofen

Substanța este o pulbere cristalizată, albă sau galbenă-deschis, fără gust și inodoră, aproape insolubilă în apă. Ea

trebuie păstrată în recipiente etanșe, impermeabile pentru lumină. Tabletele oficiale conțin de obicei 0,3—0,5 g neocincofen.

Acțiuni și întrebuințări. Neocincofenul se aseamănă cu cincofenul în privința tuturor acțiunilor sale farmacologice, cu excepția faptului că acțiunea sa uricozurică este mult mai slabă. El are avantajul de a fi aproape complet neiritant. Totuși, absorbția intestinală poate fi incompletă, ca rezultat al solubilității sale limitate. El pare să fie absorbit ca atare și se elimină în urină parțial nemodificat, iar parțial sub forma unui produs de oxidare. Utilizările clinice și dozele neocincofenului nu se deosebesc de ale cincofenului însuși. Se ridică problema dacă neocincofenul este tot așa de toxic ca substanța înrudită. Datele experimentale asupra animalelor par să indice că neocincofenul este mai puțin toxic decît cincofenul, însă aceasta pare să se datorească în mare parte absorbției sale intestinale relativ slabe. Simptomele de salicilism nu se produc atît de des ca în cazul cincofenului.

La om, frecvența cirozei toxice a ficatului, după tratamentul cu cincofen, este greu de stabilit, din cauza datelor lipsite de precizie asupra extinderii pe care o are utilizarea acestui medicament. Din 7 cazuri de intoxicație gravă cu neocincofen comunicate, 5 au fost mortale (Palmer și Woodall, 1936). Pretinsa zonă largă de siguranță în utilizarea neocincofenului este încă un punct tulbure, iar greutatea probelor doveditoare apasă asupra celor care emit această afirmație.

ALȚI CONGENERI AI CINCOFENULUI

Marshall și colaboratorii au observat în 1949 faptul că anumiți congeneri hidroxilați ai cincofenului exercită o acțiune antidiuretică la cîinii hidratați. Analiza mecanismului acestei acțiuni și extinderea cercetărilor farmacologice au pus în evidență numeroase acțiuni ale acestor substanțe necunoscute anterior și care au dus la o împrospătare a interesului pentru congenerii cincofenului, în general. În timp ce anumiți alți congeneri, îndeosebi ai acidului 3-hidroxi-2-fenilchinolin-4,8-dicarboxilic, sînt mai activi în toate cercetările experimentale, membrul cel mai studiat din această serie este acidul 3-hidroxi-2-fenilcinconinic. Acțiunile farmacologice și clinice ale acestuia din urmă vor fi prezentate ca ilustrative pentru întreaga serie.

Acidul hidroxifenilcinconinic. Acidul 3-hidroxi-2-fenilcinconinic (prescurtat mai jos sub forma HPC) nu este un medicament oficial și nu este inclus nici în colecția medicamentelor noi și neoficiale. Analiza numeroaselor efecte farmacologice ale congenerilor cincofenului nu este completă încă (Marshall și Dearborn, 1950; Beyr și alții, 1951; Dearborn și alții, 1952; Walker și alții, 1952 și alții), însă aceste substanțe posedă acțiuni comune cu multe alte clase de medicamente. Nu se pot descrie aici decît puține dintre acțiunile acestor substanțe. Ca și cincofenul, HPC stimulează axa hipofizo-suprarenală (judecînd după scăderea acidului ascorbic din suprarenale) la animalul întreg, dar nu și la animalul hipofizectomizat. Totuși, spre deosebire de 11-oxisteroizii suprarenali, HPC nu exagerează glicozuria șobolanilor diabetici. Acțiunea antipiretică la animalele de experiență este întrucîtva superioară acțiunii cincofenului. În plus, HPC inhibează diureza apoasă la cîinii hidratați și provoacă o apnee reflexă, hipotensiune și bradicardie. Nici una din aceste acțiuni nu a fost descrisă pentru cincofen. Inhibarea diurezei apoase se realizează prin intermediul sistemului hipotalamo-neurohipofizar. Totuși, întrucît se poate pune în evidență o acțiune antidiuretică atît în prezența unei importante supraîncărcări cu uree, cît și la unele animale sau la unii bolnavi cu diabet insipid, înseamnă că mai participă și alți factori. Efectul antidiuretic a mai fost pus în evidență sub acțiunea multor acizi aromatici neînrudiți ca formulă și nu poate fi evidențiat în cursul unei administrări cronice. Apneea, hipotensiunea și bradicardia, după injectarea rapidă a HPC, se realizează printr-un reflex Bezold tipic (vezi „Indexul"). Totuși, după o singură injecție se produce o tahifilaxie față de HPC ce persistă timp de cel puțin 8 ore. Întrucît reflexul cardio-respirator mai poate fi provocat și cu anumiți alți alcaloizi din *veratrum*, cît și cu substanțe antihistaminice, în timp ce animalul este refractar la HPC, este probabil că aceste substanțe acționează pe receptori diferiți. O mică parte din efectele cardio-vasculare ale substanței sau poate nici unul, sînt rezultatul unor acțiuni centrale. HPC mai inhibează trecerea prin tubii renali a roșului de fenol, paraaminohipuratului și penicilinei, în mod analog cu acțiunea carinamidei și probenecidului. Substanța reduce moderat reabsorbția prin tubii renali a glucozei și are efecte neprecise asupra excreției electroliților și sulfamidelor. Nu s-a putut pune în evidență o acțiune uricozurică la cîini. HPC inhibează conjugarea în feliile de țesut renal a acidului paraaminobenzoic cu glicocolul însă nu inhibează transfosforilarea glucozei în țesutul cerebral.

HPC se absoarbe suficient de bine din tractul gastro-intestinal, însă punctul maxim al nivelurilor din sînge poate fi decalat în timp cu mai multe ore. Peste 99% din substanță se găsește legată de proteinele plasmei. Reabsorbția tubulară reduce și mai mult *clearance*-ul renal al HPC, astfel că mai puțin de 3% din substanță se regăsește nemodificată în urină după 24 de ore. Metabolismul intermediar al restului este necunoscut, însă degradarea se produce cu un ritm lent.

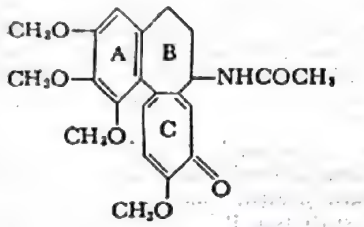
HPC a fost supus unei *verificări clinice* în terapeutica reumatismului acut și în alte afecțiuni reumatoide sau de colagen (Blanchard și alții, 1950; Jager, 1952; Ehrlich și alții, 1952; Clark și Houser, 1953 și alții). În doze zilnice de 10—20 mg/kilocorp, administrate pe cale bucală, HPC suprimă rapid poliartritele, febra și starea generală proastă din reumatismul acut; viteza de sedimentare crescută și anomaliile electrocardiogramei revin la normal mai lent. Totuși este probabil că ameliorarea obținută prin HPC nu este nicidecum superioară celei obținute cu salicilat. În mod asemănător, eficiența HPC în artritele reumatoide este asemănătoare cu ceea ce se obține în urma tratamentului salicilic. Rezultatele terapeutice cu HPC în artrite gutoase și în sclerodermie au fost promițătoare, însă este necesară o analiză aprofundată a mai multor cazuri, înainte de a se putea face o apreciere definitivă. Faptul de observație că HPC și congenerii săi reduc poliuria din diabetul insipid, necesită o extindere. Este necesară o analiză atentă a mecanismului acestei acțiuni și a instalării creșterii toleranței față de substanță. Nici unul dintre acești congeneri ai cincofenului nu a fost găsit pînă în prezent superior probenecidului, în ceea ce privește reducerea excreției prin tubii renali, a penicilinei sau paraaminosalicilatului. Spre deosebire de comunicările anterioare, observațiile clinice arată că HPC este prost tolerat, îndeosebi în cursul unei administrări prelungite. Efectele nocive cele mai frecvent observate, au fost: diareea, crampele abdominale, greturile, vărsăturile și erupțiile congestive ale pielii. Mai puțin frecvente apar scăderea în greutate, hipersensibilitatea la lumină și țiuiturile în urechi. S-a observat uneori febra medicamentoasă. Nu s-au notat edeme. Rămîne să se cerceteze posibilitatea ca alți congeneri ai cincofenului să fie mai bine tolerați. Este posibil ca valoarea principală a HPC și a altor congeneri ai cincofenului să se bazeze pe utilizarea lor ca mijloace de cercetare experimentală.

Scanned with OKEN Scanner

COLCHICINA

Istoric. Colchicina este un alcaloid care se găsește în bulbul și seminţele de *Colchicum autumnale (autumn crocus* — crocusul de toamnă, șofranul de pajiște) o plantă denumită astfel deoarece crește în Colchis, în Asia Mică. Ea este o plantă liliacee, cu bulbi, care înfloreşte toamna, pe pajiștile umede ale Europei centrale și sudice. Deși acțiunea sa toxică a fost cunoscută încă de Dioscorides, preparatele plantei au fost pentru prima dată recomandate pentru dureri de origine articulară de către Alexandru din Tralles, în secolul al VI-lea înaintea erei noastre. *Colchicum* era cunoscut medicilor bizantini sub numele de „hermodactil" (degetul lui Hermes); el era denumit și *articulorum* (sufletul articulațiilor). *Colchicum* a fost introdus în terapeutica gutei acute de către Anton von Störck, în 1763, iar specificitatea sa pentru acest sindrom a dus în curînd la încorporarea sa într-o serie de „mixturi pentru gută" popularizate de șarlatani. Benjamin Franklin, care suferea el însuși de gută, ar fi introdus tratamentul cu *Colchicum* în Statele Unite. Alcaloidul *colchicina* a fost izolat de către Pelletier și Caventou în 1920, din *Colchicum*.

Chimie și preparate. Formula chimică, acceptată de mult, a colchicinei, așa cum a fost propusă de Windaus, în 1924, nu mai poate fi menținută. Structura sa probabilă este următoarea:



Colchicina

Colchicina, F.S.U., este o pulbere de culoare galben-deschis, solubilă în apă, în proporție de 1: 25 de părți. Tabletele oficiale conțin 0,5 mg substanță. Ea trebuie conservată în recipiente etanșe și impermeabile pentru lumină. Colchicina trebuie preferată preparatelor galenice de *Colchicum*. Tincturile și extractele lichide din seminţele și bulbii de *Colchicum* diferă ca putere de acțiune, datorită alterării prin păstrare; aceasta explică probabil în bună parte nemulțumirile legate de *Colchicum* în trecut.

Formularul național conține următoarele preparate și doze oficiale: *extractul lichid din seminţe de Colchicum* (0,2 ml), *tinctura din seminţe de Colchicum* (2,0 ml) și *soluțiile injectabile de salicilat de sodiu și iodură de sodiu cu colchicină*. Nici unul din aceste preparate nu este preferabil colchicinei.

Proprietăți farmacologice. *Acțiunea în gută.* Utilizarea colchicinei în gută este pur empirică, iar mecanismul ameliorării spectaculare pe care o realizează în accesele acute de artrită gutoasă, rămîne încă o enigmă. Substanța nu este un analgezic, nu suprimă alte tipuri de dureri sau inflamații și nu are nici o valoare în alte forme de artrite. Ea nu are o acțiune diuretică și nu influențează nici eliminarea renală a acidului uric, nici nivelul său în sînge sau amplitudinea fracțiunii „miscibile" a acidului uric, măsurată prin diluarea izotopului în urma injectării de acid uric marcat cu N^{15} (Coombs și alții, 1940; Benedict și alții 1950). În mod limpede, colchicina nu este o substanță uricozurică. Deși s-a arătat că metabolismul intermediar al purinelor nu este modificat de colchicină, este posibil ca la acest nivel să se găsească rezolvarea mecanismului de acțiune a substanței. Legea gîndirii logice cere să se încerce o corelare între acțiunea colchicinei în gută și efectele remarcabile ale acestui alcaloid asupra diviziunii celulare (vezi mai jos); atît cît se știe, nu s-a realizat încă în mod satisfăcător această corelare.

Acțiunea asupra diviziunii celulare. Colchicina, în concentrații suficiente, poate opri diviziunea celulelor vegetale și animale *in vitro* și *in vivo*. Pernice, în 1889, a fost primul care a observat cum *Colchicum* influențează mitoza, în cercetările sale asupra mucoasei gastro-intestinale la câini; dar amănuntele acțiunilor colchicinei asupra celulelor din țesuturi au fost clarificate pentru prima dată de Lits (1934) și Amoroso (1935), prin utilizarea unor tehnici citologice perfecționate. Acțiunea sa este directă asupra diviziunii celulare, ducînd la oprirea mitozei în metafază, datorită incapacității formării stadiului de fus în mitoză. Rezultă configurații nucleare ciudate și anormale, iar celulele mor adesea. Celulele care au ritmul cel mai intens de diviziune și de metabolism sînt afectate cele dintîi. Concentrațiile mari pot împiedica complet intrarea celulelor în mitoză. Atît celulele normale, cît și cele canceroase sînt influențate asemănător. Acțiunea nu este specifică pentru colchicină și se produce sub acțiunea altor toxice ale mitozei, cuprinzînd cacodilatul de sodiu. S-a constatat că o serie de derivați ai colchicinei acționează în mod asemănător, însă gruparea chimică exact necesară pentru această proprietate rămîne neprecizată; într-adevăr, majoritatea congenerilor existenți ai colchicinei sînt mai puțin activi decît substanța mamă.

La mai multe specii de animale, inclusiv omul, colchicina produce o leucopenie temporară, care trece curînd în leucocitoză. Aceasta se datorește, uneori, unei creșteri izbitoare a numărului de leucocite bazofile. Sediul acțiunii pare să fie direct la nivelul măduvei oaselor. Cantitățile toxice pot provoca agranulocitoză sau anemie aplastică.

Colchicina s-a utilizat pe scară largă în scop experimental, în cercetarea creșterii normale și patologice a celulelor și în cercetările cu substanțe cancerigene, hormonale sau de alte tipuri, asupra acestor celule. Există o literatură vastă, a cărei analiză depășește scopul prezentării de față, privind mecanismul de acțiune al substanței, modificările citologice observate și raportul dintre efectele sale și doza de raze X, de arsenic, de azot-iperită, uretan, radiofosfor și alți agenți fizici sau chimici care influențează diviziunea celulară.

Farmacologia generală. Cercetări cu doze acute și cronice la animale arată că alcaloidul colchicinei manifestă o serie de acțiuni farmacologice, pe lîngă efectele sale toxice. Substanța scade temperatura corpului, crește sensibilitatea la inhibitorii centrali, deprimă centrii respiratori, intensifică reacția la substanțele simpaticomimetice, contractă vasele de sînge, provocînd hipertensiune prin stimulare vasomotorie centrală, intensifică funcțiile gastro-intestinale prin stimularea neurogenă și modifică funcția neuro-musculară (Ferguson, 1952).

Metabolism intermediar și excreție. Nu există date privitoare la metabolismul intermediar și excreția colchicinei la om. Brues (1942) a pus în evidență la șoareci faptul că 50% dintr-o doză administrată pe cale intravenoasă poate fi regăsită în organism după 16 ore, emițînd ipoteza că acțiunea cumulativă prelungită se explică mai mult printr-o ședere îndelungată în organism decît prin transformarea într-o substanță mai toxică (oxidicolchicina). La șobolani, căile principale de eliminare sînt bila și intestinul subțire; aceasta explică probabil predominanța manifestărilor intestinale în intoxicația cu colchicină. Eliminarea renală a substanței este limitată.

Toxicitate. La un moment dat, colchicina se utiliza pentru intoxicații criminale, însă în prezent intoxicația cu această

Scanned with OKEN Scanner

substanţă se produce numai prin supradozare în clinică. Perioada latentă de mai multe ore dintre administrarea substanţei şi apariţia simptomelor constituie un caracter interesant, însă neexplicat, al intoxicaţiei. Acest interval nu se modifică în raport cu doza sau calea de administrare. În *intoxicaţia acută*, primele simptome care apar sînt acelea în legătură cu *traclul gastro-intestinal*, probabil ca rezultat al eliminării substanţei pe această cale. Sînt caracteristice durerile abdominale intense, greţurile, vărsăturile şi diareea. Diareea devine în curînd profuză, apoasă şi sanguinolentă, datorită unei gastroenterite hemoragice. Se pierd prin intestin cantităţi considerabile de lichide, electroliţi şi plasmă, sindromul fiind în această privinţă asemănător cu intoxicaţia acută cu arsenic. Chiar atunci cînd se administrează prin injecţie, colchicina provoacă o iritaţie gastro-intestinală. Arsurile la nivelul faringelui şi pielii sînt de asemenea simptome importante. Din cauza leziunilor vasculare intense se produce o stare de şoc. *Rinichiul*, un alt sediu de eliminare a colchicinei, este de asemenea lezat şi apare hematurie, cu oligurie; la animale dozele izolate, mari sau mici şi repetate, de substanţă, provoacă o nefroză, asemănătoare cu aceea provocată de fosfor şi tetraclorura de carbon la om. Pulsul este rapid şi slab, iar bolnavul foarte istovit. Inhibiţia musculară este pronunţată şi se instalează o paralizie ascendentă a sistemului nervos, iar moartea se produce prin oprirea respiraţiei, de obicei în decurs de 1—2 zile. Cunoştinţa este prezentă pînă la sfîrşit, însă pot apărea stări de delir terminal sau convulsii.

Doza letală variază considerabil. Uneori au fost mortale doze de numai 15 ml tinctură din sămînţă de *Colchicum*, care corespunde la 7 mg colchicină. Alteori bolnavul a supravieţuit unor doze mult mai mari. Tratamentul intoxicaţiei acute prin colchicină, în afară de spălătura gastrică, trebuie îndreptat foarte precoce împotriva stării de şoc. Celelalte măsuri sînt pur simptomatice şi de susţinere. Atropina şi morfina ajută la suprimarea durerii abdominale. Respiraţia artificială cu oxigen trebuie instituită atunci cînd paralizia începe să cuprindă regiunile dorsală şi cervicală ale măduvei spinării. *Administrarea cronică* a colchicinei poartă cu sine pericolul de agranulocitoză, anemie aplastică, nevrită periferică şi depilare (Brown şi Seed, 1945).

Întrebuinţări terapeutice. *Guta.* Colchicina nu are încă egal pentru suprimarea acceselor *acute* de gută. Acţiunea colchicinei este spectaculară şi atît de specifică, încît substanţa a fost utilizată în scopuri de diagnostic. Un bolnav care are dureri chinuitoare, fără speranţă, cu o articulaţie umflată, roşie şi fierbinte, se ameliorează suficient ca să poată umbla în cîteva ore. Salicilaţii sînt rareori atît de eficienţi în criza acută. Este preferabil să nu se utilizeze cincofenul, din cauza toxicităţii sale, deşi realizează o ameliorare. Atît ACTH, cît şi cortizonul sînt de asemenea eficienţi (vezi „Index"), însă primul este preferabil; dacă se utilizează ACTH trebuie administrată concomitent colchicina şi trebuie continuată după întreruperea hormonului, cu scopul de a împiedica precipitarea unui acces acut de gută, care ar putea urma acestei întreruperi. Atunci cînd se administrează corect colchicina, în primele cîteva ore ale unei crize, ea dă rareori greş; într-adevăr, mai puţin de 5% dintre bolnavi nu prezintă o ameliorare. Doza iniţială de 1,0 mg este urmată de 0,5 mg la fiecare oră (sau 1,0 mg la fiecare 2 ore); medicamentul se întrerupe deîndată ce dispare durerea sau apar simptomele toxice (greţurile, vărsăturile şi diareea). Cantitatea totală necesară de obicei pentru a suprima un acces este dată de un tratament complet cu 4—8 mg. Durerea, tumefierea şi roseaţa cedează în decurs de 12 ore şi dispar complet în 24—48 de ore. Tratamentul cu colchicină nu trebuie repetat înainte de o pauză de 3 zile; altfel se pot produce efecte toxice prin acumulare. Pînă cînd bolnavul învaţă să-şi dea seama de cantitatea exactă de colchicină pe care o necesită pentru a obţine ameliorarea durerilor fără efecte secundare, substanţa trebuie administrată în continuare pînă la apariţia greţurilor, vărsăturilor şi diareei; substanţele opiacee şi subcarbonatul de bismut pot deveni necesare pentru diaree. La accesele ulterioare, bolnavul poate fi capabil să oprească tratamentul în apropierea cantităţii care produce reacţiile toxice. Este stabilită în prezent în mod net administrarea colchicinei *profilactic* la persoanele cu gută cronică în timpul perioadei asimptomatice, dintre crize, cît şi faptul că substanţa are un loc de frunte în profilaxia gutei acute, atunci cînd există recidive frecvente ale acceselor. Într-adevăr, ingerarea regulată a colchicinei reduce efectiv la minimum frecvenţa şi intensitatea episoadelor acute, iar adesea permite o activitate relativ normală a unei persoane, care altfel era în stare de incapacitate funcţională. Substanţa trebuie luată în doze de 0,5—2,0 mg sau mai mult, în fiecare noapte sau la fiecare 2 nopţi, acordînd cantitatea exactă şi schema de administrare în raport cu necesităţile fiecărui caz. De asemenea, colchicina trebuie luată în doze mai mari de jugulare, imediat după prima apariţie a durerilor articulare sau la manifestarea oricărui simptom prodromic de acces acut. Astfel, bolnavul trebuie să poarte totdeauna medicamentul asupra sa. Ingerarea judicioasă de colchicină în timpul fazelor premonitoare incipiente şi pe cale de dezvoltare ale artritei gutoase acute suprimă crizele paroxistice şi împiedică artrita gutoasă cronică. Nu se instalează o creştere a toleranţei faţă de alcaloizi şi nici o scădere a eficienţei în urma administrării repetate. Este necesară o atenţie deosebită la prescrierea colchicinei pentru persoanele în vîrstă sau debile, cum şi la acelea cu afecţiuni cardiace, renale sau gastro-intestinale. Înainte şi după intervenţiile chirurgicale la bolnavii cu gută trebuie administrată colchicina timp de cîteva zile (0,5 mg, de 3 ori pe zi); aceasta reduce foarte mult frecvenţa mare a acceselor acute de artrită gutoasă precipitate de intervenţiile chirurgicale (Clinicile asociate 1950; Gutman şi Yü, 1952; Gutman, 1953; Bishop şi Talbott, 1953 şi alţii).

Mijloace suplimentare. În guta acută se mai utilizează morfina, meperidina şi metadona pentru dureri; lichide din abundenţă, salicilaţii (îndeosebi pentru rigiditatea articulară reziduală), un regim sărac în purine şi în proteine, abstinenţa de alcool, protecţia locală a articulaţiei interesate, trecerea precoce în ambulatoriu etc. Problema tratamentului medicamentos al gutei este discutată mai departe, în legătură cu salicilaţii, cincofenul, probenecidul şi ACTH.

Întrebuinţări diverse. Datorită capacităţii colchicinei de a opri mitoza, ea a fost utilizată în leucemia acută şi cronică; deşi pot apărea unele modificări ale sîngelui periferic şi ale tabloului măduvei oaselor, procesul leucemic nu este modificat în mod concret. Substanţa a fost administrată la bolnavii cu carcinoame fără efect salutar. Aceasta nu este surprinzător, avînd în vedere faptul că colchicina nu poate inhiba mitoza în celulele maligne, fără a exercita simultan practic aceeaşi acţiune asupra altor celule ale organismului, pe cale de diviziune; astfel limita de siguranţă este foarte redusă. O regresiune temporară iniţială a proliferării tumorale de tipul aceleia care se poate produce se explică probabil prin lezarea vascularizaţiei neoplasmului, întrucît celulele endoteliale ale capilarelor neoformate sînt îndeosebi sensibile la toxicele pentru mitoză. Colchicina a fost administrată sub formă de supozitoare intravaginale, pentru a înlesni cercetarea efectelor hormonale asupra mucoasei vaginale. Alcaloidul cuprins într-o suspensie ulcioasă a fost aplicat leziunilor unor bolnavi cu *condylomata acuminatum*, cu rezultate clinice uneori superioare celor obţinute cu podofilin (vezi „Index").

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Alpen, E. L., Mandel, H. G., Rodwell, V. W., P. K. Smith. The metabolism of C^{14} carboxyl salicylic acid in the dog and in man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **102**, 150—155.

Amoroso, E. C. Colchicine and tumour growth. *Nature*, 1935, **135**, 266—267.

Annegers, J. H., Snapp, F. E., Ivy., A. C., A. J. Atkinson. Effect of cinchophen on secretion of cholic acid. *Arch. Int. Med.*, 1944, **73**, 1—6.

Axelrod, J., T. Chenkin. Physiological disposition of 2-phenyl quinoline-4-carboxylic acid (cinchopen) in man. Method for its estimation in biological material. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1954, **86**, 401—403.

Barbour, H. G. Antipyretics. III. Acetylsalicylic acid and heat regulation in fever cases. *Arch. Int. Med.*, 1919, **24**, 624—632.

Barbour, H. G., M. M. Devenis. Antipyretics. II. Acetylsalicylic acid and heat regulation in normal individuals. *Arch. Int. Med.*, 1919, **24**, 617—623.

Barnett, H. L., Powers, J. R., Benward, J. H., A. F. Hartmann. Salicylate intoxication in infants and children. *J. Pediat.*, 1942, **21**, 214—223.

Bauer, W. F. Klemperer. The treatment of gout. *New England J. Med.*, 1944, **231**, 681—685.

Bavin, E. M., Macrae, F. June, Seymour, D. E., Pamela D. Waterhouse. The analgesic and antipyretic properties of some derivatives of salicylamide. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 1952, **4**, 872—878.

Benedict, Jean D., Forsham, P. H., Roche, M., Soloway, S., DeW. Stetten, Jr. The effect of salicylates and adrenocorticotropic hormone upon the miscible pool of uric acid in gout. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 1104—1111.

Berman, A. L., Snapp, E. F., Atkinson, A. J., A. C. Ivy. Teh effect of cinchophen on bile formation. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1943, **28**, 682—689.

Beyer, K. H., Russo, H. F., Schuchardt, Grace S., Fishman, Jacqueline A., Wiebelhaus, V. D., R. L. Kemp. 3-Hydroxy-2-phenylcinchoninic acid (HPC): its absorption, excretion, and its effects on certain renal functions and enzyme systems. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **103**, 79—92.

Binz, C. Vorlesungen über Pharmakologie. Hirschwald, Berlin, second edition, 1891.

Bjørneboe, M., Dalgaard-Mikkelsen, S., F. Raaschou. On the excretion of salicylic acid in man; a preliminary report. *Scandinav. J. Clin. & Lab. Investigation*, 1949, **1**, 287—289.

Blanchard, K. C., Harvey, A. M., Howard, J. E., Kattus, A., Marshall, E. K., Jr., Newman, E. V., C. G. Zubrod. The effect of 3-hydroxy-2-phenylcinchoninic acid upon rheumatic fever. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1950, **87**, 50—60.

Boas, E. P., M. Ellenberg. Rheumatic pericarditis with effusion treated with salycilates. *J. Am. M. A.*, 1940, **115**, 345—348.

Boyle, Margaret, N. Smull, Katharine, R. Wégria. The effect of sodium salicylate on the acid-base balance of the blood. *Am. J. Med.*, 1947, **3**, 31—33.

Bray, H. G., Ryman, Branda E., W. V. Thorpe. The fate of certain organic acids and amides in the rabbit. 5. *o*- and *m*-Hydroxybenzoic acids and amides. *Biochem. J.*, 1948, **43**, 561—567.

Brown, W. O., L. Seed. Effect of colchicine on human tissues. *Am. J. Clin. Path.*, 1945, **15**, 189—195.

Brues, A. M. The fate of colchicine in the body. *J. Clin. Investigation*, 1942, **21**, 646—647.

Caravati, C. M., E. F. Cosgrove. Salicylate toxicity; the probable mechanism of its action. *Ann. Int. Med.*, 1946, **24**, 638—642.

Clark, E. J., H. B. Houser. Comparative effects of 3-hydroxy-2-phenylcinchoninic acid (HPC) and aspirin on the acute course of rheumatic fever and the occurrence of rheumatic valvular disease. *Am. Heart J.*, 1953, **45**, 576—588.

Clarke, N. E., Mosher, R. E., C. N. Clarke. Phenolic compounds in the treatment of rheumatic fever. I. A study of gentisic acid derivatives. *Circulation*, 1953, **7**, 247—257.

Clarke, T. W. The value of massive doses of the salycilates in the diagnosis and treatment of acute articular rheumatism. *Am. J. M. Sc.*, 1906, **132**, 429—434.

Coburn, A. F. Salicylate therapy in rheumatic fever. A rational technique. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1943, **73**, 435—464.

Cochran, J. B. The respiratory effects of salicylate. *Brit. M. J.*, 1952, **2**, 964—967.

Combined Staff Clinics. (Various authors.) Uric acid metabolism and gout. *Am. J. Med.*, 1950, **9**, 799—817.

Coombs, F. S., Jr., Pecora, L. J., Thorogood, Elizabeth, Consolazio, W. V., J. H. Talbott. Renal function in patients with gout. *J. Clin. Investigation*, 1940, **19**, 525—535.

Council on Pharmacy and Chemistry. Report of the Council. Present status of cinchophen and neocinchophen. *J. Am. M. A.*, 1941, **117**, 1182—1183.

Dalgaard-Mikkelsen, S. On the renal excretion of salicylate. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1951, **7**, 243—258.

Davis, P. L., P. K. Smith. Relation of rate of excretion of salicylate to urinary acidity. *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1951, **86**, 303—310.

Dearborn, E. H., Lasagna, L., E. K. Marshall, Jr. On the mechanism of the antidiuretic action of cinchoninic acid derivatives. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 103—121.

Dodd, Katharine, Minot, Ann, S., J. M. Arena. Salicylate poisoning: explanation of more serious manifestations. *Am. J. Dis. Child.*, 1937, **53**, 1435—1446.

Dorfman, A., Smull, Katherine, Bergenstal, D. M., Howard R., Muller, R., Oleson, D., E. Senz. Effect of adrenocorticotrophic hormone on rheumatic fever. *Pediatrics*, 1951, **8**, 603—615.

Douthwaite, A. H., G. A. M. Lintott. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet*, 1938, **2**, 1222—1225.

Ehrlich, M. E., Berkowitz, S., Carp, S. G., Soblen, R., O. Steinbrocker. The effectiveness of hydroxyphenyl cinchoninic acid in rheumatoid arthritis. *New York J. Med.*, 1952, **52**, 227—230.

Erganian, Jane A., Forbes, G. B., Dorothy M. Case. Salicylate intoxication in the infant and Young child; a report of thirteen cases. *J. Pediat.*, 1947, **30**, 129—145.

Farber H. R., Yiengst, M. J., N. W. Shock. The effect of therapeutic doses of aspirin on the acidbase balance of the blood in normal adults. *Am. J. M. Sc.*, 1949, **217**, 256—262.

Ferguson, F. C., Jr. Colchicine, I. General pharmocology. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 261—270.

Fischel, E. E., Frank, C. W., C. Ragan. Observations on treatment of rheumatic fever with salicylate, ACTH and cortisone. *Medicine*, 1952, **31**, 331—355.

Friedlaender, S., S. M. Feinberg. Aspirin allergy: its relationship to chronic intractable asthma. *Ann. Int. Med.*, 1947, **26**, 734—740.

Scanned with OKEN Scanner

Friedman, M., S. O. Byers. Effect of sodium salicylate upon the uric acid clearance of the Dalmatian dog. *Am. J. Physiol.*, 1948, **154**, 167—169.

Gardner, Emily, W. B. Blanton. The incidence of aspirin hypersensitivity. *Am. J. M. Sc.*, 1940, **200**, 390—394.

Graham, J. D. P., W. A. Parker. The toxic manifestations of sodium salicylate therapy. *Quart. J. Med.*, 1948, **17**, (new series), 153—163.

Guerra, F., H. G. Barbour. The mechanism of aspirin antipyresis in monkeys. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **79**, 55—61.

Guerra, F., J. R. Brobeck. The hypothalamic control of aspirin antipyresis in the monkey. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **80**, 209—216.

Guest, G. M., Rapoport, S., C. Roscoe. The effect of salicylates on the electrolyte structure of the blood plasma. II. The action of therapeutic doses of sodium salicylate and of acetylsalicylic acid in man. *J. Clin. Investigation*, 1945, **24**, 770—774.

Gutman, A. B. Primary and secondary gout. *Ann. Int. Med.*, 1953, **39**, 1062—1076.

Gutman A. B., T. F. Yü. Current principles of management in gout *Am. J. Med.*, 1952, **13**, 744—759.

Hailman, H. F. ACTH and cortisone vs. salicylates. *J. Clin. Endocr. & Metab.*, 1952, **12**, 454—457.

Hart, E. R. The toxicity and analgetic potency of salicylamide and certain of its derivatives as compared with established analgetic-antipyretic drugs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **89**, 205—209.

Hartiala, K., Ivy, A. C., M. I. Grossman. Effect of feeding cinchophen on secretion of juice by duodenal glands in dog. *Am. J. Physiol.*, 1950, **162**, 110—114.

Hartiala, K., Magee, D. F., M. I. Grossman. Effects of cinchophen upon external secretion of the pancreas. *Am. J. Physiol.*, 1950, **163**, 34—37.

Hartmann, A. F. Acute salicylate poisoning. *J. Pediat.*, 1945, **26**, 214—215.

Hecht, H. H., B. V. Jager. Circulatory adjustments during treatment with large doses of sodium salicylate or acetylsalicylic acid .*Proc. Am. Fed. Clin. Research*, 1947, **3**, 94—95.

Hoffman, W. S., Catherine Nobe. The influence of urinary pH on the renal excretion of salicyl derivatives during aspirin therapy. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1950, **35**, 237—248.

Houser, H. B., Clark, E. J., B. L. Stolzer. Comparative effects of aspirin, ACTH and cortisone on the acute course of rheumatic fever in young adult males. *Am. J. Med.*, 1954, **16**, 168—180.

Hurst, A., G. A. M. Lintott. Aspirin haematemesis: clinical and gastroscopic study. *Guy's Hosp. Rep.*, 1939, **89**, 173—183.

Illingworth, R. S., Burke. J., Doxiadis, S. A., Lorber, J., Philpott, M. G., D. G. H. Stone. Salicylates in rheumatic fever: An attempt to assess their value. *Quart. J. Med.*, 1954, **23** (new series), 177—213.

Jager, B. V. Protein-binding properties and clinical effects of 3-hydroxy-2-phenylcinchoninic acid. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1952, **90**, 121—130.

Jager, B. V., R. Alway. The treatment of acute rheumatic fever with large doses of sodium salicylate; with special reference to dose management and toxic manifestations. *Am. J. M. Sc.*, 1946, **211**, 273—285.

Kapp, Eleanor M., A. F. Coburn. Urinary metabolites of sodium salicylate. *J. Biol. Chem.*, 1942, **145**, 549—565.

Lees, D. B. The Harveian lectures on the treatment of some acute visceral inflammations. Lecture I. Acute rheumatic carditis and pericarditis. *Brit. M. J .*,1903, **2**, 1318—1322.

Lester, D., Lolli, G., L. A. Greenberg. The fate of acetylsalicylic acid. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 329—342.

Link, K. P., Overman, R. S., Sullivan, W. R., Huebner, C. F., L. D. Scheel. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. XI. Hypoprothrombinemia in the rat induced by salicylic acid. *J. Biol. Chem.*, 1943, **147**, 463—474.

Lits, F. J. Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1934, **115**, 1421—1423.

Litter, M., Ruiz Moreno, A., L. Donin. Salicylamide: pharmacology, fate and clinical use. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **101**, 119—124.

Lutwak-Mann, Cecilia. The effect of salicylate and cinchophen on enzymes and metabolic processes. *Biochem. J.*, 1942, **36**, 706—728.

MacCready, R. A. Methyl salicylate poisoning. A report of five cases. *New England J. Med.*, 1943, **228**, 155—156.

Mandel, H. G., Rodwell, V. W., P. K. Smith. A study of the metabolism of C^{14} salicylamide in the human. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 433—439.

Marshall, E. K., Jr., E. H. Dearborn. Certain aspects of the pharmacology of 3-hydroxy-2-phenylcinchoninic acid. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1950, **87**, 36—49.

Marson, F. G. W. Studies in gout; with particular reference to the value of sodium salycylate in treatment. *Quart. J. Med.*, 1953, N.S. **22**, 331—346.

Meyer, K., C. Ragan. The antirheumatic effect of sodium gentisate. *Science*, 1948, **108**, 281.

Miller, G. E., Danzig, L. S., J. H. Talbott. Urinary excretion of uric acid in the Dalmatian and non-Dalmatian dog following administration of diodrast, sodium salicylate and a mercurial diuretic. *Am. J. Physiol.*, 1951, **164**, 155—158.

Murphy, G. E. Salicylate and rheumatic activity. An objective clinical-histologic study of the effect of salicylate on rheumatic lesions, those of joints and tendon sheaths in particular. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1945, **77**, 1—42.

Nicolaier, A., M. Dohrn. Ueber Wirkung von Chinolincarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung von Harnsäure. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1908, **93**, 331—335.

Palmer, W. L., P. S. Woodall. Cinchophen. Is there a safe method of administration? *J. Am. M. A.*, 1936, **107**, 760—764.

Pascale, L. R., Dubin, A., W. S. Hoffman. Therapeutic value of probenecid (benemid) in gout. *J. Am. M. A.*, 1952, **149**, 1188—1194.

Paul, W. D. Effect of acetylsalicylic acid (aspirin) on gastric mucosa; gastroscopic study. *J. Iowa M. Soc.*, 1943, **33**, 155—158.

Prickman, L. E., H. F. Buchstein. Hypersensitivity to acetylsalicylic acid (aspirin). *J. Am. M. A.*, 1937, **108**, 445—451.

Rapoport, S., G. M. Guest. The effect of salicylates on the electrolyte structure of the blood plasma. I. Respiratory alkalosis in monkeys and dogs after sodium and methyl salicylate; the influence of hypnotic drugs and of sodium bicarbonate on salicylate poisoning. *J. Clin. Investigation*, 1945, **24**, 759—769.

Reid, J., Watson, R. D., Cochran, J. R., D. H. Sproull. Sodium γ-resorcylate in rheumatic fever. *Brit M. J.*, 1951, **2**, 321—325.

Reid, J., Watson, R. D., D. H. Sproull. The mode of action of salicylate in acute rheumatic fever. *Quart. J. Med.*, 1950, **19**, 1—19.

Ryder, H. W., Shaver, M., E. B. Ferris, Jr. Salicylism accompained by respiratory alkalosis and toxic encephalo-

Scanned with OKEN Scanner

pathy. Report of a fatal case. *New England J. Med.*, 1945, **232**, 617—621.

Salassa, R. M., Bollman, J. L., T. J. Dry. The effect of para-aminobenzoic acid on the metabolism and excretion of salicylate. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1948, **33**, 1393—1401.

Schaefer, L. E., Rashkoff, I. A., R. S. Megibow. Sodium gentisate in the treatment of acute rheumatic fever. *Circulation*, 1950, **2**, 265—270.

Seeberg, V. P., Hansen, Doris, Barbara Whitney. Absorption and distribution of salicylamide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **101**, 275—282.

Shock, N. W., A. B. Hastings. Studies of acid-base balance of blood. III. Variation in acid-base balance of blood in normal individuals. *J. Biol. Chem.*, 1934, **104**, 585—600.

———. Studies of acid-base balance of blood. IV. Characterization and interpretation of displacement of acid-base balance. *J. Biol. Chem.*, 1935, **112**, 239—262.

Smith, P. K., Gleason, Helen L., Stoll, C. G., S. Ogorzalek. Studies on the pharmacology of salicylates. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 237—255.

Smull, Katharine, Wégria, R., Jessica Leland. The effect of sodium bicarbonate on the serum salicylate level, during salicylate therapy of patients with acute rheumatic fever. *J. Am. M. A.*, 1944, **125**, 1173—1175.

Stetten, DeW., Jr. On the metabolic defect in gout. *Bull. New York Acad. Med.*, 1952, **28**, 664—672.

Stevenson, C. S. Oil of wintergreen (methyl salicylate) poisoning. Report of three cases, one with autopsy, and a review of the literature. *Am. J. M. Sc.*, 1937, **193**, 772—788.

Störck, A. von. An essay on the use and effects of the root of the Colchicum autumnale, or meadow saffron; translated from the Latin. T. Becket and P. A. De Hondt, London, 1764.

Ungar, G., Damgaard, Evelyn, F. P. Hummel. Action of salicylates and related drugs on inflammation. *Am. J. Physiol.*, 1952, **171**, 545—553.

Walker, H. A., Wilson, Susanne, Farrar, Carolyn, A. P. Richardson. The reflex respiratory and circulatory actions of some cinchoninic acid derivatives and a number of unrelated compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **104**, 211—218.

Way, E. L., Takemori, A. E., Smith, G. E., Jr., Anderson H. H., D. C. Brodie. The toxicity and analgetic activity of some congeners of salicylamide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 450—460.

Wolff, H. G., Hardy, J. D., Helen Goodell. Measurement of the effect on the pain threshold of acetylsalicylic acid, acetanilid, acetophenetidin, aminopyrine, ethyl alcohol, trichlorethylene, a barbiturate, quinine, ergotamine tartrate and caffeine: an analysis of their relation to the pain experience. *J. Clin. Investigation*, 1941, **20**, 63—80.

Wright, S. The mode of action of certain drugs which stimulate respiration. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1935, **54**, 1—16.

York, C. L., W. J. H. Fischer, Jr. Plasma-volume determinations in rheumatic subjects during oral salicylate therapy; report of a case with severe hemorrhage. *New England J. Med.*, 1947, **237**, 477—480.

Yü, T. F., A. B. Gutman. Mobilization of gouty tophi by protracted use of uricosuric agents. *Am. J. Med.*, 1951, **11**, 765—769.

Monografii și referate generale

Barbour, H. G. Heat-regulating mechanisms of the body *Physiol. Rev.*, 1921, **1**, 295—326.

Bishop, C., J. H. Talbott. Uric acid: its role in biological processes and the influence upon it of physiological, pathological and pharmacological agents. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 231—273.

Goetzl, F. R. The experimental evidence for analgesic properties of antipyretic drugs. A critical review of literature with report on additional experiments. *Permanente Found. M. Bull.*, 1946, **4**, 49—83.

Gross, M., L. A. Greenberg. The salicylates; a critical bibliographic review. Hillhouse Press, New Haven, 1948.

Hanzlik, P. J. Actions and uses of the salicylates and cinchophen in medicine. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1927.

Hueper, W. C. Cinchophen (atophan); a critical review. *Medicine*, 1948, **27**, 43—103.

Meyer, K. The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. *Physiol. Rev.*, 1947, **27**, 335—359.

Singer, R. B. The acid-base disturbance in salicylate intoxication. *Medicine*, 1954, **33**, 1—13.

Smith, M. J. H. Some recent advances in the pharmacology of salicylates. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 1953, **5**, 81—93.

Smith, P. K. Certain aspects of the pharmacology of the salicylates. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 353—382.

Talbott, J. H. Gout. Oxford University Press, New York, 1943.

Wikler, A. Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1950 **2**, 435—506.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15

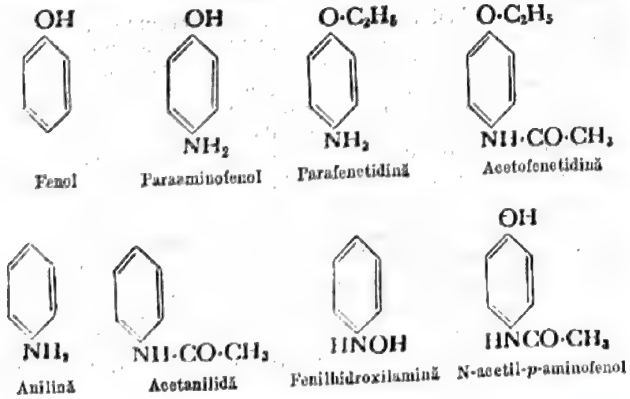
SUBSTANŢELE ANALGEZICE ŞI ANTIPIRETICE (*continuare*)

II. ACETANILIDA ŞI ACETOFENETIDINA; AMINOPIRINA ŞI ANTIPIRINA

ACETANILIDA ŞI ACETOFENETIDINA

Istoric. Acetanilida şi acetofenetidina sînt cunoscute ca antipiretice din „gudroane de cărbune". Citeodată sînt denumite derivaţi ai paraaminofenolului, deşi în mod exact, acetanilida nu poate fi clasificată astfel. Aceste medicamente mai sînt numite derivaţi de anilină, o etichetare prea largă pentru a fi utilă. Cahn şi Hepp au introdus în medicină *acetanilida* în 1886, sub numele de *antifebrină*, descoperind incidental acţiunea ei antipiretică. Primele comunicări de intoxicaţie cu acest medicament au stimulat căutarea de substanţe mai puţin toxice. *Paraaminofenolul* însuşi a fost cercetat cu convingerea că organismul oxidează acetanilida spre a da această substanţă. Totuşi, toxicitatea n-a fost micşorată şi atunci s-au cercetat o serie de derivaţi chimici ai paraaminofenolului. Cel mai satisfăcător dintre aceştia a fost *acetofenetidina*, cunoscută sub denumirea curentă de *fenacetină*. Această substanţă şi acetanilida sînt singurele care au supravieţuit ultimilor 65 de ani de verificare clinică, însă salicilaţii, mai puţin toxici, le-au întrecut pe amîndouă, ca analgezice şi ca antipiretice. Acetanilida şi acetofenetidina sînt constituenţii obişnuiţi ai amestecurilor analgezice şi ai specialităţilor antinevralgice, iar majoritatea intoxicaţiilor prin substanţe din această clasă rezultă din folosirea de către profani a acestor medicamente. Farmacologia şi toxicologia acetanilidei au fost expuse în monografia lui Gross (1946).

Chimie şi raportul dintre structura chimică şi acţiune. Corelaţia dintre fenol, anilină, medicamentele despre care se vorbeşte şi produşii lor de transformare în organism reiese din considerarea formulelor structurale respective.



Acţiunea antipiretică a substanţelor rezidă în structura anilinei: anilina însăşi este antipiretică, dar toxicitatea sa exclude utilizarea ei în clinică. Introducerea altor radicali în oxidrilul paraaminofenolului şi în gruparea aminică liberă a anilinei reduce toxicitatea, fără pierderea acţiunii antipiretice. Cele mai bune rezultate se obţin prin substituirea unei grupări alkil la nivelul oxidrilului (etil în acetofenetidină) şi unei grupări acide la nivelul grupării NH_2 din anilină (respectiv acetil în acetanilidă şi acetofenetidină).

Acţiuni farmacologice. Cele 2 acţiuni generale importante ale acetanilidei şi acetofenetidinei, care au însemnătate terapeutică, sînt cea *antipiretică* şi cea *analgezică*. Celelalte acţiuni sînt tratate în legătură cu toxicologia.

Acţiunea antipiretică. Această acţiune nu diferă de cea descrisă pentru salicilaţi. Acetanilida şi acetofenetidina acţionează asupra centrilor termoreglatori ai sistemului nervos central, pentru a realiza o pierdere crescută a căldurii corpului prin vasodilataţie cutanată. La aceeaşi greutate, acetanilida este mai puternică decît acetofenetidina; ambele sînt mai puţin active decît aminopirina.

Acţiunea analgezică. Mecanismul inhibării centrale a durerii de către acetanilidă şi acetofenetidină este asemănător cu cel descris pentru salicilaţi. Acţiunile analgezice şi antipiretice ale acestor medicamente sînt probabil exercitate mai ales prin produsul lor comun de transformare, N-acetil-*p*-aminofenolul (vezi mai jos). Tipul de durere suprimată este acela care apare de obicei în cefalee, dismenoree şi în multe afecţiuni ale muşchilor, articulaţiilor şi nervilor periferici. Durerea intensă sau aceea care ia naştere din spasmul muşchilor netezi în viscerele cavitare nu este redusă. Nu se cunoaşte natura acestei acţiuni analgezice selective şi limitate. Acţiunea analgezică a acetanilidei şi acetofenetidinei se evidenţiază mai uşor în laborator, comparativ cu acţiunea salicilaţilor. Literatura experimentală în acest domeniu a fost trecută în revistă de Goetzl (1946). Atît acetanilida, cît şi acetofenetidina, în doze de 0,3 g, provoacă o creştere de 30% a pragului pentru durerea produsă prin căldură la nivelul pielii la persoane antrenate; acţiunea are o durată de 3 ore. Cînd se combină acidul acetilsalicilic, acetofenetidina şi acetanilida în doze egale (0,3 g), acţiunea de creştere a pragului exercitată de amestec nu este de loc mai mare decît acţiunea unei singure substanţe în parte, însă durata acţiunii analgezice este prelungită (Wolff şi alţii, 1941). Unele persoane pot prezenta o relaxare, o uşoară somnolenţă sau o stare de euforie, datorită medicamentelor; dar aceasta nu este obligatorie şi poate fi rezultatul reducerii durerii.

Alte acțiuni. O singură doză sau doze repetate de acetanilidă sau de acetofenetidină sînt lipsite de nocivitate pentru sistemele cardio-vascular și respirator. Într-adevăr, sînt necesare doze foarte mari pentru a avea o influență nocivă asupra inimii sau respirației. Dozele letale provoacă oprirea respirației înainte de oprirea inimii; hipoxia, din cauza inhibiției centrale a respirației și din cauza methemoglobinemiei, contribuie neîndoielnic la tulburările miocardice, observate după aceste doze mari. Acetanilida și acetofenetidina nu alterează funcțiile renale și hepatice, însă doze în limitele toxicității pot leza ficatul. Ambele medicamente pot produce o ușoară hipoprotrombinemie moderată, ca în cazul salicilatului, dar nu provoacă fenomene hemoragice.

Toleranță, obișnuință și toxicomanie. Este probabil că la om nu se instalează o toleranță crescută față de acțiunea analgezică a acetanilidei și acetofenetidinei; dar punctul acesta este în discuție. La maimuțe nu poate fi pusă în evidență creșterea toleranței față de efectul analgezic al acetanilidei (Smith, 1940), cu toate că poate avea loc o oarecare acomodare față de acțiunea depresivă a medicamentului. Obișnuința nu este rară. Se pare că nu se produce toxicomanie (Clark, 1943; Gross, 1946). La animale sau la om nu au fost puse în evidență dependența fizică și tulburările datorite întreruperii. Cazurile clinice de toxicomanie comunicate lasă mult de dorit în privința faptelor convingătoare.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Acetanilida și acetofenetidina sînt absorbite rapid și practic complet din tractul gastro-intestinal. Evoluția metabolică a acetanilidei în organism a fost obiectul multor cercetări și ipoteze în trecut (Gross, 1946). Brodie și Axelrod (1948) au clarificat prin utilizarea unor metode chimice specifice metabolismul intermediar al *acetanilidei* la om. Vîrful de concentrație din sînge se produce la 1—2 ore după ingerarea medicamentului. Substanța este repartizată uniform în majoritatea lichidelor organismului, nu este legată în plasmă și se comportă foarte asemănător cu ureea în privința caracteristicilor sale de difuziune. Acetanilida este metabolizată aproape în întregime în aproximativ 7 ore; sediul principal al modificării metabolice se găsește în ficat. O fracțiune foarte mică este dezacetilată, pentru a forma anilina, care este precursorul unei substanțe neidentificate (probabil fenilhidroxilamina), răspunzătoare de oxidarea hemoglobinei în methemoglobină. Cea mai mare parte din acetanilidă este oxidată în N-acetil-*p*-aminofenol; acest din urmă compus este excretat în urină, o fracțiune mică (4%), sub formă liberă, însă majoritatea (70—85%) prin conjugare pe calea unui oxidril cu acidul sulfuric sau acidul glicuronic. În urină apar numai urme de acetanilidă și anilină după administrarea de acetanilidă. Flinn și Brodie (1948) au constatat că N-acetil-*p*-aminofenolul este o substanță analgezică puternică pentru om. Deoarece acetanilida este oxidată aproape complet și dă această substanță, ei consideră că acțiunea analgezică a acetanilidei se exercită prin intermediul acestui produs de oxidare. La aceeași greutate, cei 2 produși sînt la fel de analgezici. N-acetil-*p*-aminofenolul a fost cunoscut de multă vreme ca un antipiretic activ la om. El nu provoacă methemoglobinemie. Produșii transformării metabolice a acetanilidei sînt eliminați rapid prin urină. Urina poate căpăta o culoare închisă de chihlimbar sau de vin, care poate deveni brună-închis sau neagră, mai ales dacă este expusă pentru un timp oarecare în aer. Urina poate să dea o probă de „indofenol" pozitivă, datorită prezenței substanțelor de excreție conjugate.

În ceea ce privește *acetofenetidina*, Brodie și Axelrod (1949) i-au clarificat metabolismul intermediar în organism, la om. Punctul maxim al nivelurilor din plasmă este atins după aproximativ 1—2 ore după ingerarea substanței, iar modificarea metabolică este completă în interval de 5 ore. Acetofenetidina este legată parțial în plasmă (30%), nu trece în mod liber în lichidul cefalorahidian și tinde să se concentreze în cele mai multe țesuturi, mai ales în ficat. În urină se găsesc numai urme de acetofenetidină. Produsul metabolic principal, ca și pentru acetanilidă, este N-acetil-*p*-aminofenolul. El se formează prin deetilarea acetofenetidinei și este excretat în urină, în parte neschimbat (aproximativ 4%), dar în cea mai mare parte (60—85%) conjugat prin mijlocirea unui oxidril cu acidul sulfuric sau acidul glicuronic. O fracțiune mică de acetofenetidină este deacetilată în organism, pentru a forma *p*-fenetidina, care este precursorul unei substanțe neidentificate, ce oxidează hemoglobina în methemoglobină. Produșii de transformare ai acetofenetidinei se elimină repede prin urină. Brodie și Axelrod subliniază faptul că rapiditatea cu care este transformată la om acetofenetidina în N-acetil-*p*-aminofenol sugerează că acest din urmă agent reprezintă substanța activă antipiretică-analgezică.

Posologie și preparate. *Acetanilida*, F.N., și *acetofenetidina (fenacetina)*, F.N., sînt pulberi cristaline albe. Ele se administrează totdeauna pe cale bucală, de obicei sub formă de pulbere, capsule sau tablete, fiind prea insolubile spre a fi prescrise în soluție apoasă. Dacă se întrebuințează în formă de pulbere, gustul lor nu este neplăcut. Doza unică medie de acetanilidă pentru adulți este de 0,2 g, cea de acetofenetidină de 0,3 g. Tabletele oficiale de acetofenetidină conțin 120, 200 sau 300 mg medicament; cele de acetanilidă, 200 sau 300 mg. Dacă se administrează în amestecuri, medicamentele nu se vor prescrie cu antipirină, deoarece se produce o lichefiere. N-acetil-*p*-aminofenolul nu se difuzează ca atare, ci reprezintă o componentă a unei combinații analgezice gata fabricate, care mai conține aspirină și cafeină.

Întrebuințări terapeutice. Utilizările analgezice și antipiretice ale acestor substanțe sînt exact aceleași cu ale salicilaților. Totuși, spre deosebire de salicilați, acetanilida și acetofenetidina nu se întrebuințează pentru tratamentul gutei sau reumatismului acut, deoarece ele nu au o acțiune uricozurică sau un efect „antireumatic" asupra poliartritei din reumatismul acut. În afară de aceasta sînt considerabil mai toxice decît salicilații și nu pot fi întrebuințate continuu sau în doze atît de mari, fără risc de intoxicație.

Utilizările analgezice. În cefalee, migrene, dismenoree, artralgii, mialgii și alte tulburări asemănătoare, se poate administra o doză terapeutică de acetanilidă sau acetofenetidină la fiecare 3—4 ore. Nu se recomandă un tratament pe o perioadă de mai multe zile afară de cazul cînd există perioade intermitente în timpul cărora se înlocuiește cu medicamente analgezice din alte clase chimice. Dacă dozele obișnuite rămîn fără efect, de regulă cantitățile mai mari nu realizează o ameliorare.

După cum s-a subliniat pentru substanțele barbiturice și apoi pentru salicilați, se poate obține o acțiune analgezică mai uniformă și mai eficientă, prin prescrierea unui amestec de 2—3 substanțe chimice analgezice. Acestea se vor alege din clase diferite de medicamente, iar doza fiecăreia se reduce la jumătate sau mai puțin. Aceasta reprezintă una dintre puținele utilizări reușite ale asociațiilor medicamentoase. Posibilitatea de reacții nocive este și ea redusă, deoarece efectele toxice ale salicilaților, pirazolonului și derivaților paraaminofenolului diferă întrucîtva unele de altele. Deseori se poate adăuga o substanță barbiturică sau codeină la un astfel de amestec, iar cafeina este un constituent frecvent al combinațiilor analgezice prescrise în cefalee.

Nu există probabil alt domeniu în care exploatarea comercială de medicamente să fie atît de extinsă ca în fabricarea și difuzarea în farmacii a specialităților de *antinevralgice*. Nu-

meroase preparate de acest fel conţin acetanilidă, acetofenetidină şi aminopirină, care sînt capabile toate să provoace o intoxicaţie gravă şi chiar mortală. În mod obişnuit se includ şi salicilaţii. Denumirea acestor specialităţi medicamentoase nu dă de obicei nici o indicaţie asupra naturii conţinutului lor de substanţe. Folosirea lor largă şi lipsită de discernămînt de către profani poate fi condamnată cu toată hotărîrea. Riscurile inerente folosirii obişnuite a antinevralgicelor care conţin acetanilidă au fost trecute în revistă pe larg (Hanzlik, 1940; Brandenburg şi Smith, 1951).

Utilizările antipiretice. Întrebuinţarea iniţială a acetanilidei şi acetofenetidinei pentru a reduce febra a fost înlocuită de folosirea ei pentru suprimarea durerii. Indicaţiile şi dozele pentru reducerea temperaturii corpului sînt prezentate în legătură cu salicilaţii, aplicîndu-se şi acestor medicamente. Probabil că este mai bine de a da doze mai mici la interval de 1—2 ore decît de a prescrie doza completă la fiecare 3—4 ore.

Toxicologie. Intoxicaţia cu acetanilidă şi acetofenetidină este provocată aproape totdeauna de utilizarea lor medicală greşită, mai frecvent decît de încercarea de sinucidere. Cele mai multe cazuri de intoxicaţie s-au produs din ingerarea unor amestecuri de specialităţi medicamentoase, de obicei prafuri antinevralgice. Intoxicaţia poate fi acută sau cronică, dar aceasta din urmă este mai frecventă; moartea poate rezulta din amîndouă. Acetanilida este net mai toxică decît acetofenetidina. Faţă de aceste medicamente se manifestă o sensibilitate individuală considerabilă şi doza toxică pentru un bolnav poate fi nevătămătoare pentru altul. Cauza acestei variaţii este necunoscută. Fără îndoială că natura afecţiunii pentru care se iau medicamentele poate contribui în mare măsură la reacţiile nocive provocate de ele. Majoritatea comunicărilor mai vechi de cazuri de deces, provocate de acetanilidă se datorau în mod sigur supradozării, deoarece nu s-au luat în considerare de la început posibilităţile de intoxicaţie cu această substanţă.

Intoxicaţia acută. Simptome. Cea mai importantă caracteristică a intoxicaţiei cu acetanilidă este *cianoza.* Într-adevăr s-ar putea ezita la punerea diagnosticului în lipsa acestui semn. Acetofenetidina provoacă mult mai puţin frecvent cianoza decît acetanilida. Cianoza se datoreşte *methemoglobinei*; în unele cazuri este posibil să se pună în evidenţă cantităţi mici de *sulfhemoglobină.* Unele din semnele subiective şi obiective de intoxicaţie constituie un rezultat direct al acestei modificări a pigmentului din sînge. Bolnavul prezintă o culoare albăstruie a pielii, mucoaselor şi unghiilor, iar pigmentul modificat poate fi descoperit la examenul spectroscopic al sîngelui. Această probă de diagnostic nu este totdeauna pozitivă, deoarece pentru detectarea cu spectroscopul obişnuit de laborator este necesară o concentraţie mai mare de methemoglobină, decît ar fi nevoie pentru a produce cianoza şi simptomele clinice. În consecinţă, absenţa benzilor caracteristice de absorbţie pentru methemoglobină, la examinarea sîngelui unui bolnav suspect de intoxicaţie cu acetanilidă sau acetofenetidină, nu exclude în mod necesar existenţa acestor substanţe chimice drept factor etiologic. În cazurile de intoxicaţie gravă, sîngele are deseori o culoare brună, ciocolatie, datorită conţinutului său ridicat de methemoglobină.

Transformarea hemoglobinei în methemoglobină prin derivaţii metabolici ai acetanilidei şi acetofenetidinei se produce în interiorul globulelor roşii, iar acestea în mod obişnuit nu sînt lezate. Totuşi, concentraţiile mari de substanţă pot produce uneori distrugeri efective ale acestor elemente. Aceasta este valabil mai ales pentru unele substanţe chimice înrudite şi anume: anilina, nitrobenzenul şi fenilhidrazina. Hemoliza acută intravasculară a unui număr mare de globule roşii reprezintă o complicaţie serioasă. Anemia care urmează poate fi intensă, iar numărul de eritrocite poate scădea repede la niveluri situate între 1—2 milioane/mm³. Pe lîngă aceasta, funcţia renală este serios alterată, iar urina conţine albumină, cilindri, hematii şi methemoglobină liberă. Se poate produce oligurie sau anurie, cum se întîmplă şi în cazul cînd hemoglobinuria provine din transfuzii de sînge incompatibil. Methemoglobina este precipitată mai repede în tubii renali decît hemoglobina, mai ales dacă urina este acidă; aceasta reprezintă un pericol capital în cursul methemoglobinemiei, indiferent de cauză. Sîngele conţine methemoglobină liberă şi fragmente de membrană celulară. Există de asemenea leucocitoză, iar lama de sînge se aseamănă în anumite privinţe cu aceea care se vede în episoadele acute de icter hemolitic sau de anemie pernicioasă.

Mecanismul de formare a methemoglobinei şi a sulfhemoglobinei de către acetanilidă şi acetofenetidină n-a fost pe deplin clarificat (vezi referatul general al lui Bodansky, 1951). Aceste substanţe nu formează pigmenţi cînd se adaugă la sînge într-o eprubetă. Cu toate acestea, în organism se formează produşi metabolici, care sînt capabili să oxideze hemoglobina. Spre exemplu, în cazul acetanilidei, se formează anilina prin deacetilare şi se transformă probabil în fenilhidroxilamină, care este un producător activ de methemoglobină; în cazul acetofenetidinei se formează prin deacetilare *p*-fenetidina şi apoi se transformă într-o substanţă neidentificată, care produce methemoglobinemie (vezi mai sus). Există de asemenea posibilitatea ca în sînge şi în ţesuturi să se găsească un produs de oxidare foarte pigmentat, care să provoace sau să intensifice prin el însuşi culoarea albăstruie a pielii. Această explicaţie rezultă din faptul că decolorarea reziduală, atît a sîngelui, cît şi a pielii, persistă cîtva timp după ce au dispărut methemoglobina şi sulfhemoglobina.

Există deosebiri importante în raport cu specia, în ceea ce priveşte formarea de methemoglobină de către acetanilidă şi acetofenetidină, datorită probabil variaţiilor în metabolismul substanţelor. Spre exemplu, omul are o sensibilitate cu puţin mai mare de jumătate din sensibilitatea pisicii, cîinele are $^1/_2$ din sensibilitatea omului, iar şobolanul are 1/6 din sensibilitatea cîinelui. Iepurele şi maimuţa în mod virtual nu formează de loc methemoglobină, ca rezultat al administrării de acetanilidă sau acetofenetidină. Literatura experimentală trebuie judecată ţinîndu-se seamă de aceste variaţii, în raport cu specia. Independent de doză există o limită superioară a formării de methemoglobină. S-a demonstrat că methemoglobinemia, deşi reprezintă un caracter important al intoxicaţiei cu acetanilidă nu reprezintă un factor primar în toxicitatea acestei substanţe, deoarece chiar după doze mari formarea de methemoglobină se opreşte la un nivel rezidual de hemoglobină, suficient pentru a întreţine viaţa (Lolli şi alţii, 1944). La om nu există nici un fel de formare de methemoglobină prin acumulare, chiar atunci cînd se ingerează zilnic, săptămîni în şir, doze mari de acetofenetidină sau acetanilidă, întrucît ritmul de dispariţie a methemoglobinei este atît de rapid, încît întreruperea obişnuită a administrării substanţei pe timpul nopţii permite să dispară methemoglobina din sînge (Lester, 1943). Dozele unitare sau cele zilnice de 1 g acetanilidă provoacă la adulţi un nivel de methemoglobină puţin mai mic de 1 g %; aceasta înseamnă că aproximativ 7% din hemoglobina totală este modificată.

Efectele hematologice ale acetanilidei şi acetofenetidinei apar numai după doze mai mari decît sînt necesare pentru a provoca methemoglobinemia. Poate apărea un tip hemolitic de anemie, însă măduva oaselor nu este inhibată, iar la încetarea tratamentului are loc o restabilire rapidă şi completă.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul anemiei hemolitice și raportul său cu methemoglobinemia n-au fost clarificate. Hemoglobina din hematii poate fi transformată în methemoglobină și apoi din nou în hemoglobină, de mai multe ori în șir, fără ca aceasta să atragă în mod necesar leziuni celulare. Spre deosebire de aceasta, sulfhemoglobina pare să nu se mai transforme în sens invers și dispare numai o dată cu dezintegrarea hematiilor. Este posibil ca acțiunile celor 2 medicamente, de a produce methemoglobina și anemia hemolitică, să nu fie legate între ele. Cel puțin dozele-prag sînt diferite. S-a emis ipoteza că anemia poate fi provocată de acțiunea produșilor intermediari ai acetanilidei și acetofenetidinei la nivelul hematiilor sau că poate fi rezultatul formării de sulfhemoglobină și distrugerii consecutive a hematiilor.

Methemoglobina este incapabilă să acționeze ca un pigment respirator. Reducerea cantității de hemoglobină necesară pentru transportul de oxigen dă naștere la *anemie funcțională*. Dacă această anemie este pronunțată devin evidente simptome ca: dispnee, ameteli, stări de slăbiciune și durere anginoasă. În cazurile de intoxicație gravă se poate produce o insuficiență circulatorie, temperatura este subnormală, starea de prostrație este accentuată, iar respirația este rapidă și superficială. Presiunea arterială este scăzută, iar pulsul este rapid, slab și neregulat. *Colapsul vascular* se datorește, nu numai anoxiei relative, dar și unei acțiuni directe, centrale, inhibitoare, a concentrațiilor mari de acetanilidă sau acetofenetidină. Numai dozele masive influențează direct inima și vasele de sînge. Dacă dilatația vasculară este pronunțată se produce un *sindrom de șoc*.

Organele parenchimatoase pot fi de asemenea lezate, mai ales ficatul, iar bolnavul poate prezenta icter. *Reacțiile pielii* față de dozele toxice de medicamente pot constitui un caracter dominant, mai ales în cazul acetofenetidinei. Ele sînt de obicei de natură eritematoasă sau urticariană, dar pot fi mai grave și însoțite de leziuni ale mucoasei bucale. *Febra* poate însoți erupția congestivă medicamentoasă. Pot apărea simptome de *cinconism*, dar aceasta se întîmplă foarte rar. Acetanilida și acetofenetidina nu provoacă agranulocitoză.

La gradele de intoxicație mai gravă se pot observa *stimularea sistemului nervos central*, stări de excitație și delir. Acestea sînt urmate de stare de depresiune și stupoare. Se pot produce convulsii asfixice terminale. Moartea este precedată de obicei de o perioadă de *colaps* și de *comă* și se produce brusc sau poate fi întîrziată cu mai multe zile.

Persoanele cu afecțiuni organice de origine cardiacă sau pulmonară sînt bineînțeles mai sensibile la acțiunile toxice ale acetanilidei și acetofenetidinei. De asemenea, bolnavii cu anemie sînt mai predispuși să prezinte simptome de intoxicație în urma utilizării exagerate a acestor substanțe. Într-adevăr, la persoanele anemice, cianoza poate să nu fie vizibilă, în ciuda unei concentrații periculos de mari de methemoglobină. Administrarea repetată a acestei substanțe este net contraindicată la bolnavii cu anemie sau cu o afecțiune cardiacă, pulmonară, renală sau hepatică.

Doza mortală de acetanilidă nu poate fi precis stabilită. Doze mergînd pînă la 30 g au fost luate fără a provoca moartea, deși doze mult mai mici se pare că au provocat-o. Nu este lămurit dacă o serie de cazuri mortale comunicate la oameni și atribuite medicamentului nu s-au datorit în mare parte afecțiunii subiacente. Gross a făcut o analiză amănunțită și critică a tuturor cazurilor mortale comunicate, atribuite acetanilidei pînă în anul 1946, subliniind lipsurile multor comunicări clinice și dificultățile de interpretare datorite existenței de afecțiuni asociate. Din datele existente, Gross apreciază că frecvența anuală obișnuită de intoxicații mortale cu acetanilidă în Statele Unite nu este mai mare de 1/15 milioane de persoane și reprezintă numai 1/10 din frecvența deceselor provocate de substanțele barbiturice.

Intoxicația cronică. Este extrem de greu de pus diagnosticul acestei intoxicații. Unii bolnavi cu intoxicație cronică continuă să ia medicamentul pentru a suprima tocmai simptomele provocate de acesta. Cianoza care se întîlnește frecvent este deseori confundată cu un semn de leziune cardiacă congenitală sau de afecțiune pulmonară. În afară de culoarea sugestivă a pielii și mucoaselor, bolnavul se plînge de dispnee, slăbiciune și grețuri intense. Se produc de asemenea pierderi în greutate, anorexie, tulburări digestive și insomnie. Anemia este deseori pronunțată și cu toate că de obicei are caracteristicile de tip secundar, sîngele poate prezenta uneori o culoare intensă, iar indicii de volum sînt asemănători celor din anemiile primare sau din discraziile hemolitice acute. Poate exista o leucocitoză. Pot apărea tulburări ale mecanismului de coagulare a sîngelui, iar metroragia poate constitui un simptom revelator de intoxicație cronică cu acetanilidă la femei. Urina este uneori de culoare maronie și dă o probă pozitivă pentru indofenol. Rareori sîngele poate prezenta methemoglobină sau sulfhemoglobină, iar capacitatea lui de transportare a oxigenului este atunci mai mică decît aceea arătată în probele clinice obișnuite pentru conținutul de hemoglobină. Această constatare are importanță pentru diagnostic, dar numeroase laboratoare clinice nu sînt utilate pentru a efectua analize ale gazelor din sînge. Desigur, diagnosticul poate fi confirmat numai atunci cînd bolnavul recunoaște că a ingerat substanța nocivă. Aceasta impune o anamneză laborioasă, abilă și adesea repetată și cere cunoașterea denumirilor multor specialități antinevralgice cu nume comerciale care conțin acetanilidă sau acetofenetidină.

Tratament. Nu există tratament specific pentru *intoxicația acută* cu aceste medicamente. Dacă au fost recent ingerate se face o spălătură gastrică și se administrează o soluție de sulfat de magneziu sau de sulfat de sodiu înainte de scoaterea tubului din stomac. În cazurile grave de intoxicație poate fi nevoie de o transfuzie de sînge pentru a suprima cianoza și anemia funcțională. Poate fi necesară respirația artificială. Este utilă inhalația de oxigen. Dacă se produce o anemie hemolitică acută gravă, este categoric indicată transfuzia de sînge. Acest procedeu ajută de asemenea la protecția rinichilor împotriva leziunilor provocate de hemoliza intravasculară. De asemenea se pot administra substanțe alcaline, în scopul împiedicării methemoglobinei de a precipita în continuare în tubii renali, cu oprirea consecutivă a fluxului de urină. Substanțele alcaline pot ajuta de asemenea la retransformarea methemoglobinei în oxihemoglobină ceea ce realizează și administrarea unor doze mici de albastru de metilen sau acid ascorbic (vezi „Index"). Instalarea sindromului de șoc implică măsuri terapeutice, arătate în altă parte. Bodansky a trecut în revistă pe larg, în anul 1951, efectele fiziologice și tratamentul methemoglobinemiei provocate de medicamente.

În *intoxicația cronică*, substanța trebuie să fie complet suprimată și trebuie instituite măsuri de susținere pentru a favoriza refacerea sănătății, cuprinzînd utilizarea sărurilor de fier pentru anemie. Culoarea albastră poate să nu dispară complet decît după mai multe săptămîni de la întreruperea administrării substanței. Bolnavul trebuie prevenit asupra medicamentului nociv. Rareori se întîmplă ca o persoană să capete obișnuință pentru acetanilidă și să continue s-o ia de-a lungul unui număr de ani. S-a comunicat că pot apărea timp de 3—4 zile simptome de întrerupere sub formă de neliniște și agitație, atunci cînd se întrerupe tratamentul, dar este foarte îndoielnic că s-ar produce o adevărată toxicomanie. Cu toate acestea nu se pot nega proprietățile substanțelor analgezice și antipiretice de a produce obișnuința.

Scanned with OKEN Scanner

ANILINA

Anilina, $C_6H_5NH_2$, aminobenzenul, are exclusiv importanţă toxicologică şi nici o utilizare medicală. Anilina este un lichid uleios, incolor, cu miros caracteristic. Numai după expunere la aer capătă o culoare cafenie, legată foarte adesea de această substanţă. Anilina produce aceleaşi efecte farmacologice generale ca şi acetanilida, dar provoacă o intoxicaţie gravă în cantităţi de numai 0,1—0,25 g. Acest lucru este interesant, în primul rînd, pentru că anilina reprezintă punctul de plecare pentru fabricarea unui număr de medicamente şi, în al doilea rînd, din cauză că întrebuinţarea ei pe scară largă în industrie o pune în situaţia unui important element de periclitate industrială. Între altele se foloseşte la sinteza coloranţilor de anilină şi la fabricarea materialelor de cauciuc şi a celor fotografice. Intoxicaţia este de obicei complicată de faptul că anilina folosită în industrie este impură şi conţine alte substanţe toxice, cum sînt xilidina şi toluidinele. Intoxicaţia poate proveni din inhalarea vaporilor de anilină, din înghiţirea substanţei chimice sau prin absorbţie cutanată. Lichidul poate fi uşor absorbit prin pielea intactă; de aceea s-au produs reacţii grave în urma purtării de obiecte ca încălţăminte, materiale imprimate, tricouri pentru atleţi etc. recent vopsite sau imprimate cu substanţe chimice care conţineau anilină (Graubarth şi alţii, 1945; Scott şi alţii, 1946; Kagan şi alţii, 1949; Howarth, 1951 şi alţii). Rufăria vopsită cu coloranţi de anilină trebuie să fie spălată minuţios înainte de a fi purtată. Intoxicaţia s-a produs şi la copiii care au mîncat crete colorate cu vopsele de anilină (Clark, 1947; Brieger, 1949; Rieders şi Brieger, 1953).

Intoxicaţia acută cu anilină. Trăsătura izbitoare a intoxicaţiei cu anilină este cianoza, datorită methemoglobinemiei. Brodie şi Axelrod (în 1948) au clarificat metabolismul intermediar al anilinei în organism şi mecanismul prin care produce methemoglobină. Aceşti cercetători au dat 100 mg anilină clorhidrică pe cale bucală la oameni, şi au constatat că 80% din substanţa chimică administrată era eliminată prin urină sub formă de N-acetil-*p*-aminofenol conjugat. De aceea, ultima etapă metabolică a anilinei este aceeaşi ca a acetanilidei sau acetofenetidinei. Nu s-a pus în evidenţă nici o cantitate de paraaminofenol liber în urină şi numai 1% anilină a fost excretată ca atare. Atunci cînd s-a pus la termostat sîngele total cu anilină (0,1 mg%) la 37°C, timp de 1 oră, nu s-a produs nici o acumulare de methemoglobină. Astfel, un produs oarecare provenit din anilină oxidează în organism hemoglobina în methemoglobină. Acest produs nu este paraaminofenolul, aşa cum s-a considerat multă vreme; el este probabil fenilhidroxilamina. Această din urmă substanţă suferă o restructurare în organism, producînd paraaminofenolul, care este apoi excretat în urină sub formă conjugată. Calea transformării metabolice a anilinei la iepuri pare să fie diferită de cea existentă la om (Smith şi Williams, 1949).

Cianoza constituie un fenomen atît de evident al intoxicaţiei cu anilină, încît muncitorii expuşi la această substanţă numesc intoxicaţia cu anilină (cît şi intoxicaţia strîns înrudită, cu nitrobenzen) „albăstreala". Simptomele şi fenomenele sînt în esenţă cele descrise amănunţit pentru acetanilidă. Se produc ameţeli, cefalee, confuzie mintală, slăbiciune şi nevoie de somn. Pielea şi mucoasele sînt albastre, iar pulsul este rapid şi slab. Methemoglobinemia este mai pronunţată decît în intoxicaţia cu acetanilidă şi de aceea otrăvirea este mult mai gravă. Globulele roşii au o tendinţă mai pronunţată de a suferi o hemoliză intravasculară, cu efectele nocive renale consecutive. Anemia funcţională datorită methemoglobinei se complică astfel cu o anemie adevărată.

Efectele asupra sistemului nervos central sînt mai pronunţate decît în intoxicaţia cu acetanilidă, iar în stadiul iniţial de excitaţie, bolnavul poate părea în stare de ebrietate. Mai tîrziu poate apărea delirul, urmat de prostraţie şi comă. În doze mari, anilina este toxică pentru inimă şi se poate produce un colaps cardiac. De asemenea este mai pronunţată acţiunea asupra vaselor de sînge şi de aceea există adesea o stare de şoc. Dacă bolnavul supravieţuieşte destul de mult, se produce un icter, iar în urină pot apărea hematii şi hematoporfirină. Ficatul şi rinichii pot suferi de asemenea leziuni datorite anilinei. Dacă se produce moartea, aceasta se întîmplă de obicei în timpul primelor 24 de ore, mai mult prin insuficienţă cardiacă decît prin paralizie respiratorie; de obicei însă, în interval de 24—48 de ore se produce restabilirea. Literatura asupra intoxicaţiei cu anilină a fost trecută în revistă în 1943, de către Clark şi colaboratorii, care au cercetat de asemenea şi caracteristicile intoxicaţiei experimentale cu anilină la cîini. Deşi multe dintre semnele subiective şi obiective se datoresc hipoxiei provocate de methemoglobinemie, anilina poate stimula direct sistemul nervos central; în doze mari, ea inhibează, atît sistemul nervos, cît şi inima. Bodansky a revăzut pe larg, în 1951, mecanismul prin care substanţele chimice, inclusiv anilina, reacţionează cu hemoglobina, pentru a forma methemoglobină.

Doza letală de anilină pentru oameni este greu de stabilit. Uneori după ingerarea a 75 ml s-a produs vindecarea, iar alteori numai 1/3 din această cantitate a provocat moartea. Afară de aceasta, aşa cum s-a afirmat, 0,25 ml pot provoca simptome alarmante.

Tratament. Dacă s-au inhalat vapori de anilină, victima trebuie transportată imediat la aer curat. Dacă anilina a fost înghiţită trebuie efectuată fără întîrziere o spălătură stomacală. Dacă substanţa a fost răspîndită pe piele, trebuie spălată de urgenţă cu cantităţi mari de apă; dacă sînt disponibile, eterul sau alcoolul sînt de preferat apei, deoarece anilina este foarte solubilă în aceşti reactivi. Tratamentul este acelaşi cu acela prezentat pentru acetanilidă, cu accent special asupra tratamentului stării de şoc, susţinerii sistemului cardio-vascular şi corectării anemiei acute prin administrarea unor inhalaţii de oxigen, a albastrului de metilen sau a acidului ascorbic, iar dacă este necesar, prin transfuzie de sînge.

Intoxicaţia cronică cu anilină. Aceasta se produce prin contact repetat cu anilina în industrie. Anemia este deseori pronunţată, iar seria de simptome provocate este importantă. Se produce o pierdere a poftei de mîncare şi a greutăţii. Se observă frecvent leziuni cutanate; ele au caracter eczematoid şi se pot infecta în mod secundar, datorită debilitării bolnavului. Se observă tulburări vezicale, care constau din micţiuni dureroase, polakiurie şi micţiuni imperioase. Urina poate avea o culoare brună-închis, datorită prezenţei produşilor de conjugare. Există o frecvenţă mare de papiloame ale vezicii urinare la muncitorii din industriile de anilină, iar acest fapt a făcut obiectul unor cercetări ample. Tumori asemănătoare par să se producă din cauza nitrobenzenului şi unii le consideră că ar fi datorite produşilor de oxidare eliminaţi prin urină, care sînt iritanţi pentru vezica urinară, chiar într-o diluţie foarte mare. *Tratamentul* este pur simptomatic; este de importanţă esenţială îndepărtarea bolnavului de contactul cu substanţa chimică nocivă. Revenirea poate fi lentă. Tumorile vezicii urinare pot fi mortale.

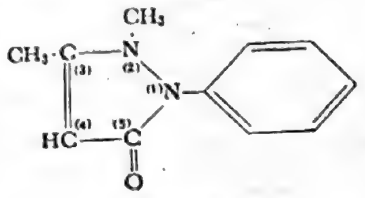
AMINOPIRINA ŞI ANTIPIRINA (DERIVAŢII PIRAZOLONULUI)

Istoric. *Antipirina* (fenazona) a fost introdusă în medicină în 1884. Cîţiva ani mai tîrziu a fost sintetizată şi utilizată în clinică o substanţă foarte înrudită, *aminopirina* (piramidonul). Atît antipirina, cît şi aminopirina, au fost întrebuinţate la

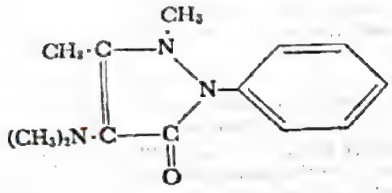
Scanned with OKEN Scanner

început ca antipiretice, dar acum sînt prescrise mai des ca analgezice. Ele au proprietățile farmacologice generale ale salicilaților și ale grupului acetanilidă-acetofenetidină, însă diferă întrucîtva în ceea ce privește tipul de intoxicație pe care-l produc. Aceasta este îndeosebi valabil pentru aminopirină, care poate provoca o anginâ agranulocitară gravă și deseori mortală. Din această cauză, utilizarea clinică a aminopirinei a fost redusă simțitor. Antipirina a pierdut renumele pe măsură ce salicilații au devenit mai importanți și în zilele noastre se prescrie relativ rar. În 1950, Greenberg a trecut în revistă, într-o monografie, farmacologia și toxicologia antipirinei.

Chimie. Atît antipirina, cît și aminopirina sînt derivați ai fenilpirazolonului, aminopirina fiind un 4-dimetilamino derivat al antipirinei. Formulele lor structurale sînt următoarele:



Antipirina



Aminopirina

Acțiuni farmacologice. Cele 2 acțiuni generale principale ale aminopirinei și ale antipirinei sînt acțiunea *analgezică* și cea *antipiretică*. În privința aceasta, ele se aseamănă cu salicilații, acetanilida și acetofenetidina. În plus, antipirina posedă unele proprietăți de ușoară anestezie și antisepsie. Nici antipirina, nici aminopirina nu prezintă acțiunea uricozurică a salicilaților și a cincofenului, însă aminopirina produce aceleași efecte „antireumatice". De aceea s-a folosit în reumatismul acut. Celelalte acțiuni ale acestor substanțe au mai ales o importanță toxicologică.

Acțiunile locale ale antipirinei. Antipirina posedă proprietățile antiseptice locale ale salicilaților, însă acțiunea este mult prea slabă pentru a prezenta valoare medicală. Ea este de asemenea un ușor anestezic local și a fost folosită în trecut pentru anestezierea mucoasei faringiene.

Acțiunea analgezică și antipiretică. Mecanismul acțiunii analgezice și antipiretice produse de antipirină și de aminopirină este asemănător cu acela al salicilaților. În doze egale, aminopirina este mai eficientă decît antipirina. În mod clasic, aminopirina s-a întrebuințat pentru acțiunile analgezice, iar antipirina pentru scăderea febrei, însă nu există nici o rațiune concretă pentru această deosebire. Acțiunea analgezică poate fi intensificată dacă se prescrie o combinație de mai multe medicamente din clase chimice diferite, așa cum s-a sugerat pentru salicilați. Spre deosebire de salicilați, numeroși cercetători au putut demonstra experimental acțiunea analgezică a aminopirinei și a antipirinei, atît la animale, cît și la om. Spre exemplu, Wolff și colaboratorii (1941) au observat că 0,3 g aminopirină creșteau pragul durerii cutanate (termice) cu 30% la oameni antrenați, acțiunea avînd o durată de 2 ore. Efectele psihice n-au fost evidente. Literatura asupra proprietăților analgezice ale medicamentelor antipiretice a fost trecută în revistă de Goetzl (1946).

Posologie și preparate. *Aminopirina (amidopirina)*, F. N. și *antipirina (fenazona)*, F. N., sînt pulberi albe, cristaline, inodore. Tabletele oficiale de aminopirină conțin 0,3 g substanță. Doza medie de aminopirină, cît și de antipirină este de 0,3—0,6 g pentru adulți și această doză poate fi repetată la intervale de 4 ore. Cu toate că ambele substanțe sînt solubile în apă (antipirina 1:1; aminopirina 1:18), ele se administrează aproape totdeauna pe cale bucală, în tablete ori capsule. Antipirina se lichefiază cînd este combinată cu acetanilida, acetofenetidina, fenolul, timolul, cloralhidratul și anumite alte substanțe.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. *Antipirina.* În ciuda cîtorva zeci de ani de utilizare clinică a antipirinei, metabolismul său intermediar era puțin cunoscut, pînă la lucrarea completă a lui Brodie și Axelrod (1950), ale căror constatări sînt următoarele: antipirina este absorbită repede și practic complet din tractul gastro-intestinal la om, iar nivelurile maxime plasmatice se realizează în 1—2 ore. Antipirina este metabolizată lent la om, așa cum reiese din faptul că dispare din plasmă într-un ritm de numai 6% pe oră, în medie; la cîini și iepuri, medicamentul este metabolizat foarte repede. Antipirina se repartizează în diferite țesuturi proporțional cu conținutul lor de apă. Acest fel de repartizare, asociată cu o dispariție lentă și cu o excreție neglijabilă, a făcut ca antipirina să fie un instrument util pentru măsurarea conținutului total de apă al organismului (Soberman și alții, 1949). N-acetil-4-aminoantipirina a fost utilizată în mod asemănător și are avantaje față de antipirină prin faptul că nu este legată de proteinele din plasmă și nu este metabolizată (Brodie și alții, 1951).

Modificarea metabolică a antipirinei în organism implică oxidarea, pentru a forma 4-hidroxiantipirină; 30—40% din substanță se transformă în acest mod. 4-hidroxiantipirina este aproape în întregime conjugată cu acidul glicuronic, și poate cu acidul sulfuric, și excretată în urină. Numai aproximativ 5% din antipirina nemodificată este eliminată în urină. Metabolismul intermediar al restului din substanță (60%) n-a fost precizat; este posibil ca inelul pirazolonului să sufere un clivaj. După ce antipirina a fost ingerată, urina poate deveni de culoare roșie ca sîngele și poate apărea verde în lumina reflectată, dar această schimbare nu se vede decît după doze mari. Brodie și Axelrod consideră că 4-hidroxiantipirina nu joacă un rol însemnat în acțiunea antipiretică și analgezică a antipirinei, întrucît este conjugată atît de rapid, încît concentrația ei din plasmă este neglijabilă.

Aminopirina. Se știa prea puțin despre metabolismul intermediar al aminopirinei pînă la lucrarea completă a lui Brodie și Axelrod (1950). (Halberkann și Fretwurst, 1950, au comunicat constatări în esență asemănătoare). Ei au constatat la om că substanța este absorbită repede și complet în tractul gastro-intestinal și că vîrful nivelurilor plasmatice este atins în interval de 2 ore. Rapiditatea transformării metabolice a aminopirinei este atît de mare, încît dispare din plasmă în proporție de 10—30% pe oră; sediul transformării chimice este ficatul. Ca și antipirina, aminopirina se repartizează în diferite țesuturi aproape direct proporțional cu conținutul lor de apă; este legată de proteinele din plasmă în proporție de 15%.

Aminopirina este demetilată în ficat, formînd 4-aminoantipirina; această substanță este apoi acetilată în mare parte în N-acetil-4-aminoantipirină. O fracțiune neînsemnată din aminopirină este transformată în 4-hidroxiantipirină. După ingerarea unei doze date de aminopirină, aproximativ 3% se elimină neschimbată, aproximativ 9% sub formă de 4-aminoantipirină, circa 35% ca N-acetil-4-aminoantipirină, iar circa

Scanned with OKEN Scanner

5% ca 4-hidroxiantipirină; astfel, aproximativ 1/2 din substanţă nu poate fi explicată pe baza produşilor de transformare identificaţi pînă în prezent şi este probabil că se produce clivajul inelului de pirazolon. N-acetil-aminoantipirina este excretată nemodificată în urină; fracţiunea redusă de 4-hidroxiantipirină se elimină sub formă conjugată. S-a menţionat mai sus întrebuinţarea N-acetil-4-aminoantipirinei pentru măsurarea apei totale din organism.

Aşa cum au subliniat Brodie şi Axelrod, există posibilitatea ca un metabolit al aminopirinei să fie substanţa responsabilă de efectele farmacologice, ca şi în cazul acetanilidei şi acetofenetidinei. N-acetil-4-aminoantipirina pare să fie lipsită de activitate, însă *4-aminoantipirina* este o substanţă antipiretică şi analgezică activă. Verificarea preliminară la om arată de asemenea că această substanţă chimică manifestă efectul „antireumatic", caracteristic pentru aminopirină şi salicilaţi. Ea este de asemenea considerabil mai puţin toxică decît aminopirina, la animale. Totuşi, din compararea nivelului plasmatic atins de 4-aminoantipirină după ingerarea unei doze analgezice din această substanţă, cu nivelul atins după o doză de aminopirină cu acţiune echivalentă reiese clar că numai o parte din activitatea farmacologică a aminopirinei poate fi explicată pe baza transformării sale în substanţă demetilată. Prin urmare, aminopirina exercită un efect analgezic pe cont propriu.

Întrebuinţări terapeutice. Antipirina şi aminopirina se folosesc pentru acţiunea *analgezică* şi *antipiretică*, într-un mod cu totul asemănător folosirii salicilaţilor, acetanilidei şi acetofenetidinei. Acţiunea aminopirinei are o instalare mai lentă, însă este mai durabilă decît aceea a antipirinei. În reumatismul acut s-a constatat că aminopirina este tot atît de eficientă ca salicilatul şi cincofenul. Doza este mult mai mică decît în cazul salicilatului, fiind de 2—3 g zilnic pentru adulţi, în cantităţi fracţionate. Substanţa nu provoacă tulburări gastrice, aşa cum fac salicilaţii, şi astfel nu produce confuzie în interpretarea simptomelor gastro-intestinale provocate de insuficienţa cardiacă precoce sau de digitalizarea excesivă. Cu toate aceste avantaje şi independent de faptul că nu s-au comunicat nici un fel de reacţii nocive grave, în urma utilizării aminopirinei pentru reumatism, substanţa nu trebuie folosită, din cauza pericolului de agranulocitoză, îndeosebi atunci cînd se consideră că salicilaţii au acţiune în reumatismul acut. Dacă se întrebuinţează, folosirea sa trebuie rezervată pentru bolnavii care nu suportă salicilaţii şi trebuie urmărită leucograma la intervale scurte.

Toxicologie. Intoxicaţia cu antipirină şi aminopirină se deosebeşte de aceea cu acetofenetidină şi acetanilidă, prin faptul că se produce rareori methemoglobina şi cianoza. Dozele mari de antipirină pot produce uneori modificări ale hemoglobinei, însă pe cît se pare, aminopirina nu are această acţiune. Efectele asupra sistemului nervos central sînt pronunţate după aminopirină; la animale, dozele toxice produc o stimulare suficientă pentru a determina convulsii. Erupţiile pielii au tendinţa mai pronunţată să apară după antipirină, care provoacă în doze mici, la anumiţi bolnavi, o reacţie cutanată asemănătoare cu cea observată în urma fenolftaleinei. Aceasta constă din zone maculare, rotunde sau ovale, cu dimensiuni variabile, de la cîţiva milimetri la mai mulţi centimetri. Ele au culoare roz sau purpurie-întunecată, durează timp de mai multe luni după ce s-a întrerupt substanţa, se decolorează lent şi lasă zone pigmentate „fixate", care se pot congestiona dacă se reia tratamentul. Aminopirina poate provoca mai uşor herpes labial şi edeme angioneurotice la bolnavii hipersensibili. *Tratamentul* simptomelor menţionate mai sus este cu totul nespecific.

Agranulocitoza prin aminopirină. O serie de substanţe sînt capabile să producă agranulocitoză gravă şi adesea mortală. Totuşi aminopirina ocupă o poziţie unică în această grupă, deoarece nu provoacă alterări ale globulelor roşii sau ale trombocitelor. Spre exemplu, sulfamidele pot provoca o anemie hemolitică acută; sărurile de aur pot produce purpură trombocitopenică; benzolul, dinitrofenolul, arsenobenzenii şi cloramfenicolul pot provoca, de asemenea, o anemie aplastică şi trombocitopenie. Aminopirina poate provoca o angină agranulocitară adevărată, în sensul că apare o leucopenie pronunţată cu absenţă aproape totală a leucocitelor, cu oprirea maturării acestora într-un stadiu primitiv la nivelul măduvei oaselor şi nici un fel de modificări ale hematiilor sau trombocitelor. Aminopirina şi congenerul său apropiat fenilbutazona (vezi mai jos) sînt singurele substanţe din clasa analgezicelor-antipireticelor şi sedativelor hipnotice despre care se ştie precis că provoacă sindromul agranulocitar, cu excepţia posibilă a antipirinei. Numărul de leucocite poate scădea pînă la 100 de elemente/mm^3, celulele fiind reprezentate exclusiv de limfocite. Adesea sînt pronunţate febra, starea generală de rău şi ulceraţiile faringelui, cît şi ale altor mucoase. Frecvenţa deceselor este mare. La unele persoane, în locul apariţiei unei agranulocitoze nete, fiecare administrare de aminopirină produce o scădere accentuată a numărului total de leucocite, însoţită de un frison grav, de ascensiuni febrile mari, cefalee, cît şi dureri musculare şi articulare. Accesul trece în interval de cîteva ore (Alvarez, 1941).

Atunci cînd au apărut pentru prima dată la începutul anului 1930 comunicări asupra leucopeniei provocate de aminopirină, nu era complet clarificată alternativa dacă aminopirina era răspunzătoare de această tulburare sau alte substanţe folosite în asociaţie cu ea, cum ar fi substanţele barbiturice ori acetanilida. Această problemă a fost precis rezolvată şi nu există în prezent nici un dubiu că aminopirina constituie agentul cauzal. Dovada rolului etiologic al aminopirinei în angina agranulocitară nu a fost totdeauna sigură. Cel puţin în cîteva cazuri au existat motive să se presupună că bolnavul putea să aibă dinainte primele simptome ale afecţiunii şi să fi luat aminopirină pentru înlăturarea lor. Totuşi există în prezent un număr suficient de comunicări, care dovedesc în mod limpede că aminopirina poate fi agentul etiologic. Într-adevăr, există unii cercetători înclinaţi să creadă că aminopirina reprezintă cauza principală a sindromului. La anumite persoane, care s-au vindecat de un acces agranulocitar, se poate pune în evidenţă o hipersensibilitate extremă faţă de substanţă, întrucît ingerarea unei cantităţi mici de aminopirină duce la revenirea tabloului sanguin şi a simptomelor caracteristice (fig. 11).

Faptul că trebuie să existe un anumit element important determinat de *hipersensibilitatea individuală* în agranulocitoza prin aminopirină reiese din frecvenţa redusă a acestei afecţiuni, ţinînd seama de utilizarea substanţei pe scară largă. Pe de altă parte, este adevărat că multe cazuri n-au fost comunicate, ori au rămas necunoscute. Nu se ştie ce determină această hipersensibilitate. Ea este fără legătură cu sexul, doza sau utilizarea prealabilă a substanţei. Testele cutanate pe bază de scarificare, de pete congestive intradermice sau de tipul transferului pasiv au dat rezultate negative. Totuşi s-a arătat că atunci cînd substanţa este ţinută mai întîi la termostat, împreună cu serul bolnavului, şi apoi se injectează intradermic amestecul, se pot obţine reacţii cutanate pozitive, care sînt însoţite adesea de toate caracterele clinice şi hematologice ale anginei agranulocitare (Dameshek şi Colmes, 1936). Aceasta sugerează faptul că o legătură între substanţă şi ser poate fi de importanţă esenţială pentru sensibilitatea la aminopirină.

Mecanismul agranulocitozei prin aminopirină nu a fost încă elucidat. Experimentarea pe animal nu a dat pînă în prezent un răspuns mulţumitor. Se pare că la anumite per-

Scanned with OKEN Scanner

soane cu hipersensibilitate, substanța poate provoca o oprire a maturării leucocitelor polinucleare la nivelul măduvei oaselor și că o cantitate foarte mică poate provoca afecțiunea la aceste persoane. Întrucît nu există nici o metodă precisă sau sigură pentru stabilirea în prealabil a bolnavilor care vor răspunde prin agranulocitoză la aminopirină se ridică problema dacă trebuie folosită vreodată substanța. S-a calculat că în cursul anului 1934 s-au emis pentru această substanță în S.U.A. 30 de milioane de rețete. Dacă se adaugă la aceasta importanta difuzare „din farmacie" a substanței și a antinevralgicelor care o conțin, se poate calcula ușor că sensibilitatea este rară, avînd în vedere faptul că agranulocitoza constituie un sindrom rar. Totuși, atunci cînd se produce, el este foarte grav și are o mortalitate ridicată. Din acest motiv și deoarece aminopirina nu este indispensabilă, se propune să nu se utilizeze această substanță. Ca și în cazul cincofenului, nu există nici o „metodă sigură" de administrare.

Avizările repetate împotriva aminopirinei în literatura medicală au redus considerabil folosirea ei, iar acest fapt explică probabil scăderea observată a frecvenței agranulocitozei. Este instructiv de observat faptul că angina agranulocitară este practic necunoscută în Danemarca unde corpul medical a fost educat de multă vreme să se abțină de la prescrierea acestei substanțe. Bolnavii trebuie preveniți împotriva ingerării de aminopirină și trebuie să li se spună că există numeroase mixturi de substanțe și numeroase antinevralgice în comerț, care conțin această substanță. Multe amestecuri medicamentoase care conțin aminopirină sînt prescrise pe scară largă pentru suprimarea cefaleii, pentru dismenoree și pentru suferințe asemănătoare și se administrează deseori de către dentiști pentru înlăturarea durerii. Este interesant de notat faptul că un mare procent din cazurile de agranulocitoză cu aminopirină s-a produs la surori, tehnicieni (laboranți), medici și membri ai familiilor de medici. Aceasta se explică pe baza faptului că probele de medicamente conținînd aminopirină, care se trimit medicilor practicieni din partea fabricilor de medicamente, sînt ușor accesibile pentru aceste persoane. Trebuie recomandat

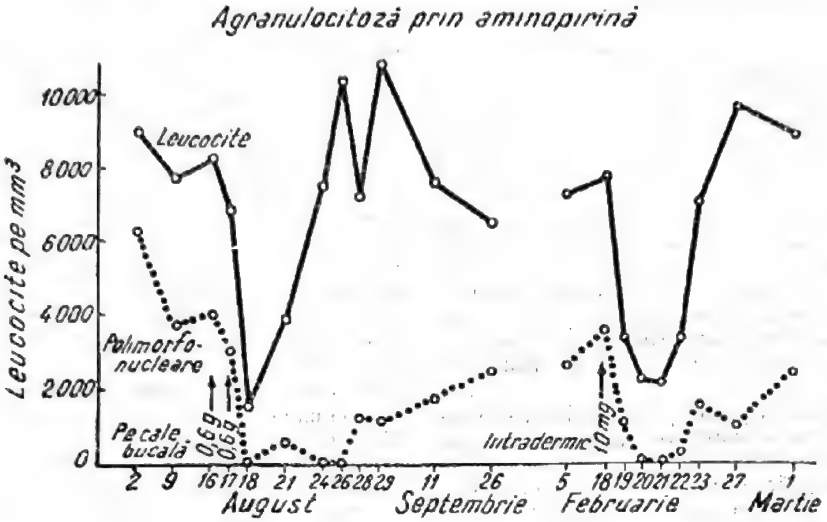


Fig. 11 — Agranulocitoza provocată de aminopirină.

Bolnava, o femeie în vîrstă de 49 ani, suferise în antecedente de două episoade de agranulocitoză, dintre care cel puțin unul fusese datorit aminopirinei. Prima doză a fost ingerată la ora 7 p.m. la 16 august. În interval de 90 de minute s-au manifestat: o cefalee violentă, grețuri, congestie pronunțată a feței, stare generală de rău, slăbiciune și dureri articulare. Ea a luat a doua doză în dimineața următoare, după care s-a produs o ascensiune termică. În ziua de 24 august: au persistat tulburări grave și s-au observat ulcerații la nivelul limbii și buzelor. De observat faptul că numărul polinuclearelor a reprezentat numai 1% din totalul leucocitelor și că simptomele s-au însoțit mai curînd de agranulocitoză decît de leucopenie. Bolnava nu s-a simțit mai bine pînă la 11 septembrie, cînd prezenta 25% polinucleare. Testele intradermice și cele prin scarificare cu soluție de 5% aminopirină în apă distilată, au fost negative; s-a obținut însă o reacție pozitivă cu o soluție din această substanță lăsată la incubator, cu serul bolnavei, timp de mai multe zile înainte de injecție. Cantitatea totală de aminopirină injectată intradermic nu a depășit 10 mg, însă s-a repetat succesiunea de fenomene care urmaseră ingestiei substanței pe cale bucală. Injecția intradermică de aminopirină nu este lipsită de pericol, la o persoană hipersensibilă (după Dameshek și Colmes, 1936. Prin bunăvoința redacției revistei *Journal of Clinical Investigation*).

Mijloacele întrebuințate în *tratamentul* anginei agranulocitare sînt pur simptomatice; tratamentul cu antibiotice salvează adesea viața.

FENILBUTAZONA (BUTAZOLIDINA)

Fenilbutazona (butazolidina), 3,5-dioxo-1,2-difenil-4-*n*-butilpirazolidina, este un congener al aminopirinei și al antipirinei, care a fost introdusă ca substanță terapeutică în anul 1949. Nu constituie o substanță oficială, însă a fost acceptată în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Substanța se găsește sub formă de tablete keratinizate de 100—200 mg, pentru administrare pe cale bucală. La animalele de experiență, proprietățile analgezice ale fenilbutazonei sînt asemănătoare cu cele ale salicilatului și pirazolidinelor. Acțiunea sa antipiretică este inferioară acțiunii aminopirinei. Substanța neutralizează, de asemenea, anumite acțiuni ale histaminei și inhibează unele tipuri de inflamație experimentală. Spre deosebire de salicilat și de alte substanțe analgezice-antipiretice, fenilbutazona nu stimulează axa hi-

pofizo-suprarenală, după cum se poate aprecia, fie din descărcarea de acid ascorbic suprarenal la șobolani, fie din efectele asupra metabolismului glucozei, asupra eozinofilelor circulante și asupra excreției urinare de hormoni steroizi la om. La animale, dozele mari produc convulsii tonico-clonice. Fenilbutazona se absoarbe rapid și complet din tractul gastro-intestinal, însă se absoarbe lent din depozitele intramusculare. Administrarea pe ambele căi se însoțește de iritație locală. Substanța este metabolizată complet, însă în mod lent (10—35% zilnic) în organism; evoluția metabolică a substanței nu se cunoaște complet (Burns și alții, 1953). Doza obișnuită pe cale bucală este de 600—800 mg zilnic, administrată în 3 — 4 porții egal fracționate. (S-a mai utilizat în clinică o mixtură de fenilbutazonă și aminopirină, în părți egale, denumită în mod variabil *irgapirină* sau *butapirină*.)

Proprietățile analgezice ale fenilbutazonei sînt inferioare proprietăților acidului acetil-salicilic împotriva durerii de origine nereumatică. Totuși, dozele suficiente de fenilbutazonă realizează suprimarea simptomatică a durerii la un procent mare de bolnavi cu artrită gutoasă, acută și cronică, cu poliartrită cronică evolutivă și cu afecțiuni reumatice înrudite. Ameliorarea obiectivă se produce mai puțin frecvent, iar simptomele revin la scurtă vreme după întreruperea medicamentului. Nu s-a stabilit o acțiune specifică „antireumatică", deosebită de efectul său analgezic. Cercetări amănunțite asupra funcției renale la persoanele cu gută arată că fenilbutazona reduce reabsorbția de urați la nivelul tubilor renali și împiedică transferul de paraaminohipurat și de paraaminosalicilat la nivelul tubilor renali. Excreția renală de sodiu și de clor este redusă, însă excreția de potasiu este nemodificată. Volumul plasmatic se mărește adesea cu un procent mergînd pînă la 50%; ca rezultat al acestui fapt s-a produs o decompensare cardiacă la bolnavii la care s-a administrat substanța. Creșterea volumului plasmatic explică în parte anemia observată în cursul tratamentului și aceasta ar putea explica în același timp observațiile asupra reducerii nivelului de acid uric plasmatic, fără o acțiune uricozurică concomitentă.

Fenilbutazona este prost tolerată. Se observă efecte nefavorabile la 25—45% dintre bolnavi, iar tratamentul trebuie întrerupt la 10—15% dintre ei. Pe lîngă retenția renală de apă și electroliți cu formare de edeme, așa cum s-a menționat mai sus, simptomele cele mai des comunicate ale intoxicației cu fenilbutazonă sînt grețurile, vărsăturile, tulburările gastro-intestinale și erupțiile congestive ale pielii. S-au observat de asemenea diaree, ameteli, insomnie, stare de euforie, nervozitate, hematurie, stomatită, vedere tulbure și hepatită. Formele mai grave de intoxicație cuprind reactivări ale ulcerelor gastrice și duodenale, cu hemoragie sau perforație, agranulocitoză și trombocitopenie. Substanța poate inhiba în mod grav granulocitopoeza și s-au produs decese prin anemie aplastică și agranulocitoză. Ea poate inhiba, de asemenea, eritropoeza. Fenilbutazona mai produce o scădere a captării iodului radioactiv de către glanda tiroidă; aceasta nu pare a fi în legătură cu semnele clinice de hipotiroidism.

Frecvența mare a efectelor nefavorabile și a unei toxicități accentuate, asociată cu o lipsă de superioritate sigură a acestei substanțe asupra agenților analgezici - antipiretici mai puțin toxici pune în discuție întrebarea dacă fenilbutazona va cîștiga un loc definitiv în tratamentul afecțiunilor reumatice. Totuși, din cauza numeroaselor sale acțiuni farmacologice interesante, fenilbutazona poate servi ca un instrument experimental folositor. Dacă se utilizează fenilbutazona în clinică devin obligatorii supravegherea permanentă și apropiată a bolnavului de către medicul curant, examenele periodice ale sîngelui și restrîngerea electroliților în alimentație. Substanța este contraindicată la bolnavii cu hipertensiune și disfuncție cardiacă, renală și hepatică, precum și la bolnavii cu antecedente ulceroase. Trebuie căutate substanțe înrudite mai puțin toxice (Steinbrocker și alții, 1952; Hemming și Kuzell, 1953; Leonard, 1953; Yü și alții, 1953; Wilkinson și Brown, 1953; Brodie și alții, 1954 și mulți alții).

BIBLIOGRAFIE

Alvarez, W. C. Chills and fever produced by amidopyrine. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1941, **16**, 760.

Brandenburg, R. O., H. L. Smith. Sulfhemoglobinemia: a study of 62 clinical cases. *Am. Heart J.*, 1951, **42**, 582—596.

Brieger, H. Poisoning due to ingestion of wax crayons. *Am. J. Pub. Health*, 1949, **39**, 1023—1024.

Brodie, B. B., J. Axelrod. The fate of acetanilide in man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **94**, 29—38.

Brodie, B. B., J. Axelrod. The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 58—67.

———. The fate of antipyrine in man. *Ibid.*, 1950, **98**, 97—104.

———. The fate of aminopyrine (pyramidon) in man and methods for the estimation of aminopyrine and its metabolites in biological material. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **99**, 171—184.

Brodie, B. B., Berger, E. Y., Axelrod, J., Dunning, Marcelle F., Porosowska, Yetta, J. M. Steele. Use of n-acetyl 4-aminoantipyrine (NAAP) in measurement of total body water. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1951, **77**, 794—798.

Brodie, B. B., Lowman, E. W., Burns, J. J., Lee, P. R., Chenkin, T., Goldman, A., Weiner, M., J. M. Steele. Observations on the antirheumatic and physiologic effects of phenylbutazone (butazolidin) and some comparisons with cortisone. *Am. J. Med.*, 1954. **16**, 181—190.

Burns, J. J., Rose, Rose K., Chenkin, T., Goldman, A., Schulert, A., B. B. Brodie. The physiological disposition of phenylbutazone (butazolidin) in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 346—357.

Cahn, A., P. Hepp. Ueber Antifebrin (Acetanilid) und verwandte Körper. *Perl. klin. Wschnschr.*, 1887, **24**, 4—8; 26—30.

Clark, B. B. Symposium: Can the euphoric, analgetic and physical dependence effects of drugs be separated? III. The non-opiate analgesics. *Federation Proc.*, 1943, **2**, 195—201.

Clark, B. B., Van Loon, E. J., W. L. Adams. Respiratory and circulatory responses to acute methemoglobinemia produced by aniline. *Am. J. Physiol.*, 1943, **139**, 64—69.

Clark, B. B., Van Loon, E. J., R. W. Morrissey. Acute experimental aniline intoxication. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1943, **25**, 1—12.

Clark, E. B. Poisoning due to ingestion of wax crayons. Report of a case. *J. Am. M. A.*, 1947, **135**, 917—918.

Dameshek, W., A. Colmes. The effect of drugs in the production of agranulocytosis with particular reference to amidopyrine hypersensitivity. *J. Clin. Investigation*, 1936, **15**, 85—97.

Scanned with OKEN Scanner

Flinn, F. B., B. B. Brodie. The effect on the pain threshold of N-acetyl p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **94**, 76—77.
Graubarth, J., Bloom, C. J., Coleman, F. C., H. N. Solomon. Dye poisoning in the nursery. A review of seventeen cases. *J. Am. M. A.*, 1945, **128**, 1155—1157.
Halberkann, J., F. Fretwurst. Metabolic products of pyramidon and related compounds in man. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1950, **285**, 97—127.
Hanzlik, P. J. Health hazards in acetanilide-containing nostrums and mixtures. *J. Am. Dent. A.*, 1940, **27**, 1505—1512; 1672—1678; 1833—1838.
Hemming, A., W. C. Kuzell. The pharmacologic and clinical characteristics of phenylbutazone (butazolidin). *Antibiotics & Chemother.*, 1953, **3**, 634—644.
Howarth, Betty E. Epidemic of aniline methaemoglobinaemia in newborn babies. *Lancet*, 1951, **1**, 934—935.
Kagan, B. M., Mirman, B., Calvin, J., E. Lundeen. Cyanosis in premature infants due to aniline dye intoxication. *J. Pediat.*, 1949, **34**, 574—578.
Kuzell, W. C., Schaffarzick, R. W., Naugler, W. E., Gaudin, G., E. A. Mankle. Phenylbutazone; further clinical evaluation. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1953, **92**, 646—661.
Leonard, J. C. Toxic effects of phenylbutazone, with special reference to disorders of the blood. *Brit. M. J.*, 1953, **1**, 1311—1313.
Lester, D. Formation of methemoglobin. II. Repeated administration of acetanilide and acetophenetidine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **77**, 160—164.
Lolli, G., Lester, D., Miriam Rubin. Formation of methemoglobin. III The influence of total hemoglobin on the formation of methemoglobin from acetanilide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944. **80**, 74—77.
Rieders, F., H. Brieger. Mechanism of poisoning from wax crayons. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 1490.
Scott, E. P., Prince, G. E., C. C. Rotondo. Dye poisoning in infancy. *J. Pediat.*, 1946. **28**, 713—718.
Smith, J. N., R. T. Williams. Studies in detoxication. 23. The fate of aniline in the rabbit. *Biochem. J.*, 1949, **44**, 242—250.
Smith, P. K. Prolonged administration of large doses of acetanilid in monkeys with special reference to blood changes. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1940, **68**, 1—13.
———. Changes in blood pigments associated with the prolonged administration of large doses of acetanilid and related compounds. *Ibid.*, 1940, **70**, 171—178.
Soberman, R., Brodie, B. B., Levy, Betty B., Axelrod, J., Hollander, V., J. M. Steele. The use of antipyrine in the measurement of total body water in man. *J. Biol. Chem.*, 1949, **179**, 31—42.
Steinbrocker, O., Berkowitz, S., Ehrlich, M., Elkind, M., S. Carp. Phenylbutazone therapy of arthritis and other painful musculoskeletal disorders. *J. Am. M. A.*, 1952, **150**, 1087—1091.
Wilkinson, E. L., H. Brown. The effect of butazolidin (phenylbutazone) on water and electrolyte excretion. *Am. J. M. Sc.*, 1953, **225**, 153—158.
Wolff, H. G., Hardy, J. D., Helen Goodell. Measurement of the effect on the pain threshold of acetylsalicylic acid, acetanilid, acetophenetidin. aminopyrine, ethyl alcohol, trichlorethylene, a barbiturate. quinine ergotamine tartrate and caffeine : an analysis of their relation to the pain experience. *J. Clin. Investigation*, 1941. **20**, 63—80
Yü, T. F , Sirota, J. H., A. B. Gutman. Effect of phenylbutazone (3,5 dioxo-1,2, diphenyl-4-n-butylpyrazolidine on renal clearance of urate and other discrete renal functions in gouty subjects. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 1121-1132.

Monografii și referate generale

Bodansky, O. Methemoglobinemia and methemoglobin producing compounds. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 144—196.
Goetzl, F. R. The experimental evidence for analgesic properties of antipyretic drugs. A critical review of literature with report on additional experiments. *Permanente Found. M. Bull.*, 1946, **4**. 49—83.
Greenberg, L. A. Antipyrine; a critical bibliographic review. Hillhouse Press, New Haven, 1950.
Gross, M. Acetanilid. A critical bibliographic review. Hillhouse Press, New Haven, 1946.

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA a III-a

SUBSTANȚELE STIMULANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Stimulantele sistemului nervos central cuprind un grup de substanțe care au proprietatea comună de a intensifica activitatea diferitelor porțiuni ale sistemului nervos central. Totuși, ele se deosebesc în mod pronunțat, atît în privința locului de acțiune, cît și în privința mecanismului lor de acțiune.

Deși stimulantele sistemului nervos central au uneori efecte farmacologice spectaculare, ele au relativ puțină importanță din punct de vedere terapeutic. Nu este posibil să se stimuleze sistemul nervos pe o perioadă lungă de timp, deoarece activitatea nervoasă intensificată este urmată de inhibiție, în grad proporțional cu intensitatea și durata acțiunii stimulantului.

În consecință, excitația terapeutică a sistemului nervos central este de obicei de scurtă durată și este limitată la cazurile de urgență caracterizate printr-o pronunțată inhibiție nervoasă centrală.

Un alt factor care limitează întrebuințarea multor stimulante centrale este multiplicitatea acțiunilor respective și caracterul efectelor secundare.

În această privință ele se deosebesc în mod pronunțat de substanțele inhibitoare centrale, care în majoritatea lor posedă o acțiune selectivă asupra sistemului nervos. Spre exemplu, cafeina stimulează, nu numai sistemul nervos, dar are o acțiune pronunțată asupra inimii, vaselor sanguine și rinichilor. De asemenea, atropina și efedrina stimulează sistemul nervos, însă în același timp influențează formațiunile vegetative periferice.

În această parte a lucrării, prezentarea se va limita la acele substanțe care au drept acțiune predominantă stimularea sistemului nervos central și anume la stricnină, picrotoxină, cafeină și la xantinele înrudite, la niketamidă, pentilentetrazol și camfor. Pe lîngă aceste substanțe există un grup mare de medicamente a căror proprietate de stimulare centrală deși poate fi considerată ca secundară, este totuși importantă. Aceste substanțe sînt atropina, efedrina, amfetamina și alte amine simpaticomimetice, cocaina, nicotina, lobelina, bioxidul de carbon, cianurile, apoi morfina și emetina.

În sfîrșit, există numeroase substanțe care în doze toxice stimulează temporar sistemul nervos central. Substanțele de acest tip sînt fenolul, santonina, salicilații, anestezicele locale, alcaloizii ergotinici etc. Acțiunile centrale sînt prezentate o dată cu toxicologia acestor substanțe. În timp ce numărul substanțelor care provoacă excitația nervoasă centrală este mare, numărul celor utilizate în clinică pentru acest scop este limitat. Acelea care au o valoare terapeutică deosebită sînt stimulantele *respiratorii*. În plus, stimulantele nervoase care acționează asupra centrului *vasomotor* sau asupra celui *chemoceptor* al *vomei* din bulb au o oarecare utilitate. În sfîrșit, există un grup de substanțe cunoscute sub numele de *analeptice*, care se folosesc pentru a reduce narcoza. În anumite cazuri, o singură substanță posedă mai multe dintre acțiunile enumerate sau le posedă pe toate.

Deși aplicațiile terapeutice ale stimulantelor nervoase centrale sînt limitate în mare parte la efectele lor asupra bulbului, acesta nu constituie singurul sediu de acțiune, deoarece toate porțiunile axului cerebro-spinal sînt influențate de doze suficient de mari din aceste substanțe.

Stimularea respirației. Există mai multe mecanisme fiziologice prin care se poate efectua stimularea respirației. Acestea sînt următoarele: 1) centrul respirator poate fi stimulat direct, fie prin substanțe, fie prin modificările pH sîngelui; 2) el răspunde repede la impulsurile senzitive care iau naștere la nivelul chemoceptorilor carotidieni; 3) centrul este sensibil la impulsurile aferente care provin din diferitele părți ale organismului, cum ar fi, spre exemplu, durerea și acele impulse care iau naștere la nivelul tendoanelor și articulațiilor; 4) el mai răspunde și la influența exercitată de centrii superiori. Substanțele care influențează respirația acționează prin unul sau mai multe din aceste mecanisme. Spre exemplu, cafeina stimulează în mod direct bulbul. Locul de acțiune al cianurilor, este, pe de altă parte, la nivelul chemoceptorilor carotidieni. Stimularea senzitivă reflexă a bulbului poate fi realizată de iritația locală provocată de inhalarea amoniacului sau de injectarea subcutanată a camforului, eterului sau alcoolului.

Efedrina poate stimula respirația în mod indirect prin reducerea gradului de inhibiție a centrilor superiori. În sfîrșit, o substanță de tipul stricninei

sensibilizează direct bulbul la impulsurile aferente și în același timp acțiunea analeptică a acestei substanțe mărește numărul de impulsuri eficiente, care iau naștere din alte porțiuni ale sistemului nervos.

Stimularea vasomotorie. Nu există nici un grup de substanțe care să aibă o acțiune excitatoare selectivă asupra centrului vasomotor, însă această porțiune a bulbului participă adesea la stimularea bulbară generală provocată de stimulantele respiratorii și de substanțele analeptice.

Stimularea centrului vomei. Cîteva substanțe par să aibă o acțiune selectivă asupra zonei chemoceptoare din bulb, care pune în acțiune reflexul de vomă. Acestea au uneori anumite aplicații terapeutice în tratamentul intoxicațiilor. Exemplul cel mai bun este dat de apomorfină.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 16

PICROTOXINA, PENTILENTETRAZOLUL, NIKETAMIDA, STRICNINA ŞI CAMFORUL

PICROTOXINA

Picrotoxina se obţine din *Anamirta cocculus*, un arbust cătărător, originar din Malabar şi Indiile răsăritene. Substanţa se găseşte în seminţele plantei cunoscute de obicei sub numele de boabe pentru peşte, denumire provenită din obiceiul localnicilor de a arunca boabele zdrobite la suprafaţa apei ca mijloc de prindere a peştelui. Peştele, după ce înghite boabele, este imobilizat şi iese la suprafaţa apei.

Chimie. Picrotoxina este o substanţă neutră, neazotată, cu formula brută $C_{30}H_{34}O_{13}$. Ea poate fi desfăcută în *picrotoxinină*, o substanţă activă care seamănă cu *picrotoxina*, în privinţa proprietăţilor sale farmacologice şi în *picrotină*, care este inactivă.

Acţiuni farmacologice. *Sistemul nervos central.* Picrotoxina este un stimulant puternic al sistemului nervos central. Sediul său de acţiune este situat la nivelul axului cerebro-spinal mai sus decît sediul stricninei. La mamifere, picrotoxina stimulează scoarţa, deşi efectul său cel mai pronunţat este asupra mezencefalului şi asupra bulbului. La doze mari este influenţată şi măduva spinării. La un animal sau la un om fără anestezie, acţiunile picrotoxinei sînt exclusiv toxice. Nu se observă nici un efect perceptibil pînă la administrarea unor doze convulsivante. În acel moment, toate porţiunile sistemului nervos central par să participe la stimulare; starea de confuzie, urmată de inconştienţă, arată că substanţele stimulează în primul rînd şi apoi deprimă centrii superiori de integrare. Cele mai pronunţate acţiuni ale substanţei sînt la nivelul centrilor inferiori, îndeosebi asupra bulbului. Sînt activaţi centrii vărsăturilor, respiraţiei şi cei vasomotori. Salivaţia şi vărsăturile se produc frecvent. Stimularea vasomotorie duce la creşterea presiunii arteriale. Totuşi, în acelaşi timp poate exista o stimulare vagală centrală care încetineşte mult frecvenţa inimii. Stimularea iniţială a respiraţiei este foarte evidentă. În doze mari, picrotoxina produce convulsii. La mamifere convulsiile datorite acesteia sînt modificate ca formă de extirparea scoarţei şi dispar după distrugerea punţii. În măsura în care convulsiile iau naştere din centrii superiori, ele sînt foarte bine coordonate. O astfel de convulsie a fost denumită asimetrică, clonică şi coordonată spre deosebire de forma provocată de stricnină.

Inervaţia reciprocă nu este suprimată, iar membrele sînt alternativ extinse şi flectate. Uneori stimularea sistemului nervos central produsă de picrotoxină este urmată de inhibiţie. Urmează moartea prin insuficienţă respiratorie. O constatare care poate fi pusă în legătură cu mecanismul de acţiune al picrotoxinei este aceea că *in vitro* respiraţia creierului de pisică şi oxidarea glutamatului, succinatului, fumaratului şi piruvatului suferă o inhibiţie sub acţiunea substanţei (Klein, 1943). Concentraţia folosită era în limitele celei care produce convulsii *in vivo*.

Antagonismul dintre picrotoxină şi substanţele inhibitoare centrale. Una dintre cele mai interesante acţiuni ale picrotoxinei, menţionată de Maloney şi colaboratorii pentru prima dată în 1931, este capacitatea sa de a neutraliza inhibiţia centrală, care urmează după administrarea unor doze mari de substanţe barbiturice. Această acţiune analeptică este izbitoare şi prin utilizarea picrotoxinei se poate realiza experimental protecţia animalelor împotriva unor doze letale de substanţe barbiturice. Substanţa este una din cele mai eficiente dintre toate stimulantele sistemului nervos central, în această privinţă. În intoxicaţia clinică, datorită barbituricelor, substanţa restaurează respiraţia normală şi reduce în mare măsură gradul anesteziei.

Efectul stimulator al picrotoxinei asupra respiraţiei inhibate a fost cercetat îndeosebi de Marshall şi colaboratorii (1937). Aceşti cercetători au observat că picrotoxina stimula respiraţia la animalele anesteziate, însă că la animalele normale sau decerebrate trebuia administrată o doză convulsivantă pentru a ajunge la obţinerea unor oarecare efecte asupra respi-

rației. Substanța era activă în privința combaterii acțiunilor inhibitoare ale clorobutanolului, paraldehidei și tribrometanolului, însă era cu totul inactivă în inhibarea prin alcool. Ei au tras concluzia că acțiunea substanței nu se exercită direct asupra bulbului, ci că mai curînd este vorba de o stimulare indirectă a respirației prin reducerea narcozei. Totuși, experiențele lui Wells și ale colaboratorilor săi (1944) au pus în evidență o acțiune directă a picrotoxinei asupra centrilor respiratori bulbari; ei au evidențiat o creștere pronunțată și prelungită a sensibilității centrului inspirator al pisicii anesteziate față de stimularea electrică directă care urmează administrării substanței. Creșterea volumului respirator pe minut a fost găsită în general concordantă cu reactivitatea crescută a centrului față de stimularea electrică.

Koppanyi și colaboratorii (1936) au cercetat efectul picrotoxinei în intoxicația experimentală cu morfină. Ei au observat faptul că, deși picrotoxina susținea în mod temporar respirația și circulația la animalele intoxicate cu morfină, acțiunea stimulantă a morfinei asupra măduvei se combina în așa fel cu stimularea centrală a picrotoxinei, încît cele 2 substanțe deveneau sinergice în producerea convulsiilor. În acest mod, dozele letale minime de morfină erau reduse sub acțiunea picrotoxinei.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Deși picrotoxina este absorbită pe toate căile, ea se administrează de obicei intravenos. După administrarea pe cale intravenoasă la animalele de experiență, substanța părăsește rapid circulația, iar după 20 de minute se mai pot pune în evidență în sînge numai urme (Duff și Dille, 1939). Repartizarea sa în organism este necunoscută. Picrotoxina este probabil distrusă foarte ușor și aceasta explică obiceiul din clinică de a se administra frecvent doze mici atunci cînd se urmărește un efect susținut. Dacă se injectează cantități foarte mari se poate regăsi o porțiune și în urină.

Toxicologie. Picrotoxina este o substanță foarte toxică, astfel că doza de 20 mg poate produce simptomele unei otrăviri grave. Doza letală pentru oameni este necunoscută. Simptomele intoxicației cu picrotoxină sînt cele descrise în legătură cu acțiunile sale centrale. Cel mai bun antidot pentru intoxicația cu picrotoxină este o substanță barbiturică. Procedeul prezentat pentru tratamentul intoxicației cu stricnină este aplicat și pentru picrotoxină, cu excepția utilizării antidoților chimici.

Preparate. *Picrotoxina*, F.N., este o pulbere microcristalină, inodoră, stabilă în aer, însă sensibilă la lumină. Ea se găsește și sub formă de picrotoxină *injectabilă*, F.N., care este o soluție sterilă de picrotoxină în soluție clorurată izotonică cu concentrație cunoscută.

Concentrația preparatelor existente este de 3 mg/ml.

Întrebuințări terapeutice. Singura utilitate terapeutică a picrotoxinei este în tratamentul intoxicației cu substanțe iahibitoare ale sistemului nervos central, și anume cu barbiturice.

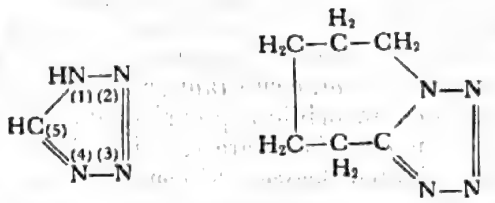
Tratamentul intoxicației cu barbiturice constituie o problemă complexă, care cuprinde mult mai mult decît folosirea obișnuită a substanțelor analeptice.

Amănuntele tratamentului, inclusiv rolul substanțelor analeptice, sînt prezentate în legătură cu substanțele barbiturice (vezi capitolul 9).

PENTILENTETRAZOLUL (METRAZOLUL)

Pentilentetrazolul (pentametilentetrazolul) cunoscut și sub denumirile de metrazol în Statele Unite, și de cardiazol în Europa, este o substanță sintetică, posedînd într-o măsură considerabilă proprietatea de a stimula sistemul nervos central.

Chimie și raportul dintre structură și acțiune. Pentilentetrazolul este un derivat al tetrazolului, în care gruparea pentametilen face punte între pozițiile 1 și 5. Formulele tetrazolului și pentilentetrazolului sînt următoarele:



Tetrazol Pentilentetrazol

S-au sintetizat un mare număr de derivați 1,5-tetrazol substituiți și s-a cercetat raportul dintre structură și acțiunea lor (Gross și Featherstone, 1948).

Tetrazolul însuși este lipsit de acțiune din punct de vedere farmacologic, însă prin substituirea la nivelul pozițiilor 1 și 5 se pot obține substanțe capabile de a provoca, fie excitația, fie inhibiția sistemului nervos central.

Acțiuni farmacologice. *Sistemul nervos central.* Pentilentetrazolul este un stimulant al sistemului nervos central. Acțiunile sale sînt foarte complexe și par să se manifeste la toate nivelurile axului cerebrospinal. Atunci cînd se administrează pentilentetrazolul la animale în doze mari, substanța provoacă, în primul rînd, o neliniște pronunțată, urmată de excitație, activitate motorie crescută și convulsii clonice. Dacă se secționează trunchiul cerebral al animalelor la diferite niveluri, intensitatea convulsiilor scade, cu cît este mai jos nivelul secțiunii. În consecință,

Scanned with OKEN Scanner

creşte doza convulsivantă. Mai mult, injectarea locală a substanţei într-un anumit nucleu motor produce o reacţie convulsivă locală în muşchii corespunzători; aplicarea locală la nivelul neuronilor senzitivi duce la activitate motorie prin căile reflexe. Observaţiile de mai sus sugerează faptul că fenomenele convulsive datorite pentilentetrazolului se produc prin sumarea unui mare număr de stimuli, care acţionează local, în creier şi în măduva spinării; stimulii senzitivi şi cei supranucleari amplifică şi facilitează acţiunea directă a substanţei asupra neuronilor motori (Gutierrez-Noriega, 1943).

Bulbul este de asemenea stimulat de pentilentetrazol, iar o creştere a volumului respirator pe minut constituie o manifestare precoce a acţiunii substanţei. Centrii vasomotori şi vagali ai bulbului sînt stimulaţi şi ei. Activitatea reflexă a măduvei spinării este mult intensificată. De fapt, atunci cînd se administrează intravenos la om sau la animale doze convulsivante de pentilentetrazol, concentraţia ridicată a substanţei, care se atinge la început, provoacă o convulsie tonică scurtă, urmată de o fază clonică mai prelungită.

Acţiunea pentilentetrazolului asupra măduvei spinării este îndeosebi evidentă dacă s-a redus activitatea reflexă a acesteia prin inhibitori ai sistemului nervos central. În acest caz, o doză relativ mică de substanţe restabileşte reflexele medulare. Pe cît se pare, există o limită precisă a capacităţii pentilentetrazolului de a readuce la normal funcţiile măduvei spinării inhibate. Koll (1937) a observat totuşi că o dată ce s-a obţinut acţiunea maximă a substanţei se poate provoca o creştere suplimentară a activităţii reflexe cu ajutorul stricninei. De asemenea, el a observat că pentilentetrazolul este capabil să crească excitabilitatea reflexă, după ce stricnina a fost lăsată să-şi exercite efectul său maxim.

Acţiunea analeptică a pentilentetrazolului asupra centrilor superiori ai sistemului nervos central reiese evident din capacitatea sa de a neutraliza inhibiţia produsă de substanţele hipnotice. Această capacitate este pronunţată atunci cînd este îndreptată împotriva unei inhibiţii provocate de substanţele barbiturice, de tribrometanol, paraldehidă şi cloralhidrat. Antagonismul dintre pentilentetrazol şi tribrometanol este atît de pronunţat, încît s-au descris experienţe în care animale cu paralizie motorie completă au fost readuse la normal imediat după administrarea pentilentetrazolului.

Se restabileşte nu numai activitatea motorie, dar respiraţia şi circulaţia sînt şi ele stimulate de acţiunea substanţei la nivelul bulbului. Efectul pentilentetrazolului asupra bulbului este mult mai pronunţat atunci cînd această regiune este inhibată, decît atunci cînd funcţionează în mod normal. Acţiunea este probabil directă, deoarece se pot obţine efecte tipice asupra presiunii arteriale şi asupra respiraţiei, după ce s-au denervat sinusul carotidian şi corpusculul carotidian. Ca rezultat al acestei acţiuni analeptice, pentilentetrazolul poate apăra împotriva dozelor toxice de inhibitoare centrale şi poate scurta mult faza de revenire, care urmează anesteziei cu tiopental la om (Pickrell şi Richards, 1945). De asemenea, persoanele inhibate cu hipnotice sînt mai rezistente la acţiunile pentilentetrazolului.

Pentilentetrazolul exercită efecte caracteristice asupra electroencefalogramei omului (Knott şi alţii, 1943) şi animalelor de experienţă (Goodman şi alţii, 1946). Această proprietate poate fi folosită în practică, deoarece la persoanele cu epilepsie se poate obţine ca focarul epileptogen să producă descărcări sub influenţa substanţei, după care se obţine adesea o descărcare generalizată, caracteristică pentru accesele spontane ale bolnavului (Kaufman şi alţii, 1947; Cure şi alţii, 1948). Această tehnică de electroencefalografie activată îşi găseşte aplicaţie pe scară largă. Este interesant în legătură cu hipersensibilitatea la pentilentetrazol a unui focar epileptogen faptul că aplicaţia locală de acetilcolină la nivelul creierului duce la formarea unei zone sensibilizate, care descarcă impulsuri sub influenţa pentilentetrazolului, înainte ca alte zone ale creierului să fie afectate.

Efectele pentilentetrazolului asupra electroencefalogramei şi capacitatea de a produce accese convulsive la animale oferă un instrument folositor pentru studiul substanţelor antiepileptice (vezi capitolul 11).

Funcţia neuro-musculară. Acţiunea pentilentetrazolului nu este limitată la axul cerebro-spinal, ci se întinde asupra joncţiunii neuro-musculare. La animalele care primesc substanţa, stimularea unui nerv motor sau stimularea directă a muşchiului duce la creşterea tensiunii şi duratei răspunsului sub formă de „secusă". Electromiogramele şi electroneurogramele pun în evidenţă vîrfuri repetate ca răspuns la un singur stimul (Eyzaguirre şi Lilienthal, 1949).

Circulaţia. Pentilentetrazolul a fost popularizat pe scară largă ca stimulant circulator, însă acţiunea sa periferică asupra inimii şi vaselor de sînge este neînsemnată. El nu are nici o acţiune precisă asupra inimii, atunci cînd este perfuzat pe inima izolată de mamifer şi nu stimulează muşchiul papilar izolat al inimii de pisică, în concentraţie mare. De asemenea nu ameliorează circulaţia coronară, într-o măsură semnificativă. El nu are nici o acţiune constrictoare asupra musculaturii vaselor de sînge. Dimpotrivă, substanţa poate produce o dilataţie a vaselor splanhnice (Haury şi Gruber, 1939). Vasele cerebrale sînt şi ele dilatate de pentilentetrazol (Forbes şi Nason, 1940). Din punct de vedere clinic, efectele circulatorii ale pentilentetrazolului se datoresc în întregime acţiunii sale asupra bulbului. Atunci cînd circulaţia a fost inhibată de o substanţă hipnotică se poate observa o creştere pronunţată a presiunii arteriale după injectarea pentilentetrazolului, ca rezultat al stimulării vasomotorii centrale. Totuşi, atunci cînd se administrează substanţa unei persoane normale sau unui bolnav a cărui circulaţie este inhibată prin alte mecanisme decît cele centrale, nu se obţine nici un fel de răspuns. Într-adevăr, presiunea poate scădea datorită bra-

Scanned with OKEN Scanner

dicardiei care urmează stimulării vagale centrale. În timpul convulsiilor, presiunea arterială a fost considerabil crescută la oameni. Totuși, aceasta se datorește în mare parte contracțiilor musculaturii striate. În ciuda creșterii presiunii arteriale generale, vasele sanguine nu sînt supuse *stress*-ului adăugat din cauza presiunii extravasculare crescute (Woodbury și alții, 1941).

S-au efectuat numeroase cercetări în legătură cu efectul pentilentetrazolului asupra electrocardiogramei. Nu se produce nici un fel de modificări care să poată fi atribuite unei acțiuni directe a substanței asupra miocardului. Se produc tulburări de conducere cum ar fi aritmia sinuzală, alternarea emiterii ritmului cardiac dintre nodurile sino-atrial și atrio-ventricular, iar rareori un bloc al inimii, însă acestea au fost atribuite efectelor centrale ale substanței la nivelul nucleilor vegetativi. S-au observat de asemenea modificări care concordă cu cele așteptate, ca urmare a anoxiei care însoțește convulsiile.

Toxicologie. Pentilentetrazolul este o substanță relativ lipsită de toxicitate în măsura în care se consideră cantitatea necesară pentru a produce o intoxicație gravă. Se pot administra la oameni 200 mg pe cale intravenoasă, fără pericol. S-a comunicat moartea în urma injectării a 10 g. Simptomele sînt de tipul celor produse de stimulantele sistemului nervos central, avînd acțiuni asupra centrilor motori superiori, cît și asupra măduvei spinării; ele constau din convulsii *tonice* și *clonice*. Convulsiile au o origine spontană și nu sînt provocate de stimuli externi. Ele durează mai multe minute și sînt urmate de stări de depresiune profundă. Moartea se produce prin anoxie, inhibiție bulbară și paralizie respiratorie.

Injectarea repetată de doze convulsivante, însă neletale de pentilentetrazol la animalele de experiență (de 3 ori pe săptămînă, pînă la un total de 14—18 injecții) provoacă modificări patologice la nivelul creierului (Whitehead și alții, 1940). Leziunile constau din modificări degenerative difuze, de intensitate moderată, în celulele nervoase și dintr-o necroză completă a parenchimului nervos în zone circumscrise ale scoarței cerebrale. Leziunile pot fi atribuite perioadelor de anoxie cerebrală legate de convulsiile prin pentilentetrazol. Totuși, din observațiile limitate făcute în cursul necropsiilor la om nu reies nici un fel de leziuni patologice semnificative ca urmare a convulsiilor provocate prin pentilentetrazol.

Absorpție, metabolism intermediar și excreție. Pentilentetrazolul se absoarbe rapid din toate sediile de administrare. După absorbție, substanța se repartizează în mod egal în diferite țesuturi. Metabolismul intermediar și excreția la animale au fost urmărite cu ajutorul substanței marcate cu C^{14}. După repartizare, concentrația pentilentetrazolului nemodificat scade rapid în plasmă și în țesuturi, însă radioactivitatea ficatului crește datorită depozitării temporare a unui produs neidentificat. Totuși, majoritatea substanței (75%) se excretă prin urină sub formă nemodificată (Esplin și alții, 1954).

Preparate. *Pentilentetrazolul (pentametilentetrazolul)* sau *metrazolul*, F.S.U., se prezintă sub formă de cristale albe foarte solubile în apă. *Pentilentetrazolul injectabil*, F.S.U., este o soluție sterilă a substanței. Preparatele existente cuprind tablete administrabile pe cale bucală (0,1 g) și o soluție de 10%, în fiole de 1 și 3 ml și în flacoane de 30 ml.

Întrebuințări terapeutice. Pentilentetrazolul a fost recomandat ca un stimulant al sistemului nervos central și al aparatului cardio-vascular. El este valoros în *tratamentul intoxicației cu inhibitoare centrale*, însă este probabil mai puțin activ decît picrotoxina. Totuși, substanța se detoxifică rapid și prin aceasta se poate regla bine acțiunea sa. Pentilentetrazolul a mai fost utilizat și ca *analeptic*, pentru a reduce gradul de anestezie. Datele farmacologice nu încurajează utilizarea pentilentetrazolului ca stimulant cardio-vascular, deși au apărut comunicări sporadice asupra eficacității sale în sindromul Adams-Stokes și în tahicardia atrială. El are o valoare îndoielnică în colapsul circulator datorit altor cauze decît inhibiției vasomotorii centrale, și nu este indicat în stările de șoc. Doza folosită în mod obișnuit pentru administrarea pe cale parenterală este de 0,1—0,3 g (1—3 ml).

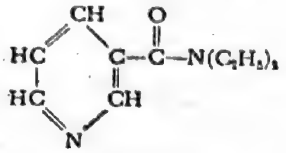
Pentilentetrazolul a fost utilizat în tratamentul *schizofreniei* și al altor *afecțiuni mintale* (Kalinowsky și Hoch, 1952). Substanța se administrează intravenos în mod obișnuit de 2 ori pe săptămînă, în cantitate suficientă pentru a produce convulsii (de obicei între 0,3 și 1,0 g). O serie de 8—25 de injecții formează un tratament. S-au utilizat o serie de substanțe în așa-numitele tratamente de șoc ale afecțiunilor mintale. Pe lîngă pentilentetrazol se utilizează pe scară largă insulina și șocul electric. Aceste ultime 2 procedee au înlocuit în mare măsură utilizările pentilentetrazolului în majoritatea instituțiilor. Este necunoscut mecanismul prin care convulsiile influențează evoluția afecțiunilor mintale. S-au propus diferite teorii. Faptul că rezultatele sînt întrucîtva asemănătoare cu ale unei serii de substanțe convulsivante a întărit concepția după care anoxia cerebrală care însoțește convulsiile constituie factorul comun. Alții consideră că afecțiunea mintală este influențată profund de activitatea sistemului nervos vegetativ și că stimularea centrilor vegetativi oferă baza răspunsului clinic. În sfîrșit, există explicații psihologice care își au originea în reacțiile de spaimă față de accesele convulsiilor, sau se bazează pe perioada de amnezie, care însoțește tratamentul etc. Nu există un acord unanim nici în privința tipului de bolnav care răspunde cel mai bine la tratament. Oricum, există dovezi suficiente asupra efectelor favorabile în ceea ce privește ameliorarea imediată și frecvența eventualelor recidive, pentru a încuraja utilizarea largă a terapiei prin șoc. În general, trebuie afirmat că, cu cît este mai scurtă durata afecțiunii, cu atît este mai favorabil răspunsul, îndeosebi la persoanele cu schizofrenie. Rezultatele optime se obțin pe cît se pare la bolnavii cu psihoză maniaco-depresivă. Valoarea tratamentului prin șoc în rezolvarea psihonevrozelor nu a fost încă stabilită.

Provocarea convulsiilor implică anumite riscuri și trebuie întreprinsă numai de psihiatri experimentați în acest domeniu. Contracțiile musculare violente provocate de convulsii pot determina o frecvență mare a fracturilor prin compresiunea vertebrelor dorsale, dacă nu se iau măsuri speciale de precauție. Acestea cuprind injectarea intravenoasă a unei substanțe de tipul curarei, pentru a modifica manifestările musculare ale convulsiilor, cît și procedee fizice pentru asigurarea unei hiperextensii suficiente. Contraindicațiile pentru tratamentul convulsivant cuprind afecțiunile osoase, afecțiunile cardio-vasculare, stările febrile, tuberculoza, tromboflebita și starea de caşexie.

Scanned with OKEN Scanner

NIKETAMIDA (CORAMINA)

Niketamida este un derivat piridinic, cu următoarea formulă structurală:



Niketamida

Substanţa aceasta este un ulei sintetic, uşor, vîscos, hidrosolubil. Ea a fost introdusă în terapeutică ca stimulant respirator şi cardiac.

Acţiuni farmacologice. *Sistemul nervos central.* Niketamida este un stimulant respirator şi pare să-şi exercite acest efect în doze care au o acţiune redusă asupra altor porţiuni ale axului cerebro-spinal. Respiraţia este stimulată în mod reflex prin acţiunea niketamidei la nivelul chemoceptorilor corpusculului carotidian. În cantităţi toxice, niketamida produce convulsii prin excitarea centrilor motori superiori. După doze toxice produce moartea, prin paralizie respiratorie. Niketamida acţionează mai intens asupra unui centru respirator inhibat, decît asupra unuia normal. Se afirmă că substanţa are o valoare deosebită în suprimarea inhibiţiei respiratorii provocate de morfină (Maloney şi Tatum, 1932). Se afirmă de asemenea că niketamida este mai eficientă împotriva inhibiţiei respiratorii provocate de anestezicele volatile, decît împotriva celei produse prin doze mari de substanţe barbiturice.

Pe lîngă acţiunea sa asupra respiraţiei, niketamida acţionează ca o substanţă analeptică. Ea neutralizează acţiunea anestezică a unei serii de substanţe inhibitoare ale sistemului nervos central şi este deosebit de activă în suprimarea acţiunii inhibitoare a tribrometanolului. Există unele date de laborator după care durata de acţiune a substanţelor barbiturice nu este scurtată de niketamidă, însă datele clinice par să indice că substanţa trezeşte bolnavii din inhibiţia barbiturică. Totuşi, niketamida este mai puţin eficientă în această privinţă decît picrotoxina sau pentilentetrazolul (Burstein şi Rovenstine, 1937).

Circulaţia. Efectele niketamidei asupra circulaţiei nu sînt izbitoare. Ea are o reputaţie nemeritată de stimulent cardiovascular. Atunci cînd se întrebuinţează în doze mari la cîini se poate pune în evidenţă o creştere a debitului de sînge coronar şi a debitului cardiac. Totuşi, în acelaşi timp există o scădere a eficienţei mecanice a miocardului, aşa cum reiese din creşterea mai mare a consumului de oxigen decît a lucrului efectuat de muşchiul cardiac (Eckenhoff şi Hafkenschiel, 1947). Substanţa provoacă o vasoconstricţie periferică prin stimularea vasomotorie centrală şi ar avea valoare pe această bază în tratamentul inhibiţiei circulatorii de origine centrală. S-a mai afirmat de asemenea că măreşte presiunea intramusculară, iar prin aceasta, presiunea venoasă şi întoarcerea venoasă, astfel că ar avea valoare în tratamentul „stărilor de tipul şocului" (Gunther şi alţii, 1942).

Absorbţie şi căi de administrare. Niketamida se absoarbe de la nivelul tuturor sediilor de administrare. Totuşi este mai activă după injectarea intravenoasă.

Preparate şi posologie. *Niketamida*, F.S.U., se găseşte în soluţie apoasă (25%), în ambalaje mari pentru utilizarea pe cale bucală şi în fiole sterile pentru administrarea parenterală. Doza pe orice cale este de 1—3 ml.

Întrebuinţări terapeutice. Utilizarea terapeutică principală a niketamidei este ca *stimulent respirator*, pentru cazurile de depresiune excesivă, care urmează întrebuinţării substanţelor inhibitoare centrale. Ea nu se compară ca eficacitate cu pentilentetrazolul, picrotoxina sau cafeina. Niketamida are o valoare redusă ca stimulant cardio-vascular şi nu trebuie să fie medicament de elecţie în combaterea depresiunii respiratorii asociată cu cea circulatorie. Este interesant de notat faptul că la fel cu alţi derivaţi ai acidului nicotinic, ea s-a dovedit activă în tratamentul *pelagrei* (capitolul 72).

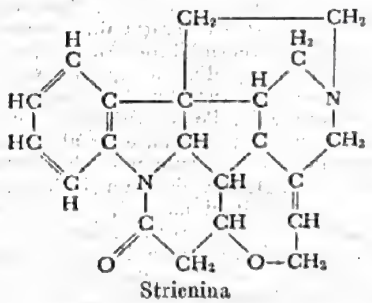
STRICNINA

Origine. Stricnina este alcaloidul principal care se găseşte în *nux vomica*, sămînţa unui copac originar din India, *Strichnos nux vomica*. Termenul de *nux vomica* a fost tradus în mod greşit prin „nucă emetizantă". De fapt stricnina nu este o substanţă emetizantă, iar cuvîntul „vomica" înseamnă depresiune sau cavitate. Termenul a fost aplicat din cauza prezenţei unei adînciturі în seminţele de *Strichnos*, pe care legenda o atribuie urmei lăsate de degetul unei divinităţi creatoare.

Nux vomica a fost introdusă în Germania în secolul al XVI-lea ca otravă pentru şobolani şi pentru alte animale dăunătoare. Folosirea ei ca otravă pentru şobolani persistă pînă în prezent, iar ca ingredient în „biscuiţii pentru şobolani", stricnina constituie un izvor de otrăvire accidentală pentru copii. Ea a fost utilizată pentru prima dată în medicină în 1540, însă nu a căpătat o utilizare pe scară largă decît cu 200 de ani mai tîrziu.

Pe lîngă stricnină se găseşte în *nux vomica* şi alcaloidul *brucina*. Brucina, care este strîns înrudită cu stricnina din punct de vedere chimic, este mult mai puţin activă pe plan farmacologic şi prin aceasta efectele extractului de *nux vomica* se datoresc în principal stricninei.

Chimie. Stricnina este un alcaloid cu greutate moleculară mare. Ea are formula brută $C_{21}H_{22}O_2N_2$ şi probabil următoarea formulă structurală:



Stricnina

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Sistemul nervos central. Acţiunea principală a stricninei este stimularea sistemului nervos central. Toate porţiunile axului cerebro-spinal sînt afectate, însă reacţiile predominante sînt legate de modificările funcţionale produse la nivelul măduvei spinării.

Măduva spinării. Acţiunea stricninei asupra măduvei spinării a fost cercetată aprofundat şi a fost precis localizată. Totuşi nu se cunoaşte complet mecanismul exact prin care substanţa produce efectele sale caracteristice,

Scanned with OKEN Scanner

Stricnina în doze mici crește mult excitabilitatea reflexă a măduvei spinării. Rezultatul este că mușchii striați răspund într-un mod coordonat, însă exagerat. Dacă doza de stricninã este mărită, se pierde orice coordonare. În astfel de condiții, un impuls senzitiv minimal se răspîndește în mod difuz în sens ascendent și descendent de-a lungul măduvei, în loc să urmeze un arc reflex simplu și să producă o reacție motorie izolată. Ca rezultat al acestei răspîndiri se contractă numeroși mușchi voluntari. Stimulul senzitiv care inițiază acest fenomen poate fi de orice natură: auditiv, vizual, tactil etc.

Contracția simultană a mai multor mușchi sub influența stricninei duce la ceea ce se cunoaște sub numele de *convulsie spinală*. În cursul acestui tip de convulsie se pierde inhibiția reciprocă a mușchilor antagoniști, iar efectul final este determinat de grupul muscular mai puternic. Convulsia spinală se mai cunoaște sub denumirea de *simetrică*, întrucît contracțiile sînt bilaterale și simultane, și sub denumirea de *necoordonată*, deoarece se pierde orice coordonare, lăsînd loc unei reacții de tip tonic.

Localizarea acțiunii. Localizarea acțiunii stricninei la nivelul măduvei spinării este ușor de demonstrat. Încă din 1819, Magendie a arătat că spasmele prin stricninã trebuie să fie de origine centrală. El a ligaturat membrul posterior al unei broaște, cu excepția nervului sciatic, și a observat apoi că injecția de stricninã în membrul ligaturat nu avea nici un efect, în timp ce administrarea substanței pe cale generală producea o reacție caracteristică și la piciorul ligaturat. Alte experiențe au arătat că extirparea succesivă a scoarței cerebrale, a centrilor motori subcorticali și a bulbului nu împiedică convulsiile stricninice. S-a constatat că localizarea exactă a acțiunii asupra măduvei spinării este mai greu de făcut. Problema care trebuia rezolvată era întrebarea dacă este necesară intoxicarea de către substanță, atît a elementelor senzitive, cît și a celor motorii ale arcului reflex, pentru a se obține efectele sale tipice. Dusser de Barenne a efectuat lucrările cele mai amănunțite din acest domeniu, revăzînd toată problema în 1933. El a aplicat soluția de stricninã direct asupra măduvei spinării la mamifere și a observat următoarele reacții: atunci cînd se aplică substanța local pe zona senzitivă dorsală a unui segment din măduva spinării se provoacă un răspuns bine delimitat. El constă din tulburări parestezice spontane paroxistice, din hiperestezie și hiperalgezie în zona de piele care își primește inervația din segmentul medular intoxicat, dintr-o hipersensibilitate a formațiunilor mai profunde corespunzătoare și dintr-o hiperreflexie tradusă prin contracții neregulate cu caracter de secusă. Nu se observă un tetanos caracteristic. Pe de altă parte, dacă se aplică stricninа pe un teritoriu motor anterior al măduvei spinării, răspunsul este limitat la secuse musculare scurte, fără un tetanos evidențiabil. După aplicarea stricninei, atît la nivelul porțiunilor senzitive, cît și motorii, ale măduvei spinării, s-a produs un tetanos caracteristic. În experiențele foarte demonstrative ale lui Dusser de Barenne, stricninа a fost aplicată mai întîi pe suprafața dorsală a măduvei spinării în regiunea segmentelor brahiale. Tulburările senzitive descrise s-au observat la nivelul brațului. Substanța a fost aplicată apoi pe suprafața ventrală a măduvei spinării, în regiunea segmentelor pentru membrele posterioare. Stimularea senzitivă a membrului posterior nu a produs nici un răspuns anormal, deoarece stimulul nu trece printr-o zonă senzitivă intoxicată a măduvei. Pe de altă parte, stimularea senzitivă a membrului anterior ducea la contracția tetanică a membrului posterior. De aceea, Dusser de Barenne a tras concluzia că stricninа trebuie să acționeze asupra celulelor regiunilor senzitive, cît și motorii, ale măduvei spinării, pentru a provoca răspunsurile tipice. Îndeosebi, Bremer și colaboratorii au studiat pe larg acțiunile stricninei asupra activității electrice a măduvei spinării (Bremer, 1941, 1944; Bremer și Bonnet, 1948). Ele au fost studiate și de Bradley și colaboratorii (1953). Datele lor sînt prezentate pe scurt în legătură cu mecanismul de acțiune.

Scoarța cerebrală. Acțiunea stricninei nu se limitează la măduva spinării. Scoarța cerebrală senzorială este de asemenea sensibilizată de această substanță și ca rezultat devin mai ascuțite simțurile: gustativ, tactil și olfactiv. După administrarea stricninei se ameliorează, de asemenea, acuitatea vizuală, însă unii cercetători consideră că aceasta se poate datori unui efect local asupra celulelor retiniene mai curînd decît unei acțiuni centrale. Tot astfel zona de scotom este redusă la nivelul ochiului normal și este împiedicată să crească în condiții de anoxie, în urma aplicării locale de stricninã (Seitz și Rosenthal, 1941). Se consideră că aceasta s-ar datori unui efect asupra sinapselor retiniene.

Bulbul. Stricninа are o acțiune stimulantă asupra bulbului, care ar putea fi utilă în terapeutică dacă nu ar fi nevoie de doze mari pentru producerea ei. Excitabilitatea reflexă a măduvei spinării însoțește totdeauna stimularea stricninică a bulbului, cu excepția cazurilor în care este inhibată măduva. Mecanismul de acțiune asupra bulbului este asemănător cu acela descris pentru măduva spinării. Este probabil că stricninа nu are nici o acțiune stimulatoare directă, ci sensibilizează bulbul în așa fel, încît răspunde într-un mod exagerat la impulsurile pe care le primește în permanență, cît și la stimulii subliminari (Travell și Gold, 1935). Atunci cînd se utilizează termenul „stimulare stricninică", el se referă la acest mod de acțiune. Centrul respirator manifestă îndeosebi o sensibilizare sub acțiunea stricninei. Este posibil cu ajutorul stricninei să se neutralizeze inhibiția bulbară provocată de dozele toxice de substanțe barbiturice, cît și de alte substanțe hipnotice. Măduva spinării este în mod obișnuit suficient de inhibată în aceste condiții pentru a împiedica convulsiile datorite stricninei. Stimularea de către stricninã a sistemului nervos central este urmată de inhibiție. De fapt, moartea prin intoxicație cu stricninã este rezultatul unei insuficiențe respiratorii prin paralizie bulbară.

Nervii periferici. În doze foarte mari, stricninа are o acțiune inhibitoare asupra transmiterii impulsurilor la mușchii striați. Această acțiune poate fi pusă în evidență numai pe preparatele izolate de nervi-mușchi, deoarece la animalul întreg intervine moartea înaintea atingerii unei concentrații suficient de mari de stricninã. Sediul de acțiune este la nivelul plăcii terminale motorii, mai curînd decît la nivelul fibrelor nervoase și prin aceasta poate fi prezentată drept curariformă. De fapt, unele varietăți de curara au proprietăți asemănătoare cu ale stricninei și se pot obține din anumite specii de plante din genul *Strichnos*.

Mecanismul de acțiune. Mecanismul acțiunii stricninei asupra sistemului nervos central a constituit obiectul unui număr considerabil de cercetări. Majoritatea teoriilor sînt mai mult descriptive decît explicative. Spre exemplu, acțiunea convulsivantă a fost atribuită unei scăderi a cronaxiei, unei pierderi a inhibiției reciproce a mușchilor antagoniști sau unei scăderi a rezistenței la trecerea impulsurilor prin măduva spinării. Heinbecker și Bartley (1939), care au studiat efectele alcaloidului asupra proprietăților fundamentale ale corpului celulelor nervoase și asupra axonilor, au adus o contribuție foarte edificatoare la modul de acțiune al stricninei. Stricninа pare să acționeze asemănător la nivelul tuturor porțiunilor sistemului nervos central și periferic, însă efectul său maxim se exercită asupra axului cerebro-spinal; sediul principal de acțiune este direct la nivelul corpului celulei nervoase. Substanța scade pragul de excitabilitate și reduce acomodarea (acomodarea fiind pragul crescut de excitabilitate al unui nerv în timpul unei stimulări prelun-

Scanned with OKEN Scanner

gite sau continue). De asemenea, stricnina prelungeşte perioada de sumaţie lentă, adică perioada în timpul căreia persistă excitabilitatea crescută după stimulare. Cu alte cuvinte, alcaloidul face sistemul nervos mai excitabil prin 3 mecanisme: prin scăderea pragului de excitabilitate, prin împiedicarea pierderii excitabilităţii în urma unei stimulări continue şi prin prelungirea perioadei de hiperexcitabilitate care urmează în mod normal după stimularea nervului însă este de obicei de scurtă durată. Nucleii sistemului nervos central, care sînt influenţaţi de stricnină în modul cel mai pronunţat, sînt aceia care posedă o ritmicitate autohtonă şi aceia asupra cărora excitaţia produce răspunsuri repetate la nivelul axonilor respectivi. Stricnina mai manifestă efectele sale tipice asupra sistemului nervos periferic, unde acţionează asupra axonilor, sinapselor şi celulelor din ganglionii viscerali. Concentraţiile mari de stricnină produc efecte opuse prin creşterea pragului de excitabilitate.

S-a emis de multă vreme ipoteza că acţiunea convulsivantă a stricninei s-ar datori unei reduceri selective a inhibiţiei. Acest punct de vedere a primit recent o susţinere datorită experienţelor lui Bradley şi ale colaboratorilor săi (1953). Ei au cercetat la pisică reflexele medulare şi au observat că stricnina reduce în mod selectiv, atît acţiunea inhibitoare directă, cît şi inhibiţia indirectă, polisinaptică. Bradley şi colaboratorii săi emit ipoteza că poate exista un transmiţător chimic sinaptic inhibitor, a cărui acţiune este neutralizată de stricnină. Este interesant de observat faptul că Nachmanson (1938) a arătat că stricnina inhibează *in vitro* colinesterazele în concentraţie asemănătoare cu acelea care produc convulsii *in vivo*. Mai mult, se ştie că acetilcolina participă la transmiterea sinaptică centrală şi că anumite substanţe anticolinesterazice, liposolubile, sînt puternic convulsivante. Totuşi este foarte puţin probabil ca acţiunea convulsivantă a stricninei să fie legată într-un mod oarecare de inactivarea colinesterazei. Spre exemplu, convulsiile şi activitatea electrică intensificată la nivelul nevraxului, provocată de inhibitorii specifici ai colinesterazei, pot fi neutralizate de doze mici de atropină. Totuşi, atropina nu exercită nici un efect asupra acestor manifestări ale acţiunii stricninei (Wescoe şi Green, 1948).

Sistemul cardio-vascular. Stricnina nu are nici o acţiune importantă asupra sistemului cardio-vascular în doze subconvulsivante şi nu există o bază pentru utilizarea ei ca stimulant al unei insuficienţe circulatorii. Substanţa nu are nici un efect periferic asupra inimii sau vaselor de sînge. Este posibil să se stimuleze cu stricnină inima izolată, perfuzată, însă concentraţia necesară pentru a produce această reacţie este mult mai mare decît aceea realizată în clinică.

În doze mari, stricnina are un efect complex asupra presiunii arteriale, efect care a fost analizat de Abreu şi Woodbury (1943) la animale. În timpul convulsiilor, presiunea arterială creşte în mod invariabil în mare parte ca rezultat al unei creşteri a presiunilor extravasculare în cavitatea abdominală şi la nivelul muşchilor striaţi. În urma convulsiilor, presiunea poate fi întrucîtva crescută sau scăzută, în raport cu efectele relative de stimulare vegetativă centrală sau cu vasodilataţia care urmează activităţii excesive a muşchilor striaţi. Atunci cînd se administrează la om o doză terapeutică de stricnină, nu se poate observa nici o reacţie concretă a presiunii arteriale.

Tractul gastro-intestinal. Stricnina are o reputaţie nemeritată de substanţă capabilă să stimuleze musculatura netedă a tractului gastro-intestinal. Acţiunea stricninei asupra musculaturii intestinale a fost scoasă în evidenţă pentru prima dată în lucrarea lui Langley şi Magnus (1905). Aceşti cercetători au studiat acţiunea substanţei aplicate în mod direct la nivelul intestinului la animale anesteziate sau pe porţiuni izolate de intestin. Ei au comunicat că stricnina este un stimulant net al activităţii intestinale. Această lucrare este răspunzătoare în mare parte de utilizările terapeutice ale stricninei în constipaţia atonă şi în combinaţiile catartice. Gruber şi colaboratorii (1932) nu s-au alăturat acestui punct de vedere. Din experienţa lor pe animale, ei au ajuns la concluzia că stricnina are o valoare discutabilă ca stimulant al intestinului şi că este imposibil să se interpreteze cu precizie înregistrările obţinute din mişcări ale intestinului, din cauza contracţiilor asociate ale musculaturii striate, provocate de substanţă. Mai mult, experienţele pe bolnavii cu fistule intestinale la diferite niveluri n-au reuşit să evidenţieze nici un efect al tratamentului cu stricnină asupra motilităţii sau tonicităţii intestinului uman. Spre exemplu, Yonkman şi Singh (1934) au comunicat faptul că stricnina are un efect redus sau nul în doză de 2—3 mg în privinţa stimulării activităţii colonului de om, în probe efectuate la bolnavi cu colostomie. Astfel, acţiunea stricninei asupra tractului gastro-intestinal este de aşa natură, încît nu se recomandă această substanţă ca agent terapeutic.

Stricnina este o substanţă foarte amară, cu gust perceptibil în diluţie de 1:100 000—1:400 000 în apă. De aceea, substanţa se utilizează ca stomahic sau ca tinctură amară. Se presupune că substanţele amare stimulează papilele gustative, cresc pofta de mîncare şi stimulează în mod reflex secreţia gastrică.

Musculatura striată. Dozele terapeutice de stricnină nu au nici o acţiune directă asupra muşchiului striat. Creşterea tonusului şi activităţii musculare voluntare, care se observă în urma administrării de stricnină, reprezintă exclusiv rezultatul acţiunii cantităţilor toxice de substanţă asupra sistemului nervos central.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Stricnina se absoarbe uşor din tractul gastro-intestinal şi de la nivelul sediilor de injectare parenterală. Ea este transportată în sînge, atît de plasmă, cît şi de celulele acestuia şi părăseşte rapid circulaţia, pentru a trece în ţesuturi. Sistemul nervos central nu conţine o concentraţie de substanţă mai mare decît celelalte organe. Stricnina este rapid distrusă în organism mai ales de către ficat. Aproximativ 20% din alcaloid se elimină prin urină. Excreţia prin urină a substanţei începe în interval de cîteva minute după administrarea pe cale bucală şi este practic completă în decurs de 10 ore, deşi se pot găsi urme timp de mai multe zile.

Stricnina are un ritm de distrugere care face ca aproximativ 2 doze letale să poată fi administrate pe o perioadă de 24 de ore, fără simptome perceptibile de intoxicaţie şi fără efecte de acumulare. Doza toxică după administrarea subcutanată este numai 1/2—1/3 din doza dată pe cale bucală.

Toleranţă. Faţă de stricnină nu se produce o creştere a toleranţei. De fapt s-a afirmat că în cazul administrării prelungite a substanţei, sistemul nervos central se sensibilizează faţă de acţiunea sa.

Toxicologie. Intoxicaţia cu stricnină nu este rară. Substanţa nu se întrebuinţează ca mijloc de sinucidere, atît de frecvent ca înainte, mai ales din cauză că substanţele inhibitoare ale sistemului nervos central se bucură de favoare în prezent. Totuşi, frecvenţa otrăvirilor accidentale cu stricnină la copii este surprinzător de mare. Pilulele catartice încapsulate în zahăr, care conţin stricnină au constituit cauza unei serii de otrăviri accidentale cu stricnină.

Simptomele intoxicaţiei cu stricnină sînt în principal acelea ale stimulării sistemului nervos central. Primul efect al otrăvirii se observă la nivelul muşchilor gîtului şi feţei, unde se simte o anumită rigiditate. Aceasta este urmată de o activitate reflexă intensificată. Cel mai mic stimul provoacă o reacţie violentă, care are un caracter coordonat

Scanned with OKEN Scanner

în primele stadii ale intoxicației. Pe măsură ce progresează acțiunea substanței apar tresăriri musculare spontane. În această fază, un stimul senzitiv ușor poate provoca o convulsie medulară tipică. Mișcările sînt la început intermitente însă după cîteva secunde apare tetanosul medular, cuprinzînd toți mușchii simetrici. Întrucît predomină totdeauna mușchii mai puternici, rezultă o postură tipică. La om, corpul este arcuit în hiperextensie (opistotonus) în așa fel încît pot atinge solul numai creștetul capului și călcîiele bolnavului. Membrele inferioare sînt în adducție și extensie, iar picioarele sînt în rotație internă. Membrele superioare pot fi puternic flectate deasupra toracelui sau în extensie rigidă. Pumnii sînt strînși. Maxilarele sînt puternic închise (trismus), iar contracția puternică a musculaturii feței produce un rînjet hidos *(risus sardonicus)*. Diafragmul este cuprins în contracția generalizată a musculaturii, iar acest fapt, împreună cu spasmul musculaturii toracice și abdominale, duce la oprirea respirației. Se pot produce de asemenea exoftalmie, midriază și cianoză.

Pentru a putea aprecia senzațiile subiective ale unei persoane în timpul unei convulsii stricninice este suficient să se reamintească faptul că stricnina stimulează scoarța cerebrală senzorială și că bolnavul este nu numai conștient, dar și cu o capacitate exagerată de percepție față de toate senzațiile care însoțesc activitatea musculară violentă. Contracțiile musculare sînt foarte dureroase, iar bolnavul rămîne cu starea de spaimă și de teama acută de moarte iminentă în tot timpul suferinței sale.

Convulsiile durează aproximativ un minut sau mai mult după care musculatura se relaxează și se reia respirația. Convulsiile sînt urmate de o perioadă de depresiune. Dacă convulsia a fost neobișnuit de prelungită, bolnavul poate fi inconștient datorită apneei și anoxiei. În timpul perioadei de inhibiție, iritabilitatea reflexă este scăzută. De obicei, primul acces convulsiv este urmat de al doilea la mai puțin de 10—15 minute. Moartea se produce adesea după al doilea —al cincilea acces, însă poate urma și primei convulsii. Decesul se produce prin paralizie bulbară. El se datorește, nu numai stimulării excesive, dar și anoxiei provocate de apnee.

Tratamentul intoxicației cu stricnină. Scopul tratamentului în intoxicația cu stricnină este să împiedice convulsiile și să apere bulbul de anoxie și de stimulare excesivă. Prin utilizarea substanțelor inhibitoare ale sistemului nervos central este posibil să se neutralizeze acțiunea stricninei și să se suprime complet toate acțiunile motorii anormale. Înainte se întrebuința în mod obișnuit morfină în acest scop. Aceasta a constituit o alegere nefericită, deoarece morfina este inhibitoare pentru bulb și crește excitabilitatea reflexă a măduvei spinării. Un tratament rațional impune utilizarea substanțelor barbiturice în intoxicația cu stricnină. Există un grad atît de pronunțat de antagonism între acțiunile stricninei și substanțele barbiturice, încît în condiții de laborator este posibil să se apere animalul împotriva unor doze de 35 de ori mai mari decît doza letală de stricnină (DL_{50}). Substanțele barbiturice inhibează hiperexcitabilitatea măduvei spinării, iar acțiunea lor inhibitoare asupra centrilor superiori blochează de asemenea numeroase impulsuri care pătrund în măduvă în sens descendent. Substanțele apără astfel bulbul, mai ales împiedicînd convulsiile stricninice și anoxia consecutivă. În plus, ele neutralizează excitabilitatea exagerată a bulbului însuși.

Este evident faptul că atunci cînd 2 substanțe antagoniste se echilibrează în acest mod în privința intensității de acțiune asupra unui centru vital anumit, îndepărtarea uneia dintre ele ar duce la o acțiune neechilibrată și probabil toxică a celeilalte. De aceea, în tratamentul intoxicației cu stricnină cu ajutorul unei substanțe barbiturice este de importanță esențială să se aleagă un preparat care nu are durată de acțiune mai lungă decît aceea a toxicului însuși. Întrucît stricnina se distruge cu viteză moderată, preparatul de elecție este o substanță barbiturică cu durată scurtă de acțiune. Dacă acțiunea dispare prea repede, se poate administra o cantitate mai mare de substanță. În acest mod, excitabilitatea reflexă a sistemului nervos central poate fi menținută în limitele normale pînă cînd se detoxifică și se excretă complet stricnina.

Prima etapă în tratamentul intoxicației cu stricnină este injectarea intravenoasă a unei substanțe barbiturice solubile cu acțiune de durată scurtă. Evacuarea stomacului trebuie amînată, deoarece introducerea unei sonde gastrice sau a unei substanțe emetizante poate precipita apariția convulsiei. Sărurile de sodiu, atît ale pentobarbitalului, cît și ale amobarbitalului, sînt foarte eficiente. Calea de administrare este de obicei intravenoasă, deoarece instituirea rapidă a acțiunii are importanță esențială, socotind că fiecare convulsie ulterioară reduce mult posibilitățile de restabilire a bolnavului. Substanțele barbiturice se injectează lent, utilizîndu-se de obicei soluții de 10%. Doza de amobarbital sodic este de 0,4—1,0 g, iar aceea de pentobarbital sodic de 0,3—0,7 g. Totuși, dozele nu se pot fixa în mod rigid. Substanța trebuie injectată pînă se obține starea dorită, anume un grad suficient de inhibiție pentru a neutraliza convulsiile și a menține bolnavul adormit (nu atît de adînc, încît să fie inhibate respirația sau presiunea arterială).

Spălătura gastrică poate fi efectuată dacă în acest moment există posibilitatea să fi rămas o cantitate oarecare de toxic în stomac. Permanganatul de potasiu este un antidot chimic eficient și poate fi utilizat pentru spălătura gastrică în concentrație de 1:1 000. Tinctura de iod diluată cu apă (1:250) sau soluția de acid tanic (2,0% ori sub formă de ceai tare) poate fi utilizată de asemenea.

Bolnavul trebuie ținut sub observație atentă mai multe ore și trebuie apărat de orice stimuli posibili. Starea de trezie, zvîcniturile musculare și creșterea excitabilității reflexe constituie semnele care anunță necesitatea de a se mai administra barbiturice. Pe de altă parte, dacă s-au dat cantități prea mari din aceste substanțe, poate fi necesar să se administreze un stimulator al respirației sau respirația artificială.

Se pot administra alte inhibitoare în afară de barbiturice în intoxicația cu stricnină, dacă acestea nu sînt la îndemînă. Temporar se pot întrebuința anestezice prin inhalare, pentru a suprima convulsiile, pînă cînd se poate obține o substanță barbiturică. Cloroformul este de preferat, deoarece este mai puternic și mai puțin iritant decît eterul. Se pot administra de asemenea cloralhidratul sau paraldehida. S-a întrebuințat cu succes tribrometanolul.

Preparate. Există numeroase preparate de stricnină care se păstrează încă în Formularul național. Dintre numeroasele preparate galenice, *tinctura de nux vomica*, F. N., este poate utilizată pe scara cea mai largă. Ea conține cel puțin 105 mg și maximum 125 mg stricnină la 100 ml. Sărurile oficiale cuprind *nitratul de stricnină*, F. N., *fosfatul de stricnină*, F. N. și *sulfatul de stricnină*, F. N. Toate sînt cristale albe, hidrosolubile, avînd proprietățile chimice caracteristice ale alcaloizilor. Există numeroase mixturi complexe, care conțin stricnină, dintre care unele sînt înscrise în publicațiile oficiale. Ele sînt utilizate de obicei ca tonice.

Întrebuințări terapeutice. Stricnina are o reputație nemeritată de agent terapeutic util. I s-au atribuit proprietăți pe care nu le posedă sau le manifestă numai atunci cînd se administrează în doze toxice. Cercetările farmacologice au arătat că numeroase dintre aplicațiile terapeutice ale stricninei au o justificare redusă sau nulă; totuși, substanța are un fond de

Scanned with OKEN Scanner

utilizare prelungită şi continuă să se bucure de o popularitate neîndreptăţită. Stricnina este utilizată uneori ca tonic. Se presupune că acest efect „tonic" este compus din 3 aspecte ale acţiunii stricninei: gustul amar, stimularea tractului gastro-intestinal şi creşterea tonicităţii musculaturii voluntare. Stricnina nu este nicidecum unică în calitate de substanţă amară. Celelalte 2 acţiuni nu se manifestă în dozele terapeutice. Într-adevăr este discutabil dacă substanţa influenţează motilitatea tractului intestinal. Obiceiul de a administra stricnina intramuscular ca tonic poate fi suprimat, deoarece chiar dacă substanţa ar avea o valoare terapeutică, absorbţia după administrarea pe cale bucală este suficientă şi rapidă. Tratamentul parenteral este în plus incomod şi costisitor. Nu există nici o bază raţională pentru utilizarea stricninei în leziunile *sistemului nervos*. Stimularea prin stricnină nu are nici o influenţă favorabilă asupra vreunor leziuni infecţioase, toxice, traumatice sau vasculare ale creierului, măduvei spinării sau ale nervilor periferici.

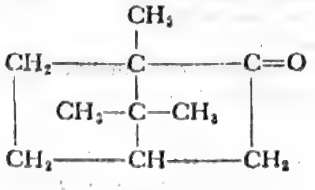
Acţiunea stricninei asupra sistemului *cardio-vascular* nu justifică utilizarea sa în afecţiunile circulatorii. Toate efectele stricninei asupra circulaţiei se observă numai dacă se administrează doze convulsivante.

Stricnina este un *stimulant respirator* atunci cînd sistemul nervos central este inhibat pînă la un punct la care permite să se administreze fără urmări nocive doze eficiente. Ca urmare, stricnina este uneori utilă în tratamentul intoxicaţiei cu substanţe inhibitoare ale sistemului nervos central, spre exemplu cu barbiturice, fără să constituie antidotul de elecţie.

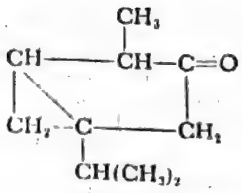
CAMFORUL

Istoric. Camforul a fost utilizat de secole în medicina chinezească pentru o serie de scopuri. Probabil că aroma sa a dus la întrebuinţarea ca medicament şi pentru acelaşi motiv are în prezent, printre profani, o oarecare reputaţie de substanţă utilă în apărarea contra infecţiilor. Unii părinţi continuă să mai dea copiilor să poarte săculeţe cu camfor atîrnate la gît, pentru a-i feri de răceli şi alte boli.

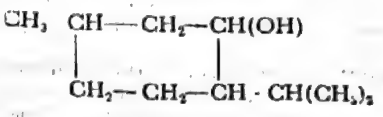
Chimie. Camforul aparţine unui grup de substanţe hidroaromatice, cunoscute sub numele de terpene. Acestea sînt substanţe cristalizate, care se depun în urma păstrării uleiurilor volatile, mai ales atunci cînd sînt ţinute la frig. Camforul natural se obţine din lemnul şi coaja unui copac *Cinnamonium camphora*, care creşte îndeosebi în Japonia şi Taivan. Camforul se obţine şi pe cale sintetică. Substanţele înrudite cu camforul sînt mentolul, obţinut din uleiul de mentă şi tujonul, un izomer al camforului, care se găseşte în absint (conţinînd absintină, principiul amar din *Artemisia absinthium* —*N.T.*). Tujonul nu se întrebuinţează în terapeutică, însă s-a afirmat că poate produce convulsiile epileptiforme, care apar la băutorii cronici de absint. Formulele structurale ale acestor 3 substanţe sînt următoarele:



Camforul



Tujonul



Mentolul

Acţiuni farmacologice. *Acţiunile locale.* Camforul este un antiseptic local slab. El este de asemenea un revulsiv atunci cînd se aplică prin fricţiune pe piele. Totuşi, dacă nu este aplicat în mod viguros poate produce o senzaţie de răceală. Aceasta constituie îndeosebi o proprietate importantă a mentolului. Senzaţia este net perceptibilă la nivelul căilor respiratorii, atunci cînd se inhalează concentraţii mici de mentol, cum se întîmplă în cursul fumatului de ţigări mentolate. Ea se datoreşte stimulării selective a terminaţiilor nervoase sensibile la frig. Camforul are în plus o uşoară acţiune anestezică locală, iar aplicarea sa pe piele poate fi urmată de amorţeală.

Camforul are o acţiune locală la nivelul tractului gastro-intestinal. El are un gust amar, usturător, iar dacă este luat în cantităţi mici produce o senzaţie de căldură liniştitoare în stomac. În doze mari este iritant, provocînd greţuri şi vărsături.

Sistemul nervos central. Camforul stimulează sistemul nervos central. La om şi la mamifere, această acţiune este mai pronunţată asupra centrilor superiori, deşi toate porţiunile axului cerebro-spinal participă într-o oarecare măsură. În doze mari substanţa produce convulsii epileptiforme, care sînt în mare parte de origine corticală.

Efectele dozelor neconvulsivante de camfor asupra respiraţiei sînt neînsemnate. În cazurile de inhibiţie gravă se poate produce o oarecare stimulare a respiraţiei. Cea mai mare parte din această acţiune este probabil o stimulare reflexă, datorită durerii provocate de injecţia subcutanată iritantă cu camfor.

Circulaţia. Acţiunile camforului asupra inimii sînt inconstante, imprevizibile şi lipsite de consecinţe. Datele din literatură asupra acţiunilor cardio-vasculare ale camforului prezintă totuşi o neconcordanţă considerabilă. Presiunea arterială poate scădea datorită vasodilataţiei periferice sau poate creşte uşor, ca rezultat al stimulării vasomotorii centrale. Presiunea arterială creşte în timpul convulsiilor; ea este joasă în perioada depresiunii postconvulsive.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Camforul se absoarbe rapid din toate sediile de administrare. El se oxidează trecînd în camforol şi se elimină prin urină conjugat cu acid glicuronic.

Intoxicaţia cu camfor. Ingerarea de camfor solid constituie o cauză frecventă de intoxicaţie la copii. Simptomele de intoxicaţie sînt cefaleea, senzaţia de căldură, starea de confuzie mintală, agitaţia, neliniştea, delirul şi halucinaţiile. Stimularea duce în cele din urmă la inconştienţă şi la convulsii epileptiforme, care sînt urmate de perioade de depresiune extremă. În rare cazuri nu se observă fenomene de excitaţie, iar starea de depresiune este primul simptom. Moartea se produce prin insuficienţă respiratorie. Tratamentul este acelaşi ca pentru

alte stimulante centrale și are în bună parte caracter simptomatic (vezi prezentarea intoxicației cu stricnină).

Preparate, posologie și căi de administrare. *Camforul*, F.S.U., este o substanță cristalizată, transparentă, aromată. Este relativ insolubil în apă. Pentru administrarea pe cale bucală se prezintă sub formă de capsule de gelatină. Pentru administrarea pe cale subcutanată se dizolvă în ulei, de obicei sub formă de soluție 20%. Doza pentru oricare din căi este de 0,2 g. Alte preparate oficiale de camfor sînt *apa de camfor*, F.N. (o soluție apoasă saturată, conținînd aproximativ 1 g/1 000 ml), folosită ca vehicul; *linimentul camforat*, F.N. (în concentrație de 20% în ulei) și *spirtul camforat*, F.N. (10% în alcool).

Întrebuințări terapeutice. Camforul se utilizează ca *liniment*, cu acțiune analgezică și antipruriginoasă, la suprafața pielii. El se ia pe cale bucală, cu rol *carminativ*. Cu toată lipsa dovezilor asupra eficienței sale, camforul se utilizează și ca *stimulant circulator și respirator*. El se injectează de obicei intramuscular, sub formă de soluții în ulei, 20%. Acțiunea iritantă locală a injectării poate duce la o oarecare stimulare reflexă a sistemului nervos central. Este discutabil dacă substanța are vreo acțiune generală în doze terapeutice. Camforul are o ușoară acțiune *expectorantă* și reprezintă o componentă a siropului paregoric.

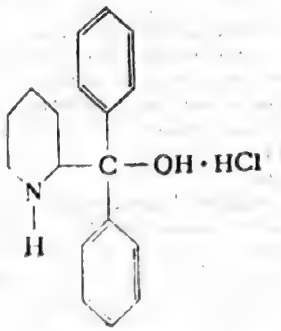
NEUROSTIMULANTE PSIHOTONE*

Din această categorie fac parte cîteva amine sintetice heterocicline, cu structură asemănătoare efedrinei.

Ele sînt reprezentate de ritalin, meratran și preludin, care adăugîndu-se la alcaloizii clasici neurostimulanți și la iproniazid, imipramină și covatin întregesc capitolul medicației psihotone. Aminele heterociclice sus-menționate rezultă din ciclizarea lanțului lateral al efedrinei și prezintă gruparea amino a catenei laterale, încorporată într-un nucleu piperidinic în cazul meratranului, sau oxazinic în cazul preludinului. Spre deosebire de efedrină, acțiunea acestora este în primul rînd centrală, de creștere a tonusului activității neuropsihice și, în măsură mai mică, de stimulare a structurilor adrenergice periferice (Benoit și Nicolas Charles, 1958).

MERATRANUL

Meratranul (pipradol) este derivat de benzhidrol, cu următoarea structură chimică: clorhidrat de α (piperidil-2) benzhidrol. Cu toate că, din punct de vedere chimic, el este un izomer al substanței tranchilizante azaciclonolul, exercită efecte opuse acestuia. Atît la om, cît și la diferite animale de experiență, meratranul stimulează sistemul nervos central



Meratranul

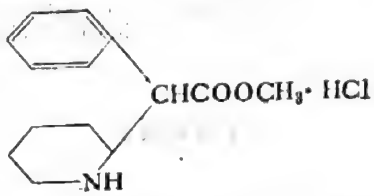
fără să provoace euforie, insomnii sau convulsii. Produsul ameliorează activitatea motorie și intelectuală și în același timp antagonizează tulburările clinice și electroencefalografice provocate de barbiturice, mescalină și dietilamida acidului lisergic (Fabing, 1955)[1]. Nu modifică însă apetitul, respirația, tensiunea arterială și ritmul cardiac.

În ceea ce privește locul și modul de acțiune, se admite că meratranul acționează ca și ritalinul asupra substanței reticulate.

Întrebuințări clinice. Fiind puțin toxic (DL_{50}=240 mg/kilocorp șobolan, subcutanat) și neproducînd fenomene cumulative, meratranul poate fi utilizat timp îndelungat fără pericol de accidente, în depresiunile ușoare ale școlarilor, fetelor tinere și bătrînilor. În acest scop se pot administra 2—6 tablete de 1 mg în prima jumătate a zilei. Rezultate bune se obțin adeseori în ticuri, torticolis, obsesii, enurezis și narcolepsie. În sfîrșit poate fi încercat în intoxicația cu hipnotice sau neuroleptice. Doza maximă pentru 24 de ore nu trebuie să depășească 50 mg.

RITALINUL

Ritalinul (fenilidat) este clorhidratul esterului metilic al acidului fenilpiperidil-2-acetic, cu formula:



Ritalinul

Acțiuni farmacologice. Proprietățile sale stimulante centrale, deși sînt mai blînde decît ale benzedrinei, apar mai extinse. În afară de stimularea funcțiilor psihice, drogul provoacă fenomene de excitare motorie și în același timp este analeptic cardio-respirator. Pe de altă parte, combate efectele tranchilizante ale rezerpinei, fără să exercite acțiuni antihipnotice remarcabile. Ca efecte periferice de tip simpaticomimetic, ritalinul mai păstrează o slabă acțiune de creștere a frecvenței cardiace și a presiunii sanguine. Aceste acțiuni nu sînt influențate de simpaticolitice. În ceea ce privește mecanismul de producere a acțiunilor centrale, s-a dovedit electroencefalografic că ritalinul crește activitatea electrică, atît corticală, cît și hipotalamică.

Acțiunea activatoare nu este însă directă pe cortex, ci se datorește efectelor drogului asupra căilor polisinaptice din substanța reticulată mezencefalică, deoarece proprietățile neurostimulante dispar numai după distrugerea formațiunilor mediane diencefalice (Jouvet și Courjon, 1959)[2].

Întrebuințări clinice. Ritalinul este indicat în astenii depresive, astenii de convalescență, ramolisment cerebral și ca antidot al neurolepticelor. Doza terapeutică necesară pentru o dată este de 10—50 mg, administrată bucal sau intravenos, de 2—3 ori pe zi.

Produsul fiind puțin toxic, singura sa contraindicație o constituie stările de anxietate.

* Completări aparținînd Editurii medicale.

[1] *Fabing A. D.* — *Science*, 1955, 121, 208.

[2] *Jouvet M., Courjon J.* — *Arch. int. pharmacod.*, 1959, 119, 1—2, 189.

PRELUDINUL

Preludinul (A 66) este 2-fenil-3-metiltetrahidro-1-4-oxazină. Din punct de vedere farmacologic, preludinul se comportă atît ca un psihoton, cît şi ca un inhibitor al apetitului. Proprietăţile neurostimulante sînt reprezentate de efectele euforizante şi energizante, iar cele de scădere a apetitului se aseamănă cu ale benzedrinei. În comparaţie cu efectele centrale, acţiunile periferice de tip simpaticomimetic sînt slabe.

Preludinul este indicat atît ca psihoenergizant în astenii şi depresiuni psihice, cît şi ca diminuant al apetitului în cura de slăbire.

Doza zilnică bucală variază între 10—50 mg. Cînd drogul este utilizat ca psihoton, administrarea sa se va face în prima jumătate a zilei, iar cînd se urmăresc scopuri de inhibare a apetitului, se va administra înaintea meselor principale.

IMIPRAMINA

Imipramina (tofranil) este clorhidratul de N-(γ-dimetilaminopropil)-iminodibenzilium. Substanţa se comportă ca un timoleptic antidepresor şi activator central. Sub acţiunea sa, atît umorul, cît şi gustul de viaţă al deprimaţilor psihici devin normale. Electroencefalograma relevă creşterea undelor α, hipersincronism şi tendinţa la trasee de tip iritativ. În afară de acţiunile centrale, imipramina posedă şi proprietăţi antihistaminice periferice. Efectele centrale psihoanaleptice sînt mai puternice dacă se asociază cu levomepromazina sau cu electroşocuri (Delay şi colaboratorii, 1959)[1].

Printre multiplele indicaţii ale imipraminei se numără psihozele maniaco-depresive, depresiunile de climacteriu, senilitate şi surmenaj. Drogul se găseşte sub formă de drajeuri a 25 mg sau fiole de 2 ml, cu 25 mg substanţă. Posologia este progresivă. În primele 10—14 zile se pot administra doze crescînde pînă la 150—250 mg; ulterior sînt suficiente 50—150 mg bucal sau parenteral (intramuscular). Cu toată toxicitatea redusă, se citează tulburări generale, ca insomnii, tremurături, cefalee, parestezii, ameţeli, tahicardie şi uscăciunea gurii.

COVATINUL

Covatinul (captodiam, N 68) este prevăzut cu acţiuni, atît centrale de restabilire a echilibrului reacţiilor psihice, cît şi periferice, uşor vasodilatatoare şi bradicardizante. Drogul combate somnolenţa clorpromazinică şi tahicardia din timpul administrării neurolepticelor. Dă agapaxoliză, adică suprimă sensibilitatea excesivă faţă de contrarietăţi. Datorită acestei acţiuni, covatinul face individul insensibil la traume psihice. Este indicat în cazuri de intoxicaţii cu neuroleptice şi ca neurostimulant în nevrozele cu componentă depresivă. Doza zilnică este de 100—150 mg, administrate bucal, în 3 prize.

CAFILONUL

Cafilonul este produsul rezultat din asocierea feniletilacetatului (feniletilmorfolil)-N-etanol (R 381), cu dimetilcloroxantinatul de fenilmetilmorfolină (R 382).

Acţiuni farmacologice. Cafilonul produce efecte neurostimulante centrale, determinînd o stare de bună dispoziţie şi de îndepărtare a senzaţiei de oboseală. În acelaşi timp, drogul diminuează apetitul şi încetineşte anabolismul lipidelor. Ca urmare a acestei acţiuni, se poate ajunge la fenomene de slăbire de ordinul a 1 kg pe săptămînă. Este de notat că, datorită proprietăţilor psihotone, bolnavii suportă mai bine regimul de slăbire. La aceste acţiuni centrale se adaugă efectele cardio-vasculare coronarodilatatoare şi vasodilatatoare generale, de scurtă durată.

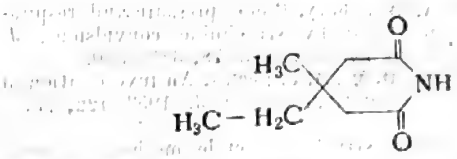
Întrebuinţări clinice. Cafilonul poate fi întrebuinţat, fie ca psihostimulant în stările depresive de diferite cauze, mai ales la obezi, fie ca adjuvant al curei de slăbire.

Posologie. Drogul se administrează pe gură, în doză de 3—4 drajeuri care conţin 20 mg R 381 şi 30 mg R 382, înaintea meselor. Fiind puţin toxic, nu dă accidente şi nu are contraindicaţii.

MEGIMIDUL

Megimidul (bemegrid) deşi are structură foarte apropiată de a glutetimidului, substanţă hipno-sedativă, se comportă ca un neurostimulant central.

Din punct de vedere chimic, el este 3-etil-3-metilglutarimid, cu următoarea formulă structurală:



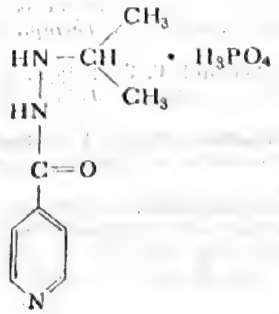
Megimidul

Proprietăţile sale farmacologice sînt reprezentate de acţiunile analeptice şi convulsivante epileptogene. Aceste acţiuni justifică antagonismul considerat la început specific faţă de barbiturice. Numeroase cercetări clinice şi experimentale mai noi au scos însă în evidenţă capacitatea produsului de a antagoniza şi alte substanţe deprimante centrale.

Megimidul se găseşte sub formă de soluţie 0,5% în fiole de 10 ml sau în flacoane de 30 şi 100 ml, din care se pot administra cantităţi variabile, în funcţie de scopul urmărit. Principala sa utilizare a rămas tratamentul intoxicaţiei cu barbiturice. În asemenea împrejurări se pot injecta cantităţi mari de 4—8 fiole pînă la dispariţia semnelor de deprimare a funcţiilor vitale.

IPRONIAZIDUL

Iproniazidul (marsilid) este 1-izonicotinil-2-izopropilhidrazida cu următoarea formulă structurală:



Iproniazidul

[1] *Delay J., Deniker P., Rapel R., Beek H., Baraude R., Curieuli H.* — *Presse médic.*, 1959, 67, 2, 201.

Acțiuni farmacologice. Iproniazidul posedă, atît acțiuni neurostimulante centrale, cît și simpaticomimetice periferice. Acțiunile sale simpaticomimetice se produc prin mecanismul sensibilizării organelor cu inervație simpatică față de mediatorii adrenergici endogeni. La baza fenomenului de sensibilizare stă inhibarea principalei enzime inactivante a adrenalinei și noradrenalinei, monoaminoxidaza, precum și potențarea efectelor catecolaminelor. Potențarea este însă mai evidentă în cazul acțiunilor serotoninei și tiraminei, fapt care indică rolul monoaminoxidazei mai mult în catabolismul acestora (Corne și Graham, 1957)[1]. De altfel, iproniazidul pare a fi pentru serotonină ceea ce sînt anticolinesterazele pentru acetilcolină. Dacă acțiunile periferice ale iproniazidului sînt puțin importante, în schimb efectele sale centrale pot duce la tulburări de excitație cu manifestări psihice de diferite grade, în funcție de doză. Astfel de tulburări au fost observate la bolnavii tuberculoși tratați timp îndelungat cu hidrazida izonicotinică. În ceea ce privește mecanismul de acțiune a iproniazidului s-ar putea ca tulburările psihice și efectele neurostimulante centrale să fie consecința carenței piridoxinice și deficitului de serotonină din creier, ca urmare a scăderii conținutului în piridoxalfosfat necesar decarboxilării 5-hidroxitriptofanului. La nivelul medulosuprarenalei, drogul împiedică eliberarea de catecolamine provocată de nicotină, insulină, histamină și rezerpină (De Schaepdryver și Preziosi, 1959)[2].

Întrebuințări clinice. În clinică, iproniazidul poate fi folosit ca antidepresor central în stările depresive atipice și în melancoliile recidivante. Doza zilnică variază de la caz la caz între 50 și 150 mg administrate bucal, în 3—4 prize. Ca inconveniente se citează parestezii, tremurături și icter.

Pornind de la constatarea că iproniazidul diminuează hemaglutinarea din testul Valer-Rose, s-a încercat cu rezultate favorabile folosirea sa în poliartrita cronică evolutivă (Coke și colaboratorii, 1959)[3].

[1] *Corne S. I., Graham J.D.P.* — *J. de Physiol.*, 1957, 135, 2, 339.

[2] *De Schaepdryver A. F., Preziosi P.* — *Arch. int. pharmacodyn.*, 1959, 119, 3—4, 506.

[3] *Coke H., Furber E., Kerr-Taylor H.* — *Rheumatism*, 1959, 15, 12.

BIBLIOGRAFIE

Abreu, B. E., R. A. Woodbury. Blood pressure and respiratory changes produced by strychnine convulsions. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **78**, 321—330.

Bradley, K., Easton, D. M., J. C. Eccles. An investigation of primary or direct inhibition. *J. Physiol.*, 1953, **122**, 474—488.

Bremer, F. Le tétanos strychnique et le méchanisme de la synchronisation neuronique. *Arch. internat. de physiol.*, 1941, **51**, 211—260.

———. Le mode d'action de la strychnine a la lumière de travaux récents. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1944, **69**, 249—264.

Bremer, F., V. Bonnet. Nouvelles recherches sur le tetanos strychnique de la moelle épiniére. *J. de physiol.*, 1948, **40**, 132A—133A.

Burstein, C. L., E. A. Rovenstine. Clinical experiences with newer analeptics. *Anesth. & Analg.*, 1937, **16**, 151—155.

Cure, C., Rasmussen, T., H. H. Jasper. Activation of seizures and electroencephalographic disturbances in epileptic and in control subiects with „metrazol." *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1948, **59**, 691—717.

Duff, Dorotha M., J. M. Dille. Distribution and rate of elimination of picrotoxin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **67**, 353—357.

Dusser de Barenne, J. G. Mode and site of action of strychnine in nervous system. *Physiol. Itev.*, 1933, **13**, 325—335.

Eckenhoff, J. E., J. H. Hafkenschiel. The effect of nikethamide on coronary blood flow and cardiac oxygen metabolism. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **91**, 362—369.

Eckenhoff, J. E., Schmidt, C. F., Dripps, R. D., S. S. Kety. A status report on analeptics. *J. Am. M. A.*, 1949, **139**, 780—785.

Esplin, D. W., Woodbury, D. M., L. S. Goodman. Distribution, fate and excretion of pentylenetetrazol. *Fed. Proc.*, 1954, **13**, 352.

Eyzaguirre, C., J. L. Lilienthal. Jr. Veratrinic effects of pentamethylene tetrazol (metrazol) and 2,2-bis (p-chlorophenyl) 1,1,1 trichloroethane (DDT) on mammalian neuromuscular function. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1949, **70**, 272—275.

Forbes, H. S., Gladys I. Nason. Effects of metrazol on cerebral vessels. *Proc. Soc. Exper Biol. & Med.*, 1940, **43**, 762—765.

Forester, F. M., L. Madon. Metrazol activation of acetylcholine-treated cerebral cortex. *Am. J. Physiol.*, 1950, **161**, 426—429.

Goodman, L. S., Toman, J. E. P., E. A. Swinyard. The anticonvulsant properties of tridione. *Am. J. Med.*, 1946, **1**, 213—228.

Gross, E. G., R. M. Featherstone. Studies with tetrazole derivatives. V. Some pharmacologic properties of aminophenyl tetrazoles. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **92**, 330—335.

Gruber, C. M., Bryan, W. T. K., L. K. Richardson. Response of intact intestine in non-anesthetized dogs to cathartic agents as influenced by morphine, atropine and strychnine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1932, **45**, 299—313.

Gunther, L., Engelberg, H., L. Strauss. The venopressor mechanism in shock-like conditions and the effect of various drugs. *Am. J. Med. Sc.*, 1942, **204**, 271—283.

Gutierrez-Noriega, C. Action of metrazol on the motor and sensory nuclei of the brain stem. *J. Neuropath. & Exper. Neurol.*, 1943, **2**, 132—139.

Haury, V. G., C. M. Gruber. The action of pentamethylenetetrazol (metrazol) on the circulatory system. *J. Pharmacol. & Exper. Therapy.*, 1939, **65**, 227—234.

Heinbecker, P., S. H. Barthley. Manner os strychnine action on nervous system. *Am. J. Physiol.*, 1939, **125**, 172—187.

Kalinowsky, L. B., P. H. Hoch. Shock treatments, psychosurgery and other somatic treatments in psychiatry. Grune & Stratton, Inc., New York, 1952.

Kaufman, I. C., Marshall, C., A. E. Walker. Activated electroencephalography. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1947, **58**, 533—549.

Klein, J. R. Inhibition of brain respiration by picrotoxin. *J. Biol. Chem.*, 1943, **151**, 651—657.

Koppanyi, T., Linegar, C. R., J. M. Dille. Studies on barbiturates. Analysis of barbiturate-picrotoxin antagonism. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1936, **58**, 199—228.

Knott, J. R., Gottlieb, J. S., Leet, H. H., H. D. Hadley, Jr. Changes in electroencephalogram following metrazol shock therapy. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1943, **50**, 529—534.

Koll, W. Studien über den Antagonismus von Narkotica und Analeptica am Zentral-nervensystem. Versuche mit Cardiazol und Strychnin am Ruckenmark der Katz. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1937, **184**, 365—449.

Langley, J. N., R. Magnus. Some observations of the movements of the intestine before and after degenerative section of the mesenteric nerves. *J. Physiol.*, 1905, **33**, 34—51.

Maloney, A. H., Fitch, R. H., A. L. Tatum. Picrotoxin as antidote in acute poisoning by shorter acting barbiturates. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1931, **41**, 465—482.

Maloney, A. H., A. L. Tatum. Cardiazol (metrazol) and coramine as cardio-respiratory stimulants. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1932, **42**, 200—211.

Marshall, E. K., Jr., Walzl, E. M., D. H. Le Messurier. Picrotoxin as a respiratory stimulant. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1937, **60**, 472—486.

Nachmansohn, D. Sur l'action de la strychnine. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1938, **129**, 941—943.

Pickrell, K. L., R. K. Richards. Pentothal-metrazol antagonism. *Ann. Surg.*, 1945, **121**, 495—507.

Seitz, C. P., C. M. Rosenthal. Effect of oxygen deprivation and strychnine administration on visual function. *Arch. Ophth.*, 1941, **26**, 276—287.

Travell, J., H. Gold. Mechanism of action of strychnine on respiration. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1935, **53**, 169—178.

Wells, J. A., Fox, C. A., Rambach, W. A., Dragstedt, C. A., W. F. Windle. Effect of picrotoxin on electrical excitability of respiratory center. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1944, **56**, 176—178.

Wescoe, W. C., R. E. Green. On the mechanisms of the convulsant action of strychnine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948. **94**, 78—84.

Whitehead, R. W., Neubürger, K. T. Rutledge, E. K., W. L. Silcott. Pharmacologic and pathologic effects of repeated convulsant doses of metrazol. *Am. J. M. Sc.*, 1940, **199**, 352—359.

Woodbury, R. A., Hamilton, W. F., Cleckley, H. M., P. P. Volpitto. The effect of metrazol on the blood pressure of man and dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **73**, 431—440.

Yonkman, F. F., H. Singh. Case against A.B. & S. pill. *J. Am. M. A.*, 1934, **103**, 1931—1933.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 17

XANTINELE

CAFEINA, TEOFILINA ŞI TEOBROMINA

Origine şi istoric. Cafeina, teofilina şi teobromina sînt medicamente similare prin constituţia lor chimică şi prin acţiunea farmacologică. Se găsesc într-un număr mare de plante, larg răspîndite în toată lumea. Este interesant de notat că peste tot unde aceste plante sînt indigene, localnicii folosesc extractele lor apoase ca băuturi. Unele dintre aceste băuturi, cum ar fi cafeaua, ceaiul şi cacaoa, se consumă în întreaga lume. *Cafeaua*, obţinută din grăunţele plantei *Coffea arabica*, conţine cafeină. *Ceaiul*, obţinut din frunzele plantei *Thea sinensis*, conţine cafeină şi teofilină. *Cacaoa*, obţinută din grăunţele plantei *Theobroma cacao*, conţine cafeină şi teobrominâ.

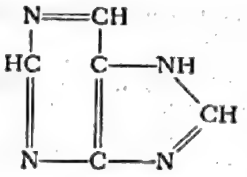
În plus, un număr de băuturi cu cafeină, mai puţin cunoscute în lume, se consumă pe suprafeţe foarte întinse. *Maté*, băutura naţională a multor ţări din America de Sud, conţine cafeină. În întinsul teritoriu al Sudanului, localnicii mestecă nuca de kola şi înghit extractele. Nuca de kola reprezintă o avuţie însemnată şi se foloseşte ca bază pentru schimbul comercial. Această nucă conţine aproximativ 2% cafeină. Mai multe specii din planta *Paullinia* cresc în bazinul Amazoanelor, însă numai una dintre acestea, *Paullinia sorbilis* este folosită de localnici ca băutură. Această specie este deosebită, prin faptul că conţine o cantitate importantă de cafeină. Multe din aşa-numitele „băuturi dulci", populare în Statele Unite, îşi menţin faima, nu numai datorită aromei lor, dar şi din cauza conţinutului lor în cafeină.

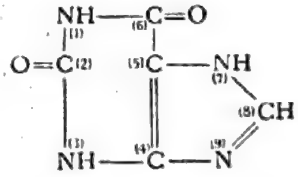
Cea mai veche utilizare a băuturilor cu xantine se pierde în întunericul trecutului. Totuşi legendele, care povestesc descoperirea lor arată cauza favorii lor. De exemplu, o legendă atribuie descoperirea cafelei unui preot dintr-o mînăstire arabă. Cîţiva păstori au povestit preotului că nişte capre care au mîncat boabe de cafea nu au dormit, ci aproape toată noaptea au sărit şi au zburdat. Preotul, preocupat de lungile nopţi de rugăciune, cînd trebuia să rămînă treaz, învăţa pe păstori să culeagă boabele, şi să facă din ele o băutură. Succesul experienţei sale este dovedit prin popularitatea de care se bucură cafeaua astăzi, aproximativ 453 600 tone fiind consumate anual numai în Statele Unite.

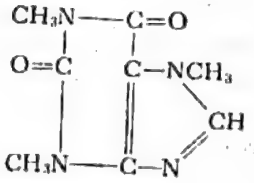
O altă legendă vorbeşte despre descoperirea ceaiului de către Bodhidharma, care a trăit în secolul al VI-lea î.e.n. Bodhidharma era fiul unui rege din India şi un apostol al budismului care a făcut o călătorie în China pentru a-şi răspîndi credinţa. Aici el a trăit sub cerul liber, şi-a mortificat trupul, şi-a înăbuşit patimile şi s-a hrănit cu plante. El căuta să găsească calea spre dumnezeire, încercînd să stea treaz 9 ani şi contemplînd în acest timp virtuţile lui Buda. După 3 ani de la această îndeletnicire, într-o bună zi adormi. Cînd se deşteptă, fiind copleşit de durere, şi-a tăiat pleoapele, pentru ca să nu se mai repete păcatul comis. Pe locul unde i-au căzut pleoapele a crescut o plantă. El a mîncat din frunzele ei şi a constatat că poate reîncepe ocupaţia lui cu noi puteri. Această plantă era ceaiul.

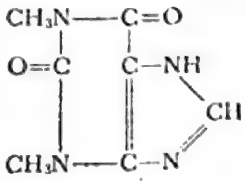
Din aceste poveşti vechi se poate trage concluzia după care cafeina este un stimulant. Studiile farmacologice asupra cafeinei au confirmat concluzia sugerată de legendă. Acţiunea stimulantă este baza popularităţii băuturilor care conţin cafeină. Cafeina posedă şi alte proprietăţi farmacologice importante, iar împreună cu substanţele înrudite formează agenţi terapeutici de valoare.

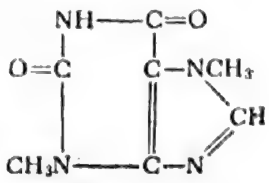
Chimie. Cafeina, teobromina şi teofilina sînt xantine metilate. Deseori sînt denumite derivaţi ai xantinei sau pur şi simplu xantine. Xantina este o dioxipurină. Cafeina este 1,3,7-trimetil-xantină; teobromina este 3,7-dimetilxantină, iar teofilina este 1,3-dimetilxantină. Formulele structurale ale purinei, xantinei şi ale celor 3 derivaţi importanţi din punct de vedere farmacologic ai xantinei sînt următoarele:


Purină


Xantina


Cafeina


Teofilina


Teobromina

Cercetări asupra acţiunilor congenerilor metilxantinelor au pus în evidenţă relaţii complexe între structură şi activitate, datorită diverselor acţiuni ale substanţelor înrudite. Deşi aceste cercetări au un interes fundamental, nu s-a descris nici o substanţă sintetică, oferind avantaje faţă de xantinele, care există în mod natural. Studiul lui Scott şi al colaboratorilor (1946) poate fi citat ca un exemplu de abordare experimentală a acestui domeniu.

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Cafeina, teobromina şi teofilina sînt asemănătoare ca proprietăţi farmacologice, însă diferă în mod pronunţat în ceea ce priveşte intensitatea acţiunilor lor asupra diferitelor formaţiuni. De aceea în aplicarea terapeutică a acestor substanţe pentru un anumit efect specific acţiunile secundare pot fi reduse la minimum, iar reacţia urmărită poate fi intensificată prin alegerea xantinei potrivite. Acţiunile xantinelor cu utilizare în terapeutică sînt: capacitatea de a stimula sistemul nervos central, acţiunea de producere a diurezei la nivelul rinichilor, efectul stimulator asupra miocardului şi relaxarea anumitor formaţiuni musculare netede, şi anume arterele coronare şi bronhiile. Tabelul 13 reprezintă puterile relative de acţiune ale xantinelor în a produce aceste efecte, cît şi altele.

Sistemul nervos central. Cafeina este un stimulant puternic al sistemului nervos central; teofilina este mai slabă; teobromina este virtual fără acţiune în această privinţă. Cafeina reprezintă xantina utilizată în mod obişnuit în clinică pentru acţiunea sa centrală, însă teofilina are şi ea acţiuni specifice ca stimulant respirator. Cafeina excită toate porţiunile sistemului nervos central. Sediile principale de stimulare sînt scoarţa cerebrală, bulbul şi măduva spinării. Scoarţa este prima influenţată, apoi bulbul, iar măduva spinării este stimulată numai de cantităţi foarte mari de cafeină.

Scoarţa cerebrală. Cafeina stimulează toate porţiunile scoarţei, însă acţiunea sa principală se exercită asupra funcţiilor psihice şi sensoriale. Ea produce un flux mai rapid şi mai limpede de idei şi reduce somnolenţa şi oboseala. După ingerarea cafeinei se poate susţine un efort intelectual mai prelungit şi se face o asociaţie mai bună a ideilor. Există de asemenea o apreciere mai fină a stimulilor senzitivi.

Activitatea motorie se intensifică de asemenea. Spre exemplu s-a constatat că dactilografele lucrează mai repede şi cu mai puţine greşeli. Timpul de reacţie la stimuli scade considerabil. Totuşi există dovada că deprinderea motorie recent cîştigată, legată de o acţiune care presupune o coordonare musculară fină şi o desfăşurare în timp precisă poate fi influenţată în sens nefavorabil.

Efectele menţionate mai sus se obţin după administrarea dozelor terapeutice, de aproximativ 150—250 mg pentru un adult. Aceasta reprezintă cantitatea de cafeină conţinută în mod obişnuit în 1—2 cesti de cafea ori de ceai. Individul mijlociu neagă de obicei faptul că a simţit o stimulare în urma ingerării unei băuturi care conţine cafeină. Motivul acestei situaţii constă în faptul că tipul de stimulare provenit din cantităţi mici de cafeină este atît de fiziologic, încît de obicei nu se percepe în mod conştient. Influenţa substanţei poate fi pusă în evidenţă numai prin probe amănunţite. Toate cercetările de acest tip, începînd cu cele clasice ale lui Kraepelin, în 1892, au demonstrat în mod concret stimularea centrilor corticali de către cafeină. Excitaţia sistemului nervos central este urmată de obicei de inhibiţie. Totuşi au existat contradicţii considerabile în problema dacă o stimulare fiziologică uşoară realizată prin cantităţi mici de cafeină este urmată de o inhibiţie.

Bulbul. Pe lîngă acţiunea sa asupra scoarţei cerebrale, cafeina constituie un stimulant bulbar. Această acţiune stimulatoare se manifestă în mod real atunci cînd se administrează în doze mari şi are valoare terapeutică atunci cînd bulbul este inhibat. Cafeina acţionează asupra centrilor respiratori, vasomotori şi vagali din bulb. Atunci cînd se iau pe cale bucală doze terapeutice complete de cafeină (150—250 mg) se produce o uşoară modificare a respiraţiei. Totuşi, aceeaşi cantitate stimulează în mod net centrul respirator după administrarea parenterală. Acţiunea cafeinei asupra centrului respirator poate fi de sensibilizare faţă de bioxidul de carbon. Spre exemplu, cafeina creşte volumul respirator pe minut pînă la un nivel mult mai mare la persoanele care respiră 3—5% bioxid de carbon, comparativ cu persoanele care respiră aer din cameră (Richmond, 1949). Teofilina administrată pe cale parenterală poate stimula de asemenea respiraţia chiar la indivizii normali. Sînt influenţate, atît ritmul, cît şi profunzimea. Stimularea centrilor vasomotori şi vagali sub acţiunea xantinei poate fi pusă în evidenţă cel mai bine prin experienţe de perfuzie a

Tabelul 13

Acţiunea farmacologică a xantinelor prezentată comparativ

Xantina	Stimularea S.N.C. şi a respiraţiei	Relaxarea musculaturii netede	Diureza	Dilatarea coronarelor	Stimularea cardiacă	Stimularea musculaturii striate
Cafeina	1*	3	3	3	3	1
Teofilina ..	2	1	1	1	1	2
Teobromina	3	2	2	2	2	3

* 1 = acţiunea cea mai intensă.

dnv. 188989

Scanned with OKEN Scanner

bulbului, deoarece după administrarea parenterală, efectele periferice ale substanței asupra circulației acoperă acțiunea centrală.

Acțiunile dozelor mari. După administrarea dozelor mari de cafeină este stimulat sistemul nervos central în întregime, inclusiv măduva spinării. Excitabilitatea reflexă crește, iar centrii motori inferiori pot fi excitați direct. Pot apărea convulsii clonice care pot duce la moarte. Totuși, un astfel de tip maxim de reacție a fost observat numai la animalele de experiență, deoarece doza toxică de cafeină pentru om este atît de mare (peste 10 g), încît nu s-a comunicat nici un caz letal. Dozele foarte mari de teofilină pot produce convulsii generalizate. Prezintă interes faptul că dacă activitatea colinesterazică a creierului scade sub acțiunea unei doze subconvulsivante a unei anticolinesteraze, cum ar fi diizopropilfluorofosfatul, doza convulsivantă de teofilină se reduce mult. Acest sinergism se produce în ciuda faptului că acțiunile xantinelor asupra sistemului nervos central pot să nu aibă legătură cu inhibarea colinesterazei (Johns și alții, 1951).

Sistemul cardio-vascular. Xantinele au acțiune importantă asupra sistemului circulator, utilizată în sens terapeutic. Teofilina este cea mai activă, iar cafeina cea mai puțin activă. Chiar acțiunea cafeinei asupra circulației este foarte puternică, însă efectele secundare ale acestei substanțe asupra sistemului nervos și asupra metabolismului exclud utilizarea sa clinică pentru efecte cardio-vasculare.

Toate porțiunile sistemului circulator sînt influențate într-un anumit fel de xantine. În numeroase cazuri, aceste acțiuni diverse sînt antagoniste. De aceea, observarea unei singure funcții, cum ar fi spre exemplu presiunea arterială, nu dă rezultate mulțumitoare, deoarece substanțele pot acționa asupra unei serii de factori circulatori în așa fel, încît presiunea arterială să poată rămîne practic nemodificată. Observațiile lui Starr și colaboratorii (1937) asupra efectelor cardio-vasculare ale xantinelor la om sînt prezentate în tabelul 14.

Tabelul 14

Acțiunile cardio-vasculare, respiratorii și metabolice ale cafeinei și ale teofilinei la om, în condiții bazale‡

Funcția	Benzoat de sodiu și cafeină* (0,5 g intramuscular)		Aminofilină+ (0,48 g intramuscular)	
	scădere %	creștere %	scădere %	creștere %
Frecvența pulsului	2,4		1,7	
Presiunea sistolică	4,0			6,8
Presiunea diastolică	3,8			7,0
Debitul cardiac		14,8		25,8
Volumul pe bătaie		19,1		29,4
Lucrul ventriculului stîng pe minut		9,3		35,4
Lucrul ventriculului stîng pe bătaie		13,8		38,0
Volumul inimii	0,8		0,3	
Nivelul metabolismului bazal		6,9		7,8
Diferența arterio-venoasă a oxigenului	6,1		12,4	
Frecvența respirațiilor	4,1			2,7
Volumul respirator		12,6		23,8
Rezistența vasculară periferică	14,3		18,9	

* Rezultate medii la 4 bolnavi.

\+ Rezultate medii la 7 bolnavi.

‡ După datele lui Starr, Gamble, Margolies, Donal, Joseph și Eagle (1937). Prin bunăvoința redacției revistei *Journal of Clinical Investigation.*

Inima. Acțiunile cafeinei asupra inimii ilustrează efectele antagoniste care au fost menționate mai sus. Cafeina stimulează direct miocardul. Aceasta se poate pune ușor în evidență pe inima izolată de mamifer. Adăugarea unei xantine la lichidul de perfuzie duce la o creștere de amplitudine a mișcărilor, la o creștere a ritmului și debitului cardiac. Totuși, atunci cînd se administrează unui animal intact, pe lîngă o stimulare directă a miocardului, xantinele și îndeosebi cafeina, excită nucleii vagali bulbari. Aceasta poate determina o scădere a ritmului cardiac. Efectul terminal este rezultatul net a 2 tipuri de stimulare. În consecință se poate observa la diferite persoane după ingestia de cafeină o ușoară bradicardie sau o ușoară tahicardie. După doze mari de cafeină rezultă, atît la om, cît și la animalul de experiență, o tahicardie netă, datorită unei stimulări directe a miocardului. Uneori această stimulare poate deveni atît de intensă, încît să provoace tulburări ale ritmului cardiac. Alteori se pot întîlni aritmii la persoanele care utilizează în mod excesiv băuturile cu cafeină.

Acțiunea directă a xantinelor asupra miocardului, îndeosebi a teofilinei, provoacă o creștere a debitului cardiac. Creșterea nu se datorește unui ritm cardiac mai rapid, deoarece poate apărea în lipsa tahicardiei. Există o scădere asociată a presiunii de umplere venoasă a inimii. La persoanele normale, creșterea debitului cardiac este de scurtă durată și poate fi urmată de o scădere sub nivelul inițial atunci cînd dispare acțiunea stimulatoare asupra miocardului cu persistența scăderii presiunii de umplere. Totuși, în insuficiența cardiacă, asocierea stimulării asupra inimii cu scăderea presiunii venoase, duce la o creștere pronunțată a debitului cardiac, cu apariție aproape imediată și care persistă timp de 30 de minute sau mai mult după administrarea intravenoasă (Howarth și alții, 1947; Fowell și alții 1949). Astfel, teofilina reprezintă o substanță de valoare în tratamentul de urgență al insuficienței cardiace.

Vasele sanguine. Cafeina tinde să contracte vasele sanguine prin stimularea centrului vasomotor bulbar și să le dilate printr-un efect direct asupra mus-

Scanned with OKEN Scanner

culaturii vasculare. În acest caz, de asemenea acţiunile centrale şi periferice sînt antagoniste. După doze terapeutice predomină acţiunea vasodilatatoare periferică. Totuşi, la oameni, creşterea fluxului de sînge periferic este tranzitorie (Stewart şi Jack, 1940) şi probabil de amploare şi durată insuficiente pentru a avea o valoare în tratamentul afecţiunilor vasculare periferice. Cercetările oncometrice la animale arată că există o creştere netă a volumului organului după administrarea unei xantine. Vasodilataţia asociată cu un debit cardiac mărit duce la o creştere a fluxului de sînge.

Circulaţia cerebrală. S-a considerat în trecut că debitul de sînge cerebral creşte sub acţiunea xantinelor. Totuşi, aplicarea tehnicilor cantitative pentru determinarea debitului de sînge cerebral la om arată că teofilina produce o creştere pronunţată a rezistenţei vasculare cerebrale cu o scădere consecutivă a fluxului de sînge cerebral. O scădere a conţinutului de oxigen al sîngelui din jugulara internă indică faptul că se produce o descreştere a tensiunii oxigenului din creier. Există o modificare variabilă a consumului de oxigen în creier. Se consideră că mărirea rezistenţei vasculare cerebrale se datoreşte unei acţiuni directe a xantinelor asupra musculaturii arteriolelor cerebrale (Wechsler şi alţii, 1950). Aceeaşi reducere izbitoare a fluxului de sînge cerebral se poate observa ca răspuns la teofilină, la bolnavii cu insuficienţă cardiacă (Moyer, Miller şi alţii, 1952) şi la acei cu hipertensiune arterială (Moyer, Tashnek şi alţii, 1952). La bolnavii hipertensivi, scăderea debitului de sînge cerebral este urmată de o scădere a presiunii lichidului cefalorahidian. Există de obicei o suprimare izbitoare a cefaleei hipertensivilor. Se consideră că aceasta se datoreşte mai curînd creşterii tonusului vascular cerebral, decît scăderii de presiune a lichidului cefalorahidian.

Circulaţia coronară. Se poate pune în evidenţă pe cale experimentală faptul că substanţele din grupa xantinelor dilată arterele coronare şi cresc debitul de sînge coronar. Aceasta a dus la utilizarea lor pe scară largă în tratamentul afecţiunilor arterelor coronare. Totuşi, părerile asupra valorii lor sînt atît de împărţite, încît faptele controversate din această problemă vor fi prezentate cu oarecare amănunţime.

Tipurile de cercetare destinate să pună în evidenţă acţiunile xantinelor asupra circulaţiei coronare pot fi împărţite în modul următor: 1) cercetări farmacologice pe artere coronare izolate şi asupra debitului de sînge coronar pe inima izolată şi pe inima *in situ*; 2) cercetări pe bază de ocluzie experimentală coronară; 3) cercetări clinice.

1. Studiile farmacologice au arătat faptul că substanţele din grupul xantinelor cresc diametrul inelelor de artere coronare izolate, măresc debitul aferent sau eferent al arterelor coronare din inimile perfuzate şi cresc debitul coronar al inimii *in situ*, înregistrat printr-o serie de tehnici (Boyer şi Green, 1941, şi Wegria, 1951, pentru bibliografie amănunţită). Totuşi, Boyer şi Green subliniază faptul că xantinele exercită o acţiune stimulatoare asupra miocardului şi intensifică lucrul inimii. De aceea, cu toată creşterea debitului de sînge coronar poate să nu existe nici o creştere a rezervei coronare. Într-adevăr, Foltz şi colaboratorii (1950) au afirmat că la ciinii întregi şi anesteziaţi la care se administrează cantităţi de teofilină în limitele dozelor pentru om nu se produce nici o creştere a debitului coronar. Totuşi, lucrul inimii şi consumul de oxigen al miocardului cresc, ca şi diferenţa arterio-venoasă a oxigenului din sîngele coronar.

2. Xantinele au fost administrate înainte şi după ocluzia experimentală a coronarelor pentru a se pune în evidenţă acţiunea lor în ceea ce priveşte supravieţuirea, dimensiunile zonelor de infarct şi vindecarea ulterioară. Ele au mai fost utilizate clinic în tratamentul trombozei coronariene. Se vor cita cîteva lucrări reprezentative. Fowler şi colaboratorii (1935) afirmă că după infarctul miocardic provocat la ciine, administrarea de aminofilină a scăzut zona de cianoză cardiacă, atribuindu-se acest rezultat efectului asupra circulaţiei colaterale. Cercetările efectuate de Le Roy şi colaboratorii (1942), Bayley şi colaboratorii (1944) şi Mokotoff şi Katz (1945) susţin acest punct de vedere. Le Roy şi colaboratorii au constatat că teobromina şi, în mai mică măsură, teofilina scădeau frecvenţa mortalităţii după ocluzia experimentală a coronarelor la ciinii neanesteziaţi. Prezintă interes şi faptul că atropina era şi ea eficientă, probabil datorită acţiunii sale de a scădea vasoconstricţia coronară reflexă. Asocierea teofilinei cu atropina a fost utilizată clinic în tratamentul trombozei coronariene, afirmîndu-se că frecvenţa mortalităţii şi aceea a complicaţiilor tromboembolice se prezintă în mod favorabil comparativ cu frecvenţele obţinute în urma altor scheme de tratament (Barnum şi alţii 1950). Bayley şi colaboratorii au observat faptul că teofilina poate normaliza aspectul electrocardiografic legat de leziunile ventriculare produse prin ischemie. În sfîrşit, Mokotoff şi Katz au pus în evidenţă faptul că la ciinii care au primit un tratament cu aminofilină după ligaturarea coronarelor, zona de infarct miocardic era mai mică decît la martori, atunci cînd inimile au fost cercetate după 8 săptămîni. În mod paradoxal nu s-a constatat nici o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte formarea de anastomoze la grupurile martore şi la cele în experienţă. Cercetătorii au atribuit efectele favorabile ale aminofilinei unei stabiliri mai precoce a canalelor anastomotice eficiente. Totuşi, Wiggers şi Green (1936) şi Gold şi colaboratorii (1937) n-au putut demonstra nici un fel de acţiuni favorabile ale xantinelor asupra mortalităţii şi zonei de infarct, după ocluzia experimentală a coronarelor la ciini şi pisici. Într-adevăr, frecvenţa tahicardiei ventriculare a fost la pisici în mod semnificativ mai mare la grupul experimental, decît la martori.

3. Tratamentul cu substanţe din grupul xantinelor a fost supus unei verificări clinice pe scară largă la bolnavii cu angină pectorală. În majoritatea cazurilor rezultatele se bazau pe unul din următoarele criterii: frecvenţa şi gravitatea comparativă a acceselor de angină pectorală la bolnavii care primeau o xantină sau o substanţă neutră („un placebo") în condiţii corecte de secret experimental; debitul cardiac măsurat comparativ, în timpul exerciţiului fizic, înainte de instalarea durerii la bolnavi, înainte şi după administrarea substanţei; capacitatea comparativă de a rezista la anoxie, cu şi fără tratament, înainte de instalarea durerii anginoase. În unele cercetări s-a utilizat criteriul mai obiectiv al modificărilor caracteristice electrocardiografice, în locul criteriului bazat pe instalarea durerii. Rezultatele nu sînt concordante nici în această situaţie. Studiile efectuate de Brown şi Riseman (1937) şi de Bakst şi colaboratorii (1948) asupra *rezistenţei la exerciţiul fizic* şi de Levy şi cola-

Scanned with OKEN Scanner

boratorii (1940) asupra *rezistenței la anoxie* sînt exemple de dovezi care susțin eficiența clinică a xantinelor. Totuși, în alte cercetări, în care s-au luat ca criteriu frecvența și gravitatea crizelor anginoase, nu s-a observat nici un efect favorabil al tratamentului cu xantine (Evans și Hoyle, 1933; Gold, și alții, 1937; Master și alții, 1939; Steinberg și Jensen, 1945).

Din discuția de mai sus este evident faptul că în anumite condiții experimentale xantinele sînt capabile să crească debitul sanguin coronarian. Există de asemenea numeroase dovezi asupra faptului că aceste substanțe cresc lucrul mecanic al inimii. Cercetările bazate pe probele de rezistență la exercițiu fizic arată că debitul de sînge pentru miocard crește într-o măsură mai mare decît nevoia de oxigen, îndeosebi atunci cînd proba se efectuează la scurtă vreme după administrarea parenterală a substanței și cînd nivelurile sale din sînge sînt ridicate. Totuși, acest punct nu poate fi confirmat la animale. Independent de afirmațiile contradictorii și rezultatele clinice sub așteptări, xantinele vor continua probabil să fie utilizate în tratamentul insuficienței coronariene.

Presiunea arterială. Din discuția de mai sus reiese în mod evident faptul că acțiunea xantinelor asupra presiunii arteriale generale nu poate fi prevăzută. Acțiunile care ar favoriza o creștere a presiunii arteriale sînt stimularea vasomotorie centrală și stimularea directă a miocardului. Invers, factorii care favorizează o scădere a presiunii arteriale sînt stimularea centrală a vagului și vasodilatația periferică. Rezultatul terminal al acțiunilor opuse asupra presiunii arteriale nu este izbitor, ci constă de obicei dintr-o ușoară creștere, ajungînd rareori la mai mult de 10 mm Hg. Creșterea ușoară a presiunii reprezintă mai ales rezultatul creșterii debitului cardiac și se produce cu toată vasodilatația periferică. Aceasta la rîndul său acoperă orice efect de stimulare vasomotorie centrală. Asocierea vasodilatației cu creșterea debitului cardiac ridică presiunea pulsului și determină un flux mai rapid al sîngelui cu o circulație mai eficientă.

În circulația pulmonară, aminofilina provoacă o ușoară creștere a presiunii sistolice pulmonare și presiunii pulsului la cîinii neanesteziați (Friedberg și alții, 1943).

Un efect neobișnuit al xantinelor asupra presiunii arteriale este scăderea bruscă, însă trecătoare, care urmează injectării lor intravenoase rapide. Este necunoscut mecanismul exact al acestei scăderi. S-a emis ipoteza că o concentrație mare a substanței inhibează miocardul, însă este mai probabil faptul că scăderea presiunii arteriale se datorește unei precipitări a alcaloizilor xantinici în sînge. Complexele solubile utilizate pentru injectare pot precipita ușor la pH sîngelui, dacă se realizează concentrații locale mari. Atunci cînd se administrează intravenos săruri de xantine, ritmul injecției trebuie să fie foarte lent.

Musculatura netedă. Xantinele acționează și asupra altor mușchi netezi decît aceia din vasele sanguine. Walters și colaboratorii (1937) au arătat că aminofilina este activă în suprimarea spasmului *căilor biliare*, provocat la om de injectarea morfinei, dihidromorfinonei sau codeinei (fig. 12). Pe baza acestui fapt de observație, xantinele s-au întrebuințat în tratamentul colicii biliare. Acțiunea xantinelor asupra activității motorii a *tractului gastro-intestinal* nu prezintă importanță. Soluțiile diluate cresc tonicitatea și amplitudinea contracțiilor porțiunilor izolate din intestin, iar concentrațiile mari le inhibează. Injecția intravenoasă de aminofilină la om suprimă temporar motilitatea intestinului subțire și a colonului.

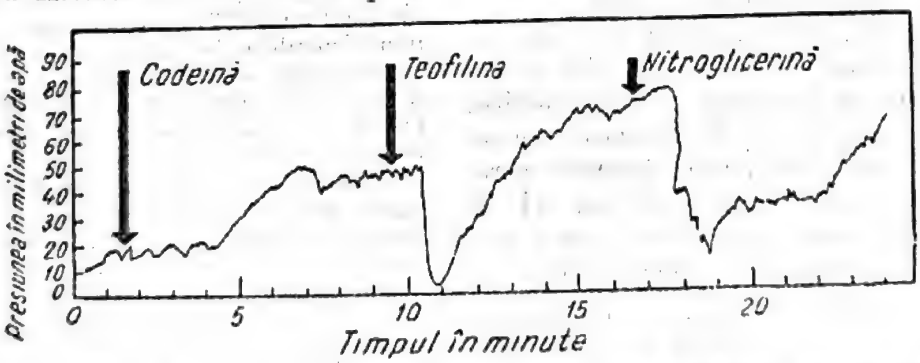


Fig. 12 — Acțiunea teofilinei și nitroglicerinei asupra presiunii din interiorul căilor biliare ale omului, crescută sub acțiunea codeinei.

Înregistrarea kimografică a presiunii din căile biliare a fost obținută cu ajutorul unui manometru cu apă, pus în legătură cu un tub în formă de T, inserat în coledoc, pentru un drenaj biliar prelungit, după o intervenție chirurgicală exploratoare. Presiunea normală este de 0--20 mm apă. Injecția subcutanată cu 60 mg sulfat de codeină provoacă rapid o creștere pronunțată a presiunii din căile biliare care poate persista timp de două ore sau mai mult. Aminofilina (teofilin-etilendiamina) (0,24 g intravenos) și nitroglicerina (0,6 mg sublingual), produc amîndouă o scădere rapidă însă tranzitorie a presiunii din căile biliare pînă la cifre normale. De notat faptul că acțiunea nitroglicerinei este mai susținută decît aceea a teofilinei. De comparat reacția de mai sus cu aceea prezentată în figura 9 care arată efectul spasmolitic tranzitoriu al nitritului de amil inhalat, asupra presiunii crescute sub acțiunea morfinei (după Butsch, McGowan și Walters, 1936. Prin bunăvoința redacției publicației *Surgery, Gynecology and Obstetrics*).

Scanned with OKEN Scanner

Xantinele relaxează de asemenea musculatura netedă a bronhiilor, mai ales dacă aceasta este contractată în mod experimental cu histamină sau, clinic, în cursul astmului. Teofilina are cea mai intensă acţiune în această privinţă şi este de mare valoare în tratamentul astmului. Ameliorarea simptomatică realizată de această substanţă este însoţită de o creştere netă a capacităţii vitale. Bolnavii cu astm refractar la adrenalină pot răspunde în mod favorabil la teofilină. Dispneea din insuficienţa cardiacă reacţionează de asemenea favorabil la administrarea xantinei. Totuşi, în această afecţiune, ameliorarea nu se datoreşte exclusiv dilatării bronşice, ci şi unei creşteri a debitului cardiac, cu scăderea consecutivă a presiunii intrarahidiene şi a presiunii venoase. În fig. 13 este reprezentat efectul teofilinei asupra respiraţiei Cheyne-Stokes, provocată de o afecţiune cardio-vasculară.

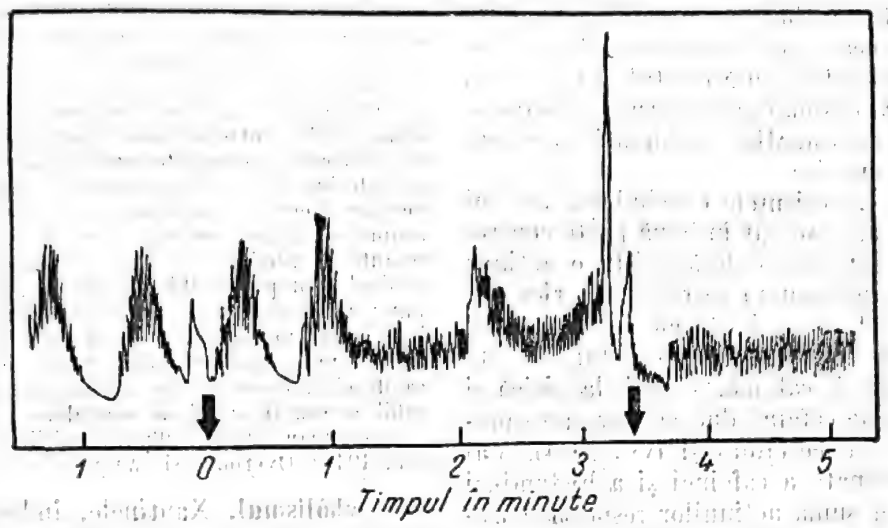


Fig. 13 — Acţiunea teofilinei asupra respiraţiei Cheyne-Stokes.

Înregistrarea pletismografică a mişcărilor respiratorii ale unui bolnav cu respiraţie Cheyne-Stokes, datorite unei afecţiuni cardio-vasculare. S-a injectat aminofilină 0,48 g în 30 ml de soluţie cloruro-sodică 0,9%, intravenos, pe o perioadă de mai multe minute, indicată între săgeţi. De notat oprirea rapidă a respiraţiei periodice şi revenirea la respiraţia normală (după Greene şi Heeren, 1936. Prin bunăvoinţa editurii Waverly Press).

Musculatura voluntară. Interpretarea acţiunii dozelor terapeutice de xantină asupra muşchilor voluntari la om constituie un subiect controversat. Deşi se admite că ingerarea de cafeină reduce oboseala, nu există o unanimitate a părerilor în privinţa mecanismului acestei acţiuni. Unii cercetători consideră că aceasta se datoreşte unei acţiuni directe a substanţei asupra muşchilor, în timp ce alţii afirmă că stimularea centrală ascunde recunoaşterea senzaţiei de oboseală. Există numeroase observaţii experimentale care arată că xantinele au o acţiune directă asupra musculaturii striate. Spre exemplu, anumite specii de broaşte manifestă o rigiditate pronunţată după injectarea acestor substanţe. Rigiditatea are o origine mai mult periferică decît centrală, întrucît nu este influenţată de secţionarea nervilor sau de curară. La nivelul muşchilor de mamifere se poate provoca o rigiditate netă, injectînd o xantină direct în ei. Această acţiune este însoţită de o creştere a consumului de oxigen şi a producerii de căldură ale muşchiului. Mai mult, într-un preparat de nerv-muşchi izolat, contracţia este intensificată, iar muşchiul devine mai puţin sensibil la oboseală, dacă există în lichidul băii respective o concentraţie mică de xantină (Huidobro şi Amenbar, 1945; Goffart şi Goutier, 1950).

În ciuda dovezilor care indică o acţiune periferică asupra musculaturii striate există motive suficiente să se considere că acţiunile centrale ale xantinelor explică mărirea capacităţii de lucru muscular, evidenţiabilă la om. Argumentul cel mai puternic, în sensul acestei concepţii, este faptul de observaţie că teobromina are o acţiune periferică pronunţată asupra muşchiului şi este totuşi fără efect, în ceea ce priveşte creşterea capacităţii de lucru muscular. Pe de altă parte, cafeina este cea mai activă, în ceea ce priveşte creşterea capacităţii musculare şi are totodată cea mai mai mare putere de stimulare a sistemului nervos central. De aici se poate trage concluzia că deşi xantinele stimulează muşchii striaţi pînă la rigiditate, în condiţii experimentale, acţiunea stimulantă asupra sistemului nervos central este aceea care împiedică perceperea oboselii şi care este răspunzătoare de creşterea capacităţii de lucru muscular, care urmează ingerării de cafeină. În legătură cu aceasta sînt interesante observaţiile făcute de Foltz şi colaboratorii (1942).

Scanned with OKEN Scanner

Utilizînd tehnica supraveghiată cu atenție a dublei perioade de lucru s-a constatat faptul că volumul de lucru al omului poate fi crescut sub acțiunea cafeinei. Totuși, legată de această prezentare de fapte este și observația că mărirea capacității de lucru se produce numai cu dozele de cafeină care determină simptome subiective de stimulare.

Acțiunea diuretică. Toate xantinele cresc debitul urinar. Teofilina este xantina cu cea mai mare putere diuretică, însă acțiunea sa are durată scurtă. Teobromina este mai puțin activă, însă efectul său este mai durabil. Cafeina este cea mai puțin activă. În capitolul 35 este prezentată o analiză amănunțită a mecanismului acțiunii diuretice.

Secreția gastrică. Experiențele concludente ale lui Ivy și colaboratorii au rezolvat în bună parte controversa privitoare la întrebarea dacă există o acțiune semnificativă a cafeinei asupra secreției gastrice. În mod paradoxal, cîinele, care imită cu fidelitate atît de multe dintre reacțiile gastrice ale omului, nu este influențat cu ușurință de cafeină. Totuși, la pisică și la om, dozele medii de cafeină duc la o creștere prelungită a secreției gastrice (Roth și Ivy, 1944). Mai mult, acțiunea combinată a cafeinei și a histaminei este mai amplă decît suma acțiunilor respective izoalte (potențare), în ceea ce privește, atît secreția de acid, cît și aceea de pepsină (Grossman și alții, 1945). În plus, o serie de cercetători au arătat că administrarea de cafeină la animale, în doze mari unice, în doze zilnice, mai mici, repetate, sau în injecții intramusculare, înglobate în ceară de albine, duce la modificări patologice ale tractului gastro-intestinal și la formarea de ulcere (Merendino și alții, 1945). S-a pus în discuție semnificația producerii cu cafeină a ulcerului experimental, din cauza dozelor mari utilizate. Totuși, avînd în vedere reactivitatea la cafeină a mucoasei gastrice de om trebuie să se ia cunoștință de întrebuințarea generală a băuturilor pe bază de cafea și de cola în tratamentul bolnavilor de ulcer și, în anumite cazuri, în patogenia ulcerului gastric (Roth și alții, 1944; Roth și Ivy, 1946).

Răspunsul secretor, provocat de cafeină, prezintă modalități caracteristice la persoanele normale și la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal. În plus, deosebirea este mai pronunțată decît aceea, care se poate obține cu un prînz de probă, pe bază de alcool. Există de asemenea dovezi, în sensul că persoane cu predispoziție la ulcer sau bolnavii ulceroși, pe cale de vindecare, manifestă un răspuns anormal (Musick și alții, 1946). Aceste considerente i-au făcut pe Roth și colaboratorii să emită ipoteza că utilizarea unui prînz de probă, pe bază de cafeină, poate să aibă o valoare pentru diagnostic și pentru prognostic (Musick și alții, 1949; Roth, 1951).

Coagularea sîngelui. Se știe încă din anul 1920 că după administrarea aminofilinei se reduce timpul de coagulare a sîngelui. Într-adevăr, s-a propus această substanță pentru tratamentul diatezelor hemoragice. Acțiunea a fost atribuită etilendiaminei și a fost trecută cu vederea în bună parte, pînă cînd Field și colaboratorii (1944, 1945) au arătat că metilxantinele pot crește nivelul protrombinei și fibrinogenului din plasmă și pot reduce semnificativ timpul de coagulare la animale. În plus, aceste substanțe pot neutraliza acțiunea de scădere a protrombinemiei de către derivații cumarinei și pot împiedica deficiența de coagulare legată de leziunile hepatice. Nu se cunoaște mecanismul prin care xantinele cresc protrombina și fibrinogenul din circulație. Se consideră că acesta se datorește unui efect stimulator specific asupra ficatului. Metilarea nucleului xantinic este indispensabilă pentru acțiune. Scherf și Schlachman au afirmat în 1946 că au putut observa la oameni, după administrarea pe cale bucală sau intravenoasă a aminofilinei în doze terapeutice, efecte asemănătoare cu cele constatate la animale, asupra coagulării sîngelui. Aceasta a ridicat probleme interesante, întrucît este în mod evident nefavorabilă o creștere a nivelurilor protrombinei și fibrinogenului din sînge la bolnavii cu afecțiuni ale arterelor coronare sau la persoanele imobilizate în pat avînd o tendință la tromboze venoase. Totuși, numeroase cercetări clinice ulterioare nu au arătat că dozele terapeutice de xantine ar poseda un efect măsurabil asupra timpului de coagulare a sîngelui (Breytspraak și Greenspan, 1946; Gilbert și alții, 1947; Blood și Patterson, 1948; Overman și Wright, 1950).

Metabolismul. Xantinele, îndeosebi cafeina, cresc ușor nivelul metabolismului bazal. Numeroși cercetători au comunicat că după ingerarea a 0,5 g cafeină metabolismul bazal poate crește în medie cu 10%, iar uneori cu 25%. Modificarea maximă se produce de la 1 la 3 ore, după administrarea substanței. În timpul primei faze a acțiunii cafeinei, datorită stimulării bulbare, se produce o creștere a volumului respirator pe minut suficient de amplă pentru a duce la o eliminare excesivă a bioxidului de carbon. Rezultatul este o creștere a cîtului respirator, urmată de o scădere compensatoare (Haldi și alții, 1941). Cercetările cantitative au scos în evidență faptul că nivelul metabolismului bazal al băutorilor obișnuiți de cafea este cu puțin mai mare, decît cel al indivizilor normali.

Cafeina are anumite acțiuni asupra proceselor din metabolismul intermediar. Spre exemplu, inhibează formarea de uree din sărurile de amoniu, realizată de feliile de ficat *in vitro*, cît și la animalele de experiență (Bernheim și Bernheim, 1945). De asemenea, stimulează creatinuria la om (Bachman și alții, 1942).

Toleranța. Se poate produce un grad apreciabil de toleranță, privind anumite efecte ale xantinelor, îndeosebi acțiunea diuretică și vasodilatatoare. Se produce de asemenea o toleranță încrucișată între membrii grupului xantinelor. Nu se instalează nici o creștere a toleranței față de stimularea nervoasă centrală. Obișnuința este prezentată în legătură cu băuturile pe bază de cafea.

Scanned with OKEN Scanner

Toxicologie. Doza mortală de cafeină pe cale bucală, pentru adulţi, este apreciată a fi de circa 10 g, însă nu s-a comunicat nici un caz mortal. Totuşi se pot observa reacţii nefavorabile după ingerarea a 1 g sau mai mult de cafeină. Aceste reacţii se pot pune în evidenţă în legătură mai ales cu sistemul nervos central şi cu sistemul circulator. Simptomele cele mai precoce sînt insomnia, neliniştea şi agitaţia, ele putînd progresa pînă la un delir moderat. Tulburările senzoriale, cum ar fi zbîrnîiturile în urechi şi scînteile în cîmpul vizual, sînt frecvente. Muşchii devin încordaţi şi prezintă tremurături. Sînt frecvente tahicardia şi extrasistolele, iar respiraţia este accelerată. Acţiunea diuretică a substanţei poate fi pronunţată.

Dacă se administrează o doză mortală de cafeină la animale, stimularea sistemului nervos central duce la stadiul convulsiv. În prima fază a intoxicaţiei, convulsiile au un caracter epileptiform; pe măsură ce devin manifeste acţiunile substanţei asupra măduvei spinării, pot apărea convulsii de tipul celor stricninice. Moartea se produce prin insuficienţă respiratorie.

Simptomele centrale ale intoxicaţiei cu cafeină pot fi uşor suprimate prin administrarea unor inhibitoare ale sistemului nervos central. Substanţele barbiturice cu durată scurtă de acţiune sînt eficiente şi potrivite.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Xantinele se absorb repede după administrarea pe cale bucală, rectală sau parenterală. Cu aminofilină s-au efectuat cele mai multe studii cantitative asupra rapidităţii de absorbţie şi asupra nivelurilor din sînge obţinute cu ajutorul administrării pe diferite căi (Waxler şi Schack, 1950; Truitt şi alţii, 1950). Pe lîngă calea intravenoasă se pot obţine niveluri înalte şi eficiente în sînge, în interval de 30—60 de minute, administrînd substanţa intramuscular sau sub formă de clismă cu retenţie. Administrarea pe cale bucală duce la o absorbţie mai tardivă şi la niveluri mai puţin ridicate în sînge. Absorbţia din supozitoare este lentă. După administrarea pe orice cale persistă niveluri perceptibile în sînge timp de 6—12 ore.

Xantinele sînt parţial demetilate şi oxidate în organism, eliminîndu-se în bună parte sub formă de acid metiluric. Pe cît se pare nu se produce o demetilare completă, iar ingestia lor nu este urmată de o creştere a eliminării de acid uric. După datele existente, cafeina este transformată în mare parte în acid 1-metiluric, iar teofilina, atît în acid 1-metiluric, cît şi în acid 1,3-dimetiluric (Buchanan şi alţii, 1945; Myers şi Hanzal, 1946).

Preparate şi căi de administrare. Xantinele sînt alcaloizi slab alcalini. Ele se distribuie obişnuit sub formă de săruri duble solubile, formate cu o serie de substanţe. Pentru administrarea pe cale bucală se pot utiliza, fie baza liberă, fie sărurile duble. Totuşi, pentru administrare parenterală este necesar să se utilizeze una dintre săruri.

Cafeina. *Cafeina*, F. S. U., este cunoscută şi sub numele de teină. Ea este formată din cristale albe strălucitoare, solubile în apă în proporţie de 1: 46. Două săruri ale sale utilizate pe scară largă sînt *benzoatul de sodiu şi cafeină*, F. S. U., un amestec în părţi egale de cafeină şi benzoat de sodiu, şi *cafeina citrică*, F. N., un amestec în părţi egale de cafeină şi acid citric. Amîndouă sînt pulberi albe, hidrosolubile, cu gust amar. Pentru administrarea pe cale subcutanată, preparatul de elecţie este *benzoatul de sodiu şi cafeină*, injectabil, F.S.U. El se găseşte în fiole care conţin cîte 250—500 mg în 2 ml soluţie şi se administrează pe cale intramusculară. Alte preparate oficiale destinate administrării pe cale bucală sînt: *tabletele de benzoat de sodiu şi cafeină*, F.N., *tabletele de salicilat de sodiu şi cafeină*, F.N. (un amestec format din 50% cafeină şi 50% salicilat de sodiu), cît şi *tabletele de cafeină citrică*, F.N.

Teobromina. Printre preparatele oficiale de teobromină se găsesc *acetatul de sodiu şi teobromină*, F.N. şi *salicilatul calcic de teobromină*, F.N. Primul preparat se găseşte sub formă de pulbere cristalizată, albă, higroscopică, uşor solubilă în apă. *Capsulele de acetat de sodiu şi teobromină*, F.N. şi *tabletele de acetat de sodiu şi teobromină*, F.N., se găsesc în diferite dimensiuni. *Salicilatul calcic de teobromină*, F.N., este un complex care conţine în proporţii moleculare teobromina calcică şi salicilatul de calciu. Este o pulbere albă, inodoră, care se dizolvă numai puţin în apă. *Tabletele de salicilat calcic de teobromină*, F.N., conţin de obicei 500 mg din complex. Alte preparate oficiale de teobromină sînt: alcaloidul liber — *teobromina*, F.N. şi *salicilatul de sodiu şi teobromină*, F.N., un amestec de 50% teobromină cu 50% salicilat de sodiu. Preparatele de teobromină se administrează numai pe cale bucală.

Teofilina. Există multe preparate de teofilină, cuprinzînd alcaloidul liber şi numeroase săruri solubile. *Teofilina*, F.S.U., este o pulbere cristalizată, albă, amară, foarte puţin solubilă în apă. Ea se utilizează pe cale bucală, de obicei sub formă de tablete. *Aminofilina (teofilinetilendiamina)*, F.S.U., este sarea solubilă de teofilină utilizată cel mai mult. Ea se compune dintr-o asociaţie de aproximativ 78% teofilină anhidră şi 12% etilendiamină. Se prezintă sub formă de pulbere sau granule albe sau uşor gălbui, cu un vag miros amoniacal şi cu gust amar. 1 g se dizolvă în aproximativ 5 ml apă. Preparatele oficiale sînt *aminofilina injectabilă*, F.S.U., *tabletele de aminofilină*, F.S.U. şi *supozitoarele de aminofilină*, F.S.U. Preparatele injectabile cuprind fiole care conţin 500 mg aminofilină în 2 ml, administrabile pe cale intramusculară, şi fiole cu 250 mg în 10 ml sau cu 500 mg în 20 ml, pentru administrarea pe cale intravenoasă. Preparatele pe cale bucală cuprind tablete simple sau keratinizate cu doze de 100 şi 200 mg. Supozitoarele conţin de obicei, fie 250, fie 500 mg aminofilină. Doza mai mică este pentru copii.

Acetatul de sodiu şi teofilină, F.N., conţine aproximativ 60% teofilină. Se prezintă sub formă de pulbere cristalizată albă, solubilă în apă în proporţie de 1: 35. *Tabletele de acetat de sodiu şi teofilină*, F.N., se găsesc în doze de 100 şi 200 mg.

Glicinatul sodic de teofilină, F.N., este cunoscut sub mai multe nume curente. El este un amestec format din 50% teofilină şi 50% glicinat de sodiu. Se prezintă sub formă de pulbere albă, uşor solubilă în apă. Se afirmă că produce o iritaţie gastrică mult mai slabă atunci cînd este administrat pe cale bucală. Se difuzează sub formă de tablete, sirop şi extract pentru administrare pe cale bucală.

Scanned with OKEN Scanner

Metilglucaminoteofilina (*glucofilina*), M.N.N., este un amestec echimolecular de teofilină și N-metilglucozamină. Se prezintă sub formă de cristale albe sau albe-gălbui, cu o bună hidrosolubilitate. Metilglucaminoteofilina este identică cu aminofilina în privința acțiunilor și aplicațiilor terapeutice și nu are nici o superioritate asupra preparatului oficial. Se găsește în fiole, injectabile intravenos și intramuscular, în supozitoare și în tablete administrabile pe cale bucală. Preparatul conține numai 50% teofilină, astfel încît doza reprezintă aproximativ de 1,5 ori doza de aminofilină.

Teofilinatul de colină, cunoscut și sub numele curent de *coledil*, este una din sărurile de teofilină cel mai recent introduse în terapeutică (Broh-Kahn, 1954). Se deosebește de preparatele prezentate mai sus prin aceea că este o sare adevărată de teofilină și nu numai un produs de asociere. În reacția dintre colină și teofilină, atomul de hidrogen din gruparea acidă a teofilinei este înlocuit prin cationul de colină, cu pierderea unei molecule de apă. Substanța conține 64,4% teofilină. Ea se dizolvă bine în apă și dă o soluție cu pH 9,7. Teofilinatul de colină se absoarbe mai rapid și mai complet decît celelalte preparate de teofilină, la nivelul tractului gastro-intestinal, și se afirmă că produce o iritație gastrică într-un număr mai mic de cazuri. Această substanță este destinată administrării pe cale bucală și se găsește în tablete de 100 și 200 mg.

Alegerea preparatului. Marele număr de preparate disponibile de xantină duce adesea la confuzie privitor la cel mai bun de utilizat. Preparatele de cafeină se întrebuințează de obicei numai ca stimulante centrale. Teobromina și teofilina se pot înlocui adesea una pe alta în privința acțiunilor asupra circulației coronare și asupra rinichilor. Aminofilina constituie preparatul de elecție pentru relaxarea musculaturii netede. Alegerea preparatului și a xantinei este influențată și de acțiunile secundare produse, de costul tratamentului și de calea de administrare, care urmează să fie utilizată.

O acțiune secundară importantă este efectul local al xantinelor asupra mucoasei gastrice. Toate preparatele sînt iritante și tind să producă, în doze terapeutice, dureri, grețuri și vărsături. Adesea este imposibil să se administreze cantitatea proiectată, iar în multe cazuri, doza utilizată este determinată în ultimă analiză de limita toleranței gastrice. Este preferabil să se administreze medicamentele din grupul xantinei după mese, cu scopul de a reduce factorul de iritație gastrică. Este de asemenea utilă întrebuințarea capsulelor enterice (keratinizate).

Deși s-a afirmat că unele săruri sînt mai puțin iritante decît altele pentru tractul gastro-intestinal, această deosebire nu este destul de perceptibilă pentru a scoate pe primul plan unul din preparate. Sărurile de xantine diferă considerabil ca preț de cost și pot determina în parte alegerea substanței atunci cînd se impune un tratament cronic.

Toxicitate clinică. Tratamentul cu xantine este însoțit de anumite efecte secundare nocive. Efectul iritant asupra mucoasei gastrice după administrarea pe cale bucală a mai fost menționat. Aminofilina trebuie injectată lent atunci cînd se administrează pe cale intravenoasă, altfel se pot provoca: cefalee, palpitații, ameteli, grețuri, scădere a tensiunii arteriale și chiar dureri precordiale. S-au comunicat cazuri de moarte subită, datorită probabil unor injecții de aminofilină (Merrill, 1943; Bresnick și alții, 1948) și s-a pus în discuție raționea injectării pe cale intravenoasă a xantinelor la bolnavii cu leziuni miocardice grave. Totuși, frecvența reacțiilor nocive pare să fie foarte mică, dacă se asigură măsuri suficiente de precauție. Injecția intramusculară de aminofilină se însoțește de o durere locală, care poate persista mai multe ore.

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Diferitele acțiuni farmacologice ale xantinelor dau loc la multe aplicații terapeutice. Aceste substanțe au o deosebită valoare datorită efectelor asupra *miocardului*, *asupra musculaturii netede*, *sistemului nervos central și rinichilor*.

Afecțiuni cardiace. Stimularea directă produsă de xantine asupra miocardului are mare valoare în tratamentul episoadelor acute legate de *insuficiența cardiacă*. Utilitatea lor principală este constituită de suprimarea dispneei paroxistice care însoțește insuficiența inimii stîngi. În această afecțiune, se asociază efectele imediate asupra debitului cardiac, asupra presiunii venoase și musculaturii bronșice, pentru a realiza o ameliorare rapidă a edemului pulmonar și a dispneei. Acțiunea terapeutică nu se încredințează exclusiv xantinelor, ci se asociază utilizarea lor cu alte metode clasice, cum ar fi flebotomia sau aplicarea de garouri pentru a reduce debitul ventriculului drept, morfină pentru a suprima dispneea și oxigen pentru a reduce anoxia. Preparatul de elecție este aminofilina, care se administrează în doze de 0,5 g prin injectare intravenoasă lentă. Aceasta poate fi urmată de o digitalizare intravenoasă dacă este necesar. Durata acțiunii aminofilinei este suficient de lungă, în așa fel, încît instalarea acțiunii glicozidului cardiac coincide cu dispariția acțiunii xantinei.

Xantinele au fost utilizate pe scară largă în tratamentul *anginei pectorale* și într-o măsură mai limitată în tratamentul imediat al *trombozei coronariene*. În mod evident, în fața unei literaturi controversate nu se poate face nici o afirmație categorică privind eficacitatea lor terapeutică. Consiliul pentru farmacie și chimie nu acceptă afirmațiile privind eficacitatea acestor substanțe în afecțiunile de mai sus (Boyer, 1943). Numeroși medici folosesc xantinele cu ideea că întrucît ele nu-i fac bolnavului nici un bine, nu pot să-i facă nici un rău. Susținătorii tratamentului cu xantine în tromboza coronariană afirmă că aceste substanțe limitează întinderea zonei de infarct, prin dilatarea vaselor colaterale, ajută la reducerea vasoconstricției reflexe din patul vascular coronar și reduc frecvența trombilor parietali, datorită participării mai puțin importante a endocardului. Aceste avantaje posibile trebuie judecate în comparație cu acțiunile xantinelor de creștere a lucrului și debitului cardiac, cît și comparativ cu posibilitatea îndepărtată de a exercita unele efecte asupra timpului de coagulare. Atunci cînd se utilizează xantine în tratamentul anginei pectorale, ele se administrează pe cale bucală. Doza izolată medie de aminofilină este de 0,25 g.

Scanned with OKEN Scanner

Aceasta se administrează de 3 ori pe zi după mese. Obiectivul este reducerea frecvenţei şi gravităţii crizelor anginoase. Cei care întrebuinţează xantine în tratamentul trombozei coronariene administrează substanţele de îndată ce este posibil, după producerea obstrucţiei. Aminofilina este preparatul de elecţie şi se administrează intramuscular la fiecare 8 ore, în doze parţiale de cîte 0,5 g. Calea bucală se utilizează de îndată ce bolnavul se simte destul de bine pentru a putea lua un tratament pe gură.

Astmul. Aminofilina joacă un rol important în tratamentul bolnavilor cu astm. Ea este utilă ca medicament profilactic şi constituie un adjuvant valoros în tratamentul crizelor prelungite sau al sindromului astmatic cu crize subintrante.

Deşi ACTH şi steroizii corticosuprarenali au adus noi arme eficiente pentru tratamentul crizelor prelungite de astm, substanţele bronhodilatatoare ocupă încă un loc important în această terapeutică. Tratamentul reuşit al astmului subintrant impune o serie de măsuri care cuprind utilizarea oxigenului sau amestecurilor de oxigen şi heliu, substanţele simpaticomimetice, expectorantele, sedativele, aspiraţia bronşică etc. (Barach, 1951). Aminofilina este una din substanţele bronhodilatatoare cele mai puternice. Ea se administrează pentru tratamentul astmului bronşic rebel, mai întîi prin injecţii intravenoase în doză de 0,5 g. Un mare procent dintre bolnavi simt aproape imediat o ameliorare pe o perioadă variabilă de timp. Totuşi este necesar să se continue tratamentul pentru a împiedica recidivele. În acest scop se poate administra aminofilina pe cale rectală, fie sub forma unui supozitor conţinînd 0,5 g, fie sub o formă mai eficientă de clismă cu retenţie, conţinînd 0,5—0,7 g, la 20 ml apă de robinet. Instilaţiile rectale se administrează dimineaţa şi noaptea, cel puţin o săptămînă. Atunci cînd acest tratament este asociat cu mijloace ajutătoare corecte se pot obţine uneori perioade prelungite de remisiune.

Aminofilina sau celelalte săruri de teofilină se pot administra pe durate lungi, pe cale bucală, pentru a reduce numărul şi gravitatea crizelor de astm. Substanţa se poate asocia în acest scop cu efedrina şi cu un barbituric. Se repetă o doză unică de 0,25 g, de 3—4 ori pe zi.

Sistemul nervos central. Acţiunile centrale ale xantinelor, îndeosebi ale cafeinei, sînt utile în tratamentul cazurilor de intoxicaţie cu inhibitoare nervoase centrale. În intoxicaţia cu morfină este deosebit de valoros efectul direct al cafeinei asupra bulbului. Ea se administrează prin injecţii intramusculare, sub formă de benzoat de sodiu şi cafeină. Doza de cafeină şi de benzoat de sodiu este de 0,5—1 g.

Întrebuinţări diverse. S-a arătat că aminofilina injectată intravenos este eficientă în suprimarea durerii în *colica biliară acută*. Punerea în evidenţă pe cale experimentală a eficienţei aminofilinei în sensul reducerii presiunii crescute din căile biliare provocată de codeină (fig. 12), asociată cu rezultatele promiţătoare obţinute prin verificarea clinică (Gladstone şi Goodman, 1944), încurajează utilizarea mai largă a acestei substanţe pentru acţiunea sa antispastică la nivelul căilor biliare. Doza este de 0,25—0,5 g, în administrare lentă intravenoasă.

Xantinele se utilizează pe scară largă în tratamentul *cefaleei*. În prezent se consideră că sînt eficiente datorită unei acţiuni directe asupra vaselor cerebrale (vezi mai sus). Cafeina este preparatul utilizat cel mai frecvent. Ea se foloseşte rareori în mod izolat şi mai ales în asociaţie cu o substanţă analgezică, de tipul unui salicilat, în tratamentul formelor obişnuite de cefalee şi în asociaţie cu ergotamina în tratamentul crizelor de migrenă. Este interesant şi faptul că întreruperea cafeinei la persoanele obişnuite cu această substanţă poate duce la cefalee. Cefaleea „de întrerupere a cafeinei" poate fi suprimată prin administrarea acesteia. Nu este imposibil ca frecvenţa acestui tip de cefalee să fie destul de mare, ceea ce oferă o explicaţie în plus pentru rezultatele favorabile obţinute prin utilizarea cafeinei în amestecurile analgezice.

BĂUTURI CONŢINÎND XANTINE

Băuturile pe bază de xantine cu cea mai mare popularitate sînt cafeaua, ceaiul şi cacao. Cafeaua şi ceaiul conţin cafeină în timp ce cacaoa conţine o cantitate mare de teobromină. Conţinutul de cafeină din frunzele de ceai este mai mare decît acela din boabele de cafea, însă băuturile în forma lor definitivă au aproximativ acelaşi conţinut de alcaloid. O ceaşcă mijlocie de cafea conţine între 100 şi 150 mg cafeină, reprezentînd aproximativ o doză terapeutică. Firește că ingerarea zilnică a acestei cantităţi de alcaloid eficient este legată de o anumită acţiune farmacologică. Pe lîngă alcaloizi, cafeaua conţine anumite uleiuri, iar ceaiul are o cantitate apreciabilă de tanin.

Nu există nici o îndoială că băuturile care conţin xantine sînt consumate adesea pentru acţiunea lor stimulantă. Aceasta formează probabil baza principală a răspîndirii lor, deşi majoritatea persoanelor nu-şi dă seama de vreo stimulare. Băuturile pe bază de xantine reprezintă o problemă medicală prin aceea că formează un izvor alimentar care aduce un stimulant al sistemului nervos central. Adesea medicul este pus în faţa întrebării dacă trebuie să interzică băuturile care conţin cafeină bolnavilor săi.

Gradul în care este stimulat un individ de o cantitate dată de cafeină este variabil. Probabil că depinde de ceea ce se poate numi „temperament individual". Spre exemplu, dacă unele persoane ingerează băuturi cu cafeină seara, urmează aproape în mod sigur dispariţia somnului. Alţii se laudă cu facultatea lor de a bea cafea şi de a „dormi buştean". Ca urmare, intensitatea acţiunii cafeinei este influenţată în mare parte de fondul de excitabilitate a sistemului nervos. Unele persoane suferă o stimulare, a cărei intensitate exclude posibilitatea unei relaxări suficiente, după ce au băut băuturi pe bază de xantine. De fapt sînt puţine persoane atît de sensibile la cafeină încît chiar o singură ceaşcă de cafea să provoace o reacţie apropiată de cele toxice.

Copiii sînt mai sensibili decît adulţii la stimularea produsă de xantine. Excitabilitatea lor reflexă normală este în general ridicată. În plus, ingerarea băuturilor cu cafeină poate împiedica alimentaţia cu substanţe nutritive necesare. Din aceste motive, ceaiul şi cafeaua trebuie excluse din regimul alimentar al copiilor. Chiar cacaoa are o valoare dubioasă. Ea are un mare conţinut de tanin şi deşi alcaloidul său principal este teobromina, poate avea un conţinut de cafeină, mergînd pînă la 50 mg la o ceaşcă de cacao. Mai mult, cantităţile foarte mari de cacao pot împiedica absorbţia calciului; aceasta nu prezintă însă o importanţă practică.

Există anumite stări patologice în care s-a propus interzicerea băuturilor pe bază de xantine. Faptul că există o înrudire apropiată de formulă chimică între xantine şi acidul uric a dus la concepţia că ceaiul şi cafeaua trebuie interzise în regimul alimentar al bolnavilor care suferă de gută. Totuşi xantinele metilate nu se elimină sub formă de acid uric şi de aceea nu cresc în mod apreciabil conţinutul de acid uric al urinii. Ca urmare pe baza acestui fapt devine discutabil un efect nociv al xantinelor la bolnavii gutoşi.

Desigur un bolnav cu ulcer evolutiv trebuie să-şi limiteze ingestia de băuturi care conţin cafeină. Mai mult chiar, cafeaua decafeinată stimulează secreţia gastrică într-o anumită măsură datorită unor constituenţi ai boabelor de cafea, în afară de xantine. Întrucît capacitatea tampon a cafelei este neînsemnată, dacă este ingerată de o persoană

Scanned with OKEN Scanner

cu boală ulceroasă, ea trebuie diluată cu frișcă și trebuie băută în timpul meselor.

Băuturile cu xantine sînt interzise adesea persoanelor cu hipertensiune arterială din cauza acțiunii cafeinei asupra sistemelor cardio-vascular și nervos. Evident, într-o afecțiune în care sedația constituie un factor important, nu se urmărește stimularea printr-o xantină. Totuși, majoritatea autorilor importanți consideră că interzicerea completă a cafelei la o persoană care o agreează este de natură să fie mai neplăcută decît stimularea produsă de băutura respectivă. În plus, mulți bolnavi cu hipertensiune arterială nu manifestă în urma băuturilor cu xantine nici o creștere a presiunii arteriale, nici o stare de nervozitate. Într-adevăr, teobromina se prescrie adesea la acești bolnavi pentru acțiunile sale asupra rinichilor și poate asupra coronarelor. Băuturile pe bază de xantine realizează același scop și în plus pot suprima cefaleea atît de frecventă în cadrul acestui sindrom. De aceea nu se interzic ceaiul și cafeaua, ci se supraveghează ingerarea lor.

O indulgență exagerată privitoare la băuturile cu xantine poate duce la o stare considerată ca o intoxicație cronică.

Stimularea sistemului nervos central duce la neliniște și la somn agitat. Stimularea miocardului se traduce prin tulburări ale bătăilor cardiace, mai ales extrasistole, palpitații și tahicardie. Esențele uleioase din cafea pot provoca o oarecare iritație gastro-intestinală, iar diareea constituie un simptom frecvent. Pe de altă parte, conținutul mare de tanin al ceaiului poate provoca starea de constipație.

Nu există nici o îndoială asupra faptului că se instalează un anumit grad de dependență psihică (adică de obișnuință), legată de băuturile cu xantine. Aceasta este probabil valabilă chiar la persoanele care nu ajung la exces. Totuși, ceașca matinală de cafea constituie atît de mult o parte din regimul alimentar al americanilor, încît se consideră rareori ca o obișnuință medicamentoasă și nu există nici o dovadă că acest obicei ar fi nociv într-un mod oarecare. Senzația de bine și de capacitate crescută de lucru pe care o realizează constituie elemente subiective pe care puține persoane ar fi dispuse să le părăsească, deși este probabil că se obțin pe seama unei scăderi a capacității de lucru mai tîrziu, în cursul zilei.

BIBLIOGRAFIE

Bachman, G., Holdi, J., Ensor, C., W. Wynn. Creatinuria in man following the oral administration of caffeine. *Am. J. Physiol.*, 1942, **138**, 78—82.

Bakst, H., Kissin, M., Leibowitz, S., S. H. Rinzler. The effect of intravenous aminophylline on the capacity for effort without pain in patients with angina of effort. *Am. Heart J.*, 1948, **36**, 527—534.

Barach, A. L. Remissions in bronchial asthma and hypertrophic pulmonary emphysema. *J. Am. M. A.*, 1951, **147**, 730—737.

Barnum, D. R., Garr, W. R., Gibert, N. C., G. K. Fenn. Coronary thrombosis treated with xanthines. Experience from the standpoint of mortality and incidence of thromboembolic complications. *Quart. Bull. Northwestern Univ. M. School*, 1950, **24**, 6—11.

Bayley, R. H., LaDue, J. S., Dorothy J. York. Further observations on the ischemia-injury pattern produced in the dog by temporary occlusion of a coronary artery. *Am. Heart J.*, 1944, **27**, 657—666.

Bernheim, F., Mary L. C. Bernheim. Note on the effect of caffeine on ammonia and urea excretion in rabbits. *Am. J. Physiol.*, 1945, **145**, 115—117.

Blood, D. W., M. C. Patterson. Effect of aminophylline on the coagulation of human blood. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1948, **69**, 130—133.

Boyer, N. H. Aminophylline and related xanthine derivatives. *J. Am. M. A.*, 1943, **122**, 306—309.

Boyer, N. H., H. D. Green. The effects of nitrites and xanthines on the coronary inflow and blood pressure in anesthetized dogs. *Am. Heart J.*, 1941, **21**, 199—214.

Bresnick, E., Woodard, W. K., C. B. Sageman. Fatal reactions to intravenous administration of aminophylline. Report of three cases. *J. Am. M. A.*, 1948, **136**, 397—398.

Breytspraak, R., F. S. Greenspan. The effect of aminophylline on the prothrombin time in man. *Am. J. M. Sc.*, 1946, **212**, 476—478.

Broh-Kahn, R. H. (Editor.) A symposium on new pharmacologic and clinical perspectives of oral theophylline therapy. *Internat. Record Med. & Gen. Prac. Clin.*, 1954, **167**, 245—273.

Brown, M. G., J. E. F. Riseman. Comparative value of purine derivatives in the treatment of angina pectoris. *J. Am. M. A.*, 1937, **109**, 256—258.

Buchanan, O. H., Christman, A. A., W. D. Block. The metabolism of the methylated purines. *J. Biol. Chem.*, 1945, **157**, 189—201.

Butsch, W. L., McGowan, J. M., W. Walters. Clinical studies on influence of certain drugs in relation to biliary pain and to variations in intrabiliary pressure. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1936, **63**, 451—456.

Evans, W., C. Hoyle. Comparative value of drugs used in continuous treatment of angina pectoris. *Quart. J. Med.*, 1933, **2**, 311—338.

Field, J. B., Larsen, E. G., Spero, L., K. P. Link. Hyperprothrombinemia induced by methylxanthines and its effect on the action of 3,3′-methylenebis-(4-hydroxycoumarin). *J. Biol. Chem.*, 1944, **156**, 725—737.

Field, J. B., Sveinbjornsson, A., K. P. Link. Increased plasma fibrinogen induced by methylxanthines. *J. Biol. Chem.*, 1945, **159**, 525—528.

Foltz, E., Ivy, A. C., C. J. Barborka. The use of double work periods in the study of fatigue and the influence of caffeine on recovery. *Am. J. Physiol.*, 1942, **136**, 79—86.

Foltz, E. L., Rubin, A., Steiger, W. A., P. C. Gazro. The effects of intravenous aminophylline upon the coronary blood-oxygen exchange. *Circulation*, 1950, **2**, 215—224.

Fowell, D. M., Winslow, J. A., Sydenstricker, V. P., N. C. Wheeler. Circulatory and diuretic effects of theophylline isopropanolamine. *Arch. Int. Med.*, 1949, **83**, 150—157.

Fowler, W. M., Hurevitz, H. M., F. M. Smith. Effect of theophylline ethylenediamine on experimentally induced cardiac infarction in the dog. *Arch. Int. Med.*, 1935, **56**, 1242—1249.

Friedberg, L., Katz, L. N., F. S. Steinitz. Effect of drugs on pulmonary and systemic arterial pressures in trained unanesthetized dogs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **77**, 80—106.

Gilbert, N. C., Dey, F., R. Trump. The effects of methylated xanthines on the clotting time of the blood. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1947, **32**, 28—33.

Gladstone, A. L. Goodman. The use of theophylline ethylenediamine (aminophylline) for the relief of biliary colic. *J. Am. M. A.*, 1944, **126**, 1084—1085.

Goffart, M., R. Goutier. Les méthylxanthines dans le groupe des sensibilisateurs au potassium. *Arch. internat. physiol.*, 1950, **57**, 297—308.

Scanned with OKEN Scanner

Gold, H., Kwit, N. T., H. Otto. Xanthines (theobromine and aminophylline) in the treatment of cardiac pain. *J. Am. M. A.*, 1937, **108**, 2173—2179.

Gold, H., Travell, J., W. Modell. The effect of theophylline with ethylenediamine (aminophylline) on the course of cardiac infarction following experimental coronary occlusion. *Am. Heart J.*, 1937, **14**, 284—296.

Greene, J. A., R. H. Heeren. Observations on Cheyne-Stokes respiration: The effect of drugs and mechanical mesures which produce vasodilatation and vasoconstriction. (Medical papers dedicated to Henry Asbury Christian.) Waverly Press, Baltimore, 1936.

Grossman, M. K., Roth, J. A., A. C. Ivy. Pepsin secretion in response to caffeine. *Gastroenterology*, 1945, **4**, 251—256.

Haldi, J., Bachman, G., Ensor, C., W. Wynn. The effect of various amounts of caffeine on the gaseous exchange and respiratory quotient in man. *J. Nutrition*, 1941, **21**, 307—319.

Howarth, Sheila, McMichael, J., E. P. Sharpey-Schafer. The circulatory action of theophylline ethylene diamine. *Clin. Sc.*, 1947, **6**, 125—135.

Huidobro, F., E. Amenbar. Effectiveness of cafeine (1,3,7) trimethylxanthine) against fatigue. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **84**, 82—92.

John, R. J., Bales, P. D., H. E. Himwich. The efects of DFP on the convulsant dose of theophylline, theophylline-ethylenediamine and 8-chlorotheophylline. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **101**, 237—242.

LeRoy, G. V., Fenn, G. K., N. C. Gilbert. The influence of xanthine drugs and atropine on the mortality rate after experimental occlusion of a coronary artery. *Am. Heart J.*, 1942, **23**, 637—643.

Levy, R. L., Bruenn, H. G., N. E. Williams. The modifying action of certain drugs (aminophylline, nitrites, digitalis) upon the effects of induced anoxemia in patients with coronary insufficiency. *Am. Heart J.*, 1940, **19**, 639—654.

Master, A. M., Jaffe, H. L., S. Dack. The drug treatment of angina pectoris due to coronary artery disease. *Am. J. M. Sc.*, 1939, **197**, 774—782.

Merendino, K. A., Judd, E. S., Baronofsky, I., Kitow, S. S., Lannin, B. G., O. H. Wangenstein. Influence of caffeine on ulcer genesis. *Surgery*, 1945, **17**, 650—666.

Merrill, G. A. Aminophylline deaths. *J. Am. M. A.*, 1943, **123**, 1115.

Mokotoff, R., L. N. Katz. The effect of theophyilline with ethylene-diamine (aminophylline) and of papaverine hydrochloride on experimental infarction in the dog. *Am. Heart J.*, 1945, **30**, 215—230.

Moyer, J. H., Miller, S.I., Tashnek, A. B., R. Bowman. The effect of theophylline with ethylene diamine (aminophylline) on cerebral hemodynamics in the presence of cardiac failure with and without Cheyne--Stokes respiration. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 267—272.

Moyer, J. H., Tashnek, A. B., Miller, S. I., Snyder, H., R. O. Bowman. The effect of theophylline with ethylene diamine (aminophylline) and caffeine on cerebral hemodynamics and cerebrospinal fluid pressure in patients with hypertension headaches. *Am. J. M. Sc.*, 1952, **224**, 377—385.

Musick, V. H., Avey, H. T., Hopps, H. C., A. A. Hellbaum. Gastric secretion in duodenal ulcer in remission-response to the caffeine test meal. *Gastroenterology*, 1946, **7**, 332—339.

Musick, V. H., Hopps, H. C., Avey, H. T., A. A. Hellbaum. A simplified caffeine gastric test meal for the diagnosis of peptic ulcer. *J. Am. M. A.*, 1949, **141**, 839—841.

Myers, V. C., R. F. Hanzal. The metabolism of methylxanthines and their related methyluric acids. *J. Biol. Chem.*, 1946, **162**, 309—323.

Overman, R. S., I. S. Wright. The effect of aminophylline on the prothrombin time of normal human plasma. *Am. Heart J.*, 1950, **39**, 65—68.

Richmond, Glenn H. Action of caffeine and aminophylline as respiratory stimulants in man. *J. Appl. Physiol.*, 1949, **2**, 16—23.

Roth, J. A. Clinical evalution of the caffeine gastric analysis in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology*, 1951, **19**, 199—215.

Roth, J. A., A. C. Ivy. The effect of caffeine upon gastric secretion in the dog., cat and man. *Am. J. Physiol.*, 1944, **141**, 454—461.

———. The synergistic effect of caffeine upon histamine in relation to gastric secretion. *Ibid.*, 1946, **142**, 107—113.

Roth, J. A., Ivy, A. C., A. J. Atkinson. Caffeine and „peptic" ulcer. *J. Am. M. A.*, 1944, **126**, 814—820.

Scherf, D., M. Schlachman. The effect of methylxanthines on the prothrombin time and the coagulation of the blood, *Am. J. M. Sc.*, 1946, **212**, 83—89.

Scott, C. C., Anderson, R. C., K. K. Chen. Further study of some l-substituted theobromine compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **86**, 113—119.

Starr, I., Gamble, C. F., Margolies, A., Donal, J. S., Joseph, N., E. Eagle. A clinical study of the action of ten commonly used drugs on cardiac output, work and size; on respiration, on metabolic rate and on electrocardiogram. *J. Clin. Investigation*, 1937, **16**, 799—823.

Steinberg, F., J. Jensen. On the use of theophylline amino-isobutanol in angina pectoris. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1945, **30**, 769—773.

Stewart, H. J., H. B. Jack. The effect of aminophyllin on peripheral blood flow. *Am. Heart J.*, 1940, **20**, 205—222.

Truitt, E. B., Jr., McKusick, V. A., J. C. Krantz, Jr. Theophylline blood levels after oral, rectal and intravenous administration and correlation with diuretic action. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **100**, 309—315.

Walters, W., McGovern, J. M., Butsch, W. L., P. A. Knepper. Pathological physiology of common bile duct; its relation to biliary colic. *J. Am. M. A.*, 1937, **109**, 1591—1597.

Waxler, S. H., J. A. Schack. Administration of aminophylline (theophylline ethylenediamine). *J. Am. M. A.*, 1950, **143**, 736—739.

Wechsler, R. L., Kleiss, L. M., S. S. Kety. The effects of intravenously administered aminophylline on cerebral circulation and metabolism in man. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 28—30.

Wégria, R. Pharmacology of the coronary circulation. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 197—246.

Wiggers, C. J., H. D., Green. Inffectiveness of drugs upon collateral flow after experimental coronary occlusion in dogs. *Am. Heart J.*, 1936, **11**, 527—541.

Scanned with OKEN Scanner

ANESTEZICELE LOCALE

CAPITOLUL 18

COCAINA. PROCAINA ŞI ALTE ANESTEZICE LOCALE SINTETICE

FARMACOLOGIA GENERALĂ A ANESTEZICELOR LOCALE

Substanţele anestezice locale sînt capabile să realizeze blocajul conducerii în nervi atunci cînd se aplică local la nivelul ţesutului nervos în concentraţie eficientă. Ele exercită acest efect asupra oricărei porţiuni din sistemul nervos şi asupra oricărui tip de fibră nervoasă. Spre exemplu, aplicarea unui anestezic local asupra scoarţei motorii blochează transmiterea impulsurilor din acea zonă; la extremitatea cealaltă, aplicarea la nivelul terminaţiilor nervului aferent împiedică recepţionarea stimulilor şi transmiterea impulsurilor senzitive. Pus în contact cu un trunchi nervos mixt, provoacă paralizia motorie şi senzitivă a zonei inervate. Conducerea impulsurilor nervoase prin măduva spinării poate fi blocată atît de complet încît să imite din punct de vedere funcţional o secţionare a măduvei. Marea valoare practică a substanţelor anestezice locale se datoreşte faptului că acţiunea lor este reversibilă şi este urmată de restabilirea completă a funcţiei nervoase fără nici un semn de lezare organică a fibrelor sau celulelor nervoase. Prin utilizarea corectă a anestezicelor locale se poate produce o paralizie senzitivă şi motorie în zone separate selective fără nici un alt efect în afară de cel local urmărit.

Istoric. Primul anestezic local descoperit a fost cocaina. Alcaloidul a fost izolat în 1860 de Niemann, elevul lui Wöhler. Wöhler a observat gustul amar al cocainei şi a simţit un efect ciudat la nivelul limbii, provocîndu-i amorţeală şi lipsă aproape completă de sensibilitate. Von Anrep a studiat în 1879 acţiunile farmacologice ale cocainei şi a observat că după injecţia subcutanată pielea situată deasupra zonei infiltrate devine insensibilă la înţepătura cu un ac. El a indicat că acest alcaloid ar putea fi utilizabil ca anestezic local în clinică. Totuşi, nu s-a dat curs sugestiei sale, iar meritul pentru descoperirea anesteziei locale se atribuie de obicei lui Sigmund Freud şi Karl Köller. O povestire bine cunoscută relatează că cei doi cercetători căutau un înlocuitor al morfinei şi în cursul cercetărilor asupra cocainei, lui Köller i-a pătruns în mod incidental puţină substanţă în ochi, iar el a observat din întîmplare anestezia produsă. Această povestire este negată de ambii autori. În autobiografia lui Freud (1935) apare următoarea povestire interesantă asupra descoperirii anesteziei locale:

„În toamna anului 1886 m-am oprit la Viena ca medic practician şi m-am căsătorit cu o tînără care mă aşteptase, într-un oraş depărtat, mai mult de 4 ani. Aş putea să mă întorc puţin în urmă şi să explic modul în care a fost vinovată logodnica mea de faptul că nu eram încă celebru la vîrsta aceea tînără. Un interes colateral, deşi era unul profund, mă făcuse în 1884 să obţin de la Merck o cantitate oarecare din ceea ce era pe atunci alcaloidul puţin cunoscut, cocaina, şi să studiez acţiunile sale fiziologice. Pe cînd eram în mijlocul acestor cercetări, s-a ivit ocazia de a face o călătorie pentru a-mi vizita logodnica de care fusesem despărţit timp de 2 ani. Eu mi-am încheiat în grabă cercetările asupra cocainei şi m-am exprimat în caietul de lucru asupra acestei probleme anticipînd faptul că se vor găsi în curînd noi utilizări pentru ea. Totuşi, i-am sugerat prietenului meu Königstein — oftalmologul — că ar trebui să cerceteze problema gradului, în care sînt utilizabile proprietăţile anestezice ale cocainei în afecţiunile oculare. Cînd m-am întors din concediu am constatat că nu el, ci un alt prieten al meu, Carl Köller (care se găseşte acum la New York), şi căruia îi vorbisem de asemenea despre cocaină, efectuase experienţele decisive asupra acţiunii ei la animale şi le prezentase la Congresul de oftalmologie din Heidelberg. Köller este considerat de aceea, pe bună dreptate, descoperitorul anesteziei locale cu cocaină care a devenit atît de importantă în mica chirurgie; eu însă n-am simţit nici o părere de rău pentru întreruperea lucrărilor mele provocată de logodnică".

Acceptarea cocainei ca anestezic local s-a produs imediat şi în această privinţă istoricul anesteziei locale diferă mult de cel al anesteziei generale. Alţi cercetători au lărgit în mod rapid observaţia iniţială a lui Köller. Într-un interval scurt de timp, Hall (1884) a introdus anestezia locală în dentistică iar Halsted (1885), arătînd că cocaina poate bloca transmiterea prin trunchiurile nervoase, a pus bazele blocajului anestezic în chirurgie. Corning (1885) a produs anestezie rahidiană la cîini, însă au trecut mai mulţi ani înainte ca această tehnică să fie folosită în chirurgia umană.

Cercetările chimice asupra substituenţilor cocainei au început în 1892 o dată cu lucrările lui Einhorn; el a sintetizat în 1905 procaina, care este folosită în prezent pe scară mai largă decît orice alt anestezic local. Cercetarea chimică mai continuă totuşi din cauză că nici un anestezic local din cele

Scanned with OKEN Scanner

existente nu este lipsit de proprietăţi nefavorabile. Ca rezultat, un număr inutil de mare de substanţe se difuzează în prezent pentru scopurile clinice. Majoritatea acestora se deosebesc în mică măsură în ce priveşte eficienţa terapeutică, dar cîteva din ele au caractere distincte care indică utilizarea lor preferenţială.

Proprietăţile recomandabile pentru anestezicele locale. Un bun anestezic local trebuie să întrunească mai multe proprietăţi. În mod evident el nu trebuie să fie iritant în aplicaţia locală şi trebuie să producă anestezia fără să provoace leziuni ale structurii nervului. Majoritatea anestezicelor locale utilizate în prezent întrunesc aceste cerinţe. Toxicitatea generală a unui anestezic local trebuie să fie mică, deoarece substanţele se absorb la nivelul sediului de aplicare. Concentraţia în care este activ un anestezic local reprezintă un factor important care trebuie luat în considerare la aprecierea lipsei de nocivitate a substanţei. Spre exemplu, dacă toxicitatea generală a două substanţe este identică, însă una din ele necesită concentraţie mai mare pentru anestezia locală, ea nu poate fi considerată la fel de lipsită de nocivitate atunci cînd se utilizează în clinică. Este limpede faptul că o dată cu scăderea concentraţiei eficiente de anestezic şi cu creşterea dozei letale, creşte şi limita de siguranţă. În cursul prezentării substanţelor barbiturice s-a subliniat faptul că în această serie de substanţe doza toxică şi terapeutică sînt proporţionale şi se prezintă strîns paralel în toată seria. Aceasta nu este valabilă pentru anestezicele locale. Substanţe cu aceeaşi acţiune se pot deosebi în mod pronunţat ca toxicitate, fapt care arată că cele două proprietăţi sînt cu totul independente. Disocierea dintre toxicitate şi puterea de acţiune constituie un stimul important în cercetările pentru noi substanţe anestezice mai eficiente şi mai lipsite de nocivitate.

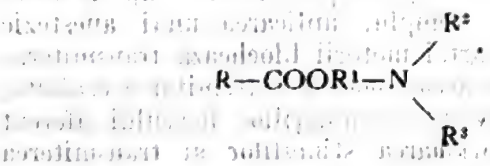
Durata acţiunii anestezice constituie un alt factor important în determinarea preferinţei pentru un anestezic local. Ea trebuie să fie suficient de lungă pentru a permite un timp corespunzător efectuării operaţiei chirurgicale. Timpul necesar pentru producerea anesteziei este de asemenea important şi trebuie să fie cît mai scurt cu putinţă. Un anestezic local perfect este activ, independent de locul de administrare. El trebuie să fie activ atunci cînd se aplică local asupra mucoaselor. În sfîrşit este de dorit ca un anestezic local să aibă mai multe proprietăţi fizice favorabile. Solubilitatea în apă este de importanţă esenţială pentru acele substanţe care trebuie să fie injectate. Stabilitatea în soluţie are de asemenea importanţă, iar soluţiile trebuie să reziste fierberii fără alterare, pentru a înlesni sterilizarea.

Există procedee foarte bune de laborator pentru testarea factorilor prezentaţi, iar alegerea substanţelor potrivite pentru verificarea clinică este determinată în mare măsură de rezultatele obţinute din aceste probe. Datele de laborator pentru mai multe dintre anestezicele locale, cel mai frecvent utilizate, sînt prezentate în tabelul 15.

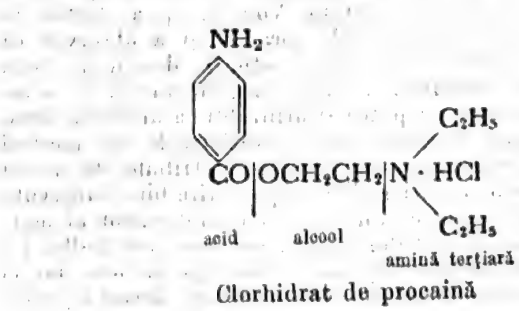
PROPRIETĂŢILE GENERALE ALE ANESTEZICELOR LOCALE

Anestezicele locale au, ca grup, multe acţiuni comune şi înainte de a se prezenta farmacologia fiecărei substanţe în parte, se vor trece în revistă proprietăţile generale.

Chimie şi raportul dintre structură şi activitate. Acţiunea farmacologică a majorităţii anestezicelor locale sintetice pare să depindă de o anumită structură de bază. Observarea formulelor structurale ale fiecărui anestezic în parte arată că ele sînt în majoritatea lor esteri aminici terţiari ai acizilor aromatici. Această structură fundamentală poate fi reprezentată în modul următor:

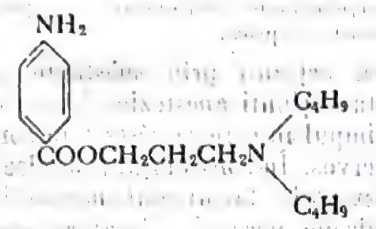


Amina terţiară nu este esenţială pentru acţiunea anestezică, deoarece esterii simpli ai acidului aminobenzoic au proprietatea de a produce anestezia locală. Totuşi, în acest caz există un grup amino la nivelul inelului aromatic. Într-un studiu asupra raportului dintre structura şi acţiunea esterilor acidului aminobenzoic s-a constatat că acţiunea anestezică creşte o dată cu lungimea lanţului esterului (Adams şi alţii, 1926). Totuşi, aceste substanţe sînt cu totul insolubile, iar utilizarea lor este limitată. Dacă se introduce un grup aminoterţiar în porţiunea alcoolică a moleculei se obţine o substanţă mai alcalină care formează săruri acide solubile. Spre exemplu, atunci cînd se adaugă un grup dietilamino la porţiunea ester a paraaminoetilbenzoatului, se obţine binecunoscutul anestezic — procaina. Structura procainei clorhidrice este următoarea:



Clorhidrat de procaină

Este evident faptul că molecula procainei poate fi împărțită în trei porțiuni principale: acid, alcool și grupul amino terțiar. Modificările oricărei porțiuni a moleculei schimbă acțiunea anestezică și toxicitatea substanței, fapt care realizează baza numărului foarte mare de anestezice locale existente. Spre exemplu, dacă la nivelul procainei se adaugă numai un atom de carbon grupului alcool pentru a forma un ester propilic, iar grupul aminic se schimbă din dietil în dibutilamină, substanța care rezultă este butacaina, un anestezic foarte puternic însă mai toxic decît procaina.



Butacaina

S-au tras anumite concluzii generale privitoare la raportul dintre structură și acțiune.

Creșterea lungimii grupului alcoolic duce la o creștere a toxicității și astfel substanța cu un ester etilic, cum ar fi procaina, manifestă cea mai mică toxicitate. În același timp creșterea lungimii grupului alcoolic modifică alcalinitatea. Rezultatul este o modificare a constantelor de disociere, atît a sării acide, cît și a bazei libere din substanță, iar prin aceasta o acțiune anestezică mai puternică. De asemenea, o creștere a lungimii celor două grupuri terminale, la nivelul azotului aminic terțiar, modifică alcalinitatea. Ambele tipuri de modificări au fost efectuate în cursul trecerii de la procaină la butacaină, iar aceasta explică intensificarea pronunțată, atît a acțiunii, cît și a toxicității butacainei în comparație cu procaina (tabelul 15).

Numărul de substanțe care par să aibă o acțiune anestezică presupusă este aproape infinit. Nu numai esterii dar și eterii și amidele (vezi formula dibucainei, la pag. 324) manifestă adeseori această proprietate farmacologică. Expunerea de mai sus arată numai cîteva date disponibile pentru chimist în cercetarea acestui domeniu deosebit de interesant. În referatul general al lui Löfgren (1948) se pot găsi amănunte mai complexe asupra raportului dintre structură și acțiune.

Mecanismul acțiunii. Se știe puțin despre mecanismul fundamental de acțiune al anestezicelor locale și nu se cîștigă nimic dintr-o expunere a teoriilor actuale necorespunzătoare. Este evident faptul că modul de acțiune al substanțelor anestezice locale nu poate fi precizat înainte ca mecanismul pe care se bazează transmiterea impulsului nervos să fie clarificat. Totuși, nu este lipsit de rațiune să se prevadă că anestezicele locale vor continua să reprezinte instrumente valoroase de cercetare în acest studiu, în măsura în care capacitatea lor de a bloca transmiterea impulsului nervos prin toate tipurile de nervi dă la iveală o corelație fundamentală între acțiunea farmacologică și funcția fiziologică. Spre exemplu, Bennet și Chinburg (1946) au extins observațiile inițiale ale lui Bishopp (1932) privitoare la faptul că substanțele anestezice locale produc blocarea conducerii fără să depolarizeze nervii așa cum s-a arătat prin înregistrarea simultană a potențialelor de acțiune și de repaus. Ei emit ipoteza că anestezicele locale blochează conducerea prin nerv, stabilizînd acei factori din membrana celulară care sînt în mod normal suficient de labili, pentru a permite deplasarea fazică a potențialului în timpul conducerii impulsului.

Anumite fibre nervoase sînt mai sensibile decît altele la acțiunea anesteziceior locale. Astfel s-a constatat că într-un nerv mixt, fibrele senzitive sînt blocate înaintea fibrelor motorii. De fapt, atunci cînd se aplică o concentrație potrivită de anestezic unui nerv, este posibil să se blocheze în mod complet fibrele senzitive, fără a se suprima transmiterea impulsurilor motorii. De asemenea s-a afirmat că există o anumită ordine în care sînt influențate fibrele unui nerv senzitiv, sub acțiunea anesteziceior locale. Senzația de durere este de obicei prima modalitate care dispare, urmată la rîndul ei de senzațiile de rece-cald, cele tactile și cele barestezice profunde. Totuși, există o variație individuală amplă (vezi Sinclair și Hinshaw, 1950, 1951). S-au propus diferite teorii pentru explicarea acestei deosebiri de reactivitate, între fibrele motorii și senzitive. Multă vreme s-a socotit că fenomenul se datorește unei deosebiri în constituția chimică a fibrei. Gasser și Erlanger (1929) au fost impresionați totuși de faptul că atunci cînd se aplică o presiune la nivelul unui nerv mixt, anestezia care urmează pentru fibrele motorii și senzitive se instalează într-o succesiune inversă cu aceea observată după blocarea prin substanțe anestezice și anume fibrele motorii sînt influențate înaintea celor senzitive. Ei au demonstrat pe cale oscilografică faptul că dimensiunea fibrei este factorul principal care determină sensibilitatea relativă față de presiune și față de anestezia chimică. După ce se aplică o cantitate de cocaină pe un nerv mixt, undele γ (din fibrele cutanate mici aferente) sînt primele care dispar, iar undele α (din fibrele mari) sînt ultimele care dispar. În măsura în care cocaina acționează probabil din punct de vedere chimic asupra nervului, este logic ca fibrele mai mici, care prezintă suprafața cea mai mare pe unitatea de volum să fie anesteziate cele dintîi. Această concepție este susținută de observația

Scanned with OKEN Scanner

că dacă se aplică pe nervul vag un anestezic local, fibrele cardio-inhibitoare eferente mai mici sînt blocate înaintea fibrelor mai mari care transmit impulsuri respiratorii aferente.

Influenţa pH. Anestezicele locale se distribuie în general sub forma sărurilor hidrosolubile, de obicei, clorhidraţii. Există numeroase dovezi care arată că neutralizarea sării acide şi eliberarea bazei libere sînt esenţiale pentru acţiunea anestezică. Întrucît anestezicele locale sînt baze slabe, soluţiile sărurilor acidului clorhidric sînt net acide. De aceea trebuie realizată mai întîi o neutralizare în ţesuturi, înainte de a putea obţine o acţiune anestezică. O ilustrare practică a acestui fapt este dificultatea de a produce o anestezie locală în zonele cu infecţii acute, unde pH este redus.

Numeroase cercetări au arătat că adăugarea de baze unor soluţii anestezice locale intensifică acţiunea. Acest lucru este valabil îndeosebi atunci cînd se aplică anestezice în mod experimental pe unele trunchiuri nervoase izolate, sau cînd se injectează în piele, unde capacitatea tampon a lichidelor din ţesuturi este limitată. S-a prevăzut pe baze teoretice faptul că alcalinizarea prealabilă a soluţiilor anestezice, sau utilizarea unor săruri slab acide, cum ar fi boratul, vor creşte eficienţa clinică a anestezicelor locale. Totuşi, probele obiective nu au concretizat acest punct de vedere (Tainter, 1941), iar preparatele mai alcaline au dezavantajul de a fi relativ nestabile. Explicaţia se găseşte, probabil, în faptul că în condiţiile care se întîlnesc de obicei în cursul utilizărilor clinice, baza liberă este eliberată repede la pH lichidelor extracelulare. Reacţia poate fi reprezentată în modul următor:

$$\underset{\text{sare acidă}}{R:N\cdot HCl} + NaHCO_3 \rightarrow \underset{\text{bază liberă}}{R:N} + NaCl + H_2CO_3$$

Deşi capacitatea bazei libere nedisociate de a pătrunde prin membranele celulare este condiţia iniţială a acţiunii anestezice există dovezi că substanţele anestezice acţionează intracelular sub formă de cationi. Ionizarea unei substanţe anestezice locale tipice poate fi reprezentată în modul următor:

$$R:N + HOH \rightleftarrows R:NH^+ + OH$$

Sub formă cationică, anestezicele locale reacţionează uşor cu elementele constituente ale celulei. Astfel constanta de disociere a unui anestezic local este un criteriu important pentru definirea acţiunii anestezice. Faptele de mai sus au fost demonstrate în mod ingenios de Krahl şi colaboratorii (1940), care au subliniat factorii care determină anestezicele alcaline să acţioneze local la sediul de aplicare. Ei subliniază faptul că o cantitate relativ mare de anestezic este necesară pentru a satisface legile pătrunderii prin membrană şi că în ceea ce priveşte cationii anestezici, ei au o tendinţă extraordinară de a ieşi din soluţie în fazele apoase intracelulare şi de a trece într-o stare de adsorbţie pe constituenţii celulei sau de combinaţie cu ei.

Observaţiile citate mai sus au anumite implicaţii fundamentale. Sub forma lor cationică, anestezicele locale sînt derivaţi cuaternari de amoniu. Anumiţi compuşi cuaternari de amoniu pot bloca transmiterea sinaptică între nervii rahidieni şi celulele efectoare (cap. 27). Aceasta ar indica un mecanism comun de transmitere axonică şi sinaptică. Caracteristica unică a anestezicelor locale, care permite blocajul conducerii axonice, este capacitatea bazei aminice terţiare libere de a pătrunde prin membranele celulare, proprietate pe care nu o posedă sărurile cuaternare de amoniu, ionizate. Astfel, atunci cînd un anestezic local pătrunde în axoplasma unei fibre nervoase şi se disociază ulterior, conducerea axonică este blocată. Pe de altă parte, atunci cînd se produce disocierea la nivelul unui sediu extracelular, poate fi influenţată transmiterea sinaptică.

Prelungirea acţiunii prin substanţe vasoconstrictoare. Durata acţiunii anestezice locale este proporţională cu timpul în care se găseşte în contact efectiv cu ţesutul nervos. În consecinţă, procedeele care localizează substanţele la nivelul nervului prelungesc mult perioada de anestezie. Cocaina însăşi contractă vasele sanguine şi împiedică prin aceasta absorbţia proprie. Din aceste motive, durata anesteziei cu cocaină este mai mare decît a majorităţii anestezicelor locale, care nu provoacă vasoconstricţia. Braun, în 1903, a demonstrat că adăugarea de adrenalină unor soluţii de anestezice locale prelungeşte şi intensifică mult acţiunea lor. De aceea, în practica clinică, injectarea unui anestezic local este însoţită de obicei de adrenalină sau de unii din congenerii săi sintetici adecvaţi. O concentraţie de 1:25 000 pînă la 1:50 000 de clorhidrat de adrenalină este suficientă pentru acest scop. Adrenalina realizează un serviciu dublu. Prin reducerea ritmului de absorbţie, ea nu numai că localizează substanţa anestezică la sediul cerut, dar permite vitezei cu care se distruge anestezicul în organism să ţină pasul cu viteza intrării sale în circulaţie. Aceasta reduce mult toxicitatea generală.

Acţiuni farmacologice. Pe lîngă capacitatea lor de a bloca transmiterea impulsurilor nervoase, anestezicele locale au numeroase alte acţiuni comune.

Sistemul nervos central. După absorbţie, toate anestezicele locale azotate sînt stimulante ale sistemului nervos central, producînd agitaţie şi tremurături, care duc la convulsii clonice. Deşi există numai o proporţionalitate aproximativă între puterea convulsivantă şi cea anestezică locală, constanţa cu care sînt asociate aceste două acţiuni este foarte semnificativă. Ea indică o acţiune asupra sistemului nervos central, legată într-un mod neexplicat de capacitatea acestor substanţe de a bloca transmiterea axonică.

Stimularea centrală este urmată de inhibiţie, iar moartea se produce de obicei prin insuficienţă respiratorie. Este posibilă protecţia animalului împotriva

Scanned with OKEN Scanner

mai multor doze letale dintr-un anestezic local prin utilizarea respiraţiei artificiale. Pe de altă parte, stimulantele respiratorii sînt fără acţiune, pentru motivul că anesteziceie locale însăşi sînt stimulante centrale, iar inhibiţia eventuală a centrului respirator pe care o produc este aceea care urmează în mod caracteristic stimulării excesive. Acest punct are importanţă practică în tratamentul accidentelor de anestezie locală care se caracterizează prin convulsii şi oprirea respiraţiei.

Deşi susţinerea respiraţiei este caracterul esenţial al tratamentului în stadiul tardiv al intoxicaţiei, substanţele de utilizat în mod logic pentru prevenirea şi pentru tratamentul manifestărilor convulsive sînt hipnoticele. Tatum şi colaboratorii (1925) au găsit pe cale experimentală că substanţele barbiturice sînt cele mai active în această privinţă. Barbituricele au fost capabile nu numai să oprească aceste convulsii, dar administrate în mod profilactic au putut apăra animalele împotriva mai multor doze letale de anestezice locale. Aceasta constituie baza experimentală a întrebuinţării obişnuite a sedaţiei cu substanţe barbiturice, ori de cîte ori se utilizează anestezice locale într-un mod care permite realizarea unei absorbţii considerabile. Sensibilitatea în ceea ce priveşte stimularea centrală prin anestezice locale pare să fie legată de gradul de dezvoltare al sistemului nervos central. Astfel, primatele sînt foarte sensibile şi pe lîngă aceasta se bucură de o apărare relativ mai eficientă din partea barbituricelor.

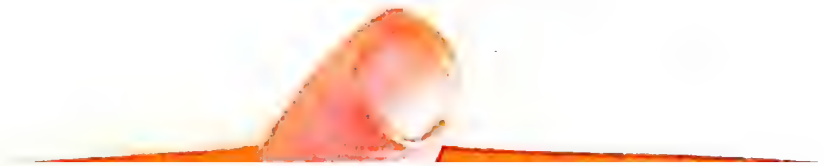
Toate anesteziceie locale stimulează sistemul nervos central, însă cocaina este unică prin acţiunea sa puternică asupra scoarţei. Această proprietate a cocainei şi capacitatea sa de a produce euforianie vor fi discutate mai tîrziu. Anesteziceie locale sintetice, spre deosebire de aceasta sînt mai puţin stimulatoare asupra centrilor cerebrali superiori şi sînt incapabile să producă euforianie.

Joncţiunea neuromusculară şi sinapsa ganglionară. Acţiunile anesteziceior locale nu se limitează la trunchiurile şi fibrele nervoase ci par să influenţeze în aceeaşi măsură transmiterea sinaptică. Harvey (1939) a cercetat efectele procainei asupra transmiterii sinaptice. El a pregătit pisici decerebrate pentru injectarea intraarterială a muşchiului tibial anterior şi a observat că injecţia intraarterială a numai 0,2 miligrame de procaină reduce tensiunea secuselor intramusculare provocate de salve nervoase motorii maximale descărcate la intervale de 10 secunde. Reacţia la stimularea tetanică a fost de asemenea împiedicată, însă muşchiul răspundea normal la stimularea electrică directă. Faptul că efectul anesteziculai local nu s-a exercitat exclusiv asupra terminaţiilor nervoase motorii a fost arătat prin aceea că reacţia muşchiului la acetilcolina injectată a fost şi ea blocată. Acţiunile procainei şi ale fizostigminei au fost antagoniste; acelea ale procainei şi curarei s-au sumat. Nu s-a produs nici o fază stimulatoare în acţiunea procainei asupra muşchiului şi astfel ea s-a putut asemăna din punct de vedere calitativ cu aceea a curarei.

În mod asemănător, atunci cînd s-a adăugat procaină lichidului de perfuzie a unui ganglion s-a suprimat transmiterea ganglionară. Stimularea preganglionară nu a putut provoca descărcări postganglionare, iar celulele ganglionare au devenit insensibile la stimularea cu acetilcolină. Totuşi, faptul că procaina a avut o acţiune pronunţată asupra terminaţiilor sinaptice ale fibrelor preganglionare, cît şi asupra celulelor ganglionare a reieşit din aceea că producerea acetilcolinei ca răspuns la stimularea preganglionară a fost redusă. În această privinţă acţiunile procainei şi curarei se deosebesc. Într-o cercetare ulterioară asupra acţiunilor procainei la nivelul joncţiunii neuromusculare, Jaco şi Wood (1944) au observat faptul că, spre deosebire de curară, procaina influenţează contracţia muşchiului stimulat cu neostigmină, într-o măsură mult mai mare decît contracţia muşchiului normal. Din aceste dovezi, cît şi din altele, ei trag concluzia că procaina reduce producţia de acetilcolină la nivelul joncţiunii neuromusculare. Se poate pune în evidenţă de asemenea acţiunea procainei asupra transmiterii ganglionare la animalul întact (Atanackovic şi Dalgaard-Mikkelsen, 1951).

Aparatul cardio-vascular. După administrarea generală, anesteziceie locale acţionează asupra sistemului cardio-vascular. Sediul primar de acţiune este la nivelul miocardului, unde se produc modificări de excitabilitate, de conducere şi de forţă a contracţiei. În plus, anesteziceie locale mai produc dilataţie arteriolară. Efectele cardio-vasculare se observă de obicei numai după ce anesteziceie au atins concentraţii mari în circulaţia generală. Totuşi, în rare cazuri, cantităţi mici de anestezic utilizat pentru o simplă anestezie prin infiltraţie provoacă un colaps cardio-vascular şi moartea. Mecanismul exact este necunoscut, însă constă probabil din oprirea inimii, datorită unei acţiuni asupra nodului sinoatrial sau datorită unei instalări bruşte a unei fibrilaţii ventriculare.

Acţiunile anesteziceior locale asupra miocardului au importanţă practică. Acelea ale procainei au fost cercetate în modul cel mai amănunţit, însă toate substanţele din această clasă posedă proprietăţi asemănătoare, întrucît efectele cardiace rezultă din acţiunile fundamentale ale anesteziceior locale asupra conducerii. Încă din 1936, Mautz a arătat că aplicarea procainei la nivelul muşchiului ventricular creşte pragul de producere a extrasistolelor ventriculare prin stimulare electrică, fapt de observaţie care a fost extins de Wiggers şi Wégria (1940), prin utilizarea unei bune tehnici cantitative. Încă mai interesantă a fost constatarea că administrarea intravenoasă de procaină protejează animalele anesteziate cu ciclopropan împotriva fibrilaţiei ventriculare care se produce la administrarea de adrenalină (Burstein şi Marangoni, 1940). Mai mult, injecţia intravenoasă de procaină poate restabili un ritm sinusal normal la bolnavii care prezintă aritmii în timpul anesteziei cu ciclopropan (Burstein, 1946).



Scanned with OKEN Scanner

Aceste observaţii au condus la numeroase cercetări teoretice şi clinice asupra acţiunii procainei la nivelul miocardului. Spre exemplu, cercetările asupra muşchiului atrial şi ventricular izolat au pus în evidenţă faptul că procaina se aseamănă cu chinidina în privinţa acţiunilor sale pe inimă, întrucît creşte perioada refractară efectivă, ridică pragul la stimulare şi prelungeşte timpul de conducere (Dawes, 1946; Wedd şi Blair, 1951). Pe preparatele de inimă-plămîn izolate, anestezicele locale scad capacitatea de lucru a inimii (Wollenberger şi Krayer, 1948). Atunci cînd se administrează intravenos la animale intacte se produc modificări caracteristice ale electrocardiogramei, care indică tulburări ale conducerii atrio-ventriculare şi ale celei intraventriculare cît şi tulburări ale mecanismelor de depolarizare şi repolarizare a membranelor. Acestea constau din următoarele modificări: amplificarea undei *T*, reducerea amplitudinii complexului *QRS*, subdenivelarea segmentului *S-T*, prelungirea intervalului *P-R* şi creşterea în lăţime a complexului *QRS*. În cele din urmă se produce fibrilaţia ventriculară (Uhley şi Wilburne, 1948; Long şi alţii, 1949). Concomitent există o scădere a presiunii arteriale medii datorită inhibiţiei miocardului şi dilataţiei arteriolare.

Acţiunile cardiace ale procainei ar avea interes terapeutic dacă nu ar exista distrugerea sa metabolică rapidă şi tendinţa sa cît şi a celorlalte anestezice locale de a produce stimularea nervoasă centrală. De aceea s-au întreprins cercetări asupra substanţelor înrudite, pentru a găsi o substanţă care să posede acţiunea de tipul chinidinei, asupra inimii dar care să nu aibă celelalte proprietăţi nedorite. Rezultatul a fost introducerea procainamidei în terapia cardiacă (capitolul 30).

Musculatura netedă. Anestezicele locale ca grupă posedă o acţiune spasmolitică asupra musculaturii netede, care se poate pune în evidenţă pe porţiuni de intestin izolat sau pe intestinul întreg. Pe intestinul izolat există o corelaţie slabă între puterea anestezică şi acţiunea antispastică, astfel încît acţiunea spasmolitică se atribuie mai mult unei inhibiţii directe a muşchiului neted, în special pentru că spasmul produs de o serie de substanţe chimice poate fi neutralizat. Totuşi Crohn şi colaboratorii (1944) au comunicat experienţe la cîini şi la oameni, în care motilitatea exagerată intestinală produsă prin supradistensia baloanelor înregistratoare a fost redusă considerabil prin instilarea locală a unor soluţii de anestezice locale. Ei emit ipoteza că acţiunea anestezică locală prin ea însăşi poate fi răspunzătoare de efectul spasmolitic prin inhibarea receptorilor senzitivi, de unde rezultă suprimarea reflexelor motorii locale şi a reflexelor tonice. Ei propun instilarea terapeutică eventuală a procainei pentru suprimarea ileusului spastic, raţionamentul fiind acelaşi ca pentru utilizarea anestezicelor locale spre a bloca cercul vicios de durere şi spasm în musculatura striată şi în vasele sanguine (vezi mai jos).

Hipersensibilitatea faţă de anestezicele locale. Rareori unele persoane pot manifesta o hipersensibilitate faţă de anestezicele locale. Aceasta se poate manifesta printr-o reacţie alergică eczematoasă (Lane şi Lnikart, 1951), sub forma unui acces astmatic tipic sau ca o reacţie anafilactică mortală (Criep şi Ribeiro, 1953). Hipersensibilitatea se extinde adesea la substanţele chimic înrudite (vezi Rothman şi alţii, 1945). Unii anestezişti fac în mod obişnuit un test de hipersensibilitate înainte de utilizarea unui anestezic local. Hipersensibilitatea contraindică utilizarea substanţei nocive, însă de obicei este posibilă înlocuirea cu o altă substanţă, avînd o compoziţie chimică destul de diferită, pentru a evita specificitatea de grup.

Metabolismul intermediar al anestezicelor locale. Anestezicele locale sînt distruse mai ales în ficat. Totuşi ritmul în care sînt distruse diferă mult şi aceasta constituie un factor principal în determinarea lipsei de nocivitate a unei substanţe anestezice anumite. În utilizarea practică, toxicitatea unui anestezic local depinde de raportul dintre viteza de absorbţie şi viteza de distrugere. După cum s-a mai afirmat, viteza de absorbţie a substanţei anestezice poate fi redusă pînă la o limită de bază, prin încorporarea unei substanţe vasoconstrictoare în soluţia anestezică. Totuşi, viteza de distrugere poate varia de la 1 la 3, între anestezice deosebite. Există numeroase dovezi în sensul că ficatul constituie sediul principal de distrugere al anestezicelor locale. Spre exemplu, toxicitatea se pierde după perfuzarea prin ficat, probabil ca rezultat al hidrolizei. De asemenea animalele cu leziuni hepatice, provocate experimental, sînt mult mai sensibile la acţiunile toxice ale anestezicelor locale, fapt care poate interzice utilizarea largă a acestor anestezice locale la bolnavii cu leziuni hepatice grave. Acele substanţe anestezice care se distrug lent în ficat se elimină în proporţie redusă prin urină.

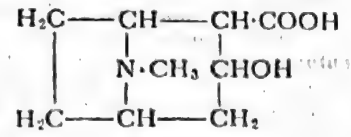
COCAINA

Origine. Cocaina se obţine din frunzele de *Erythroxylon coca* şi din alte specii de *Erythroxylon*. Arborele este originar din Peru şi Bolivia, unde s-au utilizat frunzele sale timp de secole de către indigeni pentru a le mări rezistenţa (prin stimulare centrală).

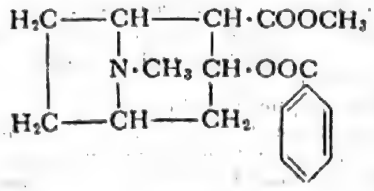
Chimie. Cocaina este benzoilmetilecgonina. Ecgonina este o bază aminoalcoolică strîns înrudită cu tropina, aminoalcoolul din atropină. Cocaina este astfel un ester al acidului benzoic şi este o bază azotată, avînd structura fundamentală descrisă mai înainte

Scanned with OKEN Scanner

pentru anestezicele locale sintetice. Formulele structurale ale ecgoninei şi cocainei sînt următoarele:



Ecgonina



Cocaina

Acţiuni farmacologice. Acţiunea cocainei cu importanţă din punct de vedere clinic este capacitatea sa de a bloca în aplicaţie locală conducerea nervoasă. Efectul său general cel mai izbitor este stimularea sistemului nervos central. În plus, cocaina mai are numeroase acţiuni secundare importante.

Sistemul nervos central. Cocaina stimulează sistemul nervos central de sus în jos. Prima acţiune evidenţiabilă este asupra scoarţei cerebrale. La om, aceasta se manifestă prin logoree, nelinişte şi stare de excitaţie. Există anumite dovezi că funcţiile intelectuale sînt intensificate. Poate exista de asemenea o creştere a capacităţii de lucru muscular, datorită probabil unei senzaţii reduse de oboseală. Faimosul Sherlock Holmes al lui Arthur Conan Doyle a utilizat efectele centrale ale cocainei, punîndu-l la multe încurcături pe doctorul Watson. Celelalte acţiuni asupra scoarţei cerebrale sînt prezentate în legătură cu cocainomania. La animale, acţiunea corticală se manifestă mai ales prin creşterea activităţii motorii. După cantităţi mici de cocaină, acţiunea motorie este bine coordonată, însă pe măsură ce se creşte doza sînt influenţaţi şi centrii inferiori. Stimularea centrilor motori inferiori produce tremurături şi mişcări convulsive. Reflexele medulare sînt intensificate şi uneori apar convulsii tonicoclonice.

Acţiunea cocainei asupra bulbului duce la o creştere a ritmului respirator. La început profunzimea respiraţiei este neinfluenţată, însă curînd se reduce, astfel încît respiraţia devine rapidă şi superficială. Centrii vasomotori şi ai vomei pot participa de asemenea la stimulare, astfel că vărsăturile sînt destul de frecvente.

Stimularea nervoasă centrală este urmată curînd de inhibiţie. Centrii superiori sînt primii inhibaţi şi aceasta se poate produce atunci cînd porţiunile inferioare ale axului cerebro-spinal sînt încă în stare de excitaţie. Uneori centrii bulbari vitali sînt inhibaţi şi se produce moartea prin insuficienţă respiratorie.

Sistemul cardio-vascular. Dozele mici de cocaină pot încetini ritmul bătăilor cardiace ca rezultat al stimulării centrale a vagului. După doze moderate ritmul cardiac este totuşi în mod categoric accentuat. Tahicardia a fost atribuită paraliziei vagale periferice, însă explicaţia este discutabilă, întrucît stimularea vagului duce încă la o încetinire a ritmului cardiac. Accelerarea bătăilor inimii rezultă probabil dintr-o stimulare mai pronunţată a simpaticului, atît centrală, cît şi periferică. Administrarea unei doze mari de cocaină intravenos poate duce la moartea imediată prin insuficienţă cardiacă, datorită unei acţiuni toxice directe asupra miocardului. Vasoconstricţia datorită stimulării vasomotorii centrale, asociată cu tahicardia, provoacă o creştere evidentă a presiunii arteriale. Mai tîrziu presiunea sanguină poate scădea. În cazul aplicării locale ajunge destulă cocaină în vasele sanguine regionale pentru a provoca o vasoconstricţie directă; în schimb, după aplicarea substanţei parenteral, vasoconstricţia se interpretează ca avînd origine centrală, deoarece secţionarea măduvei spinale împiedică răspunsul vascular.

Muşchiul striat. Suprimarea oboselii de către cocaină a dus la cercetarea efectului acestui alcaloid asupra muşchiului voluntar. Nu există nici o dovadă în sensul că cocaina ar creşte puterea de contracţie a muşchiului. De aceea trebuie trasă concluzia că posibilitatea substanţei de a suprima sau întîrzia oboseala rezultă din stimularea centrală care acoperă senzaţia de oboseală.

Temperatura corpului. Cocaina este intens pirogenă. Trei factori contribuie la creşterea temperaturii corpului. Activitatea musculară crescută, legată de stimularea cocainică, creşte producerea de căldură. Vasoconstricţia datorită stimulării vasomotorii centrale scade eliminarea de căldură. În sfîrşit sînt motive să se considere că există o acţiune directă a cocainei asupra centrilor termoreglatori, deoarece instalarea febrei cocainice este anunţată adesea de un fior, care constituie indicaţia faptului că organismul îşi adaptează temperatura la un nivel mai înalt. Hiperpirexia prin cocaină este adesea un caracter izbitor al intoxicaţiei cu cocaină şi poate fi provocată uşor la animale cu ajutorul dozelor subletale.

Sistemul nervos simpatic. Cocaina are proprietatea de a intensifica reacţiile organelor cu inervaţie simpatică, faţă de adrenalină, noradrenalină şi faţă de stimularea nervoasă simpatică. Potenţarea prin cocaină a fost observată prima oară de Fröhlich şi Loewi în 1910 şi s-au propus de atunci numeroase explicaţii care să justifice acest fenomen. Pare să fie bine stabilit faptul că cocaina nu are o acţiune stimulatoare directă sau una sensibilizatoare nespecifică asupra structurilor inervate de simpatic, aşa cum reiese din lipsa de răspuns la cocaină după denervarea celulelor efectoare. De asemenea cocaina intensifică, atît reacţiile excitatoare, cît şi cele inhibitoare ale muşchilor şi glandelor faţă de adrenalină sau faţă de impulsurile nervilor adrenergici şi este greu de înţeles modul în care cocaina, acţionînd direct asupra celulelor efectoare, poate intensifica tipuri atît de variate de reacţii. S-a emis ipoteza că această substanţă intensifică producerea mediatorului, însă acest fapt nu explică de ce acţiunea adrenalinei injectată este şi ea intensificată. Cannon şi Rosenblueth (1937) au propus, în ce priveşte proprietăţile simpaticomimetice ale cocainei, două explicaţii care par să fie puse în concordanţă cu următoarele constatări experimentale: 1) Cocaina poate împiedica distrugerea adrenalinei injectate sau a mediatorilor chimici eliberaţi de nervii

Scanned with OKEN Scanner

adrenergici. 2) Cocaina de asemenea poate creşte permeabilitatea celulelor inervate de simpatic, favorizînd astfel pătrunderea substanţelor stimulatoare. Dovezile experimentale ale lui Philbot (1940), după care cocaina inhibează aminooxidaza, o enzimă capabilă să oxideze adrenalina, sînt în favoarea primei explicaţii. Celelalte anestezice locale posedă în mai mică măsură acţiunile simpaticomimetice ale cocainei (Tripod, 1940).

Acţiunile locale. Acţiunea locală cea mai importantă a cocainei este capacitatea sa de blocare a conducerii prin nerv, atunci cînd este pusă în contact direct cu ţesutul nervos. Cocaina blochează fibrele nervoase senzitive terminale în concentraţie de numai 0,02%. Sînt necesare concentraţii mai mari pentru a bloca conducerea la nivelul trunchiurilor nervoase sau pentru a produce anestezie prin contact direct cu mucoasele (vezi tabelul 15).

Ochiul. Acţiunile locale ale cocainei asupra ochiului au deosebită importanţă din cauza faptului că ea se aplică adesea pe acest organ. Anestezia corneei se produce după contactul cu soluţia de 0,25—0,5%. Se produce o contractare secundară a vaselor conjunctivale, iar sclerotica devine palidă. Anestezia se poate extinde la iris. Se produce de asemenea midriază. Mecanismul acţiunii midriatice a cocainei nu este complet explicat. Pupila ochiului cocainizat reacţionează la lumină, iar pilocarpina şi fizostigmina mai produc încă miază. Dacă acţiunea atropinei se suprapune peste aceea a cocainei se produce în continuare midriază. Situaţia inversă este de asemenea valabilă şi anume cocaina intensifică acţiunea midriatică a atropinei. Aceste fapte nu sînt în concordanţă cu concepţia după care cocaina inhibează sfincterul muscular al irisului. Midriaza pare să fie explicabilă mai curînd pe baza acţiunii simpaticomimetice a cocainei.

Cocaina în concentraţie mare poate produce cicloplegia. Totuşi, pierderea puterii de acomodare este numai parţială, cu concentraţiile utilizate pentru anestezia corneei. Cocaina are efecte variabile asupra presiunii intraoculare. În majoritatea cazurilor provoacă o scădere a presiunii intraoculare prin vasoconstricţie. Totuşi, uneori aplicarea cocainei la nivelul ochiului precipită un acces de glaucom acut; în astfel de cazuri se consideră că midriaza poate provoca un blocaj mecanic al circulaţiei lichidului din camera anterioară.

În concentraţiile utilizate în mod obişnuit pentru anestezie, cocaina are un efect nociv asupra corneei. Corneea poate deveni tulbure şi punctată, iar uneori se produc ulceraţii. Această acţiune toxică a cocainei este intensificată de obicei de faptul că reflexele normale de protecţie ale pleoapelor sînt suprimate prin anestezierea corneei. Corneea se poate usca şi se poate contamina cu substanţe străine. Din această cauză, sacul conjunctival este menţinut bine irigat cu ser fiziologic în cursul operaţiilor pe ochiul cocainizat.

Este evident faptul că există numeroase proprietăţi ale cocainei care scad din valoarea sa ca anestezic local în oftalmologie. Cele două motive principale de rezervă sînt midriaza şi leziunile corneene pe care le produce. În consecinţă cocaina a fost înlocuită pe scară largă în acest domeniu cu substanţe anestezice sintetice, care vor fi prezentate mai tîrziu în cursul acestui capitol.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Vasoconstricţia locală provocată de cocaină limitează viteza absorbţiei sale. În ciuda acestui fapt viteza de absorbţie poate depăşi uşor viteza de detoxificare şi de excreţie; ca urmare, cocaina poate fi foarte toxică. Ea se absoarbe din toate sediile de aplicare, inclusiv mucoasele. Absorbţia se produce chiar din vezica urinară, dacă există o inflamaţie. Administrată pe cale bucală, cocaina este hidrolizată în mare măsură la nivelul tractului gastro-intestinal şi devine ineficientă.

După absorbţie, cocaina este detoxificată de ficat. S-a apreciat că ficatul poate detoxifica o doză minimă letală de cocaină în 60 de minute. O parte din substanţă poate fi eliminată nemodificată prin urină. Deşi cocaina este distrusă mult mai rapid decît majoritatea alcaloizilor, ritmul detoxificării sale este depăşit de acela al multor anestezice locale sintetice. De aceea ea este mai toxică după administrarea subcutanată decît mulţi din înlocuitorii săi.

Toleranţa şi euforia. Cocaina este un stimulant puternic al scoarţei cerebrale şi este traficată ilegal de anumite persoane pentru a provoca acest efect. Din punct de vedere clinic, cocaina nu se utilizează ca stimulant al sistemului nervos central, deoarece este mult prea toxică pentru acest scop. În prezentarea morfinomaniei s-a subliniat faptul că numeroase persoane cu această stare iau morfina mai ales pentru a se menţine în afara tulburărilor de întrerupere şi pentru a rămîne relativ normale. Aceasta nu este valabil pentru cocainomani. Cocaina produce o stare de excitaţie euforică şi halucinaţiile agreabile măresc plăcerea realizată. Se produce o senzaţie de mare putere musculară şi intelectuală, iar cocainomanul îşi supraestimează capacităţile. Acesta nu este un individ normal, ci o persoană periculoasă şi dezechilibrată. Numeroşi cocainomani ajung paranoizi şi suferă de ideea persecuţiei. Ca rezultat, ei pot purta arme, pe care nu şovăie să le utilizeze. Cocainomanul consideră că este ameninţat şi că gîndurile sale sînt citite de alţii. Sînt frecvente halucinaţiile auditive, vizuale şi tactile. Apar pete negre pe un fond luminos ce se confundă cu insectele. Senzaţia de fiinţe vii care se tîrăsc pe piele (furnicături) constituie o acuză frecventă. Pe lîngă alterări mintale, cocainomanii mai pot prezenta tulburări digestive, greţuri, pierderea poftei de mîncare, slăbire, insomnii, tremurături şi, uneori, convulsii.

Acţiunile locale ale cocainei sînt pronunţate. Dacă substanţa se administrează prin injecţii subcutanate, se produc frecvente abcese şi cicatrice multiple, la sediile de injecţie, putînd servi la identificarea unui cocainoman. Aceste abcese reprezintă rezultatele combinate ale ischemiei prelungite (datorită vasoconstricţiei sub acţiunea cocainei), ale toxicităţii alcaloidului pentru ţesuturi şi ale infectării prin lipsa unei tehnici sterile. Numeroşi cocainomani iau substanţa prin prizare, utilizînd mucoasa nazală drept cale de absorbţie. Pulberea de cocaină se întrebuinţează în acest scop şi se numeşte în mod obişnuit „zăpadă". Septul nazal poate fi uneori perforat datorită vasoconstricţiei prelungite şi acţiunii toxice a cocainei.

Utilizarea prelungită a cocainei duce la un anumit grad de *creştere a toleranţei.* Această creştere a toleranţei la cocaină nu este de obicei atît de pronunţată ca aceea care se instalează faţă de morfină. Au existat comunicări asupra unor indivizi care luau pînă la 10 g de cocaină zilnic. Mecanismul creşterii toleranţei la cocaină este necunoscut. El diferă în mod net de acela al morfinei, prin aceea că nu poate fi reprodus la animale de laborator. Dependenţa psihică de cocaină este pronunţată, însă dependenţa fizică nu poate fi pusă în evidenţă atît de limpede, ca în cazul morfinomaniei. Astfel, sindromul de abstinenţă este mai puţin marcat şi întreruperea mai puţin dificilă.

Atunci cînd se tratează un cocainoman, substanţa trebuie întreruptă imediat şi nu treptat; după aceea tratamentul este pur simptomatic. Bolnavul suferă de depresiune gravă, iar halucinaţiile pot persista mai multe săptămîni. Majoritatea cocainomanilor sînt indivizi psihopaţi, iar readaptarea personalităţii şi aceea faţă de mediu sînt de importanţă esenţială în tratamentul medical.

Intoxicaţia acută cu cocaină. Din cauza utilizării cocainei pe scară largă ca anestezic local şi din cauza diferenţei considerabile de sensibilitate individuală faţă de ea, intoxicaţia acută nu este rară. Doza letală a fost stabilită la 1,2 g evi-

Scanned with OKEN Scanner

dent numai sub forma unei cifre aproximative. S-au comunicat efecte toxice grave cu doze de numai 20 mg.

Simptomele intoxicației cu cocaină sînt legate mai ales de sistemul nervos central. Bolnavul devine repede excitat, agitat, logoreic, anxios și confuz. Reflexele sînt exagerate. Cefaleea este frecventă. Pulsul devine rapid, iar respirația neregulată. Un frison poate prevesti instalarea unei creșteri bruște a temperaturii. Pupilele sînt dilatate și se produce exoftalmie. Greturile, vărsăturile și durerile abdominale sînt frecvente. Apar de asemenea tulburări ale sensibilității cutanate, descrise în legătură cu cocainomania. În cele din urmă se instalează delirul, respirația Cheyne-Stokes, convulsiile și starea de inconștiență. Moartea se produce prin oprirea respirației. Intoxicația acută cu cocaină are o evoluție foarte rapidă. Într-adevăr, există o formă de intoxicație rapidă cu cocaină care duce la o moarte aproape imediată, bolnavul avînd adesea un colaps și decedînd înainte ca medicul să-și dea seama de ceea ce s-a întîmplat. Acest tip de intoxicație urmează probabil absorbției rapide a unei concentrații mari de cocaină care este toxică pentru inimă.

Tratament. Tratamentul specific al intoxicației acute cu cocaină se face prin administrarea intravenoasă a unei substanțe barbiturice cu acțiune de scurtă durată. Calea intravenoasă este necesară, deoarece simptomele evoluează cu mare rapiditate. Se aplică aceleași principii de dozare ca pentru tratamentul intoxicației cu stricnină. Poate fi necesară respirația artificială. Este important să se limiteze absorbția substanței. Circulația de la sediul de absorbție a cocainei trebuie întreruptă cu ajutorul unui garou sau cu orice alt mijloc posibil. Dacă pătrunderea substanței în circulație poate fi oprită, iar schimburile respiratorii pot fi menținute, prognosticul este favorabil, deoarece cocaina este distrusă destul de rapid. Nu există nici un tratament medicamentos eficient pentru tipurile de intoxicație cu cocaină, care se caracterizează printr-un colaps cardio-vascular brusc urmat de moarte. *Profilaxia* reacțiilor nocive la cocaină este prezentată în legătură cu utilizările clinice ale anestezicelor locale.

Preparate și posologie. *Cocaina*, F.N., și *clorhidratul de cocaină*, F.S.U., sînt preparate oficiale ale acestui alcaloid. Ambele sînt pulberi cristalizate albe. Baza alcaloidului este ușor solubilă în solvenți organici; sarea clorhidrică este solubilă în apă. Cocaina nu se utilizează pe cale internă sau prin injecție. Soluțiile utilizate în clinică pentru anestezia de suprafață variază între 1,0 pînă la 4,0% (pentru cornee), mergînd pînă la 10—20% (pentru nas și faringe), în raport cu mucoasa care se anesteziază. Adrenalina se încorporează în mod obișnuit în aceste soluții. Uneori, la pulberea uscată de cocaină se adaugă soluție de adrenalină, pentru a forma așa-numita „pastă de cocaină", pentru utilizarea la nivelul mucoasei nazale, însă acest procedeu poate să fie nociv.

Cocaina, din cauza capacității sale de a produce eufomanie, este cuprinsă printre medicamentele a căror utilizare este sub controlul regulamentelor federale privitoare la narcotice (vezi „Anexa I").

PROCAINA

Procaina a fost sintetizată de Einhorn în 1905 și introdusă sub numele curent de *novocaină*. Ea este probabil anestezicul local care se utilizează pe scara cea mai largă. Formula chimică a procainei a mai fost prezentată aici.

Acțiuni farmacologice. Acțiunile farmacologice pe care le are procaina în comun cu celelalte substanțe anestezice locale au fost arătate. Totuși, anumite utilizări specifice și anumite proprietăți ale procainei merită o prezentare aparte.

Analgezia generală. După administrarea pe cale parenterală, procaina poate produce un grad moderat de analgezie generală, apreciată prin măsurarea pragului de durere cutanată la oameni (Bigelow și Harrison, 1944). Mecanismul acestei acțiuni analgezice nu este limpede. Ea poate fi observată după injectarea subcutanată a 100—800 mg de procaină, gradul de analgezie fiind proporțional cu doza. Efectul dozelor mai mari este maxim în decurs de 10—20 de minute și dispare repede în următoarele 60 de minute. Analgezia produsă prin administrarea parenterală a procainei a fost atribuită de unii autori acțiunii anestezice asupra terminațiilor nervoase senzitive. Totuși, calcule simple scot în evidență faptul că o concentrație de procaină care ar putea fi atinsă în lichidul extracelular după administrarea pe cale parenterală este mult sub concentrația minimă necesară pentru un blocaj nervos periferic. De aceea este mai rațional să se atribuie analgezia procainică acțiunii centrale a substanței sau poate acțiunii unuia dintre produșii săi de hidroliză, și anume dietilaminoetanolului.

Antagonismul dintre procaină și sulfamide. Procaina și ceilalți esteri ai acidului paraaminobenzoic posedă după hidroliză o acțiune inhibitoare asupra sulfamidelor (ca și acidul paraaminobenzoic). Acest fapt are o importanță practică. Spre exemplu, Peterson și Finland (1944) au comunicat cazuri clinice în care s-au produs infecții locale, în ciuda tratamentului corect cu sulfamide, în teritoriile infiltrate cu procaină înaintea unor puncții pentru diagnostic în meningită și în cursul manevrelor de drenaj în cazuri de empieme. Mai mult, se poate pune în evidență pe cale experimentală faptul că după absorbție, procaina reduce eficacitatea sulfamidelor. De aceea, procaina și ceilalți derivați cu acțiune anestezică locală ai acidului paraaminobenzoic nu trebuie folosiți în următoarele împrejurări: 1) atunci cînd se efectuează puncții exploratoare ale unor teritorii virtual infectate; 2) în tratamentul fracturilor deschise sau al altor leziuni, în care urmează să se utilizeze sulfamidele; 3) la bolnavii cu infecții masive atunci cînd devine esențial un răspuns rapid la sulfamide. Procaina și congenerii săi mai împiedică și dozarea chimică a concentrațiilor sulfamidelor în lichidele biologice. Alte anestezice locale, în afară de derivații acidului paraaminobenzoic, nu influențează acțiunile sulfamidelor și de aceea pot fi utilizate în condițiile de mai sus.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Procaina se absoarbe ușor după administrarea pe cale

Scanned with OKEN Scanner

parenterală. De aceea nu rămîne multă vreme la sediul de injecţie. În scopul de a întîrzia absorbţia se adaugă de obicei substanţe vasoconstrictoare soluţiilor de procaină. După absorbţie, procaina este hidrolizată în acid paraaminobenzoic şi dietilaminoetanol. S-a descris o enzimă, procainesteraza, care intensifică hidroliza procainei. Se găseşte în serul uman şi în diferite ţesuturi, inclusiv ficatul care conţine o concentraţie mai mare decît celelalte organe. Procainesteraza pare să fie identică cu colinesteraza din ser (Kalow, 1952) şi este inhibată de fizostigmină şi de neostigmină. O parte importantă din procaina absorbită poate fi hidrolizată în circulaţie (Brodie şi alţii, 1948).

Produşii hidrolizei enzimatice a procainei sînt acidul paraaminobenzoic şi dietilaminoetanolul. Primul este eliminat prin urină în proporţie de 80%, fie neschimbat, fie sub formă conjugată. Numai 30% din dietilaminoetanol poate fi regăsit în urină. Restul suferă o degradare metabolică (Brodie şi alţii, 1948).

Procaina este hidrolizată atît de repede în organism încît perfuzia intravenoasă cu ritmul de 20 mg/min. duce la niveluri ale procainei plasmatice de numai 0,2 mg la litru. Acest ritm de perfuzie este mult în exces faţă de acela care se utilizează în procedeele destinate să provoace analgezia. De aceea, este probabil ca numeroase din efectele atribuite administrării de procaină pe cale parenterală, şi îndeosebi analgezia moderată, să fie datorite produşilor săi de hidroliză, sau, în mod mai specific, dietilaminoetanolului (Papper şi alţii, 1948).

Toxicitate. Procaina are numai un sfert din toxicitatea cocainei, fie după administrarea intravenoasă, fie pe cale subcutanată (tabelul 15). Întrucît, procaina este distrusă mult mai repede decît cocaina în organism, ar fi de aşteptat ca raportul între dozele toxice să fie mult mai mare după administrarea subcutanată, decît pe cale intravenoasă. Totuşi, cocaina provoacă o vasoconstricţie şi din această cauză este absorbită numai în mod lent, în timp ce procaina nu are această proprietate şi ajunge mai repede în circulaţia generală. Dacă absorbţia este încetinită, toxicitatea cocainei scade mult datorită distrugerii sale rapide în ficat şi în plasmă. În cursul utilizării clinice, procaina este aproape totdeauna administrată în asociaţie cu adrenalina. În acest mod absorbţia este întîrziată, iar reacţiile toxice sînt rare. Produşii de hidroliză ai procainei sînt lipsiţi de toxicitate. Într-adevăr, atunci cînd se administrează în doze mari profilactice animalelor de experienţă, ei pot împiedica convulsiile procainice, probabil prin competiţie pentru substanţa receptoare din celulele efectoare (Richards şi Keuter, 1946).

În ciuda faptului că procaina este cea mai puţin toxică dintre toate anestezicele locale, provoacă uneori efecte generale la persoanele neobişnuit de sensibile. S-au remarcat cazuri de moarte prin injectarea a 0,01—0,13 g de procaină. Aceste reacţii sînt datorite probabil idiosincraziei şi din fericire sînt rare. Moartea este de obicei caracterizată prin colaps cardio-vascular şi se produce imediat după administrarea procainei. Unele persoane sînt extrem de sensibile la stimularea pe care procaina o poate produce asupra sistemului nervos central. Reacţia are o instalare relativ lentă şi poate fi suprimată prin utilizarea substanţelor barbiturice.

Preparate. *Clorhidratul de procaină*, F.S.U., apare sub formă de pulbere cristalizată, albă, uşor solubilă în apă. Preparatele oficiale sînt: *procaina clorhidrică injectabilă*, F.S.U., *clorhidratul steril de procaină*

Tabelul 15

Date de laborator asupra principalelor anestezice locale

	Pragul concentraţiilor anestezice			Durata anesteziei			Toxicitatea la iepuri	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
	(%)	(%)	(%)	(în min.)	(în min.)	(în min.)	(în mg/kg)	(în mg/kg)
Procaina	0,250	4,0	0,04	0—2	16	171	460	55
Butacaina	0,125	0,31	0,31	30	45	200	50	12
Dibucaina	0,004	0,003	0,0025	51*	100	221	10	2,5
Cocaina	0,125	0,32	0,02	22	12	200	126	15

1. Nervul sciatic de broască — blocaj senzitiv.
2. Corneea de iepure.
3. Papulă intracutanată, la om.
4. Cornee de iepure — soluţie 1%.
5. Administrare intracutanată la om — 0,5%.
6. Administrare intracutanată, la om — 0,5% + adrenalină 1:50 000.
7. Administrare subcutanată, în doză letală (DL_{50}).
8. Administrare intravenoasă, în doză letală (DL_{50}).
* Soluţie 0,1%.

Scanned with OKEN Scanner

F.S.U., *clorhidratul de procaină şi adrenalină injectabil*, F.S.U. şi *procaina clorhidrică, în tablete*, F.N. Preparatele existente cuprind următoarele: flacoane mici sau fiole, cu soluţie de 1 sau 2% , cu sau fără adrenalină, pentru infiltraţii şi blocaj nervos; soluţii de 5—20% în fiole pentru anestezii rahidiene; fiole cu cristale de clorhidrat de procaină sterilă (50 pînă la 500 mg) pentru anestezii rahidiene; clorhidrat de procaină 0,1 sau 0,2%, în ser fiziologic, pentru perfuzie intravenoasă.

Posologie. Procaina se utilizează pentru anestezie prin infiltraţie în concentraţie de 0,25—0,5%. Pentru blocajul nervilor se foloseşte în mod obişnuit o soluţie de 1,0 sau 2,0%, concentraţiile inferioare fiind potrivite pentru majoritatea scopurilor. Dozele pentru anestezia rahidiană variază după tehnica utilizată. Pentru o analgezie caudală continuă, doza iniţială este de 30 ml dintr-o soluţie de 1,5%. Procaina nu este un anestezic local eficient pentru aplicarea directă la nivelul mucoaselor şi se utilizează rareori în acest sens, fiind nevoie de o concentraţie de 10—20% pentru o anestezie corectă.

Întrebuinţări clinice. Diferitele utilizări clinice ale procainei ca anestezic local sînt prezentate la pagina 328. Totuşi, procaina a fost administrată şi pentru acţiuni generale într-o serie de scopuri, care vor fi enumerate numai pe scurt, din cauză că sînt în mare parte discreditate sau din cauză că alte substanţe sînt mai potrivite pentru acest scop.

State şi Wangensteen (1946) au folosit procaina pe cale intravenoasă în tratamentul *bolii tardive a serului* şi în *urticaria* de origine specifică şi nespecifică. Doza folosită a fost de 1 g dizolvată în 500 ml ser fiziologic, preparatul administrîndu-se intravenos pe o perioadă de două ore. Un ritm mai rapid de injecţie a provocat congestia feţei, ameţeli şi amorţeli generalizate. Rezultatele au fost favorabile într-un număr de cazuri. Totuşi, substanţele antihistaminice sînt mai potrivite pentru acest scop. Burstein (1946) a utilizat procaina intravenos pentru a jugula *aritmii cardiace* întîlnite în cursul anesteziei cu ciclopropan. Administrarea pe cale intravenoasă a 30—70 mg de procaină suprimă rapid aritmiile grave şi restabileşte ritmul sinuzal normal. În prezent procainamida este preferată procainei propriu-zise. Aplicarea terapeutică a cuprins şi acţiunea de analgezie generală a procainei. Atunci cînd se utilizează substanţa, se dă în perfuzie intravenoasă într-o concentraţie de 0,1%, cu ritmul de 10—15 ml/min. O perioadă scurtă după ce s-a introdus această tehnică a existat un val de entuziasm, iar literatura era plină de comunicări lipsite de critică, asupra aplicaţiilor largi ale tratamentului intravenos cu procaină în suprimarea durerilor de toate tipurile. Totuşi, cercetările controlate au pus în evidenţă un grad de analgezie, care a fost numai cu puţin superior celui realizat de o substanţă anodină administrată cu aceeaşi tehnică (Keats şi alţii, 1951). Mai există o frecvenţă relativ mare de reacţii secundare nedorite, cum ar fi ameţelile, greţurile, vărsăturile, anxietatea etc.

ALTE ANESTEZICE LOCALE SINTETICE

Numărul anesteziceior locale sintetice este atît de mare încît este imposibil să se treacă toate în revistă. De aceea se va limita prezentarea fiecărui membru al acestei serii în primul rînd la acei membri care sînt înscrişi în Farmacopee (F.S.U.) sau în Formularul naţional (F.N.), sau care au fost acceptaţi de Consiliul de farmacie şi chimie, pentru includerea în Colecţia medicamentelor noi şi neoficiale (M.N.N.). Aceste izvoare cuprind o serie vastă, din care medicul curant poate alege anestezice pentru orice scop special.

BUTACAINA

Butacaina, cunoscută şi sub denumirea de *butin*, este strîns înrudită din punct de vedere chimic cu procaina, fiind esterul dibutilaminopropilic al acidului paraaminobenzoic. Totuşi, acţiunea sa ca substanţă anestezică este mai asemănătoare cu aceea a cocainei.

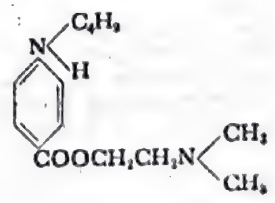
După injecţia intravenoasă, cocaina şi butacaina au aceeaşi toxicitate. După administrarea pe cale subcutanată, butacaina este mai toxică (tabelul 15). Aceasta se datoreşte probabil faptului că prima, cocaina, se absoarbe mai lent şi mai puţin faptului că butacaina este mai greu de distrus. Puterea anestezică a butacainei este practic aceeaşi cu puterea cocainei. Butacaina pătrunde uşor prin mucoase, iar utilizarea sa principală este aceea de a produce anestezia suprafeţelor. Toxicitatea sa mare contraindică întrebuinţarea ei în intervenţiile care necesită injectarea anesteziculuí.

Butacaina a înlocuit în mare măsură cocaina ca anestezic de suprafaţă, mai ales că posedă avantajele sale şi puţine din neajunsurile cocainei. Spre exemplu, are putere bună de pătrundere, o instalare rapidă a acţiunii şi o durată lungă de anestezie. Cînd se aplică la nivelul ochiului, nu provoacă ischemie şi nu afectează pupila. Lipsa de midriază este un avantaj de importanţă considerabilă în operaţiile pe iris. Butacaina este de asemenea mai puţin nocivă decît cocaina pentru cornee.

Pentru aplicarea pe o suprafaţă, butacaina se întrebuinţează de obicei ca sare sulfatată oficială, *sulfatul de butacaină*, F.N., în soluţie de 2%. Ea se mai utilizează ca unguent pentru aplicare locală pe ochi. Deşi butacaina se injectează uneori, toxicitatea sa puternică face ca această metodă să fie periculoasă. Există substanţe mai lipsite de nocivitate pentru anestezia prin injectare. Sulfatul de butacaină este suficient de stabil, în aşa fel încît soluţiile se pot steriliza prin fierbere.

TETRACAINA

Tetracaina (ametocaina), F.S.U., cunoscută şi sub denumirea de *pantocaină*, este un derivat al acidului paraaminobenzoic, în care unul din hidrogenii grupului paraamino a fost înlocuit cu un grup butil. Ea are următoarea formulă structurală:

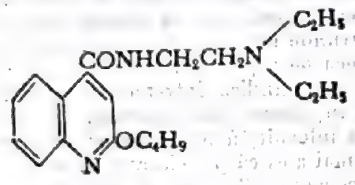


Tetracaina

Tetracaina este un anestezic local foarte activ şi foarte toxic. Spre exemplu, este aproximativ de 10 ori mai toxic decît procaina după injectarea intravenoasă, însă este mai activ şi astfel poate fi întrebuinţat în diluţii mari. Tetracaina este un anestezic valoros pentru toate scopurile. Pentru ochi se utilizează o soluţie de 0,5%. Se poate obţine o anestezie suficientă a mucoaselor nasului şi faringelui, cu o soluţie de 2%. Pentru anestezia rahidiană este suficientă o doză totală de 10—20 mg. Unii anesteziști folosesc o mixtură de procaină şi tetracaină pentru anestezia rahidiană; în aceste condiţii, 1 mg de tetracaină este aproximativ echivalent cu 10 mg de procaină. Tetracaina a fost folosită pe scară relativ largă pentru anestezie continuă caudală. Doza iniţială constă de obicei din 30 ml de soluţie 0,25%. Efectele sînt mai durabile decît acelea ale procainei. Tetracaina se găseşte sub formă de clorhidrat în soluţii cu concentraţie variabilă sau în fiole care conţin cantităţi diferite de sare uscată. Se difuzează de asemenea, un unguent oftalmic cu tetracaină bazică 0,5% în vaselină.

DIBUCAINA

Dibucaina, F.S.U. *(nupercaina*, M.N.N.), este un derivat chinolinic cu mare toxicitate şi cu mare putere anestezică. Are următoarea formulă structurală:



Dibucaina

Ea este aproximativ de 6 ori mai toxică decît cocaina în injecţii intravenoase şi de 12 ori mai toxică decît cocaina după administrare pe cale subcutanată. Totuşi, marea putere anestezică a dibucainei sugerează faptul că are o limită mai mare de siguranţă decît cocaina (tabelul 15). Dibucaina a fost utilizată pentru toate tipurile de procedee anestezice locale. Este cel mai puternic şi cel mai toxic din toate anestezicele locale utilizate în mod curent. Deşi s-au produs leziuni ale ţesuturilor după folosirea dibucainei nu există nici un motiv să se creadă că este mai nocivă pentru ţesuturi decît celelalte anestezice locale.

Există dovezi în sensul că dibucaina se distruge repede în ficat. Ea realizează o anestezie de lungă durată. Unii chirurgi recomandă să se tragă folos din aceste două caractere, administrînd o doză anestezică preliminară de dibucaină cu 30 de minute înaintea operaţiei.

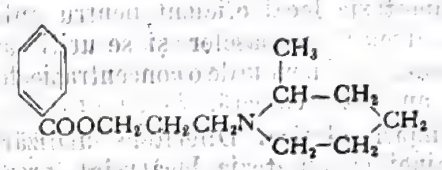
În momentul operaţiei, această doză anestezică preliminară este încă eficientă în privinţa anesteziei şi totuşi substanţa absorbită a fost distrusă. Aceasta permite o folosire în continuare a dibucainei, datorită *proprietăţii* de a produce o anestezie mai eficientă.

Dibucaina se utilizează pentru anestezie prin injectare în soluţie de 0,05—0,1% (1:2 000 pînă la 1:1 000). Este important să se asocieze cu adrenalina, din cauză că se poate produce o oarecare dilataţie capilară prin concentraţiile sale mici. Atunci cînd se utilizează în concentraţii de 0,1%, cantitatea totală de soluţie de dibucaină care se injectează, nu trebuie să depăşească 100 ml. Unii anesteziști consideră această cantitate prea mare. S-au comunicat cazuri de moarte în urma administrării a 135 ml dintr-o soluţie de 1:1000. Pentru anestezia pe suprafaţă, dibucaina poate fi folosită în modul următor: pentru cornee, soluţie de 0,1%; pentru nas şi faringe, soluţie de 0,5—2,0%; pentru uretră, soluţie de 0,05—0,2%; pentru piele, unguent de 0,5—1,0%. Dibucaina se utilizează pentru anestezia rahidiană în doză totală de 7,5—10 mg. Trebuie folosite soluţii diluate (1:200 pînă la 1:500). Anestezia obţinută este mai prelungită decît cu oricare alt agent. Pentru o anestezie continuă caudală, doza iniţială este de aproximativ 30 ml dintr-o soluţie de 0,1% (1:1 000). Dibucaina se găseşte de obicei sub formă de sare clorhidrică solubilă.

Avînd în vedere marea sa toxicitate, dibucaina trebuie folosită numai de cei care sînt foarte familiarizaţi cu substanţa şi cu tehnica anesteziei locale.

PIPEROCAINA

Piperocaina, F.S.U. *(meticaina*, M.N.N.), este un ester al acidului benzoic şi al unei baze care conţine azot sub forma unui inel metilpiperidinic. Are următoarea formulă structurală:

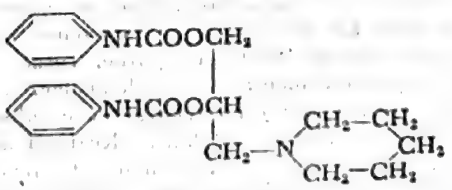


Piperocaina

Piperocaina este potrivită pentru anestezia locală şi pentru producerea blocajului nervilor. Ea este de aproximativ 3 ori mai toxică decît procaina în injecţie intravenoasă, însă se apropie de toxicitatea procainei după administrarea subcutanată. Piperocaina se utilizează la nivelul ochiului sub formă de soluţie de 2 sau de 4% unguent oftalmic. Pentru nas şi faringe se aplică în soluţie de 2—10%. Pentru anestezia mucoaselor genito-urinare s-au utilizat concentraţii mergînd de la 1 la 4%. Pentru anestezie prin injecţie se utilizează soluţii de 0,5—1,0%. Piperocaina a fost întrebuinţată pe scară largă pentru anestezie continuă caudală. Doza iniţială este de 30 ml dintr-o soluţie de 1,0—1,5%. S-a mai utilizat de asemenea pe scară largă în anestezia rahidiană, fiind preferată procainei de unii anesteziști, din cauză că are o durată mai lungă de acţiune. Piperocaina se găseşte sub formă de clorhidrat.

DIPERODONUL

Diperodonul (diotanul), M.N.N., este un derivat al fenil-uretanului şi se poate observa în formula sa structurală de mai jos că azotul grupului ester este cuprins într-un inel piperidinic, grupare care se găseşte şi în piperocaină:



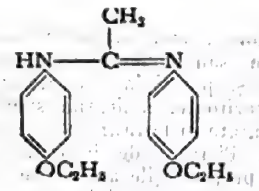
Diperodonul

Scanned with OKEN Scanner

Toxicitatea diperodonului este mai mică decît aceea a cocainei şi mai mare decît a procainei. Este activ, atît ca anestezic prin injecţie (0,5%), cît şi după administrare locală la nivelul mucoaselor (1,0%). Un caracter neobişnuit este durata sa lungă de acţiune. Astfel, diperodonul a fost întrebuinţat în operaţii, ca extirpările de hemoroizi sau amputările membrelor. Din cauza toxicităţii sale, destul de mari, cantitatea totală injectată trebuie menţinută cît mai mică posibil. Diperodonul se găseşte sub formă de clorhidrat, în soluţie de 0,5% şi în unguent de 1,0%.

FENACAINA

Fenacaina, F.N., cunoscută şi sub numele de *holocaină*, a fost unul din primele anestezice locale introduse. Ea se deosebeşte mult ca formulă chimică de majoritatea anestezicelor locale, descrise pînă în prezent. Fenacaina este un derivat al fenetidinei şi a fost realizată din această substanţă, datorită efectelor antinevralgice cunoscute ale moleculei de fenetidină. Fenacaina nu este un ester, aşa cum se poate vedea din formula sa structurală:

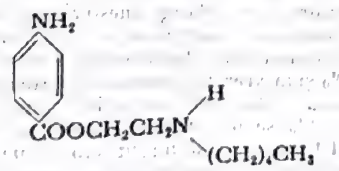


Fenacaina

În cazul injecţiei intravenoase, fenacaina are aceeaşi toxicitate cu cocaina, iar toxicitatea sa pe cale subcutanată este de 2 ori mai mare decît a cocainei. Din acest motiv este nepotrivită pentru injecţii, iar utilizarea sa se limitează la aplicarea locală, mai ales la nivelul ochiului. Se utilizează o soluţie de 1% de sare clorhidrică. Fenacaina este uşor iritantă, iar anestezia este precedată de usturime.

NEPAINA

Nepaina, F.N., cunoscută şi sub numele de *amilzină*, este un derivat al acidului paraaminobenzoic şi se deosebeşte de alţi derivaţi prin aceea că reprezintă un ester aminic secundar şi nu unul terţiar. Ea are următoarea formulă structurală:

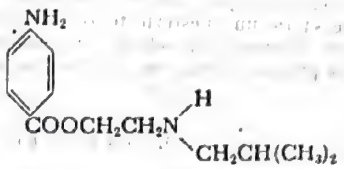


Nepaina

Nepaina se utilizează exclusiv pentru a produce anestezia corneeană. Se întrebuinţează sub formă de soluţie de 2—4% care produce o iritaţie redusă şi determină în mod rapid o anestezie fără midriază, sau creşterea tensiunii intraoculare. Nepaina se găseşte sub formă de clorhidrat.

BUTETAMINA

Butetamina, F.N., este cunoscută şi sub denumirea de *monocaină*. Ea este un ester al acidului paraaminobenzoic şi conţine de asemenea o amină secundară în locul unei amine terţiare în grupul ester. Formula sa structurală este următoarea:

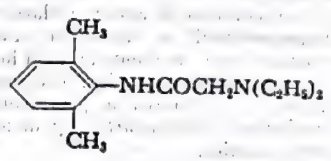


Butetamina

Butetamina este foarte asemănătoare în acţiunile sale farmacologice cu procaina, exceptînd faptul că este aproximativ cu o treime mai activă şi mai toxică. Se difuzează sub formă de formiat ca anestezic rahidian şi sub formă de clorhidrat, pentru blocajul nervilor.

LIDOCAINA

Lidocaina, F.N., cunoscută şi sub denumirea de *xilocaină*, este unul din cele mai recente anestezice locale. Este unică printre substanţele anestezice locale, prin aceea că din punct de vedere chimic este o amidă aminoacilică. Einhorn a cercetat substanţele de acest tip cu multă vreme înainte de a sintetiza procaina, însă le-a părăsit din cauza proprietăţilor lor iritante. Totuşi, după o cercetare amănunţită a relaţiilor dintre structura şi activitatea substanţelor din această serie, Löfgren a selecţionat lidocaina ca un reprezentant important al grupului, potrivit atît pentru injecţie, cît şi pentru anestezia de suprafaţă. Ea are următoarea formulă structurală:



Lidocaina

Lidocaina are aproximativ aceeaşi toxicitate cu procaina, cînd se administrează subcutanat, ca soluţie de 0,5%. Atunci cînd se injectează soluţii mai puternice (2,0%), lidocaina este cu 50% mai toxică decît procaina. Aceasta este probabil o traducere a ritmului mai lent de distrugere a primei substanţe. Totuşi lidocaina este aproximativ de 2 ori mai activă decît procaina şi de aceea are indicele terapeutic mai ridicat. Este neiritantă, are durată mai lungă de acţiune decît procaina, este foarte stabilă şi adaptabilă pentru anestezia mucoaselor. Frecvenţa reacţiilor generale este foarte mică.

Lidocaina se întrebuinţează pentru anestezia prin infiltraţie într-o concentraţie de 0,5%, pentru blocajul nervilor într-o concentraţie de 1,0—la 2,0% şi pentru aplicarea locală la nivelul mucoaselor de 2,0%. Ea a fost utilizată cu succes pentru anestezia caudală, epidurală şi rahidiană, însă este necesară o apreciere suplimentară a acestor căi, înainte de a se putea compara cu precizie cu substanţele mai vechi, definitivate.

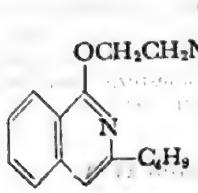
Scanned with OKEN Scanner

Lidocaina este eficientă atunci cînd se utilizează fără o substanţă vasoconstrictoare, însă ritmul de absorbţie şi toxicitatea cresc prin aceasta, iar durata de acţiune se scurtează. Totuşi se pare că este un anestezic de elecţie pentru utilizarea la acele persoane care sînt hipersensibile la adrenalină şi substanţele înrudite. Mai mult, este atît de deosebită ca structură de procaină şi de anestezicele locale înrudite, încît ar putea fi substanţa de elecţie la persoanele sensibile faţă de procaină. În sfîrşit, pare să fie un anestezic foarte bun prin el însuşi.

Lidocaina se difuzează în soluţii cu concentraţii variabile, de la 0,5 pînă la 2,0%, cu sau fără adrenalină.

DIMETIZOCHINUL (QUOTANUL)

Dimetizochinul (quotanul) este un derivat izochinolinic, cu următoarea formulă structurală:



Dimetizochinul

Caracteristica principală a dimetizochinului este acţiunea sa foarte puternică sub formă de anestezic local (Fellows şi Macko, 1951). Această substanţă este de 10 ori mai activă şi considerabil mai puţin toxică decît dibucaina. Marea sa putere anestezică dă dimetizochinului o valoare neîntrecută ca substanţă antipruriginoasă, pentru suprimarea pruritului şi a durerii legate de diferite leziuni dermatologice (Corson şi alţii, 1952; Lynch şi Ockuly, 1952). Substanţa pare să fie mai puţin sensibilizantă, cînd se aplică local, comparativ cu unguentele antipruriginoase, care conţin substanţe antihistaminice, însă s-au comunicat cazuri izolate de dermatită de contact. Dimetizochinul se difuzează sub numele de „quotan", sub forma unui unguent şi a unei loţiuni. Ambele conţin 0,5% din substanţa anestezică. Preparatele sînt eficiente în suprimarea simptomatică a pruritului ano-genital, în intoxicaţia cu iederă *(Hedera helix)* şi în numeroase alte dermatoze acute şi cronice.

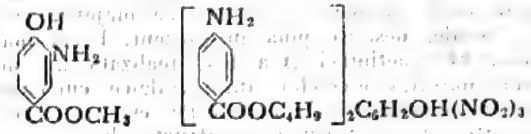
ANESTEZICELE CU SOLUBILITATE REDUSĂ

Există un grup de anestezice locale caracterizate prin faptul că membrii lui sînt puţin solubili în apă. În mod evident aceasta limitează utilitatea lor, însă le conferă domenii speciale de aplicare. Datorită insolubilităţii, aceste substanţe nu sînt absorbite cu rapiditate suficientă pentru a fi toxice şi de aceea se pot aplica direct pe plăgile şi suprafeţele ulcerate. Pentru acelaşi motiv, ele rămîn localizate la sediul aplicării, de-a lungul unor intervale lungi de timp, ceea ce explică acţiunea lor anestezică susţinută.

Din punct de vedere chimic, anestezicele locale puţin solubile sînt înrudite de aproape cu grupul procainei, prin aceea că sînt esteri ai acidului aminobenzoic. Ei se deosebesc prin faptul că n-au un grup aminic terţiar. În consecinţă, ele nu formează săruri acide solubile. Membrii cei mai importanţi ai seriei sînt: *aminobenzoatul de etil (benzocaina)*, F.N., cunoscută şi sub numele de *anestezină*; *aminobenzoatul de butil*, F.N.; *picratul de butesină*, M.N.N. şi *ortoformul*. Unguentul pe bază de *aminobenzoat de etil*, F.N., conţine 5% aminobenzoat de etil, sub formă de unguent alb.

Toate substanţele sînt pulberi cristalizate, albe, insolubile, cu excepţia picratului de butesină, care este galben şi amorf. Formulele lor structurale sînt prezentate mai jos:

Aminobenzoatul de etil — Aminobenzoatul de butil

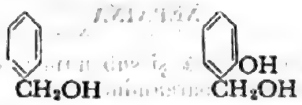


Ortoformul — Picratul de butesină

Substanţele menţionate mai sus pot fi aplicate sub formă de pudraj, singure sau amestecate cu talc steril. Ele sînt solubile în ulei şi pot fi încorporate în soluţii uleioase, în unguente sau supozitoare. Indicaţiile specifice ale acestor substanţe sînt prezentate în legătură cu utilizările clinice ale anestezicelor locale. Picratul de butesină este unic prin aceea că întruneşte proprietăţile anestezice ale butesinei, cu proprietăţile antiseptice ale acidului picric.

ALCOOLII AROMAŢI

Anumiţi alcooli aromaţi au proprietatea de a produce o anestezie locală. Doi dintre cei mai importanţi sînt următorii: *alcoolul benzilic*, F.N., un lichid incolor şi *saligenina, (alcoolul salicilic)*, o substanţă solidă, cristalizată, incoloră solubilă în apă în proporţie de 1:15. Formulele lor structurale sînt cele de mai jos:



Alcoolul benzilic — Saligenina

Alcoolul benzilic este relativ netoxic, fiind transformat în acid hipuric, în organism. Totuşi anestezia pe care o produce este nesigură. Mai mult, injecţia sa poate fi urmată de edeme subcutanate şi durere. Alcoolul benzilic este solubil în apă în proporţie de 4% şi în această concentraţie are o scurtă acţiune anestezică, după aplicarea locală la nivelul mucoaselor. Soluţiile de 1—4% se pot utiliza pentru anestezie, prin injecţie. Alcoolul benzilic a fost folosit sub forma unui unguent sau loţiune pentru a suprima pruritul la nivelul pielii. Aceasta constituie utilizarea sa cea mai justificată. Se poate face o loţiune antipruriginoasă simplă, prin asocierea în părţi egale de alcool benzilic, alcool etilic şi apă.

Saligenina este de asemenea relativ lipsită de toxicitate. Soluţiile de 2% se pot utiliza pentru anestezie, prin injecţie, iar soluţiile de 4—8% anesteziază suficient uretra, în vederea cistoscopiei. Relaţia dintre saligenină şi salicilaţi este prezentată în alt capitol.

Scanned with OKEN Scanner

SĂRURILE DE CHININĂ

Anumite săruri de chinină sînt uneori folosite ca anestezice locale. *Clorhidratul de chinină și uree*, F.N., reprezintă preparatul de elecție, datorită faptului că este cel mai solubil și cel mai puțin iritant. Totuși, în soluție este acid și provoacă o iritație înainte de a realiza anestezia. Acțiunea anestezică a chininei și a derivaților săi este direct proporțională cu toxicitatea lor celulară. De aceea, acțiunea chininei asupra nervilor senzitivi este probabil neselectivă și este numai rezultatul acțiunii toxice a alcaloidului asupra protoplasmei. Acțiunea anestezică a chininei este de lungă durată și pot trece mai multe săptămîni înainte de revenirea completă a funcției nervului. Spre deosebire de alte anestezice locale, chinina are efect pronunțat asupra țesuturilor la sediul său de injecție și utilizarea ei se poate însoți de edeme sau exsudate. Adesea există zone de hiperestezie în jurul teritoriului anesteziat. Chinina poate avea o valoare deosebită în condițiile în care se urmărește o anestezie de lungă durată, cum ar fi în pruritul anal. Dacă concentrația soluției utilizate este mai mare de 0,5—1,0%, se poate produce o necroză întinsă. Sub formă de unguent, chinina a fost utilizată pentru anestezia hemoroizilor dureroși. Un avantaj al sărurilor de chinină ca anestezice locale este toxicitatea lor generală relativ redusă. Farmacologia și acțiunile terapeutice ale chininei, cît și ale sărurilor sale, sînt prezentate în altă parte.

ÎNTREBUINȚĂRI CLINICE ALE ANESTEZICELOR LOCALE

Prezentarea de mai jos nu poate face mai mult decît să indice domeniile de utilizare a anesteziceelor locale, criteriile pentru alegerea lor, măsurile de precauție care trebuie respectate în folosirea lor și principiile generale de tehnică. Pentru amănunte practice asupra procedeelor de anestezie locală este nevoie de consultarea textelor și a lucrărilor de specialitate.

Trebuie reamintit totdeauna faptul că anestezicele locale sînt substanțe toxice și că trebuie respectate anumite măsuri de precauție, pentru a le reduce această toxicitate.

Sedarea preliminară. Majoritatea anestezicelor locale sînt stimulante ale sistemului nervos central și pot produce convulsii, mai ales dacă sînt utilizate în cantități mari. La unele persoane, administrarea unor doze relativ mici poate fi urmată de convulsii. Deși este posibil să se suprime aceste reacții cu ajutorul inhibitoarelor nervoase centrale atunci cînd au devenit evidente, se întebuințează în mod curent metoda mult mai sigură de a administra un sedativ înaintea unui anestezic local. Substanțele barbiturice reprezintă preparatele de elecție. Barbituricul ales trebuie să aibă o durată de acțiune suficient de lungă pentru a asigura absorbția completă și distrugerea anestezicului local înainte de dispariția efectelor substanței sedative.

Alegerea anesteziculuí. Varietatea mare de anestezice locale existente arată că nici unul nu este dominant și că fiecare are anumite avantaje. Astfel, anestezistul cu experiență poate utiliza o serie de substanțe și ar putea fi acuzat de neglijență dacă n-ar acorda preparatelor noi o verificare terapeutică, spre a emite o părere autorizată asupra valorii lor în clinică. Totuși, medicul sau chirurgul care utilizează anestezicele locale mai puțin frecvent, ar trebui să-și limiteze alegerea în mod judicios la foarte puține dintre substanțele oficiale sau cele acceptate de Consiliu, care au rezistat probei unei utilizări prelungite în clinică. În acest mod el se poate familiariza foarte bine cu concentrațiile lor eficiente, cu limitările și toxicitatea lor. O cunoaștere eficientă a unui anestezic bun de suprafață și a unuia pentru injectare este de obicei suficientă pentru aproape toate procedeele de anestezie locală. În această din urmă categorie, procaina rămîne încă anesteziculcel mai lipsit de nocivitate pentru folosința generală. Deși substanțele mai active și mai toxice oferă o instalare mai rapidă și o durată mai lungă de acțiune, toxicitatea redusă a procainei pledează pentru alegerea ei.

Datorită frecvenței mari a accidentelor rezultate din întrebuințarea anestezicelor locale existente în acel moment, Asociația americană a medicilor a desemnat un comitet special pentru cercetarea problemei. Comitetul (Mayer, 1924) a făcut mai multe recomandări, dintre care următoarele sînt încă valabile: 1) cocaina și butacaina trebuie limitate la aplicarea pe suprafețe; 2) cantitatea totală de cocaină folosită nu trebuie să depășească 0,1 g; 3) procaina trebuie utilizată ca anestezic prin injecție, însă concentrația sa trebuie limitată la 1,0%; 4) substanțele anestezice nu trebuie injectate în uretră, dacă există traumatisme, inflamații sau stricturi (Raportul Consiliului, 1939); 5) trebuie luate măsuri speciale de precauție, pentru a nu se confunda cocaina și procaina, întrucît s-au produs o serie de accidente mortale în urma acestei erori.

TEHNICILE ANESTEZIEI LOCALE

Anestezia de suprafață. Soluțiile apoase ale anestezicelor locale nu pătrund prin epidermul intact. Totuși, preparatele de baze anestezice, sub formă de unguente, realizează aceasta într-o măsură anumită. Pentru aplicarea pe plăgi și ulcerații în vederea suprimării durerii, substanțele insolubile descrise mai sus reprezintă preparatele de elecție. Ele sînt relativ nenocive și dacă sînt utilizate în mod corect, nu împiedică cicatrizarea țesuturilor. După administrare prelungită, unele date arată că pot produce leziuni ale țesuturilor și pot întîrzia vindecarea. Ingerarea lor pentru suprimarea durerilor gastrice și a vărsăturilor nu are o bază rațională. O utilizare mai justificată se găsește în suprimarea durerii, pe care o realizează după extracțiile dentare, după amigdalectomii etc. Ele se încorporează adesea în

Scanned with OKEN Scanner

cataplasme pentru suprimarea simptomatică a durerilor faringo-laringiene.

Anestezia mucoaselor nasului şi faringelui se poate realiza prin pensularea sau pulverizarea soluţiilor din oricare substanţe ce pătrund prin aceste mucoase. Concentraţiile utilizate au fost date mai înainte la ficcare anestezie în parte. Mucoasele tractului uro-genital se anesteziază adesea înainte de manipulările cu instrumente sau înainte de operaţiile chirurgicale. Injectarea intrauretrală a anesteziccelor locale a provocat numeroase accidente, iar măsurile de precauţie citate trebuie respectate cu stricteţe. Cornecа se anesteziază uşor prin aplicarea directă a soluţiilor de anestezice locale. Se pot întrebuinţa în siguranţă substanţele cele mai active, deoarece există o absorbţie redusă la acest nivel. S-au enunţat avantajele mai multor substanţe sintetice faţă de cocaină, pentru anestezia corneei. Substanţele anestezice mai pot fi aplicate în ochi şi pe mucoase, sub formă de unguente.

Anestezia prin infiltraţie. Această tehnică are ca scop anestezierea terminaţiilor nervoase prin contactul direct cu substanţa. Soluţia poate fi injectată în stratul papilar al pielii (injecţie intradermică). Instalarea anesteziei cutanate este aproape imediată şi este nevoie de utilizarea unei cantităţi foarte mici de anestezic. Injectarea subcutanată a substanţei duce anestezia la un nivel mai profund, însă permite o absorbţie mai amplă. În plus, este nevoie de un interval scurt înainte de instalarea anesteziei. După ce a fost anesteziată pielea, formaţiunile mai profunde pot fi infiltrate dacă este nevoie, în cursul operaţiei chirurgicale. Un tip de infiltraţie utilizat în mod obişnuit este cunoscut sub numele de *blocaj circular*. În această tehnică, anestezicul nu se injectează la sediul de incizie, ci este infiltrat subcutanat în mod circular în jurul teritoriului operat. Acesta blochează în mod eficient toţi nervii senzitivi care ajung la pielea ce acoperă teritoriul operat.

Blocajul anestezic. Tehnicile blocajului anestezic au dezvoltat mult utilitatea anesteziccelor locale. În blocajul anestezic se întrerupe transmiterea impulsurilor prin trunchiurile nervoase care vin la teritoriul operat. În mod evident, întinderea anesteziei produse depinde de distribuirea nervilor blocaţi. În cazul unui nerv periferic, se anesteziază numai o zonă limitată. Pe de altă parte, transmiterea impulsurilor nervoase prin măduva spinării însăşi, poate fi blocată. Întinderea anesteziei depinde de segmentele din măduvă, care sînt interesate. În realizarea unui blocaj de nervi, se injectează 2—3 ml dintr-o soluţie 1% de procaină (sau o concentraţie din oricare altă substanţă aleasă cu acţiune echivalentă) în imediata vecinătate a trunchiurilor nervoase care inervează teritoriul operat. În multe procedee de blocaj este necesară o experienţă prealabilă pentru a asigura succesul şi se atribuie tot mai multă responsabilitate în administrarea anesteziccelor locale specialiştilor din acest domeniu.

Blocajul paravertebral. Acesta reprezintă o formă extinsă de blocaj anestezic, în care se realizează blocajul nervilor rahidieni în punctul lor de emergenţă din găurile intervertebrale. El se utilizează de obicei numai de către specialiştii în anestezie. Are o deosebită valoare în tratamentul cauzalgiilor, al gangrenelor, al tromboflebitelor şi altor afecţiuni în care se urmăreşte un blocaj al conducerii, atît prin fibrele senzitive, cît şi prin cele vasomotorii.

Blocajul transsacrat se utilizează pentru anestezia vezicii urinare, a prostatei, a rectului şi a perineului. Anestezicul se injectează în jurul nervilor sacraţi, la punctele lor de emergenţă din găurile sacrate. Sînt necesare injecţii multiple şi un nivel înalt de dexteritate pentru a bloca toate ramurile acestor nervi. O altă metodă pentru realizarea blocajului sacrat este aceea în care se trece acul prin hiatul sacrat, injectîndu-se soluţia anestezică în spaţiul epidural (vezi mai jos).

Hialuronidaza în anestezia de suprafaţă, prin infiltraţie şi în blocajul anestezic. Enzima hialuronidaza a fost încorporată în soluţiile de anestezice locale, pentru a înlesni răspîndirea substanţei anestezice şi pătrunderea sa în fibrele nervoase. Avantajele importante oferite de utilizarea unui factor de difuziune sînt instalarea mai rapidă a anesteziei, lărgirea teritoriului anesteziat şi reducerea cantităţii de soluţie anestezică. Neajunsurile cuprind absorbţia mai rapidă a substanţelor anestezice şi scurtarea duratei de anestezie, afară de cazul cînd se adaugă o substanţă vasoconstrictoare; de asemenea, o răspîndire nedorită a anesteziei şi creşterea preţului de cost.

Hialuronidaza este adesea valoroasă în anestezia locală directă. Spre exemplu, atunci cînd se încorporează în soluţie anestezică, ea reduce doza anestezică eficientă şi timpul de instalare a anesteziei pentru mucoasele tractului respirator superior, înainte de intubaţia endotraheală (Howland şi Papper, 1951). Se consideră că mecanismul este legat de dizolvarea mucusului cu expunerea mai rapidă a suprafeţelor respective la acţiunea substanţei anestezice locale.

Atunci cînd se adaugă în soluţii pentru anestezie prin *infiltraţie*, hialuronidaza creşte teritoriul de anestezie cu circa 50%. Ea accelerează de asemenea instalarea anesteziei şi reduce mult edemul local.

În anestezia prin *blocaj*, hialuronidaza oferă avantajul unei instalări mai rapide a acţiunii şi unui volum redus de substanţă anestezică. Totuşi, fasciile şi periostul acţionează ca barieră pentru soluţiile care conţin hialuronidază, iar utilizarea factorului de difuziune nu înlocuieşte cunoaşterea anatomică a anesteziei regionale. Mai mult, în anumite tehnici nu este de dorit răspîndirea substanţei anestezice. Spre exemplu, dacă se întrebuinţează hialuronidază în efectuarea unui blocaj al ganglionului stelat, creşte considerabil frecvenţa complicaţiei neplăcute a paraliziei temporare a nervului laringian recurent (Moore, 1950).

Atunci cînd se utilizează în asociaţie cu anestezicele locale, hialuronidaza se întrebuinţează în concentraţie de 1 unitate turbiditate la 1 ml soluţie anestezică. Factorul de difuziune poate fi utilizat în asociaţie cu substanţe vasoconstrictoare, întrucît nici una din aceste substanţe nu împiedică acţiunea celeilalte. Într-adevăr, substanţele vasoconstrictoare intensifică efectul de difuziune a hialuronidazei prin întîrzierea absorbţiei sale.

Anestezia rahidiană. Anestezia rahidiană este un tip special de blocaj anestezic larg. Prima anestezie rahidiană la om a fost executată de Bier în 1899. Scurtă vreme după aceea, acest tip de anestezie s-a bucurat de o răspîndire largă. Totuşi, o frecvenţă mare a deceselor, i-a stricat reputaţia. Doi factori au contribuit în mod special la pericolele care însoţeau utilizarea anesteziei rahidiene în prima perioadă. Substanţa anestezică întrebuinţată atunci, cocaina, era prea toxică pentru a fi administrată în acest mod. De asemenea efectele fiziologice ale anesteziccelor locale la nivelul canalului rahidian nu erau luate în considerare şi în consecinţă nu se respectau măsuri de precauţie pentru evitarea pericolelor implicate.

Acţiunea anesteziccelor locale la nivelul canalului rahidian. Acţiunea anesteziccelor locale în canalul rahidian este aceea de a bloca transmiterea impulsurilor prin nervi. Dacă ar fi posibil să se limiteze la un loc anumit, efectuarea anesteziei rahidiene ar fi simplificată. În practica actuală intervin mulţi factori care

Scanned with OKEN Scanner

complică procedeul. Anestezicele locale tind să se răspîndească în lungul canalului rahidian. Toate tipurile de fibre nervoase — senzitive, motorii, somatice și vegetative — pot fi blocate funcțional, iar aceasta poate duce la o imposibilitate gravă, dacă nu mortală, de desfășurare a proceselor vitale.

Succesiunea efectelor anesteziei și sediul de acțiune. După injectarea intrarahidiană a unui anestezic local, cum ar fi procaina, blocarea diferitelor tipuri de formațiuni nervoase se produce într-o anumită succesiune. La om, nervii senzitivi sînt primii influențați. Blocajul senzitiv se produce în interval de 2—8 minute (în medie, 4 minute). Fibrele vegetative sînt blocate cu aproximativ un minut mai tîrziu. Aceasta se manifestă printr-o creștere a temperaturii pielii, datorită blocării fibrelor vasoconstrictoare ale rădăcinilor nervoase anterioare. În interval de cîteva minute după aceea se instalează paralizia motorie. Atunci cînd dispare anestezia, funcția este redusă în ordine inversă, activitatea motorie restabilindu-se prima.

Sediul de acțiune a unui anestezic local introdus în spațiul rahidian subarahnoidian constituie o problemă de mare interes. Atunci cînd există concentrații mari care realizează blocajul fibrelor motorii, cît și senzitive, este rațional să se presupună că sediile de acțiune sînt fibrele nervoase la nivelul rădăcinilor posterioare și anterioare. Totuși, Frumin și colaboratorii (1953) au adus dovezi convingătoare în sensul că sediul de acțiune al concentrațiilor eficiente minime de procaină, care realizează blocajul impulsurilor senzitive, dar nu și al celor motorii, este ganglionul rădăcinilor posterioare. Prezintă interes faptul că o concentrație minimă de procaină în lichidul cefalorahidian, care produce blocajul senzitiv, este aceea de 0,2 mg/ml (Helrich și alții, 1950).

Durata anesteziei și metabolismul substanțelor anestezice. Durata anesteziei rahidiene este adesea mai scurtă decît cea urmărită. Spre exemplu, anestezia cu procaină durează numai o oră după administrarea unor concentrații compatibile cu limitele de siguranță. Alte substanțe acționează pe durate mai lungi, dibucaina avînd durata cea mai mare (3 ore). Durata anesteziei poate fi prelungită prin creșterea concentrației substanței anestezice în soluția injectată, utilizînd tehnica specială a anesteziei rahidiene continue (vezi mai jos) sau prin adăugarea unei substanțe vasoconstrictoare în soluția anestezică.

Tehnica menționată mai sus este eficientă deoarece substanțele anestezice nu sînt distruse în spațiul subarahnoidian. Chiar o substanță, cum ar fi procaina, care este hidrolizată repede sub acțiunea esterazelor, nu e afectată. Mai curînd anestezicul este absorbit lent în circulația generală, unde se distruge repede (Helrich și alții, 1950). Cercetările cu dibromoprocaina radioactivă la animale arată că cea mai mare parte părăsește spațiul subarahnoidian pe calea venoasă și o parte mult mai mică pe calea limfaticelor (Howarth, 1949). Atunci cînd se adaugă o substanță vasoconstrictoare unei soluții de procaină care se injectează în spațiul rahidian subarahnoidian, durata anesteziei crește cu pînă la 100%. Helrich și colaboratorii (1951) au demonstrat că aceasta se datorește unui ritm scăzut al absorbției vasculare a substanței din lichidul cefalorahidian.

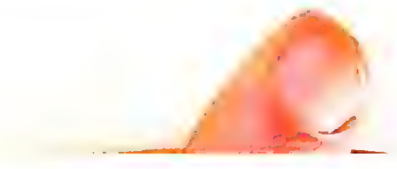
Nu toate substanțele vasoconstrictoare sînt eficiente în a prelungi anestezia rahidiană. Adrenalina (0,2—0,5 mg), levarterenolul (0,5 mg) și fenilefrina (3—10 mg) sînt toate active. Efedrina este relativ lipsită de eficacitate. Nu se manifestă nici un fel de efecte generale după administrarea intrarahidiană a unui vasoconstrictor simpaticomimetic și nu există nici o dovadă că țesutul nervos este afectat în mod nefavorabil. De aceea, prelungirea anesteziei rahidiene prin această metodă pare să fie un procedeu clinic practic (Bray și alții, 1949; Brockmyer și McGowan, 1949; Sergent și Dripps, 1949; Ausherman, 1951; Bonica și alții, 1951).

Nivelul anesteziei. Anestezicele locale se injectează de obice în spațiul subarahnoidian între conus medullaris și porțiunea terminală a canalului rahidian, în scopul de a evita lezarea măduvei spinării. De aceea, la adult, injecția se face de obicei prin unul din spațiile intervertebrale, între prima și a patra vertebră lombară. În mod evident, difuziunea în sens cranial a substanței anestezice trebuie să aibă loc pentru a se menține o paralizie întinsă senzitivă, iar topografia teritoriului anesteziei depinde de întinderea acestei difuziuni. Un anestezist experimentat limitează teritoriul de anestezie la minimul necesar, pentru procesul chirurgical proiectat. Trecerea în sens cranial a unei substanțe anestezice în canalul rahidian depinde de numeroși factori, printre care se găsesc curenții de difuziune, în cuprinsul spațiului subarahnoidian, greutatea specifică a soluției injectate, axul longitudinal al canalului rahidian, în raport cu cel orizontal, mișcările bolnavului etc. Cele ce urmează constituie factorii cei mai importanți care reglementează nivelul anesteziei.

Sediul de injecție. Întrucît sediile de injecție sînt limitate, aceasta constituie un factor relativ fără importanță. Unii anestezişti injectează la un nivel constant și utilizează alte variabile pentru a regla nivelul de anestezie. Alții modifică sediul de injecție de la vertebra L_5 pentru operațiile pe perineu la vertebra D_{12}, pentru operațiile abdominale superioare.

Volumul soluției. Volumul de soluție anestezică injectată influențează mult nivelul anesteziei obținute. Teritoriul de anestezie este mai întins pe măsură ce crește volumul de soluție anestezică. Volumul injectat variază în practica clinică între 1 și 10 ml sau mai mult, în raport cu nivelul de anestezie dorit și cu măsura în care se utilizează această variabilă pentru a regla anestezia.

Cantitatea totală de substanță anestezică. Cantitatea totală de substanță anestezică utilizată trebuie să fie suficientă pentru a realiza o concentrație a substanței în lichidul cefalorahidian, capabilă de a produce blocajul nervilor și de a permite totodată o durată suficientă de anestezie. Cu cît este mai mare cantitatea de substanță anestezică injectată, cu atît este mai mare teritoriul anesteziat și mai lungă durata



anesteziei. Anestezia pentru operaţiile în abdomenul inferior necesită cantităţi relativ mici de substanţă, deoarece este necesară o difuziune redusă, în sens cranial, iar substanţa anestezică nu se diluează cu un volum mare de lichid cefalorahidian. Pe măsură ce creşte teritoriul care trebuie anesteziat, doza totală trebuie mărită. Gradul în care variază doza totală depinde de măsura în care se utilizează acest factor pentru a reglementa nivelul anesteziei. În mod evident dozele relative ale fiecărei substanţe anestezice în parte diferă după puterea sa de acţiune.

Viteza de injectare. Soluţiile difuzează lent în lichidul cefalorahidian, afară de cazurile cînd se realizează curenţi care să accelereze procesul. Spre exemplu, forţa de injectare a substanţei anestezice poate fi un factor important în determinarea extinderii difuziunii. Cu cît este mai rapid ritmul injecţiei intrarahidiene, cu atît este mai înalt nivelul de anestezie obţinută. În scopul de a asigura o amestecare completă a unui anestezic local cu un volum mare de lichid cefalorahidian se poate întrebuinţa tehnica barbotării. Aceasta constă dintr-o extragere repetată a lichidului cefalorahidian cu reinjectarea sa şi a soluţiei anestezice, în scopul de a asigura o difuziune maximă.

Greutatea specifică. Greutatea specifică a soluţiilor de anestezice locale poate fi modificată după voinţă prin schimbarea compoziţiei. Greutatea specifică poate fi mărită prin adăugarea unei substanţe de tipul glucozei. O soluţie anestezică cu greutate specifică mai mare decît lichidul cefalorahidian este cunoscută sub numele de soluţie *hiperbară*. Invers, prin dizolvarea anestezicelor locale în soluţii hipotonice de clorură de sodiu sau în apă distilată este posibil să se obţină soluţii *hipobare*. Numeroşi anestezişti reglează în mod parţial nivelurile anesteziei rahidiene prin modificarea, atît a poziţiei bolnavului (sau a unor porţiuni date din coloana sa vertebrală) în raport cu orizontala, cît şi prin modificarea greutăţii specifice a soluţiei anestezice, în scopul de a determina direcţia de curgere. Spre exemplu, o soluţie anestezică hiperbară difuzează în sens cranial la un bolnav în poziţia Trendelenburg şi difuzează în sens caudal la un bolnav în poziţia Fowler.

Efectele toxice ale anesteziei rahidiene. Respiraţia. Un anestezic local ajuns în spaţiul subarahnoidian rahidian poate inhiba respiraţia pe două căi. Pe măsură ce substanţa difuzează în sens cranial, spre regiunea toracică, nervii motori ai muşchilor respiratori sînt paralizaţi. Nervii intercostali sînt blocaţi succesiv, iar respiraţia devine progresiv superficială şi de tip diafragmatic. Atunci cînd se ajunge la rădăcinile nervilor frenici, respiraţia diafragmatică se opreşte. Dacă se injectează o substanţă anestezică în regiunea cervicală a măduvei spinării şi se lasă să difuzeze în sens caudal, mişcările diafragmului se opresc înaintea mişcărilor muşchilor intercostali. Dacă se injectează o substanţă anestezică în cisterna mare sau în ventriculul al IV-lea, toate mişcările respiratorii se opresc în mod simultan după un interval foarte scurt de timp, indicînd faptul că paralizia bulbară a constituit cauza insuficienţei respiratorii (Hill şi Macdonald, 1935) (fig. 14). Deşi atît bulbul, cît şi nervii intercostali sînt sensibili la acţiunea anestezicelor locale, chirurgia capului şi a regiunii cervicale s-a efectuat sub anestezie rahidiană. Sub o astfel de anestezie rahidiană întinsă, presiunea arterială scade în mod pronunţat, însă nu se poate produce oprirea respiraţiei. Explicaţia probabilă este aceea că concentraţia anestezicului local la care se ajunge în porţiunea superioară, în spaţiul subarahnoidian al măduvei spinării şi în lichidul cisternal este suficientă pentru a produce blocajul fibrelor senzitive, dar nu şi acela al fibrelor motorii. În mod evident, anestezia rahidiană înaltă, de acest tip, implică un mare risc şi este întrebuinţată rar în clinică.

Sensibilitatea nervilor respiratori şi a centrilor respiratori faţă de acţiunea anestezicelor locale reprezintă una din marile scăderi ale utilizării anesteziei rahidiene înalte. În scopul de a ajunge la anestezie potrivită pentru chirurgia abdomenului superior, blocajul rahidian trebuie să se întindă pînă la nivelul vertebrei a cincea dorsale (D_5). Pentru chirurgia toracică, soluţia anestezică trebuie să ajungă deasupra acestui nivel şi atunci respiraţia poate fi serios tulburată. Într-adevăr, nu ar fi potrivit să se utilizeze anestezia rahidiană pentru chirurgia abdomenului superior şi pentru chirurgia toracică, dacă n-ar exista posibilitatea blocării nervilor senzitivi mai uşor decît a nervilor motori. Această precizie de control este greu de atins dacă se utilizează o singură doză de anestezic rahidian. Totuşi, aceasta s-a putut realiza prin introducerea tehnicii de anestezie rahidiană continuă, în cursul căreia nivelul şi gradul de anestezie pot fi dozate în mod mai precis (vezi mai jos). Astfel, operaţiile toracice se efectuează uneori sub anestezie rahidiană.

În timpul primei jumătăţi de oră de anestezie rahidiană, anestezistul supraveghează permanent bolnavul, pentru a stabili modul în care s-a extins paralizia motorie înaltă. Semnele de paralizie respiratorie iminentă sînt: scăderea respiraţiei toracice cu creşterea excursiilor respiratorii ale diafragmului, pierderea completă a vocii, dilatarea aripilor nasului şi utilizarea muşchilor accesori ai respiraţiei, cu coborîrea mandibulei la fiecare respiraţie. O respiraţie insuficientă în timpul anesteziei rahidiene impune măsuri clinice, mai mult decît o terapeutică medicamentoasă întrucît insuficienţa se produce pe latura motorie şi nu poate fi influenţată prin stimulante respiratorii. Dacă rămîne o oarecare funcţie musculară, administrarea de oxigen simplu poate fi suficientă pentru a menţine o oxigenare corectă a sîngelui. Paralizia musculară completă necesită o respiraţie artificială. Trebuie introdusă o canulă endotraheală pentru a asigura o cale respiratorie deschisă.

Circulaţia. După injectarea intrarahidiană a unui anestezic local cu o concentraţie suficientă pentru a produce blocajul nervilor, se poate observa o scădere a presiunii arteriale generale. Amploarea scăderii diferă mult de la individ la individ şi nu poate fi prevă-

Scanned with OKEN Scanner

zută, deși în general este aproximativ proporțională cu teritoriul anesteziei. Mecanismul acțiunii inhibitoare a anesteziei rahidiene a fost cercetat în amănunt. Din nefericire în literatură există foarte multe controverse din cauză că numeroși cercetători au încercat să explice scăderea presiunii arteriale printr-un singur mecanism, în timp ce la această situație contribuie,

rolului blocajului simpatic în reacția hipotensoare. La persoanele normale supuse anesteziei rahidiene s-a observat o scădere a presiunii sistolice, în timp ce presiunea diastolică era bine susținută. Presiunea venoasă scădea de asemenea. Ei au atribuit modificările hemodinamice unei scăderi a debitului cardiac, pe care îl considerau un rezultat al stagnării sîngelui în vene, în urma relaxării musculare. Ei considerau că presiunea diastolică se menținea în ciuda blocajului simpaticului, din cauză că arteriolele viscerale splanhnice și probabil

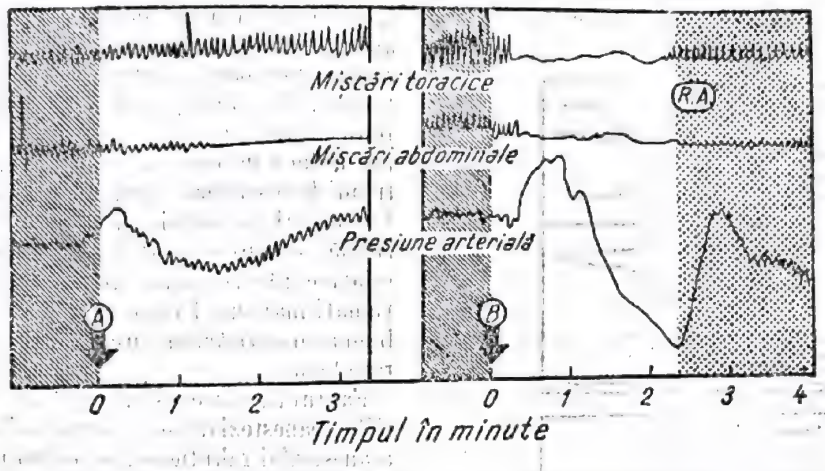


Fig. 14. — Efectele procainei injectate în spațiul subarahnoidian asupra mișcărilor respiratorii, la pisici anesteziate cu cloraloză.

La punctul *A* s-au injectat 10 mg de benzoat de procaină, în 0,1 ml soluție, intrarahidian, la nivelul vertebrei C_2. Anestezicul a blocat rădăcinile nervilor frenici, iar respirația abdominală s-a oprit în mai puțin de două minute, datorită paralizării diafragmului. S-a produs o amplificare compensatoare a respirației toracice, iar presiunea arterială s-a menținut prin acest mecanism. La punctul *B* s-a injectat aceeași doză de procaină în cisterna mare realizîndu-se un acces direct la centrul respirator. Toate mișcările respiratorii s-au încetinit imediat, iar apoi au fost paralizate rapid și simultan. Creșterea trecătoare a presiunii arteriale s-a datorit hipoxiei secundare apneei, iar scăderea consecutivă pronunțată a fost împiedicată prin aplicarea respirației artificiale (*R.A.*) (după Hill și Macdonald, 1935. Prin bunăvoința redacției revistei *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*).

fără îndoială, o serie de factori. În primul rînd, anestezia rahidiană duce la o paralizie a fibrelor simpatice din rădăcinile anterioare ale nervilor, în acea porțiune a măduvei spinării care este expusă unei concentrații eficiente de substanță anestezică. Ca rezultat, sînt blocate impulsurile vasoconstrictoare către arteriole și către vene. Scăderea tonicității arteriolelor ar duce la o scădere a rezistenței periferice și a presiunii sistolice, cît și a celei diastolice; scăderea tonicității venelor ar duce la o stagnare postarteriolară a sîngelui, la o scădere a întoarcerii venoase și la o reducere a debitului cardiac. În al doilea rînd, gradul maximal de relaxare musculară care însoțește anestezia rahidiană ar contribui la scăderea întoarcerii venoase. În al treilea rînd, orice grad de anoxie datorit blocării parțiale a mușchilor respiratori ar contribui în plus la insuficiența circulatorie.

Subiectul are destulă importanță, pentru a trece în revistă pe scurt cîteva din contribuțiile principale în acest domeniu. Smith și colaboratorii (1939) au pus în mod serios problema

acelea ale mușchilor striați, posedă o autonomie suficientă pentru a păstra o rezistență periferică suficientă.

Într-o cercetare ulterioară, Rovenstine și colaboratorii (1942) au măsurat debitul cardiac și presiunea arterială generală, calculînd rezistența periferică la o serie de persoane puse în condiții experimentale, sub anestezie rahidiană. În acest caz, de asemenea, rezistența periferică a manifestat modificări reduse. Scăderea debitului cardiac și a presiunii arteriale medii a fost atribuită unei întoarceri venoase insuficiente. Pugh și Wyndham (1950) au obținut rezultate asemănătoare, atribuind scăderea întoarcerii venoase și a debitului cardiac unei relaxări a tonicității venelor ca rezultat al paraliziei simpatice, mai mult decît unei relaxări musculare. Sarnoff și Arrowood (1946, 1947) au adus în mod ingenios dovada că blocajul simpatic singur este capabil să reducă presiunea arterială. Folosind tehnica perfuziei rahidiene continue, ei au menținut persoane în anestezie rahidiană subarahnoidiană cu o concentrație de procaină destul de joasă, pentru a bloca fibrele care transmit impulsuri vasoconstrictoare către periferie, fără a influența fibrele somatice destinate mușchilor striați. În lipsa relaxării musculare, s-au observat scăderi caracteristice ale tensiunii arteriale (fig. 15).

Neumann și colaboratorii (1945) au adus, în urma cercetărilor făcute, o interpretare foarte diferită a modificărilor hemodinamice observate. Ei au efectuat cercetări pletismografice amănunțite la persoane anesteziate. După instituirea

anesteziei rahidiene, a devenit evidentă o vasodilatație pronunțată la nivelul degetelor membrelor inferioare, în timp ce la degetele mîinilor s-a observat o vasoconstricție. În mod semnificativ, cu cît era mai intensă vasoconstricția la nivelul degetelor, era mai puțin pronunțată scăderea presiunii arteriale generale. Autorii au tras concluzia că mecanismele implicate erau acelea care funcționează în mod normal, în condiții de *stress* fiziologic. Ca un rezultat al „denervării" funcționale simpatice a patului vascular al extremităților inferioare, s-a produs o vasoconstricție compensatoare în rețeaua vasculară cu inervația rămasă intactă. Milwidsky și de Vries (1948) au ajuns la concluzii asemănătoare.

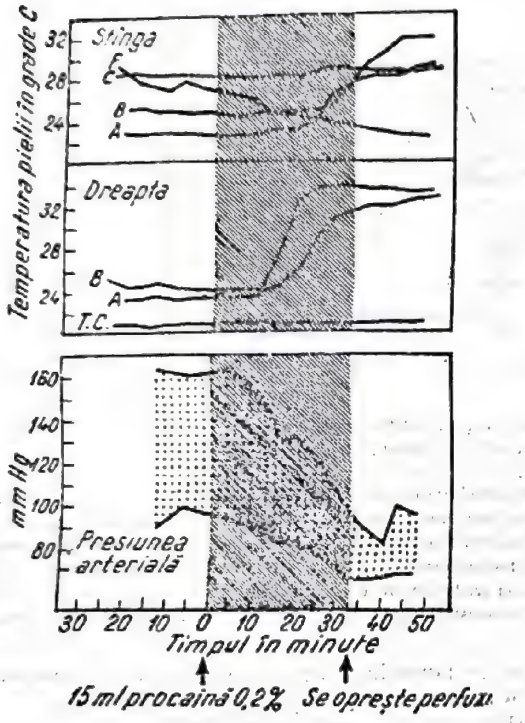


Fig. 15 — Acțiunea anesteziei rahidiene diferențiale asupra presiunii arteriale.

Figura reprezintă modificările presiunii arteriale sistolice și diastolice cît și ale temperaturii cutanate. Temperatura a fost măsurată cu ajutorul unor termocupluri, situate după cum urmează: (*A*) suprafața plantară a halucelui; (*B*) porțiunea medială a suprafeței dorsale a piciorului; (*C*) fața internă a gambei la 10,16 cm deasupra maleolei interne; (*F*) suprafața palmară a mediusului. *T.C.* este temperatura camerei.

La bolnavul în cauză s-a efectuat o anestezie rahidiană diferențială, prin injectarea inițială rahidiană a 15 ml din soluția de procaină 0,2% în spațiul subarahnoidian și perfuzarea consecutivă cu soluție la fel de concentrată, cu ritmul de 0,8 ml/minut. Prin aceasta au fost blocate fibrele simpatice preganglionare, fără nici o acțiune asupra nervilor motori rahidieni. Instalarea blocajului s-a pus în evidență prin creșterea temperaturii cutanate ca urmare a scăderii tonusului vasomotor. În același timp au scăzut presiunea arterială sistolică și — în mai mică măsură — cea diastolică. Aceasta aduce dovada convingătoare a faptului că hipotensiunea care însoțește anestezia rahidiană nu se datorește în primul rînd relaxării tonusului musculaturii striate. Este de observat și faptul că temperatura cutanată a extremității superioare a scăzut datorită vasoconstricției reflexe (după Sarnoff și Arrowood, 1947. Prin bunăvoința redacției revistei *Journal of Clinical Investigation*).

Aceste cercetări ajută să se rezolve concluziile contradictorii, bazate pe măsurători ale rezistenței periferice și ale presiunii diastolice în vasele mai mari. În mod evident, măsurătorile care s-au făcut reflectă media modificărilor vasculare produse. Astfel, imposibilitatea de a observa o modificare a presiunii diastolice sau a rezistenței periferice generale nu exclude posibilitatea ca o mare parte din patul arteriolar să fie dilatat, ca rezultat al denervării simpato-funcționale, în timp ce restul vaselor este contractat în mod reflex.

În rezumat, anestezia rahidiană duce la o dilatație arteriolară în acele paturi vasculare ale căror fibre aferente simpatice au fost blocate. Reflexele compensatoare provoacă vasoconstricția în teritoriile neanesteziate. Un blocaj al impulsurilor vasoconstrictoare tonice care vin la vase, plus relaxarea musculară, pot reduce întoarcerea venoasă, iar aceasta poate contribui la o scădere a presiunii sistolice, prin reducerea volumului pe bătaie și a debitului cardiac. Starea finală a circulației va depinde de contribuțiile relative ale fiecăruia dintre factorii variabili menționați mai sus. Dripps (1946) a trecut în revistă problema modificărilor circulatorii în timpul anesteziei rahidiene.

Faptul că vasoconstricția reflexă maximă din teritoriile neanesteziate se produce ca o consecință normală a anesteziei rahidiene face ca bolnavul să fie deosebit de sensibil la hemoragie și la șoc. Din această cauză, țesuturile trebuie manipulate cu blîndețe sub anestezia rahidiană, iar bolnavii care se găsesc dinainte în stare de șoc nu trebuie să primească un anestezic rahidian.

Scăderea presiunii arteriale ar putea fi uneori un obstacol de neînvins pentru anestezia rahidiană, dacă nu ar exista posibilitate de a fi combătută cu succes prin utilizarea unor substanțe. S-au utilizat o serie de substanțe avînd fiecare susținătorii lor. În majoritatea cazurilor s-au utilizat aminele simpaticomimetice. Se utilizează foarte adesea efedrina. Ea se administrează adesoori în mod curent înainte de instituirea anesteziei rahidiene în doze de 50—100 mg, pe cale intramusculară. Totuși, s-au mai întrebuințat și alte amine simpaticomimetice, cum ar fi fenilefrina, hidroxiamfetamina, metoxamina și altele. Cu toate cercetările amănunțite care s-au efectuat, este greu să se denumească o anumită substanță presoare ca predominantă. Spre exemplu, Dripps și Deming (1946) au obținut rezultatele lor optime cu metamfetamina, într-o cercetare amănunțită, urmărită pe 2 500 de cazuri de anestezie rahidiană. Totuși, chiar în această serie mare de cazuri, s-au putut face comparație între substanțe numai la un singur nivel de doze, pentru fiecare din ele.

Complicațiile neurologice. S-au comunicat o serie de complicații neurologice care apar ca rezultat al anesteziei rahidiene. Este imposibil să se aprecieze în mod precis frecvența lor. Problema a fost trecută în

Scanned with OKEN Scanner

cvistă pe larg și poate fi prezentată aici numai pe scurt (vezi Light și alții, 1940; Yaskin și Alpers, 1945; Nicholson și Eversole, 1946; Wilson și alții, 1949; Hebert și alții, 1950). Numeroase dintre afecțiunile neurologice comunicate pot fi mai curînd coincidente decît provocate de anestezia rahidiană. Fără îndoială că greșelile de tehnică au constituit un factor adjuvant în anumite cazuri. Totuși, în mod aproximativ, frecvența complicațiilor neurologice poate fi într-o proporție de 1 la 1 000 de cazuri.

Complicația neurologică cea mai frecventă după anestezia rahidiană este sindromul *cozii de cal*. În măsura în care nervii cuprinși sînt cei expuși la concentrația cea mai mare de anestezic local, leziunea trebuie atribuită unei acțiuni toxice directe a substanței asupra țesutului nervos. Într-adevăr este posibil să se demonstreze concret modificări ale țesuturilor, la animalele de experiență, după injectarea subarahnoidiană a unor concentrații supraanestezice de substanțe anestezice locale (CoTui și alții, 1944). Fenomenele și simptomele sindromului cozii de cal constau în pierderea controlului sfincterelor vezicii urinare și ale intestinului, precum și tulburări variabile senzitive și motorii ale extremităților inferioare. Restabilirea se poate produce lent sau poate fi indefinit întîrziată. Complicații mult mai puțin frecvente ale anesteziei rahidiene sînt: *nevrita, radiculita, mielitele, meningomielitele și mieloradiculitele*. Numeroase leziuni neurologice, îndeosebi cele care se produc în teritorii îndepărtate de sediul de injectare, pot fi agravate sau accelerate, mai curînd decît provocate de anestezic. În sfîrșit, unele complicații comunicate, cum ar fi *leziunile cerebrale în focar* și *paraliziile nervilor cranieni*, care s-au atribuit anesteziei rahidiene, trebuie să se atribuie astăzi mai degrabă anoxiei.

Toxicitatea generală. Absorbția anestezicelor locale din canalul rahidian nu se produce ușor. Oricum, injecțiile intrarahidiene de substanțe anestezice pot da naștere uneori unei intoxicații generale caracteristice. Întrucît cantitățile de substanță injectate pentru anestezia rahidiană sînt mult mai mici decît acelea utilizate pentru tipurile obișnuite de infiltrație sau de anestezie de blocaj, trebuie admis că aceste reacții se produc mai ales la persoanele hipersensibile.

Avantajele și indicațiile anesteziei rahidiene. Anestezia rahidiană poate avea anumite avantaje față de anestezia generală. Ea dă un grad maxim de relaxare musculară, care se poate obține numai în planurile cele mai profunde ale anesteziei generale. Bolnavul nu-și pierde cunoștința. La unele persoane aceasta îndepărtează o cauză de teamă. Bolnavii cu afecțiuni cardiace pot suporta anestezia rahidiană mai bine decît anestezia generală. În cazul unei afecțiuni pulmonare, cum ar fi bronșita, bronșiectazia, emfizemul, tuberculoza activă sau astmul, este de preferat adesea anestezia rahidiană. Diabetul zaharat și afecțiunile renale pot constitui, de asemenea, indicații pentru utilizarea ei, din cauză că acest tip de anestezie are un efect redus asupra glicemiei și este fără nocivitate pentru rinichi.

Neajunsurile și contraindicațiile anesteziei rahidiene. Efectele nefavorabile ale anesteziei asupra respirației și asupra circulației constituie neajunsurile sale principale. De aceea chirurgul conservator limitează utilizarea anesteziei rahidiene la operații asupra abdomenului inferior, asupra bazinului și extremităților inferioare. Grețurile și vărsăturile însoțesc adesea anestezia rahidiană, însă cauza acestui fapt este necunoscută. Ele sînt de obicei precipitate de o mișcare bruscă a bolnavului, sau de tracțiunea asupra viscerelor. Activitatea motorie a tractului gastro-intestinal poate fi intensificată de anestezia rahidiană, datorită blocării inervației inhibitoare simpatice dorso-lombare a intestinului. Aceasta reprezintă uneori un mare inconvenient sau chiar un pericol și poate contraindica utilizarea anesteziei rahidiene la bolnavii cu obstrucții intestinale sau cu peritonite. Totuși, motilitatea exagerată a intestinului poate fi suprimată în mod eficient printr-o medicație preanestezică, utilizînd morfina și scopolamina (Helm și Igelfinger, 1944). Cefaleea postanestezică este frecventă după anestezia rahidiană. Ea constituie probabil rezultatul pierderii de lichid cefalorahidian prin orificiul de punctie din dura mater, mai curînd decît un rezultat al acțiunii directe a substanței anestezice. Bolnavii care suferă de hemoragii sau de stare de șoc reacționează nefavorabil la anestezia rahidiană, din motivele menționate mai sus. Acest tip de anestezie nu trebuie utilizat la bolnavii cu hipertensiune sau cu hipotensiune. Afecțiunile cerebro-spinale și prezența infecțiilor cutanate la sediul de injecție constituie contraindicații suplimentare.

Medicația preanestezică. Medicația preanestezică pentru anestezia rahidiană este în mare parte aceeași ca pentru anestezia generală. Scopul său este mai ales să calmeze bolnavul, să-i reducă sensibilitatea și să-i depărteze teama. Obiceiul curent este să se administreze o substanță barbiturică în noaptea dinaintea operației și apoi morfină, scopolamină și o substanță barbiturică cu acțiune de scurtă durată, cu o oră înaintea operației.

Anestezia suplimentară. Anestezia rahidiană atunci cînd se administrează prin metoda unei singure doze, are o durată de acțiune relativ scurtă, iar dacă operația durează mai mult decît s-a prevăzut, poate deveni necesar să se administreze o anestezie suplimentară. Adesea, anestezia prin infiltrație corespunde acestui scop, însă uneori poate fi necesar să se adauge o anestezie generală. În acest caz, trebuie folosită o substanță anestezică administrată cu

Scanned with OKEN Scanner

cantități mari de oxigen, deoarece țesuturile bolnavului sub anestezia rahidiană au tendința spre hipoxie, mai ales dacă a existat o depresiune respiratorie sau hipotensiune.

Alegerea substanței anestezice. Anestezicele locale utilizate cel mai frecvent pentru anestezia rahidiană sînt procaina, piperocaina, tetracaina și dibucaina. Procaina este probabil cea mai sigură și, de aceea, se întrebuințează pe scara cea mai largă. Neajunsul său principal este datorit duratei scurte de acțiune, anestezia durînd aproximativ 1 oră.

Anestezia rahidiană continuă. Anestezia rahidiană continuă a fost introdusă de Lemmon (1940). Tehnica este cunoscută sub denumirea de *anestezie rahidiană fracționată* sau *anestezie lombară continuă*. Scopul anesteziei rahidiene continue este de a se învinge neajunsurile principale ale anesteziei rahidiene cu o singură doză și anume incapacitatea metodei cu o singură doză de a produce nivelul, gradul și durata pentru anestezia dorită. Aceasta se realizează prin lăsarea unui ac cu mandren, sau a unui cateter, în interiorul spațiului subarahnoidian. În acest mod se poate doza, atît amploarea, cît și durata anesteziei rahidiene, prin administrarea unei doze fracționate repetate de substanță anestezică.

Avantajele și neajunsurile. *Avantajele* anesteziei rahidiene continue sînt numeroase. Pe primul plan se situează faptul că se suprimă în mare măsură nesiguranța metodei cu o singură doză, cu rezultatul că anestezia rahidiană a devenit aproape absolută. Mai mult, în cazuri rare este nevoie de o anestezie suplimentară. Siguranța anesteziei rahidiene a crescut prin faptul că efectele virtual toxice ale injecțiilor inițiale în cantități mari sînt evitate, iar injecțiile frecvente cu cantități mici permit o detoxificare progresivă. De asemenea, poate fi dozată mai ușor în sens cranial, pînă la nivelul necesar pentru a produce o anestezie suficientă, fără un blocaj nervos paralizant. Astfel, se pot obține cu o siguranță superioară niveluri înalte de anestezie rahidiană. În sfîrșit controlul optim al anesteziei rahidiene continue reclamă un anestezic cu durată scurtă de acțiune. De aceea, procaina, cu cea mai puțină toxicitate dintre anestezicele locale, a fost utilizată cel mai adesea. Totuși, nu este exclusă posibilitatea ca — punînd accentul pe durata scurtă de acțiune — să apară substanțe chiar mai puțin toxice.

Neajunsurile anesteziei rahidiene continue sînt în majoritatea lor de natură teoretică sau tehnică. Astfel efectul contactului prelungit al soluțiilor anestezice cu țesut nervos nu a crescut în mod apreciabil frecvența leziunilor nervoase. Pericolele permanente ale infecției, ale iritației sau ale leziunii directe prin prezența continuă a acului în canalulul rahidian, constituie o recomandare pentru o tehnică îngrijită.

Tehnica. Oricare dintre substanțele anestezice aplicate în anestezia rahidiană se poate întrebuința pentru anestezia rahidiană continuă. Totuși, pentru motivele arătate mai sus, procaina a fost utilizată pe scară mai largă decît oricare altă substanță. Injectarea fracționată se realizează cu ajutorul unui ac cu mandren sau cu ajutorul unui cateter, în spațiul intrarahidian. În acest scop se utilizează, fie un ac din oțel maleabil special, fie un cateter subțire, care se introduce printr-un ac rahidian cu orificiul larg. Pentru bolnavii în decubit dorsal se poate așeza un suport special, care să permită accesul liber la garda acului. Doza inițială este de aproximativ 75% din aceea care ar fi întrebuințată în metoda unei singure injecții. Se pot utiliza o serie de concentrații în raport cu preferința fiecărui anestezist, însă în majoritatea cazurilor se întrebuințează o soluție de procaină de 5%. După injecția inițială, soluția anestezică poate fi introdusă în fracțiuni mici, pînă ce a atins nivelul de anestezie dorit. După aceea se poate menține anestezia, injectînd aproximativ 50 mg de procaină la fiecare 30 de minute. Prin metoda de mai sus se poate utiliza anestezia rahidiană pentru operații care durează 5 ore sau mai mult. În plus, este posibil prin acest procedeu, să se atingă în siguranță, un nivel mai înalt de anestezie, decît atunci cînd se întrebuințează metoda unei singure doze. Spre exemplu, un control suplimentar permite să se realizeze o anestezie senzitivă fără interesarea largă motorie și astfel se pot executa în siguranță operații toracice fără pericol pentru respirație. Dacă anestezia devine prea intensă, acul cu mandren sau cateterul permite irigarea spațiului subarahnoidian pentru a favoriza revenirea rapidă.

Tratamentul preoperator al bolnavului care primește anestezia rahidiană continuă este același ca și în metoda unei singure doze. Sînt valabile de asemenea aceleași contraindicații. Reacțiile toxice nu sînt mai frecvente decît în metoda unei singure doze. În ciuda faptului că s-a injectat pînă la 1 500 mg de procaină în timpul unei operații prelungite, nu s-au observat efecte toxice generale din partea procainei.

Anestezia epidurală. Anestezia epidurală este o anestezie prin blocaj, produs prin injectarea unui anestezic local în spațiul epidural. Cu această tehnică se poate produce o anestezie senzitivă, care se întinde pînă în regiunea cervicală, fără o afectare serioasă a respirației sau a circulației.

Anatomia. La nivelul găurii occipitale, dura mater cranială se desface în două straturi. Stratul intern devine dura mater a măduvei spinării, iar stratul exterior formează învelișul periostic al canalului rahidian. Între aceste două straturi există spațiul epidural, care conține grăsime semilichidă și plexuri venoase. Spațiul epidural diferă ca întindere, fiind cel mai larg la nivelul celei de-a doua vertebre lombare (L_2), unde ocupă jumătate din diametrul canalului rahidian. Nervii rahidieni străbat acest spațiu, după ce rădăcina anterioară și rădăcina posterioară s-au unit în cuprinsul spațiului subarahnoidian și au căpătat teaca lor formată din dura mater. Sacul dural se termină la marginea inferioară a celei de-a doua vertebre sacrate (S_2). Întreg canalul sacrat sub acest punct este deci în continuare cu spațiul epidural. Soluțiile anestezice locale pot fi injectate în canalul sacrat prin hiatusul sacrat. Acest hiatus, care este acoperit de o membrană densă (membrana sacro-coccigiană), ia naștere prin faptul că arcurile dorsale ale segmentelor sacrate terminale nu se închid. Dimensiunile hiatusului diferă mult de la un caz la altul și în cazuri rare sînt prea mici pentru a permite pătrunderea unui ac de injecție subcutanată. Există de asemenea variații individuale în privința nivelului la care se termină sacul durei mater. Uneori el se poate întinde mult sub a doua vertebră sacrată (S_2). În astfel de împrejurări poate fi greu să se introducă acul într-un canal sacrat fără a străbate dura mater.

Tehnica. În efectuarea unei anestezii epidurale, procedeul obișnuit este să se pătrundă în spațiu de la nivelul L_2. Pătrunderea acului poate fi pusă în evidență în mod mulțumitor, întrucît există o presiune negativă în spațiul epidural și se poate vedea că se aspiră lichid (într-un indicator potrivit, făcut din sticlă). Soluția anestezică se administrează apoi în mod lent. Sînt necesari 35—50 ml din soluția 2% procaină, pentru o anestezie suficientă. Gradul de anestezie epidurală este reglementat de volumul lichidului injectat și de poziția bolnavului. Atunci cînd se folosește poziția Trendelenburg, după injectarea a 50 ml, anestezia se întinde în sens cranial pînă la nivelul regiunii cervicale. Totuși, după volume mai mici și utilizînd poziția Fowler, se poate limita anestezia la regiunea perineală. Dacă intervenția chirurgicală proiectată este pe o latură a liniei mediane,

Scanned with OKEN Scanner

bolnavul trebuie să stea culcat pe latura respectivă, pentru a înlesni difuziunea prin gravitație a substanței anestezice către nervii care deservesc teritoriul operat.

Acțiunea anesteziceloi locale în spațiul epidural. Denumirea de anestezie epidurală provine de la sediul de injecție mai mult decît de la sediul blocajului nervos. În cuprinsul spațiului epidural, nervii rahidieni sînt acoperiți cu un strat gros de dura mater, iar acest înveliș protector nu se întrerupe decît acolo unde nervii părăsesc găurile intervertebrale. Este probabil că după injectarea epidurală, soluția de anestezic local difuzează de-a lungul limfaticelor perinervoase pentru a părăsi spațiul epidural la nivelul găurilor intervertebrale și pentru a bloca nervii rahidieni în afara canalului rahidian. Astfel, rezultatul terminal al anesteziei epidurale este în esență un blocaj paravertebral întins. Totuși, Rudin și colaboratorii (1951) au arătat la cîine, iar Frumin și colaboratorii (1953) la om, faptul că după introducerea de procaină în spațiul epidural în dozele anestezice obișnuite, se realizează o concentrație importantă în lichidul cefalorahidian. Într-adevăr, s-a putut pune în legătură prezența și absența anesteziei cu concentrațiile eficiente și lipsite de eficiență ale procainei în lichidul cefalorahidian. Astfel, pare probabil că un anestezic local poate trece din spațiul epidural în cel subarahnoidian și că acesta trebuie considerat totodată ca un mecanism al anesteziei epidurale.

Difuziunea unui anestezic local de-a lungul spațiului rahidian epidural și ieșirea acestuia prin găurile intervertebrale sau prin dura mater înspre spațiul subarahnoidian reprezintă procese relativ lente și din cauza aceasta există o perioadă latentă considerabilă între injecție și instalarea anesteziei. De obicei, în interval de 10 minute după injecție, devine evidentă o zonă îngustă de anestezie a pielii abdomenului inferior inervată de nervii care iau naștere la nivelul injecției. Acest teritoriu de anestezie se răspîndește curînd pentru a acoperi întreg corpul de la regiunea cervicală în sens caudal. Anestezia chirurgicală se obține în 15—30 de minute. Nu se observă o paralizie motorie completă deoarece pe cît se pare concentrația substanței anestezice care are acces la nervii rahidieni sau la rădăcinile anterioare, nu este suficientă pentru a bloca fibrele motorii mai mari și mai rezistente. Blocajul senzitiv persistă timp de $1\,^1/_2$—2 ore. În ciuda faptului că blocajul motor este incomplet, relaxarea abdominală este suficientă, datorită blocării componentelor proprioceptive ale reflexelor care reglează tonicitatea musculară.

Avantajele anesteziei epidurale. Anestezia epidurală posedă majoritatea avantajelor anesteziei rahidiene cu puține dintre neajunsurile sale. Substanța anestezică n-are acces direct la bulb sau măduva spinării și nu produce blocajul nervilor motori ai mușchilor respiratori. Presiunea arterială nu e afectată în mod atît de pronunțat ca în anestezia rahidiană. Chiar cu un blocaj întins, presiunea nu scade de obicei cu mai mult de 30 mm Hg. Se produc rareori grețuri și vărsături în timpul anesteziei, iar bolnavii nu suferă de cefalee și retenție urinară postanestezică.

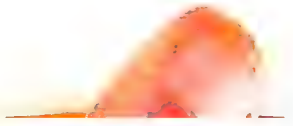
Neajunsurile anesteziei epidurale. Greutățile de tehnică reprezintă, probabil neajunsul principal în anestezia epidurală. Dacă injecția este efectuată în mod greșit în spațiul subarahnoidian, cantitatea de anestezic utilizat devine toxică. O măsură de precauție obligatorie este injectarea lentă a primelor 10 ml de soluție anestezică și așteptarea efectului. Dacă injecția s-a făcut intrarahidian, instalarea anesteziei rahidiene pune curînd în evidență această eroare. Al doilea neajuns evident este cantitatea mare de substanță care trebuie utilizată. Aceasta este în medie de 1 g de procaină, iar la persoanele sensibile pot urma reacții generale. Reacțiile pot fi suprimate prin administrarea preventivă a unei substanțe barbiturice. Adrenalina poate fi de asemenea încorporată în soluție anestezică, în scopul de a întîrzia absorbția. Din cauza posibilităților de reacție generală, procaina constituie substanța cea mai sigură de utilizat, deși unii anesteziști asociază procaina cu un anestezic local, avînd o durată mai lungă de acțiune. Un alt neajuns este perioada lungă de latență între injecție și instalarea anesteziei.

Indicațiile. Anestezia epidurală poate fi întrebuințată cu rezultate bune atunci cînd sînt contraindicate, atît anestezia generală, cît și anestezia rahidiană. Astfel are mare valoare la persoanele debilitate, la persoanele care suferă de afecțiuni pulmonare, de afecțiuni renale, de diabet zaharat complicat cu hipertensiune etc. Anestezia epidurală poate fi utilizată de asemenea pentru chirurgia abdomenului superior și toracelui cu efect minim asupra mușchilor respiratori.

Anestezia caudală. Anestezia caudală (anestezia sacrată) reprezintă un tip de anestezie epidurală, în care soluția anestezică se introduce în canalul sacrat prin hiatusul sacrat. În acest mod o concentrație mare de soluție anestezică ajunge la nervii sacrați. Astfel, anestezia caudală este deosebit de utilă pentru operațiile pe regiunea pelvină.

Tehnica injectării soluțiilor anestezice în canalul sacrat este cu totul aparte. Ea a fost descrisă în amănunt de Lundy (1942) și Edwards și Hingson (1942) și nu va fi prezentată aici. Cele două pericole principale sînt introducerea acului într-un plex venos care căptușește canalul sacrat și străpungerea durei mater. De aceea, după ce s-a introdus acul, se execută o aspirație ușoară. Dacă apare sînge, trebuie modificată poziția acului. Dacă se aspiră lichid cefalorahidian, manevra trebuie să fie părăsită, deoarece cantitățile de anestezic utilizate, deși sigure pentru spațiul epidural, ar deveni foarte periculoase în spațiul subarahnoidian. Ca măsură finală de precauție, se injectează numai o fracțiune (8 ml) din cantitatea totală de soluție anestezică ce urmează să fie întrebuințată. Dacă după 10 minute nu există nici un semn de anestezie rahidiană, se administrează restul încet. De obicei se utilizează o cantitate totală de 30 ml din soluția de procaină sau piperocaină 1,0—1,5% în soluție de ser fiziologic. Numeroși anesteziști completează anestezia caudală printr-un blocaj transsacrat (vezi mai sus). Avantajele anesteziei sacrate sînt acelea descrise în legătură cu anestezia epidurală. Neajunsul principal pentru manevrele operatorii este frecvența destul de mare a ineficienței anesteziei, redusă mult atunci cînd se efectuează și un blocaj sacrat. Celelalte contraindicații sînt prezentate mai jos.

Anestezia caudală continuă. Anestezia caudală continuă se utilizează mai ales pentru suprimarea durerii legată de



naştere, însă se poate aplica şi în chirurgia abdomenului inferior sau a bazinului.

Istoric. Cathelin (1901) a fost primul care a descris tehnica efectuării unei anestezii epidurale prin introducerea substanţei anestezice locale în canalul sacrat. La scurtă vreme după aceea s-a dat importanţă aplicaţiilor posibile ale anesteziei caudale pentru suprimarea durerii la naştere (Stoeckel, 1909). Au apărut ulterior comunicări sporadice, în aşa fel încît în interval de 15 ani s-au conturat multe dintre avantajele şi neajunsurile anesteziei caudale, atît pentru manevrele chirurgicale, cît şi pentru cele obstetricale (Mecker şi Bonar, 1923). Interesul a continuat să crească pînă cînd s-a stabilit valoarea anesteziei caudale, produsă prin injecţii multiple, cît şi printr-o singură injecţie în canalul sacrat (Baptisti, 1939; Hopp, 1941). Totuşi, problema nu s-a bucurat de un interes larg, pînă cînd Edwards şi Hingson (1942) au cuprins în anestezia caudală tehnica „continuă" a lui Lemmon (1940) permiţînd prin aceasta ca anestezia să se menţină pe toată durata imprevizibilă a naşterii. De atunci au apărut numeroase comunicări care au descris mii de naşteri în care s-a utilizat anestezia caudală continuă. Din nefericire, obiectivitatea obstetricienilor şi anesteziştilor, care judecă încă cu grijă avantajele şi neajunsurile relative ale anesteziei caudale continue, nu a fost împărtăşită de presa profană, care a făcut mult rău prin publicitatea sa optimistă, lipsită de spirit critic.

Consideraţii fiziologice. Baza fiziologică a anesteziei epidurale a mai fost prezentată. Anestezia epidurală prin canalul sacrat are o valoare unică în obstetrică, prin aceea că se poate realiza un blocaj senzitiv al uterului şi o completă relaxare a perineului, fără tulburări importante ale activităţii ritmice a uterului sau ale tonicităţii musculaturii abdominale. Fibrele aferente viscerale, venind de la uter, fac legătura cu ganglionii rădăcinilor posterioare ale nervilor dorsali din perechea a 11-a şi a 12-a; fibrele senzitive provenite din colul uterin şi din vaginul superior trec prin nervii parasimpatici sacraţi; atît fibrele senzitive, cît şi cele motorii ale vaginului inferior, ale perineului şi ale planşeului bazinului trec prin nervii perineali şi cei ruşinoşi, care iau naştere din nervii sacraţi somatici inferiori. Astfel o soluţie anestezică introdusă în canalul sacrat realizează blocajul impulsurilor dureroase din canalul genital şi în acelaşi timp determină relaxarea musculaturii în acest teritoriu. Dacă soluţia anestezică ajunge în spaţiul epidural la nivelul segmentelor D_{11} şi D_{12}, se produce blocajul impulsurilor care iau naştere din contracţiile uterine puternice (Cleland, 1933). Pe de altă parte, nervii motori eferenţi vegetativi către corpul uterului iau naştere în marea lor majoritate din ganglionii dorsali superiori şi poate din ganglionii simpatici cervicali inferiori. Astfel, este posibil ca substanţa anestezică să producă blocajul tuturor impulsurilor senzitive venite de la uter, fără să împiedice în mod serios activitatea motorie, cu condiţia ca substanţa să nu urce în spaţiul epidural deasupra segmentului D_{11}.

Tehnica. Se pot prezenta mai jos numai principiile cele mai generale de tehnică. Există două procedee pentru injecţiile caudale continue. Se poate introduce un ac maleabil, destinat special pentru aceasta, în canalul sacrat şi se poate lăsa *in situ*. Alteori se poate pătrunde în canalul sacrat cu un ac de anestezie rahidiană de dimensiunea 13 sau 15, se introduce un cateter subţire prin el, iar acul se retrage peste cateter (Adams şi alţii, 1943). Cu prima tehnică se produce un traumatism mai redus în urma utilizării unor ace mici şi există o siguranţă mai mare asupra poziţiei lor în interiorul canalului sacrat. Totuşi, mişcările bolnavului sînt întrucîtva mai limitate de prezenţa acului şi există posibilitatea îndepărtată a ruperii acestuia.

O serie de anestezice locale au fost utilizate pentru analgezia caudală continuă. Se întrebuinţează cel mai frecvent o soluţie cu concentraţie de 1,5%, fie de procaină, fie de piperocaină în ser fiziologic. Totuşi, dibucaina, butetamina şi tetracaina au fost utilizate de asemenea în concentraţii potrivite. Unii anestezişti recomandă încorporarea unei substanţe vasoconstrictoare pentru injecţia iniţială, pretinzînd că se realizează o durată considerabil mai lungă de acţiune. Se produce următoarea succesiune de fenomene, atunci cînd injecţiile sînt executate corect: 1) o senzaţie de plenitudine, care poate progresa pînă la o senzaţie dezagreabilă, într-unul din membrele inferioare sau în ambele, atunci cînd soluţia cuprinde straturile perinervoase ale nervilor sciatici. Această senzaţie poate fi redusă la minimum prin injectare lentă; 2) se produce o analgezie progresivă în teritoriile inervate de nervii coccigieni, hemoroidali, perineali, ruşinoşi, ileoinghinali şi ileo-hipogastrici. Analgezia apare în jurul coccisului, în interval de aproximativ 5 minute şi este completă în interval de 20 de minute; 3) se produce suprimarea crampelor uterine abdominale în decurs de 5—15 minute după injecţie; 4) la 5 pînă la 15 minute după injecţie, urmează o vasodilataţie pronunţată, întreruperea transpiraţiei şi creşterea temperaturii pielii membrelor inferioare, fenomene observate adesea pe o latură la mai multe minute înaintea apariţiei lor pe cealaltă latură. Aceasta se poate corecta de obicei prin schimbarea poziţiei bolnavului sau a acului.

După injecţia iniţială, se poate menţine analgezia, fie printr-o perfuzie continuă cu picătura sau printr-o injectare intermitentă de soluţie anestezică. Acest din urmă procedeu este utilizat pe scară mai largă. Doza obişnuită de întreţinere este de 20 ml la fiecare 30—45 de minute. Totuşi ritmul de injectare este determinat cel mai bine de urmărirea gradului analgeziei la nivelul peretelui abdominal anterior. Acest nivel trebuie menţinut în dreptul ombilicului.

Avantaje şi neajunsuri. Atunci cînd se execută corect, analgezia caudală continuă poate suprima complet durerile naşterii. Mai mult, nici un alt tip de analgezie obstetricală nu are o acţiune mai puţin deprimantă asupra fătului. În timpul desfăşurării naşterii, parturientele sînt în stare de trezie şi colaborează activ, se pot alimenta şi pot îngera lichide, menţinînd astfel un echilibru corect al lichidelor şi nu ajung la istovire. După majoritatea cercetătorilor, primul stadiu al naşterii este scurtat, cu condiţia ca analgezia să nu înceapă prea curînd. Totuşi, al doilea stadiu al naşterii este prelungit, mai ales stadiile tardive, afară de cazul cînd se încheie naşterea printr-o manevră instrumentală. Durata stadiului al treilea al naşterii este scurtată, uterul se contractă bine, iar pierderea de sînge este minimă.

Neajunsul principal al analgeziei caudale continue este faptul indiscutabil că frecvenţa intervenţiilor la naştere creşte mult din cauză că analgezia eficientă diminuează conctracţiile expulzive voluntare. Mai mult, lipsa contracţiilor abdominale puternice, asociată cu relaxarea ţesuturilor moi împiedică rotaţia internă. Astfel, există de asemenea o frecvenţă crescută de poziţii posterioare şi de oprire în poziţie transversă. Criticii analgeziei caudale continue consideră că frecvenţa mai mare a naşterilor cu intervenţii obstetricale interzice utilizarea ei curentă. Susţinătorii acestei tehnici subliniază faptul că procedeele de manipulare sînt mult înlesnite prin gradul maximal de relaxare, că majoritatea parturientelor nasc uşor pe cale normală sau prin forceps, aplicat inferior, cu minimum de traumatizare şi că rotaţia manuală sau cu forcepsul se efectuează uşor. Pentru

Scanned with OKEN Scanner

susținerea acestui ultim punct de vedere intervin analizele statistice ale rezultatelor obținute la nașteri cu analgezie caudală continuă, care arată că nu există nici un semn de pericol pentru mamă, că activitatea *post partum* a uterului este ameliorată și că frecvența de feți morți și de decese ale nou-născuților este mai mică în timpul primei săptămîni de viață.

Indicații. Există anumite indicații pentru utilizarea analgeziei caudale continue. În *nașterile premature* este de dorit evitarea unei substanțe inhibitoare centrale. În plus analgezia caudală scade mult gradul de traumatizare a capului nou-născutului. Parturientele cu *afecțiuni cardiace* par să beneficieze datorită lipsei de încordare fizică și emotivă, cît și lipsei de teamă. Numeroși cercetători au fost impresionați de evoluția blîndă a nașterii la *persoane cu eclampsie*, din cauza scăderii presiunii arteriale ridicate, datorită creșterii debitului urinar și clarificării obnubilării mintale. La parturientele cu afecțiuni respiratorii cronice, poate fi avantajoasă evitarea utilizării anesteziceior prin inhalație.

Parturientele cu *distocie cervicală* pot naște adesea pe cale vaginală sub analgezie caudală. În sfîrșit, analgezia caudală continuă poate fi întrebuințată la parturientele care au ingerat curînd alimente, fără a se recurge la spălătura gastrică.

Contraindicații. Hingson (1944) consideră următoarele împrejurări drept contraindicații pentru analgezia caudală continuă: 1) parturientele cu nașteri ușoare, aproape precipitate și cele care au venit la spital în perioada terminală a stadiului al II-lea de naștere; 2) parturientele care sînt fricoase, nervoase și doritoare să adoarmă atunci cînd se naște copilul, declarînd temerea lor față de analgezia caudală; 3) deformările masive sau afecțiunile măduvei spinării ori ale sistemului nervos central; 4) persoanele cu obezitate extremă, cu perne mari de grăsime deasupra hiatusului sacrat, împiedicînd palparea precisă a hiatusului și introducerea corectă a acului caudal; 5) infecția locală la nivelul sediului de injecție, chisturile dermoide sacro-coccigiene; 6) anemia profundă și deshidratarea, afară de cazul cînd se administrează oxigen prin inhalație și lichide intravenos; 7) complicațiile obstetricale, cum ar fi *placenta praevia* și separarea incompletă sau prematură a placentei, o anumită disproporție între diametrele bazinului și făt, parturientele nulipare cu un cap fetal mobil și neangajat și parturientele cu pereți abdominali hipotonici, în asociație cu un cap fetal neangajat, feți morți sau prezentați dinainte ca monstruoși.

Reacții secundare și complicații. Efectele analgeziei caudale continue asupra presiunii arteriale sînt minime. La majoritatea persoanelor nu se pot observa nici un fel de modificări. Rareori se produce o scădere de peste 20 mmHg. Totuși, la persoanele cu hipertensiune sînt destul de frecvente scăderile pronunțate. Substanțele simpaticomimetice care susțin presiunea arterială, se administrează de obicei numai cînd se ivește necesitatea. Pericolul *injectării intrarahidiene sau intravenoase* a substanței anestezice a mai fost subliniat. Dacă se produce o injectare intrarahidiană masivă, lichidul cefalorahidian trebuie drenat și respirația trebuie menținută pe cale artificială, atîta vreme cît este necesar. *Efectele generale* care urmează injectării intravenoase greșite sau absorbției neobișnuit de rapide, sînt suprimate în mod optim prin injectarea intravenoasă a unei substanțe barbiturice. Aceste reacții nefavorabile sînt rare.

Infecțiile peridurale sînt extrem de rare după analgezia caudală, cu condiția să se respecte o asepsie strictă. Măsura de precauție de a se adăuga penicilină mixturii anestezice a fost propusă, însă pare să nu fie necesară decît în cazul cînd trebuie trecută cu vederea contraindicația dată de existența unei infecții locale a pielii. Frecvența *cefaleei* este mult mai mică decît în cazul anesteziei rahidiene. Cefaleea este de obicei trecătoare și pare să fie în legătură cu ritmul rapid de injectare. *Grețurile și vărsăturile* survin la circa 20% din parturiente, însă în majoritatea cazurilor nu par să aibă legătură cu analgezia caudală. Totuși, la un număr mic de persoane se produc grețuri la fiecare injecție. *Dermatita*, care se poate atribui substanței anestezice, se produce rareori. Frecvența *disfuncției vezicale* nu pare să fie mai mare decît aceea produsă de alte forme de tratament obstetrical. Totuși, în cadrul desfășurării analgeziei, trebuie atenție spre a se evita supradistensia vezicii urinare, întrucît reflexele de micțiune sînt slabe. Mai mult, ingestia de lichid se menține în mod obișnuit. Durerile în regiunea spatelui apar la unele parturiente, însă frecvența este mică dacă acestea stau culcate pe o parte.

Considerații generale. Nu poate fi negat faptul că analgezia caudală continuă necesită un timp și o atenție considerabilă din partea anesteziștilor și obstetricienilor. În plus, tehnica este realizabilă numai atunci cînd se poate menține o asepsie strictă și un echipament de primă urgență, necesar rezolvării reacțiilor neprevăzute. Hingson (1944) atrage atenția asupra limitării în cea mai mare măsură a utilizării curente a analgeziei caudale, prin următoarele statistici: mai mult de 70% din nașteri în Statele Unite se produc acasă sau în spitale slab echipate. Din restul de 30% aproximativ 4 din 10 parturiente prezintă una din contraindicațiile enumerate mai sus. Astfel, chiar dacă ar fi acceptată în mod universal, beneficiarele ar reprezenta mai puțin de 20%. Această limitare nu trebuie să influențeze în nici un fel aprecierea științifică obiectivă a analgeziei caudale. Mai curînd, pare ca aceasta să servească drept stimulare pentru dezvoltarea altor măsuri eficiente și cu posibilitate de aplicare mai largă pentru înlăturarea durerilor de naștere.

Blocajul terapeutic al nervilor. Anestezia locală se utilizează adesea pentru suprimarea durerii, neasociată cu operația chirurgicală, cît și pentru suprimarea efectelor vasomotorii și de altă natură, care însoțesc durerea. Acest domeniu de terapeutică pentru care anesteziștii își asumă tot mai mult responsabilitatea (Papper și Rovenstein, 1950) a devenit atît de vast, încît se pot prezenta numai principiile mari și se pot da cîteva exemple. Blocajul terapeutic al nervilor poate fi clasificat în: prelungit sau temporar. În blocajul prelungit, funcția nervoasă este sacrificată în scopul de a obține efectul analgezic, cum se întîmplă în angina pectorală, în nevralgia de trigemen etc. Aceasta se realizează prin injectarea de alcool mai curînd decît a unui anstezic local (cap. 8). Blocajul temporar al nervilor cu anestezice locale poate fi utilizat cu o lipsă relativă de urmări neplăcute. Înțelegerea faptului că durerea și traumatismul inițiază reflexe care pot accentua leziunea locală, a reieșit din numeroase aplicații ingenioase ale anesteziceior locale.

Principiile generale ale acestui tip de terapeutică pot fi judecate după următoarele exemple: în tratamentul unei *entorse a gleznei*, rezultatele obținute prin infiltrarea cu procaină au respins procedeul mai vechi al repaosului cu imobilizare. Anestezicul local produce blocajul spasmelor vasculare reflexe și permite mișcarea imediată, cu rezultatul că edemul este neglijabil, vindecarea este rapidă, iar neplăcerile sînt minime (McMaster, 1943).

Aceleași principii se aplică în tratamentul *fracturilor fără extensie*. Injectarea locală de procaină întrerupe reflexele care produc modificările vasomotorii, edemele și durerea la nivelul sediului traumatizat. Mișcarea precoce este astfel permisă, se reduce perioada de incapacitate și urmează o vindecare rapidă și optimă (Ferguson și Erb, 1941). În „mialgia idiopatică", infiltrația „punctelor cheie" dureroase duce la o restabilire completă a motilității și la o remisiune completă a durerii, într-un mare număr de cazuri, mai ales dacă durerea

Scanned with OKEN Scanner

n-a fost de lungă durată (Travell şi alţii, 1942). În unele cazuri, o singură injecţie poate realiza suprimarea permanentă a durerii. Asocierea blocajului paravertebral şi a injecţiilor în corpul muşchiului piriform poate realiza suprimarea durerii în anumite cazuri de sciatică. Suprimarea durerilor *plăgii postoperatorii* prin blocajul regional creşte ventilaţia pulmonară şi s-a utilizat în tratamentul atelectaziei postoperatorii. Blocajul nervilor frenici poate îndepărta *sughiţul* persistent. Întreruperea căilor simpatice, suprimă, în mod dramatic, durerea şi spasmul arterial reflex, care însoţesc tromboflebita, iar procesul revine repede la normal. De obicei, este nevoie numai de o singură injecţie de procaină (Ochsner, 1943; Cicholson, 1944). Tromboflebita *pelvină* acută poate fi tratată cu perfuzie caudală continuă (Ellis şi Sheffery, 1944). În mod asemănător blocajul simpatic este util în *ocluzia arterială acută*. Blocajul simpaticului, obţinut prin anestezia rahidiană, se utilizează adesea în *scop de diagnostic* pentru a stabili valoarea virtuală a simpatectomiei în tratamentul bolii Raynaud sau al hipertensiunii (Russek şi alţii, 1946).

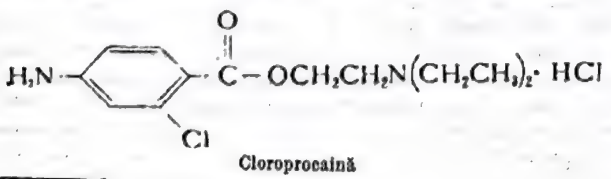
Cele de mai sus reprezintă doar cîteva exemple ale avantajelor care rezultă din blocajul terapeutic al nervilor. În numeroase cazuri, tehnica este exclusiv de infiltraţie locală; în alte cazuri, procedeul este specializat şi sînt necesare serviciile unui anestezist experimentat. O recunoaştere mai largă a avantajelor ce se pot obţine din utilizarea judicioasă a substanţelor anestezice locale, atît pentru manevrele de diagnostic, cît şi pentru manevrele corectoare, este foarte indicată, deoarece acest domeniu al terapeuticii a fost neglijat prea multă vreme.

Sulfatul de amoniu injectat intrarahidian. Injecţia intrarahidiană de sulfat de amoniu duce la o degenerare selectivă a fibrelor „C" ale nervilor somatici. Astfel, acest procedeu are valoare în tratamentul durerii somatice rebele rezultată din iritarea rădăcinilor sub acţiunea tumorilor metastatice ale măduvei spinării. Tehnica nu este lipsită de pericole prin aceea că o concentraţie prea mare poate leza alte fibre cu pierderea consecutivă a funcţiei senzitive şi motorii şi a controlului asupra vezicii urinare sau a rectului. Amănuntele de tehnică au fost prezentate de Judovici şi colaboratorii (1944). Se dă mai întîi bolnavului morfină, o substanţă barbiturică şi atropină. Se extrag apoi 50 ml de lichid cefalorahidian, se amestecă cu 200 mg sulfat de amoniu în soluţie 6% tamponată la pH = 7,2 şi se reinjectează amestecul ce rezultă. Reacţiile imediate pot fi cele mai neplăcute şi constau dintr-o senzaţie de arsură dureroasă şi de căldură, greţuri şi vărsături, cu dureri de cap, care pot persista timp de mai multe ore. Suprimarea durerii este de obicei evidentă în decurs de 24 de ore şi persistă în mod teoretic mai multe luni. Sulfatul de amoniu intrarahidian trebuie utilizat numai ca un mijloc terminal, ca înlocuitor al cordotomiei. Procedeul n-are valoare în suprimarea durerii viscerale.

ALTE ANESTEZICE LOCALE *

CLOROPROCAINA

Cloroprocaina clorhidrică este β-dietilaminoetil-2-cloro-4-aminobenzoat hidrocloric, cu următoarea formulă structurală:



Cloroprocaină

Acţiuni farmacologice. Cloroprocaina fiind derivat halogenat al procainei, provoacă efecte anestezice locale mai rapide şi de 2 ori mai puternice decît ale acesteia. În rest substanţa are, nu numai structura, ci şi proprietăţi farmacologice similare cu ale produsului din care derivă.

La nivelul arborelui vascular se constată însă o uşoară hipertensiune în loc de hipotensiune. Cloroprocaina este hidrolizată de către colinesteraza din plasmă într-un timp mai scurt decît procaina. Drogul nu este activ dacă se recurge la aplicaţii locale pe piele sau mucoase. Acţiunea sa este folosită numai în scop de anestezie locală, regională, tronculară, subarahnoidiană sau epidurală. Efectele ganglioplegice sînt în general slabe şi prezintă deocamdată interes numai teoretic.

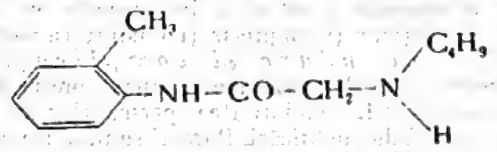
Întrebuinţări clinice. Cloroprocaina poate fi întrebuinţată cu sau fără adaos de adrenalină, atît în intervenţiile de scurtă durată, cît şi în marea chirurgie.

Dozajul trebuie respectat şi urmărit din aproape, deoarece absorbţia rapidă a produsului predispune la reacţii secundare. Pentru infiltraţii se foloseşte de obicei soluţia 1% cu un amestec de adrenalină 1:200 000, în cantităţi variabile, pînă la 75 ml.

Blocajul plexului brahial necesită de exemplu, 25 ml din soluţia 2%. Adrenalina va fi evitată dacă se întrebuinţează în acelaşi timp ciclopropanul, clorura de etil, tricloretilenul sau alte anestezice care conţin halogeni. În lipsa adrenalinei, cantitatea de substanţă anestezică trebuie redusă, pentru a evita astfel accidentele de supradozaj datorită absorbţiei masive.

HOSTACAINA

Hostacaina sau metil-2-cloro-6-anilida acidului ω-n-butilaminoacetic este derivat al anilinei, prevăzut cu acţiuni anestezice, de 3 ori mai puternice decît ale novocainei.



Hostacaină

Spre deosebire de novocaină, nu are proprietăţi antisulfamidice. Efectele anestezice apar numai cînd substanţa este injectată, ele lipsind în cazul aplicaţiilor locale. Pentru acest motiv, hostacaina se foloseşte în anestezia de infiltraţie şi conducere din chirurgie, nu şi ca anestezic de suprafaţă.

Sub acţiunea sa se pot practica tot felul de anestezii chirurgicale (locale, regionale) sau terapeutice (entorse, fracturi, nevrite, infiltraţii de ganglion stelat sau de simpatic lombar). Principala sa indicaţie o constituie însă cazurile care nu tolerează novocaina. Hostacaina se găseşte sub formă de fiole de 5 ml cu soluţie 0,5 sau 1%.

Toleranţa locală şi generală a produsului fiind excelentă, nu se citează decît foarte rar incidente neînsemnate.

* Completare aparţinînd Editurii medicale.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Adams, R., Rideal, E. K., Burnett, W. B., Jenkins, R. L., E. E. Dreger. Chemical constitution, physiological action and physical properties in a series of alkyl para aminobenzoates. *J. Am. Chem. Soc.*, 1926, **48**, 1 758—1 770.

Adams, R. C., Lundy, J. S., T. H. Seldon. A technic for continuous caudal anesthesia and analgesia. *S. Clin. North America*, 1943, **23**, 1 196—1 204.

Atanackovic, D., S Dalgaard-Mikkelsen. Contributions à la pharmacologie de la procaïne. *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1951, **85**, 1—16.

Ausherman, H. M. Prolongation of spinal anesthesia (75 to 100 per cent) with levophed intrathecally. A preliminary report. *Am. J. Surg.*, 1951, **81**, 521—525.

Baptisti, A., Jr. Caudal anesthesia in obstetrics. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1939, **38**, 642—650.

Bennett, A. L., K. G. Chinburg. The effects of several local anesthetics on the resting potential of isolated frog nerve. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 72—81.

Bier, A. Versuche über Cocainisierung des Rückenmarkes. *Deutsche Ztschr. f. Chir.*, 1899, **51**, 361—369.

Bigelow, N., I. Harrison. General analgesic effects of procaine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **81**, 368—373.

Bishop, G. H. Action of nerve depressants on potential. *J. Cell. & Comp. Physiol.*, 1932, **1**, 177—194.

Bonica, J. J., Backup, P. H., W. H. Pratt. The use of vasoconstrictors to prolong spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 431—441.

Braun, H. Über den Einfluss der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen localanästhesirender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Localanästhesie. *Arch. f. klin. Chir.*, 1903, **69**, 541—591.

Bray, K. E., Katz, S., J. Adriani. The effect of vasoconstrictors upon the duration of spinal anesthesia: a controlled study in man. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 40—53.

Brockmyer, M. L., T. S. McGowan. Prolonged spinal anesthesia, use of intrathecal vasoconstrictor substances. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1949, **88**, 528—536.

Brodie, B. B., Lief, P. A., R. Poet. The fate of procaine in man following its intravenous administration and methods for the estimation of procaine and dietylaminoethanol. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **94**, 359—366.

Burstein, C. L. Effect of spinal anesthesia on intestinal activity. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, **43**, 201—212.

———. Treatment of acute arrhythmias during anesthesia by intravenous procaine. *Anesthesiology*, 1946, **7**, 113—121.

Burstein, C. L., B. A. Marangoni. Protecting action of procaine against ventricular fibrillation induced by epinephrine during cyclopropane anesthesia. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, **43**, 210—212.

Cannon, W. B., A. Rosenblueth. Autonomic neuroeffector systems. The Macmillan Co., New York, 1937.

Cathelin, M. F. Une nouvelle voie d'injection rachidienne. Méthode des injections épidurales par le procédé du canal sacré. Applications a l'homme. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1901, **53**, 452—453.

Cleland, J. G. P. Paravertebral anesthesia in obstetrics; experimental and clinical basis. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1933, **57**, 51—62.

Collins, S. D., Phillips, F. R., D. S. Oliver. A statistical study of delivery with continuous caudal analgesia, as compared with other methods. *Pub. Health Rep.*, 1946, **61**, 1 713—1 735.

Corning, J. Spinal anesthesia and local medication of the cord. *New York M. J.*, 1885, **40**, 483—485.

Corson, E. F., Luscombe, H. A., H. B. Decker. Experience with a new antipruritic agent—preliminary report on 1-(β-dimethylaminoethoxyl)-3-n-butylisoquinoline monohydrochloride. *A.M.A. Arch. Dermat. & Syph.*, 1952, **65**, 187—193.

CoTui, F. W., Preiss, A. L., Barcham, I., M. I. Nevin. Local nervous tissue changes following spinal anesthesia in experimental animals. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **81**, 209—217.

Criep, L. H., C. de C. Ribeiro. Allergy to procaine hydrochloride with three fatalities. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 1 185—1 187.

Crohn, N., Olson, W. H., H. Necheles. The local effect of anesthetic drugs on the motility of the gastrointestinal tract of the human and the dog. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1944, **70**, 41—49.

Dawes, G. S. Synthetic substitutes for quinidine. *Brit. J. Pharmacol.*, 1946, **1**, 90—112.

Dripps, R. D. Circulatory changes during spinal anesthesia. their physiological basis. *S. Clin. North America*, 1946, **26**, 1377—1388.

Dripps, R. D., M. V. Deming. An evaluation of certain drugs used to maintain blood pressure during spinal anesthesia. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1946, **83**, 312—322.

Edwards, W. B., R. A. Hingson. Continuous caudal analgesia in obstetrics. *Am. J. Surg.*, 1942, **57**, 459—464.

Ellis, G. J., J. B. Sheffery. Acute pelvic thrombophlebitis treated with continuous caudal anesthesia. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1944, **48**, 241—245.

Fellows, E. J., E. Macko. The topical anesthetic activity of an isoquinoline compound. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **103**, 306—309.

Ferguson, L. K., W. H. Erb. Procaine injection and early mobilization in the treatment of non-weight-bearing fractures. *Ann. Surg.* 1941, **114**, 293—308.

Freud, S. Autobiography. W. W. Norton & Co., Inc., New York, 1935.

Frölich, A., O. Loewi. Über eine Steigerung der Adrenalinempfkindlichkeit durch Cocain. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1910, **62**, 159—169.

Frumin, M. J., Schwartz, H., Burns, J. J., Brodie, B.B., E. M. Papper. The appearance of procaine in the spinal fluid during peridural block in man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 102—105.

———. Sites of sensory blockade during segmental spinal and segmental peridural anesthesia in man. *Anesthesiology*, 1953, **14**, 576—583.

Gasser, H. S., J. Erlanger. Rôle of fiber size in establishment of nerve block by pressure or cocaine. *Am. J. Physiol.*, 1929, **88**, 581—591.

Hall, R. J. Hydrochlorate of cocaine. *New York M. J.*, 1884, **40**, 643—644.

Halsted, W. S. Practical comments on the use and abuse of cocaine, suggested by its invariably successful employment in more than a thousand minor surgical operations. *New York M. J.*, 1885, **42**, 294—295.

Harvey, A. M. The actions of procaine on neuro-muscular transmission. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1939, **65**, 223—238.

Hebert, C. L., Tetirick, C. E., J. F. Ziemba. Complications of spinal anesthesia. An evaluation of the complications encountered in 5 763 consecutive spinal anesthesias *J. Am. M. A.*, 1950, **142**, 551—555.

Scanned with OKEN Scanner

Helm, J. D., Jr., F. J. Ingelfinger. The effect of spinal anesthesia on the motility of the small intestine. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1944, **79**, 553—556.

Helrich, M., Papper, E. M., Brodie, B. B., Fink, M., E. A. Rovenstine. The fate of intrathecal procaine and the spinal fluid level required for surgical anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **100**, 78—82.

———. Effect of sympathomimetic amines on duration of procaine spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 595—600.

Hill, E. F., A. D. Macdonald. The action of local anesthetics on the respiratory apparatus. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1935, **53**, 454—464.

Hingson, R. A. Contraindications and cautions in the use of continuous caudal analgesia. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1944, **47**, 718—721.

Hopp, E. S. Painless labor. *Mil. Surgeon*, 1941, **89**, 675—685.

Howarth, F. Studies with a radioactive spinal anesthetic. *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, **4**, 333—347.

Howland, W. S., E. M. Papper. The use of hyaluronidase with topical anesthesia for endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 688—692.

Jaco, N. T., D. R. Wood. The interaction between procaine, cocaine, adrenaline, and prostigmine on skeletal muscle. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 63—73.

Judovich, B. D., Bates, W., K. Bishop. Intraspinal ammonium salts for the intractable pain of malignancy. *Anesthesiology*, 1944, **5**, 341—346.

Kalow, W. Hydrolysis of local anesthetics by human serum cholinesterase. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **104**, 122—134.

Keats, A. S., D'Alessandro, G. L., H. K. Beecher. A controlled study of pain relief by intravenous procaine. *J. Am. M. A.*, 1951, **147**, 1761—1763.

Krahl, M. E., Keltch, A. K., G. H. A. Clowes. Role og changes in extracellular and intracellular hydrogen ion concentration in action of local anesthetic bases. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1940, **68**, 330—350.

Lane, C. G., R. Luikart, II. Dermatitis from local anesthetics. With review of one hundred and seven cases from the literature. *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 717—720.

Lemmon, W. T. A method far continuous spinal anesthesia. *Ann. Surg.*, 1940, **111**, 141—144.

Light, G., Sweet, W. H., Livingston, H., R. Engel. Neurological changes following spinal anesthesia. *Surgery*, 1940, **7**, 138—156.

Löfgren, N. Studies on local anesthetics. Xylocaine, a new synthetic drug. Ivar Haeggströms, Stockholm, 1948.

Long, John H., Oppenheimer, M. J., Wester, Mary R., T. M. Durant. The effect ot intravenous procaine on the heart. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 406—415.

Lynch, F. W., O. E. Ockuly. Clinical study of „quotane" — a new antipruritic drug. *A. M. A. Arch. Dermat. & Syph.*, 1952, **65**, 35—38.

McMaster, P. E. Treatment of ankle sprain. *J. Am. M. A.*, 1943, **122**, 659—660.

Marangoni, B. A., Burstein, C. L., E. A. Rovenstine. Protecting action of chemicals related to procaine on ventricular fibrillation during cyclopropane anesthesia. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, **44**, 594—596.

Mautz, F. R. Reduction of cardiac irritability by the epicardiac and systemic of drugs as a protection in cardiac surgery. *J. Thorac. Surg.*, 1936, **5**, 612—628.

Mayer, E. Toxic effects following use of local anesthetics. *J. Am. M. A.*, 1924, **82**, 876—885.

Meeker, W. R., B. E. Bonar. Regional anesthesia in gynecology and obstetrics. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1923, **37**, 816—840.

Miliwidsky, H., A. DeVries. Regulation of blood pressure during spinal anesthesia: observations on intramuscular pressure and skin temperature. *Anesthesiology*, 1948, **9**, 258—275.

Moore, D. C. An evaluation of hyaluronidase in local and nerve block analgesia: a review of 519 cases. *Anesthesiology*, 1950, **11**, 470—484.

Neumann, C., Foster, A. D., Jr., E. A. Rovenstine. The importance of compensating vasoconstriction in unanesthetized areas in the maintenance of blood pressure during spinal anesthesia. *J. Clin. Investigation*, 1945, **24**, 345—351.

Nicholson, M. J. Treatment of thrombophlebitis by paravertebral sympathetic block. *Surg. Clin. North. America*, 1944, **24**, 538—550.

Nicholson, M. J., W. H. Eversole. Neurological complications. of spinal anesthesia. *J. Am. M. A.*, 1946, **132**, 679—685

Niemann, A. Über eine organische Base in der Coca. *Ann. d. Chem.*, 1860, **114**, 213—217.

Ochsner, A. Indications and technic for the interruption of impulses traversing the lumbar simpathetic ganglia. *S. Clin. North. America*, 1943, **23**, 1318—1334.

Papper, E. M., Brodie, B. B., Lief, P. A. E. A. Rovenstine. Studies on the pharmacologic properties of procaine and di-ethyl-amino-ethanol. *New. York State J. Med.*, 1948 **48**, 1711—1714.

Papper, E. M., E. A. Rovenstine. The control of pain. Newer analgesic methods and agents of value in the control of pain. *New York State J. Med.*, 1950, **50**, 281—285.

Peterson, L. L., M. Finland. Sulfonamide inhibiting action of procaine. *Am. J. M. Sc.*, 1944, **217**, 166—175.

Philpot, Flora J. The inhibition of adrenalin oxidation by local anesthetics. *J. Physiol.*, 1940, **97**, 301—307.

Pugh. L. G. C., C. L. Wyndham. The circulatory effects of high spinal anesthesia in hypertensive and control subjects. *Clin. Sc.*, 1950, **9**, 189—203.

Report of the Council on Pharmacy and Chemistry. *J. Am. M. A.*, 1939, **112**, 1256.

Richards, R. K., K. E. Keuter. Competitive inhibition of procaine convulsions in guinea pigs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 42—52.

Rothman, S., Orland, F. J., P. Flesch. Group specificity of epidermal allergy to procaine in man. *J. Invest. Dermat.*, 1945, **6**, 191—199.

Rovenstine, E. A., Papper, E. M., S. E. Bradley. Circulatory adjustments during spinal anesthesia in normal man with special reference to the autonomy of arteriolar tone. *Anesthesiology*, 1942, **3**, 421—428.

Rudin, C. O., Fremont-Smith, K., H. K. Beecher. Permeability of dura mater to epidural procaine in dogs. *J. Appl. Physiol.*, 1951, **3**, 388—398.

Russek, H. I., Southworth, J. L., B. L. Zohman. Selection of hypertensive patients for sympathectomy. *J. Am. M. A.*, 1946, **130**, 927—929.

Saklad, M. Spinal anesthesia. *Am. J. Surg.*, 1936, N.S. **34**, 519—530.

Sarnoff, S. J., Julia G. Arrowood. Differential spinal block. *Surgery*, 1946, **20**, 150—159.

———. Differential spinal block. II. The reaction of sudomotor and vasomotor fibers. *J. Clin. Investigation*, 1947, **26**, 203—216.

Sergent, W. F., R. D. Dripps. Attemps to prolong and intensify spinal anesthesia by the addition of ephedrine, neosynephrin or epinephrine to a pontocaine-glucose solution. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 260—269.

Scanned with OKEN Scanner

SUBSTANȚELE CU ACȚIUNE ASUPRA CELULELOR EFECTOARE VEGETATIVE

CAPITOLUL 19

CONSIDERAȚII ANATOMICE, FIZIOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE GENERALE

O cunoaștere clară a anatomiei și fiziologiei sistemului nervos vegetativ este de importanță esențială pentru un studiu asupra farmacologiei substanțelor vegetative*. În sens real, aceste substanțe imită efectele obținute prin stimularea nervilor. Adesea se poate prevedea acțiunea unei substanțe vegetativo-mimetice pe diferite organe ale corpului, dacă se cunosc răspunsurile lor la impulsurile nervoase.

S-au realizat numeroase progrese de importanță capitală în cunoștințele noastre asupra organizării funcționale a sistemului nervos vegetativ și asupra rolului care îi revine în menținerea economiei organismului. S-au făcut progrese importante pentru interpretarea farmacologică a acțiunilor substanțelor vegetative în domeniul transmiterii impulsurilor nervoase și în acela al rolului mediatorilor chimici la nivelul joncțiunilor neuroefectoare. Acest subiect va fi prezentat cu oarecare amănunte, deoarece a adus elemente noi în terminologia noastră, a reconsiderat deosebirile dintre sistemele nervoase parasimpatic și simpatic, a clasificat fibrele nervoase pe o bază funcțională, a deschis un nou domeniu de cercetare a substanțelor cu acțiune pe musculatura striată și a realizat contribuții la terapeutica și chirurgia sistemului nervos visceral.

Înainte de a prezenta farmacologia fiecărei substanțe vegetative în parte se vor face anumite considerații fundamentale care permit cititorului să înțeleagă mai limpede acțiunile și întrebuințările lor. Aceste considerații preliminare se împart în 3 părți: anatomice, fiziologice și farmacologice.

* Termenul de „substanță vegetativă" este încetățenit printr-o utilizare de lungă durată mai mult decît printr-o interpretare strictă a mecanismului de acțiune al acestor substanțe. Substanțele vegetative acționează la periferie, nu asupra nervilor vegetativi, ci în mod direct asupra celulelor musculare și glandulare. Ele ar trebui numite mai corect „substanțe cu acțiune asupra celulelor efectoare vegetative", însă această expresie este prea complicată.

1. CONSIDERAȚII ANATOMICE

Sistemul nervos vegetativ este denumit și sistem nervos visceral, „autonom" sau involuntar. El este format din nervii, ganglionii și plexurile care realizează inervația inimii, vaselor de sînge, glandelor, viscerelor și musculaturii netede. De aceea este larg răspîndit în tot organismul și reglementează așa-numitele funcții „automate" sau vegetative.

Deosebirile dintre nervii vegetativi și cei somatici. O diferență importantă între nervii vegetativi și cei somatici constă în formațiunile pe care le inervează. Nervii motori ai sistemului vegetativ inervează toate formațiunile corpului, cu excepția mușchilor striați care sînt inervați de nervii somatici. Joncțiunile sinaptice cele mai distale din arcul reflex vegetativ se fac în ganglionii existenți cu totul în afara axului cerebro-spinal, în timp ce sinapsele nervilor somatici sînt în întregime în interiorul sistemului nervos central. Nervii vegetativi formează plexuri periferice, în timp ce astfel de rețele nervoase lipsesc în sistemul somatic. Fibrele nervilor motori pentru musculatura striată sînt mielinice, în timp ce nervii vegetativi postganglionari sînt amielinici. Atunci cînd se secționează nervii cerebro-spinali, mușchii striați pe care îi inervează sînt complet paralizați și suferă o atrofie, în timp ce mușchii netezi și glandele prezintă o acțiune automată independentă de integritatea inervației. Totuși, există anumite asemănări între aceste 2 sisteme nervoase, așa cum se va arăta mai departe.

Conexiunile centrale ale sistemului nervos vegetativ. Se fac adesea 2 restricții, incorecte din punct de vedere fiziologic, privind limitele anatomice ale sistemului nervos vegetativ. Prima este în sensul că sistemul nervos vegetativ se consideră adesea un sistem pur *eferent*. În al doilea rînd, reflexele vegetative sînt considerate prea adesea mai ales *periferice*, în ceea ce

privește organizarea lor. Nici una din aceste restricții nu este valabilă.

Nervii aferenți viscerali. Nervii aferenți din formațiunile viscerale servesc la completarea arcurilor reflexe ale sistemului vegetativ. Cu excepția anumitor reflexe de axon, este probabil că toate reflexele viscerale se realizează prin intermediul sistemului nervos central. Nervii aferenți au, în majoritatea lor, fibre mielinizate și sînt purtați pînă în axul cerebro-spinal, pe calea nervilor vagi, pelvini, splanhnici și a altor nervi vegetativi. Spre exemplu, aproape jumătate din fibrele nervilor splanhnici sînt senzitive. Celelalte fibre aferente vegetative din vasele sanguine, din mușchii striați și din anumite formațiuni tegumentare merg prin nervii rahidieni. Corpurile celulare ale nervilor aferenți viscerali se găsesc în ganglionii rădăcinilor posterioare ale nervilor rahidieni și în ganglionii senzitivi corespunzători ai anumitor nervi cranieni, cum ar fi ganglionul plexiform al vagului. Prelungirile lor proximale pătrund în măduva spinării prin rădăcinile spinale posterioare, pentru a face legătura, direct sau prin neuronii intercalari, cu celulele care se găsesc în coloanele intermedio-laterale. Aceste celule trimit axoni care fac sinapsă cu neuronii din ganglionii vegetativi existenți în afara sistemului nervos central. Celulele ganglionilor vegetativi sînt celule ale tubului neural, care au migrat în timpul dezvoltării embriologice. Ele constituie ultima verigă neuronală în cuprinsul arcului reflex, iar fibrele lor axonice se termină la organele efectoare.

Fibrele aferente vegetative au rolul de a transmite senzațiile viscerale (inclusiv durerea și durerea raportată), de a transmite reflexele vasomotorii, respiratorii și viscerosomatice, cît și de a reglementa activitățile viscerale în corelație reciprocă. Un exemplu special de sistem aferent vegetativ este acela care ia naștere din terminațiile presoreceptoare și chemoreceptoare din sinusul carotidian, din corpusculul carotidian și din aortă; acest sistem este important în controlul reflex al presiunii arteriale, al ritmului cardiac și al respirației, iar fibrele sale aferente merg prin nervii gloso-faringieni și vagi pînă la bulb.

Nu există nici un fel de deosebire între nervii aferenți viscerali și cei aferenți somatici și nici răspunsurile lor la diverșele substanțe nu diferă. Foarte puține substanțe vegetative acționează în mod specific asupra unor formațiuni nervoase senzitive vegetative specializate, cum ar fi chemoreceptorii. Importanța clinică a acestor nervi reiese îndeosebi în legătură cu suprimarea durerii viscerale în chirurgie sau în blocajul anestezic local.

Conexiunile vegetative centrale. Nu există, probabil, niciun centru de integrare pur somatică sau pur vegetativă, ci se produc suprapuneri întinse. Reacțiile somatice sînt totdeauna însoțite de răspunsuri viscerale și, invers. Reflexele vegetative pot fi provocate la nivelul *măduvei spinării*. Ele se pot pune în mod clar în evidență la animalul spinal, inclusiv la om și se manifestă prin transpirație, modificări ale presiunii arteriale, reacții vasomotorii la modificările de temperatură și golirea reflexă a vezicii urinare, a rectului și a veziculelor seminale. Există ramificații centrale întinse ale sistemului nervos vegetativ, mai sus de nivelul măduvei spinării. Integrarea reglării presiunii arteriale și a respirației în bulb este binecunoscută, însă există niveluri încă mai înalte de integrare ale funcțiilor vegetative, îndeosebi în hipotalamus și în scoarța cerebrală. *Hipotalamusul* reprezintă locul principal de integrare a întregului sistem vegetativ și are rolul de a regla temperatura corpului, glicemia, echilibrul hidric, metabolismul glucidelor și al grăsimilor, presiunea arterială, reacțiile emoționale, somnul și reflexele sexuale. S-au obținut numeroase informații privitoare la integrarea centrală a funcțiilor vegetative, nu numai prin experimentarea fiziologică, ci și prin cercetarea clinică a unor sindroame, ca diabetul insipid, distrofia adipozo-genitală, narcolepsia, hipotermia, hipertermia și epilepsia vegetativă diencefalică. Nucleii hipotalamici situați posterior și lateral sînt de tip simpatic prin conexiunile lor principale și prin descărcarea masivă a sistemului simpatico-suprarenal produsă la stimularea lor. Funcțiile parasimpatice sînt integrate în mod evident de nucleii liniei mediane, din regiunea tuberului, cît și de nucleii situați anterior. Nucleii supraoptici sînt de asemenea interesați în metabolismul apei prin conexiunile lor cu lobul posterior al hipofizei. Acest sistem hipotalamo-neurohipofizar reprezintă un mecanism vegetativ situat central, care își exercită efectele sale periferice pe calea rinichilor, prin intermediul hormonului antidiuretic. Nivelurile *talamic* și *striat* ale reprezentării vegetative n-au fost cercetate suficient; neostriatul participă însă la reglarea anumitor funcții vegetative, așa cum reiese în clinică din tulburările vegetative care însoțesc leziunile acestei regiuni. *Scoarța cerebrală* oferă un alt nivel suprasegmentar de integrare a funcțiilor simpatice și parasimpatice. Ea reprezintă, de asemenea, un loc de corelare între funcțiile somatice și cele vegetative, atît în domeniul lor senzitiv, cît și în cel motor. Activitățile sistemului cardio-vascular, gastro-intestinal și ale multor altor sisteme sînt reglementate parțial la acest nivel superior. Baza reflexelor condiționate și a proceselor viscerale, legate de stările mintale, își are sediul în aceste conexiuni corticale.

Acțiunile substanțelor vegetative asupra nucleilor centrali, deși sînt puțin cunoscute, sînt adesea importante și pot predomina uneori asupra efectelor periferice (spre exemplu, scopolamina, dextroamfetamina, diizopropilfluorofosfatul etc.). De asemenea, substanțele a căror acțiune primară este excitarea sau inhibarea sistemului nervos central, pot exercita efecte viscerale importante (spre exemplu, substanțele barbiturice, morfina, pentilentetrazolul etc.). Amănuntele de integrare a controlului central asupra sistemului vegetativ periferic pot fi găsite în referințele bibliografice anexate. Se atrage atenția asupra nivelurilor suprasegmentare ale reglării vegetative, deoarece sînt trecute adesea cu vederea în prezentarea substanțelor vegetative.

Subîmpărțirile sistemului vegetativ periferic. Pe latura motorie, sistemul nervos vegetativ este format din 2 subîmpărțiri mari, *sistemul simpatic* (ortosimpatic) sau *toraco-lombar* și sistemul *parasimpatic* sau *craniosacrat*. Cele 2 sisteme sînt cu totul diferite prin caracteristicile lor anatomice și fiziologice numeroase. Totuși, deosebirile nu sînt absolute și se vor aduce mai jos dovezi care să arate că trebuie efectuate anumite revizuiri ale concepțiilor clasice, după care cele 2 sisteme sînt totdeauna antagoniste unul față de altul. Se va face mai jos numai o foarte scurtă enunțare a caracterelor anatomice, necesare pentru înțelegerea acțiunilor substanțelor vegetative. Dispunerea porțiunilor principale ale sistemului nervos vegetativ este prezentată în mod schematic în figura 19, care poate fi consultată pentru o clarificare suplimentară a descrierii de mai jos.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul nervos simpatic. Celulele acestui sistem se găsesc mai ales în coloanele intermedio-laterale ale măduvei spinării și se întind de la nivelul segmentului al 8-lea cervical pînă la al 2-lea sau al 3-lea segment lombar. Axonii acestor celule merg prin rădăcinile nervoase anterioare și fac sinapse cu neuronii situați în ganglionii simpatici în afara axului cerebro-spinal. Ganglionii simpatici cuprind 3 grupuri: vertebral, prevertebral și terminal.

Ganglionii simpatici *vertebrali* constau din 22 de perechi situate pe fiecare latură a coloanei vertebrale, unde formează 2 lanțuri laterale. Ganglionii sînt în legătură reciprocă prin trunchiuri nervoase și în legătură cu nervii rahidieni prin ramurile comunicante. Ramurile albe sînt limitate la segmentele sistemului toraco-lombar; ele poartă fibre mielinice preganglionare, care ies din măduva spinării pe calea rădăcinilor spinale anterioare. Ramurile cenușii iau naștere din ganglioni și poartă fibrele postganglionare înapoi la nervii rahidieni, pentru a fi distribuiți glandelor sudoripare și mușchilor pilomotori, cît și vaselor sanguine ale mușchilor striați și ale pielii. Ganglionii *prevertebrali* sînt situați în abdomen și în pelvis, pe suprafața ventrală a coloanei vertebrale, fiind formați mai ales din ganglionii celiaci (solari), mezenterici superiori, aorticorenali și mezenterici inferiori. Ganglionii *terminali* sînt puțin numeroși, se găsesc în apropierea organelor pe care le inervează și constau îndeosebi din cei care se găsesc în legătură cu vezica urinară și cu rectul. Pe lîngă sistemele ganglionare de mai sus există *ganglionii intermediari mici*, mai ales în regiunea toraco-lombară, situați în afara lanțului vertebral obișnuit. Ei au număr și sediu variabile, însă se situează de obicei în imediata apropiere a ramurilor comunicante și a rădăcinilor anterioare ale nervilor rahidieni. Întrucît nu sînt ușor accesibili secționării chirurgicale, prezența lor după tipurile clasice de simpatectomie poate explica unele din rezultatele slabe obținute, cît și persistența inervației după operație cu revenirea aparentă a funcției vegetative. Ca și alți ganglioni vegetativi, ganglionii intermediari pot fi blocați cu substanțe adecvate; acest fapt poate explica în parte vasodilatația suplimentară care se observă la membrele simpatectomizate, după administrarea unor substanțe de blocaj ganglionar sau după administrarea unei anestezii rahidiene.

Experiențele clasice ale lui Langley (cap. 27) au stabilit traiectul fibrelor nervoase simpatice și sediile sinapselor respective. El a utilizat alcaloidul nicotina, care împiedică răspunsul celulelor ganglionare la stimularea nervilor preganglionari, permițînd astfel o analiză fiziologică a localizării sinapselor ganglionare simpatice, pentru fiecare sistem visceral cercetat. Fibrele postganglionare, care ies din ganglionii simpatici, ajung la toate formațiunile viscerale ale toracelui, abdomenului, capului și gîtului. Trunchiul și membrele sînt inervate cu ajutorul fibrelor simpatice, vasomotorii, sudoripare și pilomotorii din nervii rahidieni, așa cum s-a arătat mai înainte. Ganglionii prevertebrali conțin neuroni ai căror axoni inervează glandele și musculatura netedă a viscerelor abdominale și pelvine. Multe dintre fibrele simpatice toracice superioare, din ganglionii vertebrali, formează plexuri terminale, cum ar fi plexurile cardiac, esofagian și pulmonar. Inervația simpatică pentru cap și gît (vasomotorie, pupilodilatatoare, secretoare și pilomotorie) se realizează pe calea lanțului simpatic cervical și prin cei 3 ganglioni ai săi. Toate fibrele postganglionare în acest lanț iau naștere din pericarionii situați în acești 3 ganglioni; toate fibrele preganglionare iau naștere din segmentele toracice superioare ale măduvei spinării; nici o fibră simpatică nu părăsește sistemul nervos central mai sus de nivelul primului segment toracic. Fiecare fibră preganglionară care iese din măduva spinării face sinapse numai într-un singur ganglion. Sinapsa se poate produce în oricare dintre ganglionii menționați și nu este necesar să corespundă cu nivelul original de ieșire a fibrei preganglionare din măduva spinării. Multe fibre preganglionare din segmentul al 5-lea toracic pînă la ultimul trec prin ganglionii vertebrali, fără să facă sinapsă, formînd nervii splanhnici. Majoritatea fibrelor nervilor splanhnici nu fac sinapsă înainte de a ajunge la ganglionul celiac. Fibrele nervoase care merg la medulo-suprarenală sînt unice prin aceea că, deși sînt de natură preganglionară, ele inervează în mod direct celulele glandulare. Semnificația fiziologică a acestei anomalii aparente este discutată mai jos.

Sistemul nervos parasimpatic. Acest sistem este alcătuit din 3 grupe de fibre preganglionare din sistemul nervos central și din conexiunile lor postganglionare. Regiunile de origine centrală sînt mezencefalul, bulbul și porțiunea sacrată a măduvei spinării. Segmentul *mezencefalic* sau tectal constă din fibre care iau naștere din nucleul Edinger-Westphal al perechii a III-a de nervi cranieni și merg pînă la ganglionul ciliar, în orbită. Segmentul *bulbar* cuprinde componentele parasimpatice ale perechilor a VII-a, a IX-a și a X-a de nervi cranieni. Fibrele nervului *facial* formează coarda timpanului care inervează ganglionii situați la nivelul glandelor submaxilare și sublinguale. Ele mai formează și nervul pietros superficial mare, care contribuie la formarea nervului Vidian, destinat inervării ganglionului sfeno-palatin. Componentele vegetative ale nervilor *gloso-faringieni* inervează ganglionul otic. Din ganglionii periferici menționați mai sus iau naștere fibrele parasimpatice postganglionare, care inervează sfincterul irisului, mușchiul ciliar, glandele salivare și lacrimale, cît și glandele mucoase ale nasului, cavității bucale și faringelui. Aceste fibre mai cuprind și nervii vasodilatatori pentru organele menționate. Nervii *vagi* iau naștere din bulb și sînt formați din fibre preganglionare, care nu fac sinapsă înainte de a ajunge la numeroși ganglioni mici, situați direct pe viscere sau în interiorul lor, în torace și în abdomen. În peretele intestinal, fibrele vagale se termină în jurul celulelor ganglionare din plexurile Auerbach și Meissner. Fibrele preganglionare sînt astfel foarte lungi, iar fibrele postganglionare, foarte scurte. Nervii vagi mai poartă în plus numeroase fibre aferente (însă, pe cît se pare, nu și fibre pentru durere) care merg de la viscere în bulb; neuronii acestor fibre se găsesc mai ales în ganglionul plexiform. Segmentul *sacrat* este format din axoni, care iau naștere în măduva sacrată din celulele segmentelor al II-lea, al III-lea și al IV-lea, și merg sub formă de fibre preganglionare spre a forma nervii pelvini (nervii erectori). Ele fac sinapsă în ganglionii terminali situați în vecinătatea vezicii urinare, a rectului și organelor sexuale. Tracturile vagal și sacrat dau fibre motorii, secretoare și vasodilatatoare pentru organele toracice, abdominale și pelvine, așa cum se arată în fig. 19. Funcțiile acestor nervi sînt prezentate în continuare.

Deosebirile dintre nervii simpatici și parasimpatici. Pe baze pur anatomice, cele 2 subîmpărțiri ale sistemului nervos vegetativ se deosebesc prin mai multe aspecte importante. Printre acestea, este esențial faptul că sistemul simpatic se distribuie efectorilor din tot organismul, în timp ce distribuția celui parasimpatic este mult mai limitată. *Fibrele simpatice* se ramifică în măsură mult mai mare. O fibră simpatică preganglionară poate străbate o distanță considerabilă în lanțul simpatic și poate trece prin mai mulți ganglioni, înainte de a face sinapsă cu neuronul postganglionar; de asemenea, terminațiile sale vin în

contact cu un număr mare de neuroni postganglionari.

În unii ganglioni, raportul dintre axonii preganglionari și celulele ganglionare poate fi de 1:20 sau mai mult. În acest mod este posibilă o descărcare difuză a sistemului simpatic. În plus, există o suprapunere a inervației sinaptice, în așa fel, încît o celulă ganglionară este inervată de mai multe fibre preganglionare. *Sistemul parasimpatic* are, pe de altă parte, ganglionii săi terminali foarte aproape de organele inervate și astfel este mai selectiv și mai limitat în privința descărcării impulsurilor sale. În unele organe pare să existe un raport de 2:1 sau chiar de 1:1 între numărul fibrelor preganglionare și celor postganglionare. Totuși, aceasta nu exclude o suprapunere considerabilă de inervație a celulelor ganglionilor parasimpatici.

Detalii asupra inervației organelor efectoare, asupra celulelor ganglionare și asupra neuronilor centrali. Modul în care terminațiile nervoase vegetative fac legătura cu celulele efectoare are importanță pentru a înțelege mecanismul de acțiune al substanțelor vegetative. Din nefericire, cercetarea histologică în acest domeniu a dat numai o informație fragmentară. Spre exemplu, ar fi foarte necesar să se știe dacă fiecare fibră musculară netedă sau fiecare celulă glandulară este inervată de o fibră nervoasă. În musculatura intestinală se pare că numai o celulă musculară din 100 primește o terminație nervoasă. În mod evident trebuie să existe o metodă oarecare de excitație în afară de impulsul nervos direct pentru acele celule care nu sînt inervate. Mușchiul ciliar al ochiului, pe de altă parte, pare să aibă o fibră nervoasă pentru fiecare celulă musculară, însă mușchii oculari involuntari posedă anumite caractere comune cu musculatura striată; într-adevăr, la anumite animale (păsări), irisul se compune în întregime din fibre striate. Pentru determinarea sediului de acțiune a substanțelor vegetative, îndeosebi a substanțelor de blocaj, are importanță faptul că terminațiile nervoase se opresc la suprafața celulelor efectoare sau pătrund efectiv în protoplasmă. Există dovezi asupra terminațiilor nervoase intracitoplasmatice, atît în musculatura netedă, cît și în mușchiul cardiac, însă terminațiile nervoase ale celulelor glandulare se pot găsi atît la suprafața celulară (glandele suprarenale, glandele gastrice și cele salivare) cît și în interiorul citoplasmei (celulele hepatice). Atunci cînd un organ este inervat, atît de fibre simpatice, cît și de fibre parasimpatice, se ridică problema dacă fiecare celulă inervată primește fibre din ambele sisteme. Această problemă este însă nerezolvată; nu există nici o dovadă histologică pînă în prezent care să ducă la concluzia că ambele sisteme nervoase sînt reprezentate la nivelul acelorași celule efectoare; ar fi mai în concordanță cu ceea ce cunoaștem despre acțiunea substanțelor, dacă fibrele simpatice și parasimpatice ar inerva celule efectoare diferite.

Amănuntele anatomice asupra inervației *musculaturii striate* de către fibrele motorii somatice sînt foarte bine cunoscute și constituie baza cercetărilor destinate să clarifice mecanismul transmiterii neuro-musculare, cît și al acțiunii substanțelor asupra joncțiunilor neuro-musculare. Axonul fiecărui neuron motor se împarte în numeroase ramificații, care inervează fiecare o singură fibră musculară, în așa fel încît mai mult de 100 de fibre musculare pot fi inervate de o celulă din cornul anterior, formînd *o unitate motorie.* Axonul pătrunde în sarcolemă și se termină într-o regiune specializată a fibrei musculare, cunoscută sub numele de placă terminală, reprezentînd locul de transmitere al excitației de la fibra nervoasă la celula efectoare. Nu pare să existe o continuitate protoplasmatică între cele 2 componente ale joncțiunii neuro-musculare. La cap. 27 este prezentată importanța fiziologică farmacologică a *nervilor motori mici*, pentru fibrele care pătrund în interiorul fibrelor musculare ale mamiferelor. Finețea tehnicilor histologice și histochimice, combinată cu datele neuro-fiziologice mai noi au făcut să progreseze considerabil cunoștințele noastre asupra transmiterii sinaptice în *ganglionii vegetativi* și *în sistemul nervos central.* Nu există nici o dovadă anatomică a vreunei deosebiri fundamentale între ganglionii vegetativi și nucleii centrali în ceea ce privește structura și așezarea sistemelor sinaptice la nivelul celulelor izolate și în grupele celulare. Totuși, nu există nici un neuron intercalar în ganglionii vegetativi. De aceea, în ganglioni, baza anatomică pentru funcția sinaptică este foarte simplă, în comparație cu condițiile de o complexitate uriașă care predomină în sistemul nervos central, unde circuitele neuronale de autoreexcitare, cu lanțuri multiple și cu lanțuri închise, oferă un model de structură complicată a transmiterii la nivelul joncțiunilor. Modul în care acționează mediatorii chimici în cuprinsul acestor sisteme anatomice constituie un subiect controversat, care așteaptă o clarificare finală (vezi mai jos).

2. CONSIDERAȚII FIZIOLOGICE

Anumite aspecte fiziologice ale sistemului nervos vegetativ au o importanță capitală pentru înțelegerea acțiunilor pe care le exercită substanțele vegetative.

Răspunsul organelor efectoare la impulsurile nervilor vegetativi. O înțelegere limpede a răspunsurilor diferitelor organe efectoare față de impulsurile nervilor vegetativi permite să se prevadă acțiunile substanțelor neuromimetice. În general, sistemele simpatic și parasimpatic sînt considerate ca antagoniste din

punct de vedere fiziologic. Dacă un sistem inhibează o anumită funcție, celălalt sistem intensifică, de obicei, funcția respectivă. Majoritatea viscerelor sînt inervate de fibre ale ambelor sisteme nervoase vegetative, iar nivelul acțiunii la un moment dat reprezintă rezultatul însumării algebrice a influențelor celor 2 componente. Acțiunea unui sistem poate fi scoasă în relief prin extirparea chirurgicală sau prin paralizia provocată pe cale chimică a sistemului opus. Cu toate concepțiile clasice asupra antagonismului dintre cele 2 porțiuni ale sistemului nervos vegetativ, acțiunile lor manifestate la nivelul anumitor formațiuni pot fi, sau deosebite și independente, sau corelate în mod sinergic. Datele în legătură cu această problemă vor fi prezentate în capitolul de față și în cele următoare, pe măsură ce se ivește ocazia. Efectele de stimulare ale nervilor simpatici și parasimpatici la nivelul diferitelor organe, formațiuni viscerale și celule efectoare, sînt însumate în tabelul 16.

Funcțiile generale ale sistemului nervos vegetativ. Acțiunea de integrare a sistemului nervos vegetativ are importanță vitală pentru buna stare a organismului. În general, reglementează activitățile formațiunilor care nu se găsesc sub control voluntar și care, de regulă, funcționează sub nivelul conștiinței. Astfel, respirația, circulația, digestia, temperatura corpului, metabolismul, transpirația și secrețiile anumitor glande endocrine sînt reglementate în parte sau în întregime de către sistemul nervos vegetativ și de legăturile sale centrale. Așa cum au subliniat Claude Bernard (1878—1879) și Cannon (1929—1932), constanța mediului intern al organismului este reglată în mare măsură de sistemul nervos vegetativ.

Sistemele simpatic și parasimpatic au funcții opuse în reglarea mediului intern. *Sistemul simpatico-suprarenal* nu este esențial pentru viață, astfel că animalele complet lipsite de el își pot continua existența, aparent normală, în mediul protector al laboratorului. Ele cresc, intră în gestație și dau naștere unor pui, deși lactația și gestația pot fi anormale (frecvența mare de nașteri a unor fețI morți). Aceste animale sînt, de asemenea, sensibile la frig, iar metabolismul lor bazal este întrucîtva redus. Ele nu manifestă nici o tendință la vagotonie, prin aceea că procesele digestive sînt normale, ritmul cardiac nu este încetinit, iar presiunea arterială rămîne nemodificată. Vasele periferice recapătă un important grad de tonus vasomotor intrinsec, însă pot manifesta o reactivitate crescută față de adrenalină. Totuși, în condiții de *stress*, lipsa funcțiunilor simpatico-suprarenale devine evidentă. La pisici, spre exemplu, temperatura corpului nu mai poate fi reglată, atunci cînd mediul înconjurător este rece sau cald; nivelul glicemiei nu mai crește ca răspuns la o necesitate urgentă; lipsesc reacțiile compensatoare vasculare față de hemoragii, nevoia de oxigen, stările de excitație și activitate; scade rezistența la frig; se pierd componentele simpatice ale reacțiilor instinctive în situații de spaimă sau pericol; lipsesc reacțiile pilomotorii; se pot distinge deficiențe serioase privind forțele de apărare ale organismului. *Sistemul simpatico-suprarenal* se descarcă adesea ca o unitate. Aceasta se produce mai ales în timpul furiei și spaimei, împrejurări în care formațiunile inervate de simpatic sînt afectate concomitent în tot organismul. Ritmul cardiac se accelerează; presiunea arterială crește; hematiile se revarsă din splină în circulație (la anumite specii); sîngele se deplasează din piele și din splanhne spre mușchii striați; concentrația glucozei din sînge crește; deschiderile pleoapelor se lărgesc; pupilele se dilată; în total, organismul este mai bine pregătit pentru luptă sau fugă. Totuși, nici faptul că organismul poate supraviețui unei simpatectomii complete, nici faptul că sistemul simpatic suferă o descărcare masivă în caz de necesitate urgentă, nu confirmă afirmația că sistemul simpatico-suprarenal funcționează numai în *stress*. El este în mod normal activ tot timpul, gradul de activitate deosebindu-se de la un moment la altul și de la organ la organ; în acest mod se realizează adaptările mai fine față de mediul înconjurător în permanentă schimbare.

Spre deosebire de aceasta, *sistemul parasimpatic* este organizat pentru o descărcare selectivă și localizată și nu pentru reacții în masă. El este destinat funcțiilor de conservare și refacere a energiei, mai mult decît funcțiilor de cheltuială a energiei; și anume, el încetinește ritmul cardiac, scade presiunea arterială, stimulează mișcările și secrețiile gastrointestinale, ajută absorbția substanțelor nutritive, apără retina de excesul de lumină și golește vezica urinară și rectul. Nici un scop util n-ar putea să fie deservit în organism dacă nervii parasimpatici s-ar descărca toți simultan. Într-adevăr, o astfel de eventualitate ar deveni nocivă.

Cannon (1932) a însumat în mod judicios deosebirile dintre cele 2 sisteme, după cum urmează: „Nervii simpatici sînt ca pedalele pentru «tare» și «încet», care modulează toate notele în mod simultan; inervațiile craniene și sacrate sînt ca niște chei separate".

MEDIATORII CHIMICI ÎN TRANSMITEREA IMPULSURILOR NERVOASE

Înainte de a merge mai departe cu considerațiile fiziologice este necesar să se prezinte rolul tuturor substanțele chimice în transmiterea proceselor de excitație și inhibiție inițiate de impulsurile nervoase, pînă la organele efectoare. Concepția de „neuroumoralism" susține că impulsurile nervoase determină reacțiile mușchilor netezi, cardiaci și striați, ale glandelor endocrine și ale ganglionilor vegetativi prin eliberarea unor substanțe chimice specifice. Dovada acestui fapt va fi prezentată cu oarecare amănunte, deoarece concepția mediației chimice a impulsurilor nervoase influențează profund cunoștințele noastre asupra mecanismului și sediului de acțiune al substanțelor vegetative.

Istoric. Prima referință asupra posibilităților ca unele substanțe chimice să poată participa la transmiterea proceselor de excitație din terminațiile nervilor motori spre celulele efectoare, pare să fi fost făcută de Dubois-Reymond, care a afirmat în 1877 că transmiterea impulsurilor nervoase poate fi realizată, fie pe cale electrică, prin curenți de acțiune, fie pe cale chimică, prin substanțe excitatoare, cum sînt amoniacul sau acidul lactic, formate la suprafața terminațiilor nervoase.

T. R. Elliot (1904), pe cînd era student în fiziologie la Cambridge, în Anglia, a emis ipoteza că impulsurile nervoase simpatice eliberează cantități extrem de mici dintr-o substanță

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 16

Reacțiile organelor efectoare față de impulsurile nervoase

Sistemul efector	Impulsurile nervilor adrenergici *§	Impulsurile nervilor colinergici *
1	2	3
Ochiul		
Irisul	Midriază	Mioză
Mușchiul ciliar	Relaxat pentru vederea îndepărtată (?)	Acomodat pentru vederea de aproape
Musculatura netedă a orbitei	Contractată	—
Inima		
Frecvența bătăilor	Accelerată	Încetinită
Debitul pe bătaie	Crescut	Scăzut
Ritmul	Extrasistole ventriculare, tahicardie, fibrilație	Bradicardie, bloc atrio-ventricular Oprire vagală a inimii
Vasele sanguine		
Coronare	Dilatate	Dilatate
Din piele și mucoase	Contractate, dilatate	Dilatate
Din mușchii striați	Dilatate, contractate	Dilatate (?)
Cerebrale	Contractate	Dilatate (?)
Pulmonare	Contractate	Dilatate
Din viscerele abdominale	Contractate	Dilatate**
Plămînii		
Musculatura bronșică	Relaxată	Contractată
Glandele bronșice	Inhibate (?)	Stimulate
Stomacul		
Motilitatea și tonicitatea	Scăzute	Crescute
Sfincterele	De regulă contractate	De regulă relaxate
Secreția	Inhibată	Crescută, mai ales cea enzimatică
Intestinul		
Motilitatea și tonicitatea	Scăzute	Crescute
Sfincterele	De regulă contractate	De regulă relaxate
Secreția	Inhibată (?)	Crescută
Vezicula și căile biliare	Relaxate (?)	Contractate
Vezica urinară		
Detrusorul	Relaxat	Contractat
Trigonul și sfincterul	Contractate	Relaxate
Ureterul		
Tonicitatea și motilitatea	Scăzute	Crescute
Uterul (de om)		
Gravid	Stimulat	Stimulat
Negravid	Stimulat (?)	Reacție variabilă
Pielea		
Mușchii pilomotori	Contractați	—
Glandele sudoripare	Stimulate (?)	Stimulate
Capsula splinei	Contractată	—
Ficatul	Glicogenoliză	—
Insulele și acinii pancreasului	—	Secreție (?)
Glandele salivare	Stimulate (secreție mucoasă, concentrată cu volum redus)	Stimulate (secreție apoasă, cu volum abundent)
Glandele lacrimale	—	Stimulate
Glandele nazo-faringiene	—	Stimulate
Medulo-suprarenala	—	Secreție de adrenalină și noradrenalină
Musculatura striată	—	Stimulată

* Grupele anatomice ale fibrelor care transmit impulsurile nervoase adrenergice și colinergice la organele efectoare sînt prezentate la pag. 360 și apar în fig. 19.

§ Unii autori consideră că fibrele vasodilatatoare simpatice sînt din punct de vedere funcțional colinergice (pag. 353).

** Nu sub acțiunea impulsurilor vagale.

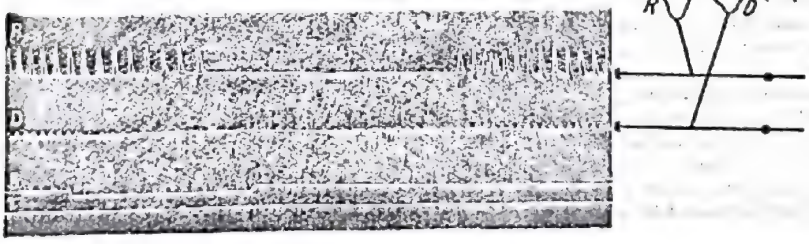
Scanned with OKEN Scanner

asemănătoare cu adrenalina, în imediată atingere cu celulele efectoare. El a considerat această substanță o etapă chimică în procesul excitator. Dovezile lui Elliot erau slabe, iar el a ajuns la teoria aceasta prin analogie între efectele excitării nervilor simpatici și ale injectării de adrenalină. El a fost influențat, de asemenea, de faptul că multă vreme după ce au degenerat nervii simpatici, organele efectoare mai răspundeau în mod caracteristic la hormonul medularei suprarenale. Langley (1905) a emis ipoteza că celulele efectoare au „substanțe receptive" excitatoare și inhibitoare și că răspunsul la adrenalină depinde de tipul de substanță care există în locul respectiv. Dixon, în 1907, a fost atît de impresionat de corespondența dintre efectele alcaloidului muscarina și reacțiile la stimularea vagului, încît a emis ideea importantă că nervul vag eliberează o substanță de tipul muscarinei, care acționează ca transmițător chimic al impulsurilor. Dixon a tras, pe baza datelor experimentale, concluzia că „excitația unui nerv provoacă eliberarea locală a unui hormon care exercită o activitate specifică prin combinarea cu un constituent oarecare al organului terminal, mușchi sau glandă". Teoria lui Dixon a fost primită cu un scepticism general, care l-a descurajat în continuarea cercetărilor din acest domeniu promițător.

În anul în care Dixon a emis ipoteza de mai sus, Hunt a comunicat cercetările sale asupra acetilcolinei și a celorlalți esteri ai colinei. În 1914, Dale a reluat cercetările asupra proprietăților farmacologice ale acetilcolinei. El a fost atît de impresionat de constanța remarcabilă cu care această substanță reproducea reacțiile la stimularea nervilor parasimpatici, încît a introdus termenul de „parasimpaticomimetic" pentru a caracteriza efectele acestuia. Dale a mai notat și durata scurtă de acțiune a acestei substanțe chimice, emițînd ipoteza că o esterază din țesut clivează în mod rapid acetilcolina în acid acetic și colină, dintre care ultima este o substanță mult mai puțin activă.

Substanța vagală (parasimpatina). Cercetările strălucite începute de Otto Loewi, în 1921 au stabilit prima dovadă reală a mediației chimice a impulsurilor nervoase, prin eliberarea periferică a unor substanțe chimice speciale. Cercetările lui Loewi merită o descriere, din cauză că tehnica utilizată este fundamentală pentru cercetările în acest domeniu. El a stimulat nervul vag al inimii de broască perfuzată (donatorul) și a lăsat lichidul de perfuzie să ajungă în contact cu a doua inimă de broască (primitorul), folosită ca obiect de test. S-a eliberat din primul organ o substanță care încetinea ritmul inimii a doua.

Loewi a denumit această substanță chimică „Vagusstoff" („substanță vagală"; parasimpatină). El a mai descoperit faptul că o substanță acceleratoare asemănătoare cu adrenalina se eliberează în lichidul de perfuzie atunci cînd fibrele simpatice ale vagului de broască predomină asupra fibrelor inhibitoare. Observațiile lui Loewi n-au fost coroborate imediat de către ceilalți cercetători, din cauza anumitor dificultăți tehnice. Nervii cardiaci, proveniți din vag la broască, mai conțin și o componentă acceleratoare simpatică: fibrele acceleratoare. De aceea, nervul este mixt și stimularea sa provoacă uneori inhibiție, iar alteori accelerare; rezultatul diferă de la o broască la alta și în raport cu anotimpul. Iarna predomină inhibiția; vara predomină accelerarea. Pentru broasca rîioasă este valabilă situația exact inversă. Descoperirile lui Loewi au fost confirmate și sînt acceptate în mod general astăzi. Caracterele esențiale ale experiențelor sînt arătate în fig. 16, care ilustrează modificarea tehnicii lui Loewi, efectuată de Bain (1932).



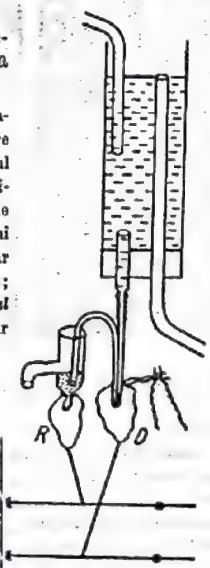


Fig. 16 — Tehnica Loewi modificată de Bain pentru punerea în evidență a eliberării substanței „vagale" la stimularea nervului cardiac al unei inimi de broască.

Inima donatorului (*D*) cu nervii intacți este perfuzată, cu o presiune constantă, cu o soluție clorurată echilibrată. Lichidul de perfuzie trece apoi către inima receptoare izolată (*R*). Contracțiile cardiace se înregistrează cu ajutorul unor pîrghii inscriptoare; timpul (*T*) este dat în intervale de 5 secunde. Fibrele vagale care merg la inima donatorului sînt stimulate (*S*) timp de 40 de secunde, iar inima donatorului se oprește brusc. Încetinirea inimii receptorului devine evidentă în decurs de 15 secunde după oprirea inimii donatorului, iar oprirea sistolelor se produce la scurtă vreme după aceea (după Bain, 1932; prin bunăvoința redacției publicației *Qaurterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Science*, cît și prin bunăvoința Fundației Sir Edward Sharpey Schafer).

A fost necesar să se demonstreze faptul că observațiile menționate mai sus rămîn valabile și pentru animalele cu sînge cald, cu sisteme nervoase avînd o organizare superioară. În 1927, Rylant a reprodus experiențele lui Loewi pe broască, folosind inimi perfuzate de iepuri. Feldberg și Krayer (1933) au lărgit acest domeniu, utilizînd pisici și cîini intacți. Ei au stimulat vagul cardiac și au putut pune în evidență eliberarea substanței vagale, prin efectele sale asupra mușchiului ezerinizat de lipitoare și asupra presiunii arteriale la pisicile testate (fig. 17). Ei au adus dovezi puternice în sensul că substanța vagală este acetilcolina.

Numeroase alte cercetări au stabilit în mod cu totul concludent că, în transmiterea excitației nu numai către inimă, dar și către celalalte formațiuni inervate de parasimpatic, elementul realizator este un mediator chimic. Experiențele lui Dale și Feldberg (1934) au pus în evidență prezența substanței vagale în lichidul de perfuzie ezerinizat, colectat din stomacul unui cîine, ai cărui nervi vagi fuseseră excitați. Experiențe asemănătoare au dovedit transmiterea chimică a impulsurilor prin nervii parasimpatici către intestinul subțire (Bunting și alții, 1935) și către glandele salivare (Babkin și alții, 1932). Spre exemplu, stimularea coardei timpanului conferă lichidului de perfuzie care trece prin glanda submaxilară capacitatea de a scădea presiunea arterială, de a reduce ritmul cardiac, de a stimula peristaltismul și de a excita secreția salivară. Lucrările lui Engelhart (1931) au o însemnătate deosebită, deoarece au arătat că stimularea fiziologică a nervilor produce și mediatorul chimic. El a demonstrat faptul că impulsurile care trec prin nervii ciliari scurți, provocate, fie prin stimularea electrică, fie în mod reflex prin expunerea retinei la lumină, eliberau o substanță care atribuia umorii apoase proprietățile farmacologice ale acetilcolinei. Există în prezent dovezi covîrșitoare în sensul că stimularea nervilor vegetativi cranio-sacrați, care inervează mușchii netezi, miocardul și glandele exocrine, duce la eliberarea unor substanțe chimice, care posedă proprietăți parasimpaticomimetice și acționează asupra celulelor efectoare, provocînd reacțiile lor caracteristice.

Identificarea acetilcolinei cu substanța vagală. Este necesar să se arate dovezile că mediatorul parasimpatic este într-adevăr acetilcolina. Acetilcolina din sistemele biologice poate fi recunoscută printr-o serie de reacții chimice și farmacologice foarte sigure.

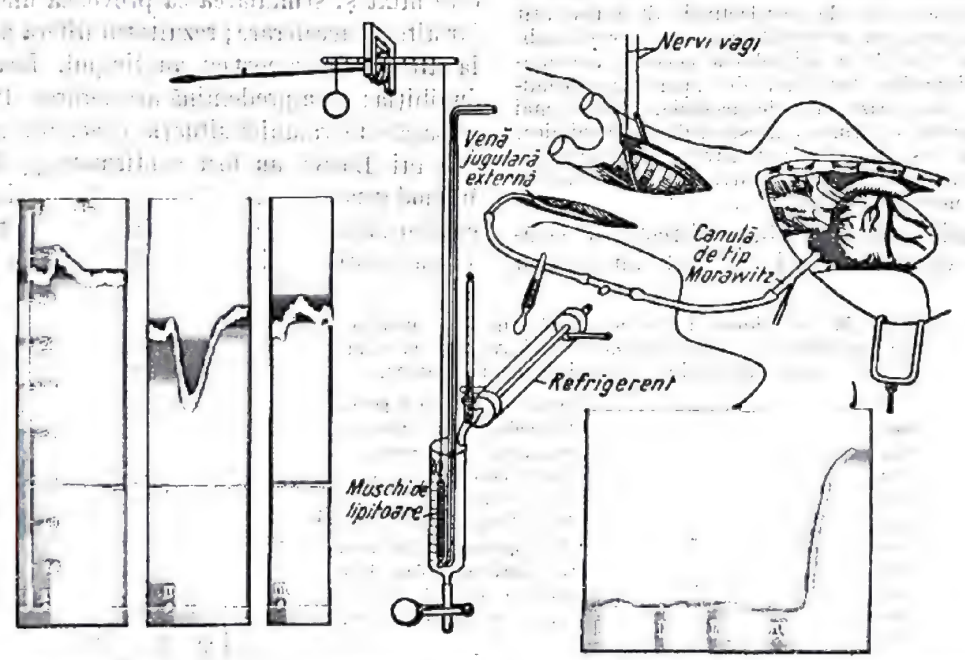


Fig. 17 — Punerea în evidență a eliberării substanței „vagale" (acetilcolinei) la nivelul inimii de mamifer, la stimularea vagului.

Reprezentarea schematică a inimii de cîine exteriorizată, a nervilor vagi și a venei jugulare externe. O canulă de tip Morawitz este inserată în sinusul coronar, din care sîngele poate fi derivat, după necesități, într-o cameră de răcire pregătitoare, pentru testarea sa pe mușchiul de lipitoare sensibilizat (ezerinizat), privind conținutul său de acetilcolină. Graficele inferioare din partea dreaptă reprezintă reacțiile mușchiului de lipitoare la sîngele coronar obținut în următoarele condiții: (I) martor; (II) în cursul stimulării vagului; (III) martor după ezerinizarea cîinelui; (IV) în cursul stimulării vagului după ezerinizare. Înregistrările presiunii arteriale în carotidă, din partea stîngă a figurii sînt acelea obținute la o pisică injectată cu prize din sîngele coronar al cîinelui, luate în modul următor: (I) martor după ezerinizarea cîinelui; (II) în cursul stimulării vagale după ezerinizare; pisica a fost apoi atropinizată; la III se vede lipsa reacției vasodepresoare față de aceeași priză de sînge ca și aceea utilizată la II. De notat faptul că numai atunci cînd mediatorul chimic al impulsurilor vagale este apărat de ezerină împotriva distrugerii enzimatice de către colinesterază, se poate pune în evidență prezența sa, prin utilizarea elementelor apropriate de testare (Feldberg și Krayer, 1933; prin bunăvoința redacției publicației *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*).

Scanned with OKEN Scanner

Întrucît nici unul din teste nu este absolut specific, trebuie satisfăcute anumite criterii, pentru a se stabili identitatea mediatorilor parasimpatici cu acetilcolina, după cum urmează (Chang și Gaddum, 1933; Gaddum; 1936): 1) ezerinizarea obiectului de testare (mușchiul de lipitoare, inima de broască, mușchiul striat denervat etc.) intensifică de obicei răspunsul obținut; 2) prezența sîngelui sau a unui extract din țesut reduce sau distruge acțiunea acetilcolinei, iar această distrugere este împiedicată de ezerină; 3) acetilcolina este distrusă repede prin hidroliză într-un mediu alcalin; 4) fierberea timp de mai multe minute în soluție acidă slabă nu distruge acetilcolina; 5) atropina, curara și nicotina blochează, fiecare din ele, anumite acțiuni farmacologice specifice ale acetilcolinei, însă nu împiedică eliberarea de acetilcolină la terminațiile nervoase; 6) răspunsul diferiților indicatori biologici la acetilcolină au un anumit raport cantitativ între ei, iar mediatorul chimic care se studiază trebuie să dea aceleași valori relative înainte să poată fi acceptat drept acetilcolină. Mediatorul parasimpatic împlinește toate condițiile menționate. Alte motive pentru identificarea mediatorului drept acetilcolină sînt: faptul că este dializabil și solubil în alcool, dar nu în eter, faptul că este inactivat de o enzimă în sînge și în țesuturi (colinesteraza), iar acțiunea sa este restabilită prin acetilare.

Forma și eliberarea acetilcolinei în țesuturi. Acetilcolina se găsește în țesuturi sub o formă nedifuzabilă, fără acțiune din punct de vedere fiziologic (acetilcolina precursoare sau legată), care nu este sensibilă la hidroliză prin colinesterază. Ea este legată de unele elemente din constituția celulară, probabil lipide sau proteine, ca parte integrantă a unui complex labil. Spre exemplu, atriul conține o cantitate de acetilcolină de 500 de ori mai mare decît aceea care ar provoca un efect maxim dacă ar fi transformată toată brusc în formă liberă activă. Atriul inimii de mamifer conține de 2 sau de 3 ori mai multă acetilcolină precursoare (și mai multă colinesterază) decît ventriculul, o problemă interesantă, deoarece vagul inervează mai ales atriul. Stimularea prelungită a vagului provoacă, la nivelul inimii, o scădere semnificativă a precursorului acetilcolinei. Pare că o inervație intactă este de importanță esențială pentru menținerea conținutului de precursor al acetilcolinei în anumite organe efectoare. Spre exemplu, corpul ciliar al ochiului este bogat în acetilcolină legată, care dispare o dată cu degenerarea nervului ciliar secționat; o pierdere asemănătoare se produce în ganglionul cervical superior, după degenerarea fibrelor simpatice preganglionare. Totuși, mușchiul striat denervat reține o cantitate considerabilă din precursorul inițial al acetilcolinei. Organele efectoare în repaus nu conțin o cantitate detectabilă de acetilcolină liberă, iar transformarea unei forme precursoare inactive într-una activă difuzibilă, sensibilă la colinesterază, poate fi realizată prin impulsurile nervoase adecvate, într-un mod incomplet clarificat pînă în prezent. Este posibil ca ionii de potasiu eliberați în timpul trecerii impulsurilor nervoase să elibereze acetilcolina din complexul proteinic precursor, probabil prin schimb de cationi. Eliberarea acetilcolinei libere din precursorul său pare să se producă numai prin influența impulsurilor nervoase. Resinteza acetilcolinei compensează pierderea datorită hidrolizei enzimatice și astfel s-a găsit un nivel destul de constant și de caracteristic al esterului în diferite țesuturi cercetate, cu variațiile respective, datorite speciei și vîrstei animalelor.

„Simpatina". S-a mai menționat descoperirea de către Loewi a unei substanțe acceleratoare eliberate din inimile de broască atunci cînd se stimulează nervii acceleratori. În același an, Cannon și Uridil (1921) au comunicat faptul că ficatul eliberează la stimularea nervilor săi simpatici o substanță de tipul adrenalinei, care crește presiunea arterială și ritmul cardiac, însă care nu dilată pupila. Experiențele ulterioare, făcute mai ales de Cannon și colaboratorii săi, au stabilit în mod sigur faptul că această substanță este mediatorul chimic eliberat de impulsurile nervoase simpatice la nivelul joncțiunilor neuroefectoare. Mediatorul a fost denumit inițial „simpatina" de către Cannon, în scopul de a evita implicațiile premature, privitoare la structura chimică.

Întocmai cum există indicatori biologici pentru prezența acetilcolinei, există și teste specifice pentru punerea în evidență a „simpatinei", cum ar fi accelerarea ritmului inimii denervate, creșterea presiunii arteriale, contracția mușchilor piloerectori, inhibarea mușchilor intestinali, relaxarea uterului negravidic denervat al pisicii, stimularea mușchiului retractor al penisului, scăderea dimensiunilor splinei și retractarea membranei nictitante denervate a pisicii. Cu ajutorul acestor teste s-a pus în evidență în repetate rînduri faptul că atunci cînd se stimulează nervii simpatici postganglionari se eliberează la nivelul joncțiunilor neuroefectoare o substanță chimică avînd proprietăți simpaticomimetice. Spre exemplu, Rylant (1927) a lărgit experiențele făcute pe amfibii de către Loewi, la inimile de iepure, iar Bacq (1931, 1933) a constatat că stimularea nervilor simpatici cervicali face să apară mediatorul chimic în umoarea apoasă a ochiului.

Mediatorul se eliberează nu numai în condiții experimentale, dar și în mod fiziologic la animalul intact, în timpul unei lupte sau al unei stări de excitație; el se eliberează, de asemenea, în timpul crizei de furie la animalele decorticate. Numeroase alte experiențe importante, de acest tip, și etapele progresive prin care Cannon și colaboratorii săi și-au construit teoria „simpatinei" pot fi găsite în monografiile lor (Cannon și Rosenblueth, 1937; Rosenblueth, 1950).

Natura mediatorului simpatic. „Simpatina" lui Cannon seamănă mult prin numeroasele proprietăți farmacologice și chimice cu adrenalina, însă cele 2 substanțe se deosebesc în anumite privințe importante. Atunci cînd se injectează adrenalina în organism, ea provoacă, atît efecte excitatoare, cît și unele inhibitoare; astfel accelerează ritmul inimii, însă inhibează concomitent motilitatea intestinului. Spre deosebire de ea, efectele excitatoare ale „simpati-

nei" pot fi provocate separat. Spre exemplu, stimularea nervilor simpatici ai ficatului la pisica negravidă eliberează o substanță care determină contracția membranei nictitante denervate, însă care nu relaxează uterul. Probabil că deosebirea cea mai mare între „simpatină" și adrenalină se observă în privința acțiunilor respective, după ergotoxină. În timp ce alcaloizii ergotinici inversează creșterea presiunii arteriale produsă de adrenalină, ei reduc numai creșterea produsă de stimularea nervilor simpatici ai ficatului.

Încă din 1910, Barger și Dale au constatat faptul că efectele stimulării nervilor simpatici erau reproduse într-un mod mai asemănător prin injectarea aminelor simpaticomimetice primare, decît prin injectarea adrenalinei sau a altor amine secundare. Posibilitatea ca adrenalina dimetilată *(norepinefrina, levarterenolul, noradrenalina)* să poată fi „simpatină" a fost presupusă în repetate rînduri (Bacq, 1934 și ulterior; Greer și alții, 1938 și alții); dovada definitivă a rolului său de mediator al nervilor simpatici nu s-a obținut însă decît atunci cînd s-au pus la punct metode chimice și de testare biologică potrivite pentru determinarea *cantitativă* a unor cantități mici de amine simpaticomimetice în extractele de țesuturi și în lichidele organismului. Euler (1946) a constatat că substanța simpaticomimetică din extractele foarte purificate de nervi simpatici și organe efectoare avea o asemănare pronunțată cu noradrenalina în raport cu toate criteriile utilizate. El a emis ipoteza că transmițătorul simpatic este noradrenalina și că stimularea nervilor simpatici poate, în anumite ocazii, să elibereze în plus cantități mici de adrenalină însăși. Concluzia anterioară a lui Cannon, după care substanța simpaticomimetică din nervii simpatici și din organele inervate de aceștia era adrenalina, a reieșit probabil din utilizarea unor extracte insuficient purificate. În mod asemănător, Gaddum și Goodwin (1947) au ajuns la concluzia că simpatina hepatică seamănă foarte mult cu noradrenalina. Numeroși cercetători au confirmat și au extins aceste observații, iar toate dovezile existente arată că noradrenalina constituie substanța simpaticomimetică predominantă la nivelul nervilor simpatici și că este mediatorul adrenergic eliberat prin stimularea lor (Peart, 1949; West, 1950 și numeroși alți autori; de asemenea, referatele generale ale lui Euler, 1950, 1951, 1954)*.

La nivelul tuturor nervilor simpatici de mamifere și în toate organele inervate de aceștia s-a constatat că noradrenalina constituie amina simpaticomimetică predominantă; adrenalina reprezintă mai puțin de 20% din conținutul total de amine simpaticomimetice. Conținutul relativ de adrenalină este minim în splină și ficat și este maxim în inimă și în glandele salivare. Secționarea nervilor simpatici ai unui organ reduce mult conținutul de substanțe simpaticomimetice, atribuindu-se orice acțiune reziduală unei denervări incomplete sau prezenței de celule cromafine. Regenerarea inervației unui organ se însoțește de reapariția mediatorilor. Sîngele venos dintr-un organ stimulat prin nervii săi simpatici conține, de asemenea, un amestec de noradrenalină și adrenalină, însă prima predomină. Proporția relativă a celor 2 mediatori eliberați de stimularea nervilor pare să fie asemănătoare cu aceea găsită la organul în repaus, însă sînt necesare observații suplimentare. Activarea reflexă a sistemului nervos simpatic, cum ar fi prin ocluzia arterei carotide, duce, de asemenea, la eliberarea predominantă de noradrenalină.

Noradrenalina se mai găsește în medulo-suprarenală. Ea a fost izolată din extractele de glande suprarenale la bovine și poate reprezenta pînă la 20% din conținutul de amină simpaticomimetică al *adrenalinei-etalon*, F.S.U. Spre deosebire de apariția constantă a noradrenalinei, ca mediator predominant la nivelul joncțiunilor neuroefectoare postganglionare, proporția relativă de adrenalină și noradrenalină în medulosuprarenală diferă mult de la o specie de mamifere la alta. La numeroase specii, inclusiv omul, adrenalina constituie substanța simpaticomimetică mai abundentă, însă feocromocitoamele pot conține mai mult de 95% noradrenalină. Ambele amine sînt eliberate în sîngele venos suprarenal, atunci cînd glanda este pusă în acțiune de stimuli diverși în mod direct sau reflex, iar în anumite condiții de stimulare cronică, proporția de noradrenalină poate crește progresiv.

O prezentare amănunțită a biosintezei și evoluției metabolice a mediatorilor adrenergici depășește scopul acestei lucrări (vezi referatele generale ale lui Bacq, 1949; Blaschko, 1952). Totuși se pot cita cîteva din observațiile cele mai caracteristice. Dovezile obținute, atît *in vitro*, cît și *in vivo*, arată că adrenalina se formează prin metilarea noradrenalinei, grupul metil fiind dat de donatorii de metil, cum este metionina. Precursorii posibili ai noradrenalinei cuprind dihidroxifenilserina și hidroxitiramina (dopamina). Întrucît ambii mediatori sînt distruși în mare parte în orga-

* Multă vreme înainte de punerea în evidență a eliberării duble de noradrenalină și de adrenalină în proporții diferite la nivelul nervilor simpatici postganglionari, Cannon și Rosenblueth (1933) au emis ipoteza existenței a 2 *forme* de „simpatină", cunoscute sub denumirea de simpatină *E* (excitatoare) și simpatină *I* (inhibitoare). Teoria lor susținea că același mediator chimic *(M)* este eliberat la nivelul tuturor joncțiunilor neuroefectoare simpatice, însă că se combină cu una sau cealaltă din cele 2 substanțe ipotetice *(E* sau *I)* în celulele efectoare, spre a forma o simpatină cu proprietăți pur excitatoare sau pur inhibitoare. Termenii de „simpatină *E*" și „simpatină *I*" trebuie rezervați exclusiv pentru referințele cu caracter istoric la mediatorii adrenergici propuși prin această teorie.

Scanned with OKEN Scanner

nism, s-a emis în repetate rînduri ipoteza că enzime de tipul monoaminooxidazei pot avea un rol cheie în inactivarea adrenalinei și noradrenalinei la nivelul joncțiunilor neuroefectoare asemănător cu rolul acetilcolinesterazei la terminațiile nervilor colinergici (Burn, 1952; a se confrunta cu Innes și Kosterlitz, 1954). Totuși, rămîne să se stabilească importanța fiziologică a acestor enzime. Cantități mici de adrenalină, cît și de noradrenalină se excretă în mod normal prin urină; lipsa adrenalinei, în urina bolnavilor suprarenalectomizați arată că ea se produce mai ales în medulo-suprarenală. Cantități mari dintr-una din aceste amine sau din ambele se excretă la bolnavii cu feocromocitom, iar măsurarea aminelor simpaticomimetice urinare este utilă în diagnosticul acestei afecțiuni.

În timp ce majoritatea cercetărilor s-au limitat la animalele de laborator, astfel de observații paralele care au putut fi efectuate sugerează că aceleași concluzii sînt valabile și la om. Astfel, noradrenalina constituie mediatorul adrenergic principal la nivelul joncțiunilor neuroefectoare postganglionare, iar adrenalina reprezintă amina simpaticomimetică eliberată de medulosuprarenală. În timpul descărcării simpatico-suprarenale, acțiunile noradrenalinei eliberate la periferie sînt intensificate de acțiunile adrenalinei eliberate în circulație din medulosuprarenală. Ca și numeroase alte substanțe farmacologice, adrenalina și noradrenalina stimulează unele celule efectoare și le inhibează pe altele, sensul efectului fiind atribuit în general caracteristicilor receptorilor specifici ai organelor efectoare. Ahlquist (1948) a sugerat o clasificare interesantă a acestor formațiuni receptoare ipotetice, bazată pe sensibilitatea lor relativă față de o serie de amine simpaticomimetice, cuprinzînd adrenalina, noradrenalina și izoproterenolul. Proprietățile farmacologice ale adrenalinei și noradrenalinei (levarterenolului) sînt prezentate în amănunt în capitolul 23.

Acetilcolina ca transmițător al impulsurilor în anumite fibre „simpatice" postganglionare. Timp de mai mulți ani, reacțiile *glandelor salivare* la substanțele vegetative au provocat anomalii neexplicate pentru motivul că, deși aceste glande sînt inervate de fibre nervoase aparținînd din punct de vedere anatomic sistemului simpatic postganglionar, funcția lor este totuși modificată de substanțele care acționează asupra celulelor efectoare inervate de parasimpatic. Explicația a fost dată atunci cînd s-a descoperit că impulsurile nervoase care produc transpirația eliberează acetilcolina la nivelul joncțiunii neuro-glandulare; deși fibrele nervoase interesate traversează căile simpatice, ele sînt analoge din punct de vedere funcțional cu nervii parasimpatici postganglionari (Dale și Feldberg, 1934). Astfel, acțiunile substanțelor vegetative, cum ar fi atropina și esterii colinei asupra glandelor sudoripare, sînt explicate și ușor de interpretat. Deși la om majoritatea glandelor sudoripare sînt inervate probabil de fibre nervoase, care funcționează prin intermediul acetilcolinei ca mediator, există dovezi indirecte, în sensul că glandele sudoripare din anumite zone ale pielii pot fi inervate de fibre ale căror impulsuri eliberează mediatorul simpatic la periferie. Spre exemplu, injectarea intracutanată a unor diluții foarte mari de adrenalină și noradrenalină provoacă o transpirație locală care poate fi suprimată prin substanțe de blocaj adrenergic, însă nu și de atropină. Mai mult, transpirația este pronunțată la bolnavii cu feocromocitoame, iar sudorația spontană din anumite zone ale pielii poate fi suprimată cu substanțe de blocaj adrenergic. Rămîne să fie precizată semnificația fiziologică a acestor observații și a unora asemănătoare asupra sudorației adrenergice (Haimovici, 1950; Sonnenschein și alții, 1951; Chalmers și Keele, 1951; Hurley și alții, 1953, și alții).

Anumite fibre vasodilatatoare „simpatice" sînt considerate ca analoge din punct de vedere funcțional cu fibrele parasimpatice prin aceea că impulsurile lor eliberează acetilcolina la periferie. Ele au fost puse în evidență — printre alte locuri — în regiunea buco-facială (la cîine), în mușchii membrelor posterioare (la pisică), în arterele coronare (la cîine și la pisică), cît și în penis (la cîine). Într-adevăr, unii cercetători cu autoritate pun în mod serios în discuție existența unor fibre vasodilatatoare simpatice, adică a unor fibre care eliberează mediatorul adrenergic, și susțin că toți vasodilatatorii simpatici au funcție colinergică (Folkow și Uvans, 1950 și referatul lui Uvnäs, 1954). Problema fibrelor vasodilatatoare, în afară de cele parasimpatice, este complicată de existența fibrelor vasodilatatoare ale rădăcinii posterioare nevegetative, care merg la mușchii striați, la piele și la viscere (fig. 19), cît și de eliberarea evidentă a unor substanțe chimice (histamina, acetilcolina), la stimularea antidromică a rădăcinilor posterioare (Bayliss, 1933; Folkow și alții, 1950; Frumin și alții, 1953; și alții). Problema nervilor histaminergici și aceea a mediației chimice a impulsurilor aferente sînt prezentate mai jos.

Mediația chimică în ganglionii vegetativi. Concepția transmiterii chimice a impulsurilor nervoase a fost extinsă de curînd de la domeniul organelor efectoare vegetative periferice la ganglionii vegetativi (Kibjakow, 1933, Feldberg și Gaddum, 1934; Feldberg și Vartiainen, 1934). Excitarea celulelor ganglionare se realizează prin intermediul acetilcolinei eliberate, atunci cînd impulsurile nervoase preganglionare ajung la sinapsă. Toate impulsurile nervoase preganglionare, fie simpatice, fie parasimpatice, stimulează celulele

Scanned with OKEN Scanner

ganglionare prin intervenția acetilcolinei. Dovezile experimentale asupra transmiterii chimice a impulsurilor în ganglionii vegetativi se obțin din experiențe pe ganglionii izolați și perfuzați (de obicei ganglionul cervical superior); se dozează acetilcolina din lichidul de perfuzie după stimularea fibrelor preganglionare. Acetilcolina apare în lichidul acesta numai după stimularea preganglionară și nu după stimularea antidromică, neeliberîndu-se în mod spontan în lipsa stimulării preganglionare. Celulele ganglionare pot fi descărcate prin injectarea unor cantități foarte mici de acetilcolină în lichidul de perfuzie sau în sîngele care irigă ganglionul. Spre exemplu, pragul mediu pentru descărcarea ganglionului cervical superior este de 25γ acetilcolină la 1 ml din lichidul de perfuzie; cantitățile mai mari de acetilcolină (100 γ/ml) produc blocajul ganglionar din cauza depolarizării persistente, iar impulsurile preganglionare nu mai sînt eficiente. Acțiunea de potențare a fizostigminei asupra impulsurilor preganglionare subliminare oferă o dovadă suplimentară pentru faptul că acetilcolina constituie mediatorul. Capacitatea impulsurilor preganglionare de a descărca celulele ganglionare merge mînă în mînă cu capacitatea acestor impulsuri de a elibera acetilcolina în lichidele care perfuzează ganglionii. Spre exemplu, atunci cînd se perfuzează un ganglion simpatic, cu soluție Locke fără glucoză, stimularea continuă a nervului preganglionar istovește repede mecanismul transmiterii sinaptice a impulsurilor, iar eliberarea acetilcolinei din ganglioni se întrerupe concomitent; ambele fenomene se restabilesc în același timp, atunci cînd se adaugă glucoză, lactat sau piruvat în lichidul de perfuzie (Kahlson și MacIntosh, 1939).

Atunci cînd soluția Locke este lipsită de calciu se întrerupe în același timp și transmiterea sinaptică a impulsurilor și eliberarea de acetilcolină sub acțiunea impulsurilor nervoase preganglionare; ambele fenomene se restabilesc foarte repede și concomitent la adăugarea calciului în lichidul de perfuzie (Harvey și MacIntosh, 1940). După secționarea nervilor preganglionari, transmiterea sinaptică și eliberarea de acetilcolină sub acțiunea impulsurilor nervoase preganglionare dispar concomitent, în timp ce conducerea este încă neafectată în fibra secționată (MacIntosh, 1938). O susținere colaterală, indirectă, a rolului capital al acetilcolinei în transmiterea sinaptică a impulsurilor prin ganglioni este constituită de însuși conținutul lor de acetilcolinesterază, colinacetilază și de precursor al acetilcolinei, de dispariția acetilcolinei din ganglioni, atunci cînd degenerează fibrele preganglionare, de asemenea, de hipersensibilitatea ganglionilor denervați față de acetilcolină (Rosenblueth, 1950; Lorente de Nó și Laporte, 1950; Conferință, 1951, 1952; Eccles, 1953; Paton și Perry, 1953; Perry, 1953; Perry și Talesnik, 1953; Simposion, 1954 și alții).

Transmiterea chimică a impulsurilor care provoacă secreția de adrenalină. Celulele secretoare ale medulosuprarenalei sînt inervate prin nervii splanhnici de fibre simpatice preganglionare, care vin direct din sistemul nervos central (fig. 19). În mod obișnuit, formațiunile viscerale vegetative nu sînt inervate de fibrele preganglionare. Totuși, anomalia medulosuprarenalei este explicabilă pe bază embriologică, din cauză că celulele care secretă adrenalină sînt neuroblaști modificați și sînt din punct de vedere anatomic analoge cu celulele ganglionilor simpatici. De aceea, inervația medulosuprarenalei este asemănătoare cu aceea a unui ganglion vegetativ. Feldberg și colaboratorii (1933, 1934) au pus în evidență pentru prima dată faptul că stimularea nervilor splanhnici la un animal ezerinizat duce la apariția, nu numai de adrenalină, dar și de acetilcolină în sîngele venos care iese din glanda suprarenală. Mai mult, acetilcolina s-a dovedit a fi un stimulant direct și puternic al secreției de adrenalină. Multe dintre rezultatele experimentale obținute pentru ganglioni se aplică și medulosuprarenalei; de fapt, observațiile efectuate asupra medulosuprarenalei au precedat și sugerat cercetarea rolului acetilcolinei în transmiterea ganglionară a impulsurilor. În rezumat, impulsurile nervilor splanhnici către glanda suprarenală duc la eliberarea de acetilcolină, care apoi stimulează celulele medulare să secrete adrenalină.

Neurohipofiza. Este binecunoscut faptul că secreția hormonului antidiuretic din neurohipofiză este sub controlul sistemului nervos central. O serie de date anatomice, fiziologice și farmacologice sugerează faptul că acetilcolina participă la activarea mecanismului hipotalamo-hipofizar al eliberării de hormon antidiuretic. S-a emis mai de mult ipoteza că în mod asemănător cu inervația preganglionară a medulosuprarenalei pituicitele posedă proprietăți analoge cu acelea ale ganglionilor vegetativi și depind de acetilcolină în acțiunea de eliberare a hormonului antidiuretic. Nu există nici o dovadă care să susțină această ipoteză; într-adevăr, rolul pituicitelor în elaborarea, depozitarea și eliberarea hormonului a fost pus în discuție (capitolul 36). Sistemul hipotalamo-neurohipofizar este extrem de complex și este mult mai greu de cercetat printr-o tehnică directă, în comparație cu medulosuprarenala. Datele experimentale existente arată că acetilcolina nu acționează direct asupra pituicitelor, ci asupra celulelor nucleilor supraoptici (osmoceptorii neuronali vezículați?) (Pickford, 1945, 1947; Verney, 1947; Duke și alții, 1950; Harris, 1951; Jewell, 1953 și alții).

Acetilcolina și transmiterea neuro-musculară a impulsurilor la nivelul mușchilor striați. Una din extinderile cele mai importante și mai rodnice ale concepției transmiterii chimice a impulsurilor nervoase a reieșit din demonstrarea faptului că nervii motori somatici pentru mușchii striați eliberează acetilcolină la nivelul terminațiilor respective din

Scanned with OKEN Scanner

placa terminală. Astfel, funcția de transmițător a acetilcolinei nu se limitează la sistemul nervos vegetativ în mod exclusiv, iar deosebirile dintre sistemul nervos vegetativ și cel de relație devin mai puțin rigide. Dale, Feldberg, Brown și colaboratorii lor (1936 și anii următori) au demonstrat faptul că atunci cînd nervul motor al unui mușchi striat este stimulat în anumite condiții experimentale, se poate obține acetilcolină din lichidul de perfuzie (fig. 18). Injectarea unei cantități de numai 2 γ de acetilcolină în artera unui mușchi corect preparat și izolat provoacă o contracție rapidă cu caracter de zvîcnitură („secusă"), care reproduce prin multe amănunte tipul de reacție obținut în urma stimulării electrice a nervilor motori.

După ezerinizare, injectarea de acetilcolină provoacă o descărcare repetată cu caracterul unui tetanos descrescînd. După aplicarea directă de curară la nivelul plăcii terminale motorii a unei fibre musculare striate sub control microscopic, celula musculară devine concomitent insensibilă la impulsurile nervoase și la acetilcolina aplicată direct; totuși, placa terminală rămîne excitabilă sub acțiunea stimulării electrice directe și față de ionii de potasiu, ambele procedee determinînd contracția fibrei musculare cu eficiență încă normală.

Potențialele de acțiune înregistrate în regiunea plăcii terminale demonstrează faptul că acetilcolina eliberată sub acțiunea impulsului nervos provoacă o depolarizare parțială, așa cum reiese din apariția unui potențial de placă terminală (p.p.t.). Atunci cînd acest potențial atinge o valoare critică se produce un impuls complet propagat în fibra musculară. Excitabilitatea specifică a mușchiului față de acetilcolină se manifestă numai în regiunea plăcii terminale. Curara scade potențialul de placă terminală, produs de un impuls nervos sau de acetilcolină, și blochează în acest mod transmiterea nervoasă. După denervare este nevoie de mult mai puțină acetilcolină pentru a provoca o depolarizare critică. Multe din experiențele de același tip, destinate să demonstreze rolul de mediator al acetilcolinei în transmiterea ganglionară vegetativă a impulsurilor, au fost efectuate pentru mușchiul striat, cu rezultate în esență identice. O dovadă suplimentară, însă indirectă, este oferită de acetilcolinesteraza, colinacetilaza și precursorul acetilcolinei, care se găsesc în mușchiul striat, de hipersensibilitatea pronunțată a mușchiului denervat față de acetilcolină și de efectele substanțelor anticolinesterazice, cît și ale celor de tipul curarei asupra transmiterii neuro-musculare. În rezumat, impulsurile nervilor motori somatici eliberează în mușchiul striat cantități foarte mici de acetilcolină, și intervin în intimitatea transmiterii proceselor de excitație la nivelul joncțiunii neuro-musculare (Kuffler, 1943, Simpozion, 1946; Eccles și MacFarlane, 1949; Rosenblueth, 1950; Hunt și Kuffler, 1950; Feldberg, 1951; Burns și Paton, 1951; Fatt și Katz, 1951, 1952; Conferință, 1951, 1952; Eccles, 1953; Gerard și Taylor, 1953; Riker, 1953; Simpozion, 1954 și alții).

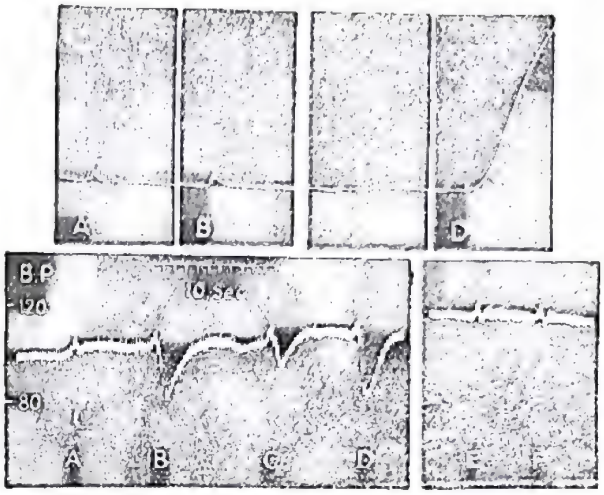


Fig. 18. — Dovada eliberării acetilcolinei sub acțiunea impulsurilor nervoase motorii destinate mușchilor striați.

Sus. Reacțiile mușchiului de lipitoare sensibilizat față de un lichid venos ezerinizat, obținut prin perfuzarea mușchiului gastrocnemian de pisică. (*A*) Lichidul martor din mușchiul denervat în repaus. (*B*) Lichidul obținut în timp ce mușchiul denervat se contracta intens ca răspuns la stimularea electrică directă. În nici una din situații nu s-a observat o contracție a mușchiului de lipitoare, ușoara creștere a curbei fiind un efect mecanic accidental. (*C*) Lichid martor din mușchiul inervat, normal. (*D*) Lichid obținut în cursul stimulării nervului motor care duce la mușchi.

Jos. Reacția presiunii arteriale în carotidă la o pisică receptoare utilizată ca test, față de lichidul venos obținut din limba perfuzată a unei pisici donatoare ezerinizate, curarizată. (*A*) Lichidul martor obținut înainte de stimularea nervului hipoglos. (*B*) Lichidul obținut în cursul stimulării nervului motor. (*C* și *D*) Injectarea a 2 ml acetilcolină în diluții respective de 1 parte la 2×10^8 și 1×10^8. (*E* și *F*) Aceeași situație ca la *B* și *D*, după atropinizarea pisicii-test.

De observat faptul că prezența acetilcolinei eliberată sub acțiunea impulsurilor nervoase motoare către mușchii striați poate fi pusă în evidență prin reacțiile organelor test apropriate, atunci cînd se utilizează ezerina pentru a o apăra de distrugerea enzimatică; de observat că acetilcolina se produce numai în mușchii inervați, în cursul stimulării nervilor motori; de asemenea este de observat că eliberarea sa nu este împiedicată de curară (după Dale Feldberg și Vogt, 1936; prin bunăvoința redacției revistei *Journal of Physiology*).

Acetilcolina și transmiterea prin axoni a impulsurilor nervoase. Anumiți cercetători au emis ipoteza că acetilcolina participă la transmiterea impulsurilor nervoase prin fibrele nervoase și că reprezintă substanța depolarizantă activă, care apare în mod progresiv de-a lungul traiectului unei fibre nervoase, explicînd potențialul de acțiune. Dovada acestei concepții este în mare parte indirectă. Spre exemplu, colinesteraza este localizată în fibra neuronului și s-a calculat că concentrația sa este suficientă pentru a permite îndepărtarea acetilcolinei într-un ritm asemănător cu cel necesitat de

Scanned with OKEN Scanner

fenomenele bioelectrice observate. S-a scos în evidență faptul că în nervul periferic are loc sinteza acestui ester de către colinacetilază, ca și în țesutul cerebral. Se afirmă că anticolinesterazicele modifică potențialul de acțiune al nervului, iar în concentrație mare îl suprimă, acesta revenind numai dacă inhibiția enzimatică este reversibilă. Totuși, o serie de piedici se opun la acceptarea concepției după care acetilcolina participă în mod intim la conducerea prin axon, iar printre acestea se găsește următorul considerent: dacă acetilcolina reprezintă substanța depolarizantă legată de potențialul de acțiune al nervului, atunci inhibarea completă a colinesterazei într-un nerv ar trebui să ducă la persistența acetilcolinei, la menținerea depolarizării și la o blocare a transmiterii impulsurilor prin axon. Totuși, Toman și colaboratorii (1947) n-au constatat o astfel de depolarizare atunci cînd conducerea impulsurilor a fost blocată cu concentrații potrivite de diizopropilfluorofosfat (DFP) sau de ezerină și nici nu au găsit vreo dovadă a unei acțiuni excitatoare din partea acestor substanțe asupra nervului periferic (nervul sciatic de broască și fibrele izolate din coarda ventrală a măduvei). Anticolinesterazicele, ca și procaina, creșteau în mod consistent pragul de stimulare electrică în concentrații care nu aveau nici o acțiune asupra altor proprietăți ale nervului. Ei au ajuns la concluzia că blocarea conducerii prin nerv, produsă prin anticolinesterazice, nu poate fi explicată prin ipoteza acetilcolinei și nu poate fi adusă ca dovadă pentru această ipoteză. În plus, conducerea unor impulsuri izolate sau repetate prin fibrele nervoase nu este afectată, cu toată inactivarea completă a colinesterazei de către DFP sau ezerină (Crescitelli și alții, 1946). În prezent, majoritatea cercetătorilor împărtășesc părerea că fenomenele electrice explică suficient unda de excitație din cuprinsul unei singure celule, cum este fibra nervoasă. Totuși, metabolismul acetilcolinei poate avea importanță pentru funcția nervului în alte moduri mai complexe decît cele considerate de adepții entuziaști ai concepției după care ea este responsabilă de conducerea prin axon (Simpozion, 1946: Nachmansohn, 1946 și anii următori; Lorente de Nó, 1949; Hodgkin, 1951; Conferință, 1951, 1952; Toman, 1952; Eccles, 1953; Tasaki, 1953 și alții).

Mediatorii chimici în transmiterea impulsurilor prin sinapsele centrale. Numeroase cercetări s-au ocupat cu demonstrarea rolului substanțelor chimice, îndeosebi al acetilcolinei în transmiterea impulsurilor prin sinapsele centrale. Rezultatele, deși sugestive și uneori impresionante, nu sînt totuși concludente. În general, au fost utilizate aceleași linii de experimentare ca și pentru transmiterea neuro-musculară sau ganglionară a impulsurilor, după cum urmează: precizarea conținutului și repartizării colinesterazei și colinacetilazei în sistemul nervos central, cu precizarea formării și eliberării acetilcolinei în stare de repaus sau după diferite tipuri de stimulare centrală; punerea în evidență a acțiunilor acetilcolinei și esterilor săi în diverse sedii ale axului cerebro-spinal și în raport cu diverse activități ale sale, cît și determinarea efectelor substanțelor de blocaj, în special ale atropinei asupra sa; clarificarea acțiunilor anticolinesterazicelor, singure sau asociate cu acetilcolina, asupra sistemului nervos, în repaus și stimulat; mai recent s-a utilizat înregistrarea potențialurilor directe de membrană la nivelul motoneuronilor sub influența impulsurilor excitatoare și inhibitoare. Se pot cita cîteva din constatările mai importante. Acetilcolina, singură sau combinată cu anticolinesterazice, stimulează, respectiv inhibează, diferite funcții ale axului cerebro-spinal în raport cu doza și specia utilizată, în raport cu calea de administrare, cu activitatea cercetată și cu alți factori. Pentru a nu menționa decît un exemplu, injectarea intraarterială directă de acetilcolină în măduva spinării, la pisică, cu o concentrație identică celei necesare pentru a excita plăcile terminale motorii și ganglionii vegetativi, provoacă asupra activității reflexe efecte concordante cu concepția că esterul actionează în mod predominant asupra interneuronilor (Feldberg și alții, 1953). Anticolinesterazicele excită, deasemenea, și inhibează diferite funcții centrale, iar acțiunile lor sînt intensificate de acetilcolina administrată simultan; în plus, concentrația acetilcolinei în scoarța cerebrală crește la administrarea anticolinesterazicelor. Dacă s-ar putea accepta fără rezerve concepția după care anticolinesterazicele acționează central *numai* prin inhibarea colinesterazei și nu în mod direct asupra celulelor nervoase, atunci efectele lor centrale ar putea fi atribuite acetilcolinei; aceasta ar sugera cu tărie faptul că esterul nu este eliberat în mod normal în timpul activității sistemului nervos central. Atît acțiunile excitatoare, cît și cele inhibitoare ale acetilcolinei și anticolinesterazicelor pot fi blocate cu doze mici de atropină; întrucît atropina singură, în doze mici, are un efect slab sau nul asupra activității spontane sau reflexe a sistemului nervos central, mecanismele acestei acțiuni de blocare centrală trebuie încă explicate.

Transmiterea impulsurilor prin sinapsele centrale mai poate fi inhibată de adrenalină și noradrenalină, așa cum s-a pus în evidență la nivelul căii care leagă punctele simetrice din scoarța optică a pisicii, trecînd prin corpul calos (Marrazzi, 1953); se mai poate menționa faptul că transmiterea impulsurilor prin ganglionii vegetativi este inhibată în mod asemănător de aminele simpaticomimetice (vezi mai jos).

Alte direcții de cercetare se referă și la conținutul de acetilcolină, acetilcolinesterază și colinacetilază în sistemul nervos central al mamiferelor (Feldberg, 1945, 1950). Conținutul de acetilcolină este mai mic decît acela din unele trunchiuri nervoase periferice și din ganglionii simpatici; în general, substanța cenușie conține mai multă acetilcolină decît substanța albă. Sînt evidente mai multe anomalii, îndeosebi lipsa aproape completă a acestui ester din tractele piramidale și din coloanele dorsale ale măduvei spinării, cantitățile sale mici din cerebelul bogat în celule și raportul invers dintre conținutul acestui ester și gradul de dezvoltare filogenetică a speciilor. Mai mulți cercetători au susținut eliberarea acetilcolinei din

Scanned with OKEN Scanner

țesutul nervos central, atît în repaus, cît și în timpul stimulării. Se mai poate menționa faptul că sensibilitatea pronunțată față de acetilcolină și de esterii săi apare în porțiunile sistemului nervos central, care au fost parțial „denervate", ca rezultat al leziunilor experimentale la animal sau al leziunilor clinice la om; cel puțin în sistemele neuroefectoare periferice, fenomenul sensibilizării prin denervare este acceptat în mod general, ca o dovadă directă a concepției transmiterii impulsurilor prin mediatorii chimici. Dintr-o cercetare a repartizării cerebro-spinale a sistemelor enzimatice, care sintetizează acetilcolina, Feldberg și colaboratorii (1948, 1951) au ajuns la concluzia că cel puțin unele dintre căile motorii și senzitive din sistemul nervos central constau din lanțuri de neuroni, care au caracter alternativ colinergic sau necolinergic. Dacă acetilcolina sau un ester strîns înrudit cu ea participă la transmiterea impulsurilor prin sinapsele centrale se naște întrebarea dacă ea poate provoca, atît excitația, cît și inhibiția, așa cum face în ganglionii vegetativi, în plăcile terminale ale mușchilor striați și la nivelul joncțiunilor neuroefectoare. Feldberg (1952) a subliniat faptul că cel puțin din punct de vedere teoretic acetilcolina ar putea efectua ambele funcții: 1) făcînd ca supradepolarizarea să producă inhibiția; 2) prin eliberarea sa în diferite porțiuni ale acelorași celule, care să producă acțiuni diferite și 3) avînd efecte opuse la nivelul unor sinapse diferite.

Lucrările strălucite ale lui Eccles și colaboratorilor săi merită o mențiune specială, deoarece au realizat un procedeu experimental important și cu totul nou pentru problema mediatorilor chimici în sistemul nervos central (Brock și alții, 1952; Eccles, 1952, 1953). Ei au îndeplinit operația extrem de grea din punct de vedere tehnic a implantării de microelectrozi în neuronii motori ai măduvei spinării (la pisică) și au reușit să înregistreze potențialurile de repaus și de acțiune din membrana unei singure celule, determinînd efectele impulsurilor excitatoare și inhibitoare asupra potențialurilor sinaptice și asupra celor de vîrf ale neuronului. S-a constatat că impulsurile excitatoare inițiază procesul de depolarizare a neuronului motor, în timp ce impulsurile inhibitoare produc o suprapolarizare a suprafeței membranei. Acești cercetători au ajuns la concluzia că fenomenele inhibitoare se explică în mod satisfăcător prin hiperpolarizarea observată și că ipoteza larg susținută a inhibiției prin celula Golgi este astfel infirmată. Ei au mai tras concluzia că singura explicație plauzibilă a fenomenelor inhibitoare observate este existența unui *mediator chimic inhibitor*; ei au emis ipoteza că transmiterea impulsurilor prin sinapse este probabil explicabilă prin existența unui *mediator chimic excitator* specific.

Rezultatele experimentale existente nu permit nici o afirmație categorică asupra rolului exact al acetilcolinei în transmiterea impulsurilor prin sinapsele centrale și nici asupra faptului că ar participa alți transmițători chimici. Problema se complică prin imposibilitatea relativă de acces anatomic la formațiunile mai fine care trebuie să fie cercetate, cît și prin modelul histologic extrem de complex. Dovadă că tracturile nervoase pot acționa între ele fără necesitatea sinapselor ar părea să indice că pot participa și alte procese decît cele pur neurochimice la excitația și inhibiția centrală. Faptul că acetilcolina se găsește în anumite locuri ale axului cerebro-spinal în asociație cu sistemele enzimatice necesare sintezei și hidrolizei sale sugerează cu tărie un anumit rol funcțional al acestui ester; nu se poate stabili însă cu siguranță dacă acest rol este metabolic sau dacă este un rol de mediator sinaptic. Trebuie așteptate date suplimentare, de preferință din cercetările experimentale cu totul noi, de tipul celor efectuate de Eccles și colaboratorii săi (Feldberg, 1945, 1950; Toman, 1949; Conferință, 1951, 1952; Simpozion, 1952, 1953, 1954; Eccles, 1953; Bradley și alții, 1953; Vogt, 1954 și alții).

Colinesteraza: hidroliza enzimatică a acetilcolinei. Pentru ca acetilcolina să participe în mod intim la transmiterea vegetativă periferică, la cea neuro-musculară și la cea sinaptică a impulsurilor, esterul trebuie să fie îndepărtat sau inactivat în limitele de timp impuse de latența răspunsului și de perioadele refractare ale joncțiunilor neuroefectoare viscerale ale plăcilor motorii terminale și ale celulelor ganglionare. În cazul răspunsurilor colinergice ale celulelor efectoare vegetative viscerale, cum sînt acelea ale inimii sau ale intestinului față de impulsurile vagale, latența dintre stimulare și reacție este suficient de lungă pentru a fi în concordanță cu teoria transmiterii chimice a impulsurilor. În ceea ce privește inima, spre exemplu, întîrzierea poate ajunge la 100 milisecunde, interval care oferă timp suficient pentru eliberarea, difuzarea și acțiunea unui mediator chimic. Chiar persistența efectelor după întreruperea stimulării poate fi explicată prin întîrzierea în distrugerea mediatorului. Spre deosebire de aceasta, la nivelul ganglionilor, decalajul foarte scurt din sinapse este de 2 milisecunde sau mai puțin. Aceasta ar necesita ca acetilcolina să fie eliberată repede, în cantități foarte mici și totuși eficiente; în plus, perioada refractară a celulelor ganglionare impune ca mediatorul să fie distrus aproape imediat, cu „o rapiditate de fulger", așa cum s-a exprimat Dale. Lichidele și țesuturile organismului conțin o enzimă capabilă să hidrolizeze repede acetilcolina în colină și în acid acetic. Această enzimă este denumită *colinesteraza*,

Scanned with OKEN Scanner

așa cum au sugerat pentru prima dată Stedman și colaboratorii săi (1932). Colina produsă este slabă din punct de vedere farmacologic în comparație cu precursorul său acetilat; ca posedă, spre exemplu, numai 1/100 000 din puterea vasodepresoare a acetilcolinei.

Tipurile de colinesterază. Deși colinesteraza a fost pusă în evidență în țesuturi, aproape la toate speciile cercetate, fie vertebrate, fie nevertebrate, localizarea și concentrația sa în sistemul nervos și în celulele efectoare vegetative au o importanță capitală. Nu există o singură enzimă, ci mai curînd „o familie" de enzime, care clivează acetilcolina, iar colinesterazele diferitelor specii și țesuturi diferă în privința proprietăților lor fizico-chimice. Enzima care are cea mai mare afinitate pentru acetilcolină a fost denumită colinesterază *specifică* sau *adevărată* sau (preferabil) *acetilcolinesterază*, pentru a o diferenția de alte colinesteraze (nespecifice, pseudo) din sînge și țesuturi, care pot, de asemenea, cliva acetilcolina, însă ale căror substraturi fiziologice normale sînt încă necunoscute. Se utilizează mai multe criterii, pentru a deosebi acetilcolinesteraza de celelalte esteraze care clivează acetilcolina; acestea cuprind vitezele de reacție pentru hidroliza esterilor colinei și a esterilor necolinici, concentrațiile optime ale substratului, necesitățile de cationi extracelulari anorganici principali, cît și inactivarea de către substanțe (ezerina, neostigmina, DFP). (Vezi referatele generale ale lui Bodansky, 1946; Augustinsson, 1948; Koelle și Gilman, 1949; Whittaker, 1951; Thompson, 1953).

Sediul și concentrația acetilcolinesteruzei. Acetilcolinesteraza a fost găsită în diferite concentrații aproape în toate porțiunile sistemului nervos (Feldberg, 1945; Prosser, 1946; Bacq, 1947). La vertebrate, enzima se găsește în axul cerebro-spinal, atît în nervii somatici, cît și în cei vegetativi, motori și senzitivi. Ea se găsește în concentrații deosebit de mari la nivelul ganglionilor vegetativi și în plăcile terminale ale mușchiului striat, adică în sediile de transmitere colinergică sinaptică și neuro-musculară a impulsurilor. Cantități mari de acetilcolinesterază se mai găsesc în medulo-suprarenală și în neurohipofiză. Concentrația de acetilcolinesterază este mai mare în substanța cenușie decît în cea albă din axul cerebro-spinal, probabil din cauza prezenței de celule și sinapse în substanța cenușie; nu însă toate regiunile bogate în celule au un conținut ridicat în această enzimă. Deși puterea acetilcolinesterazică se deosebește la diferite specii și în diferite părți ale sistemului nervos, ea este foarte constantă pentru fiecare regiune, la o specie dată. Pare să se obțină un raport anumit între momentul de apariție a unei concentrații mari de acetilcolinesterază și dezvoltarea funcțională a diferitelor regiuni din sistemul nervos embrionar.

Concentrația enzimei nu este în legătură cu ordinea filogenetică a speciilor. Localizarea mai fină a acetilcolinesterazei la nivelul celular prin metode histochimice a adus informații indirecte valoroase privind rolul intim pe care îl joacă această enzimă în mediația neurochimică (Koelle, 1951; Ravin și alții, 1953). Faptul că o colinesterază nespecifică poate fi strîns legată de o funcție viscerală este indicat spre exemplu, de constatarea că inhibarea sa selectivă în intestine cu ajutorul DFP crește tonicitatea și motilitatea intestinală; aceasta se realizează prin împiedicarea hidrolizei acetilcolinei, eliberate endogen (Koelle și alții, 1950). Efectul degenerării nervului asupra concentrației de aceticolinesterază la nivelul joncțiunilor neuroefectoare și semnificația sa pentru fenomenul de hipersensibilitate la denervare sînt prezentate în alt loc (pag. 365).

Acțiunea acetilcolinesterazei la sediile de transmitere ganglionară și neuro-musculară a impulsurilor este suficient de puternică pentru a îndepărta în cadrul perioadei refractare scurte acetilcolina eliberată de impulsurile nervoase. În mușchiul striat, enzima este de mai multe mii de ori mai concentrată la nivelul plăcii terminale motorii decît în fibra musculară, iar puterea acetilcolinesterazică a mușchilor variază direct proporțional cu bogăția sa în plăci terminale motorii. Spre exemplu, o singură placă terminală din mușchiul sartorius de broască conține destulă acetilcolinesterază pentru a hidroliza 0,000 000 4 μg ($1{,}6 \times 10^9$ molecule) de acetilcolină într-o milisecundă, o cantitate de ester care ar putea acoperi o suprafață de 100—250 μ pătrați (Nachmansohn, 1940, 1946). Aceasta sugerează faptul că acetilcolina necesară pentru a stimula fibra musculară poate fi ușor distrusă în cursul perioadei refractare*.

Pentru ganglionii vegetativi există date experimentale asemănătoare. Ganglionul cervical superior conține o cantitate de acetilcolinesterază suficientă pentru a hidroliza 2×10^{12} molecule de acetilcolină într-o milisecundă, adică enzimă mai multă decît este suficientă pentru a distruge în cuprinsul perioadei refractare a celulei ganglionare cantitatea de acetilcolină eliberată de un stimul preganglionar maxim și care este capabilă să provoace o descărcare postganglionară.

Efectele unor substanțe asupra acetilcolinesterazei. Un mare număr de substanțe chimice inhibează colinesteraza. Atunci cînd această inhibiție se produce în organism, acetilcolina este apărată de hidroliză, iar acțiunea sa este prelungită și intensificată. Inhibiția enzimei de către o substanță nu indică în mod necesar că efectele farmacologice ale substanței reprezintă rezultatul unei acțiuni antiesterazice, fapt care, din nefericire, se trece prea adesea cu vederea. Pentru a fi semnificativă din punct de vedere farmacologic ca anticolinesterază, o substanță trebuie să poată inhiba acetilcolinesteraza în țesuturile organismului, în diluție mare. Substanțele cele mai active din această clasă sînt fizostigmina, neostigmina și DFP; proprietățile lor sînt prezentate în capitolul 21. Deși se admite în mod obișnuit că efectele farmacologice ale acestor substanțe reprezintă în întregime rezultatul activității lor anticolinesterazice, se acumulează dovezi care sugerează că pînă la un punct unele dintre ele (îndeosebi neostigmina) pot acționa și direct asupra celulelor efectoare specifice.

Colinesteraza și patologia. S-au făcut numeroase încercări pentru a pune în legătură concentrația colinesterazei din ser cu diferite stări patologice, îndeosebi cu afecțiunile neurologice, cu distrofiile musculaturii striate și cu afecțiunile hepatice; cu excepția bolilor de ficat, rezultatele n-au fost convingătoare. Enzima din ser are în bună parte un caracter nespecific, iar concentrația sa o reflectă mai ales pe aceea

* Abdon și Bjarke (1945) au mai descris un alt mecanism pentru îndepărtarea acetilcolinei; ei au arătat că acetilcolina liberă, eliberată din precursorul său inactiv (prin stimularea directă sau stimularea nervului mușchiului striat) este resintetizată foarte repede pînă la forma precursorului său, fără o hidroliză prealabilă, care să dea colina. S-a emis ipoteza că această resinteză reprezintă modul normal de îndepărtare a acetilcolinei libere din mușchiul striat și că hidrolizarea de către colinesterază reprezintă numai un mecanism în situațiile de urgență.

Scanned with OKEN Scanner

a proteinelor serice, îndeosebi a serumalbuminei și nu evoluează în mod necesar paralel cu concentrațiile acetilcolinesterazei din țesuturi. Ficatul constituie sediul principal al formării colinesterazei serice, iar concentrația enzimei scade în serul bolnavilor cu afecțiuni hepatice de tipul hepato-celular, de tipul subnutriției, bolilor cronice cu debilitare, infecțiilor acute și anemiei. Dozarea concentrației colinesterazei serice a fost propusă ca test pentru funcția hepatică.

Sinteza acetilcolinei. Țesutul nervos este capabil să sintetizeze acetilcolina, așa cum au descoperit în mod independent Quastel și colaboratorii (1936) și Stedman și Stedman (1937). Nachmansohn și Machado (1943) au denumit enzima specifică care participă la această sinteză *colinacetilază*; ei au extras-o pentru prima dată din creier și din organele electrice ale peștilor. Cercetările ulterioare au stabilit multe din proprietățile fizico-chimice ale enzimei, repartizarea sa în organism și necesitățile sale complexe pentru sinteza acetilcolinei (Feldberg și alții, 1947, 1948; Balfour și Hebb, 1952; Berman și alții, 1953 și alții). Atît țesutul cerebral, cît și fibrele nervilor periferici, sînt capabile să acetileze colina și astfel enzima a putut fi pusă în evidență în mușchii striați, în miocard și în peretele intestinal. Existența în sistemele nervoase central și periferic a unei enzime destinate sintezei acetilcolinei este considerată ca o dovadă în plus pentru importanța acestui ester în funcția neuronilor. Datele existente sugerează că există o corelație destul de bună între cantitatea de colinesterază, capacitatea de a sintetiza acetilcolina și conținutul de acetilcolină din majoritatea porțiunilor creierului. Dacă ar fi disponibil un inhibitor specific și foarte puternic al colinacetilazei, el ar reprezenta o unealtă experimentală valoroasă pentru stabilirea semnificației funcționale a acestei enzime și deci a acetilcolinei; deși foarte numeroase substanțe inhibează sinteza acetilcolinei, nici una dintre ele nu posedă proprietățile necesare. Sistemul acetilant al colinei din creier sintetizează în anumite condiții *in vitro*, nu numai acetilcolina, dar și o substanță cu proprietăți biologice asemănătoare, însă diferite din punct de vedere chimic (Nachmansohn și alții, 1949); posibilitatea existenței altor mediatori neuro-chimici decît acetilcolina în sistemul nervos central trebuie să fie luată în considerație în mod serios (vezi mai jos).

Transmiterea chimică sau electrică a impulsurilor nervoase. Majoritatea autorităților recunosc rolul funcțional al acetilcolinei, al noradrenalinei și al adrenalinei ca mediatori la nivelul joncțiunilor neuroefectoare viscerale (musculatura netedă și miocardul, celulele glandulare exocrine), iar majoritatea consideră în plus că procesele pur fizice (electrice) pot explica suficient transmiterea axonică a impulsului nervos. Timp de cîțiva ani a existat o contradicție în problema dacă acetilcolina sau un mecanism electric explică transmiterea impulsurilor în ganglionii vegetativi și la nivelul joncțiunilor neuro-musculare striate. Totuși, în prezent, chiar cei mai entuziaști susținători anteriori ai teoriei electrice au adus dovezi puternice pentru concluzia pe care au acceptat-o, după care acetilcolina constituie mediatorul în trasmiterea ganglionară și neuro-musculară a impulsurilor. În timp ce un proces electric poate explica în mod mulțumitor unda de excitație în interiorul limitelor unei *singure* celule musculare sau nervoase, el nu poate explica întîrzierea în transmiterea sinaptică a impulsurilor, conducerea cu direcția unică („circulația cu sens unic"), efectul de acumulare a impulsurilor subliminare succesive și multe alte caractere ale transmiterii impulsurilor prin joncțiunile neuroefectoare. Toți cercetătorii consideră că procesele electrice din țesutul viu sînt legate de modificări fizico-chimice. Depolarizarea membranei este realizată de o mișcare a ionilor, ca și etapa inițială din toate formele de excitație naturală a mușchiului și nervilor, iar potențialul de acțiune constituie semnul electric al modificărilor de membrană. Totuși, o mișcare de ioni reprezintă probabil numai o fază a unui lanț de fenomene metabolice legate de conducerea prin neuroni și de răspunsul celulei efectoare. Sediul în care intervin acetilcolina și sistemele enzimatice asociate în lanțul fenomenelor metabolice din transmiterea prin axoni a impulsurilor, reprezintă o problemă nerezolvată. Într-adevăr s-a emis ipoteza altor funcții ale acetilcolinei în metabolismul neuronilor și s-a emis ipoteza altor substanțe cu acțiune superficială în nervi, capabile să explice fenomenele bioelectrice care caracterizează transmiterea impulsurilor prin axon (Simpozion, 1946, 1952; Rosenblueth, 1950; Conferință, 1951, 1952; Dale, 1952; Eccles, 1953).

Categoriile „chimice" de nervi. Punerea în evidență a faptului că acetilcolina, pe lîngă rolul de substanță transmițătoare la nivelul terminațiilor nervoase parasimpatice postganglionare, participă și la transmiterea impulsurilor prin ganglionii vegetativi și prin joncțiunile neuro-musculare striate a sugerat lui Dale (1935) necesitatea unei noi terminologii, care să clasifice nervii, nu din punct de vedere anatomic, ci din punct de vedere fiziologic. Această necesitate a mai luat naștere și din faptul că anumite fibre nervoase postganglionare aparținînd căilor simpatice din punct de vedere anatomic, eliberează acetilcolina la nivelul terminațiilor respective (spre exemplu, în glandele sudoripare și în anumite vase sanguine ale pielii), cît și din faptul că anumite fibre postganglionare ale căilor parasimpatice eliberează mediatorul adrenergic (spre exemplu, fibrele cardioacceleratoare vagale și fibrele vagale, care inhibează sfincterul cardia al stomacului). De aceea, Dale a propus termenii de „colinergic" și

„adrenergic", drept cuvinte explicative din punct de vedere funcțional pentru a desemna tipul de activitate chimică prin intermediul căreia impulsurile nervoase transmit procesul excitator la organele efectoare. Sugestia lui Dale a fost curînd adoptată pe scară largă, iar termenii de *adrenergic* și *colinergic* au devenit o parte integrantă din terminologia fiziologică și farmacologică. Totuși, așa cum se utilizează în mod curent azi, ele nu se mai aplică exclusiv claselor de nervi, așa cum a fost tendința inițială, și se referă și la substanțele vegetative, cît și la tipurile de celule efectoare sau de reacții. Astfel se utilizează adesea expresii ca „celule efectoare colinergice", „substanțe de blocaj adrenergic" sau „reacții colinergice". În fig. 19 sînt reprezentate repartizările principale ale nervilor *colinergici* și *adrenergici* în organism.

Nervii colinergici. Aceștia cuprind toți nervii care eliberează acetilcolina la terminațiile lor. Categoria lor cuprinde nu numai fibrele parasimpatice postganglionare, ci și toți nervii preganglionari vegetativi (fie simpatici, fie parasimpatici), fibrele splanhnice (preganglionare) pentru medulosuprarenală, fibrele „simpatice" din punct de vedere anatomic destinate glandelor sudoripare și anumitor vase de sînge, nervii motori somatici pentru mușchii striați și nervii motori mici somatici destinați fibrelor din fusurile mușchilor striați ai mamiferelor.

Nervii adrenergici. Aceștia cuprind toți nervii ale căror impulsuri acționează prin eliberarea de noradrenalină sau adrenalină și constau numai din fibre simpatice postganglinoare.

Alte categorii chimice de fibre nervoase. Este posibil, dar încă nedovedit ca alte substanțe chimice decît acetilcolina, noradrenalina și adrenalina să poată funcționa în organismul mamiferelor ca mediatori neuro-chimici. Spre exemplu, *histamina* a fost obiectul unei atenții speciale din momentul cînd Kwiatkowski (1943) a reafirmat prezența ei în nervii micști somatici și a găsit o concentrație deosebit de mare în fibrele rădăcinilor posterioare. Această din urmă constatare a concentrat atenția asupra posibilității ca fibrele senzitive (îndeosebi fibrele destinate durerii) și fibrele vasodilatatoare din rădăcinile posterioare să aibă o funcție *histaminergică*. Injectarea unor soluții foarte diluate de histamină (10^{-18}) intracutanat la om provoacă o senzație dureroasă, care se poate suprima cu substanțe antihistaminice, iar histamina se eliberează în sîngele venos al pielii, ca răspuns la stimularea rădăcinilor posterioare. Totuși histamina se găsește în numeroase țesuturi, inclusiv în sistemul nervos central, și se găsește în cantități apreciabile alături de noradrenalină în fibrele simpatice postganglionare. Nu se cunosc încă funcția histaminei în celulele nervoase și în cele efectoare, cît și rolul său posibil ca mediator neuro-chimic. *Acetilcolina* a fost de asemenea propusă ca substanță transmițătoare pentru excitațiile senzitive (îndeosebi ale receptorilor pentru durere), pentru fibrele vasodilatatoare ale rădăcinilor posterioare și pentru stimularea unor chemoceptori speciali, cum ar fi corpusculii carotidieni. Totuși, dovezile sînt incomplete și în mare parte indirecte, astfel că sînt necesare cercetări suplimentare. S-a arătat mai sus posibilitatea existenței unor mediatori chimici încă neidentificați de transmitere a impulsurilor prin sinapsele sistemului nervos central.

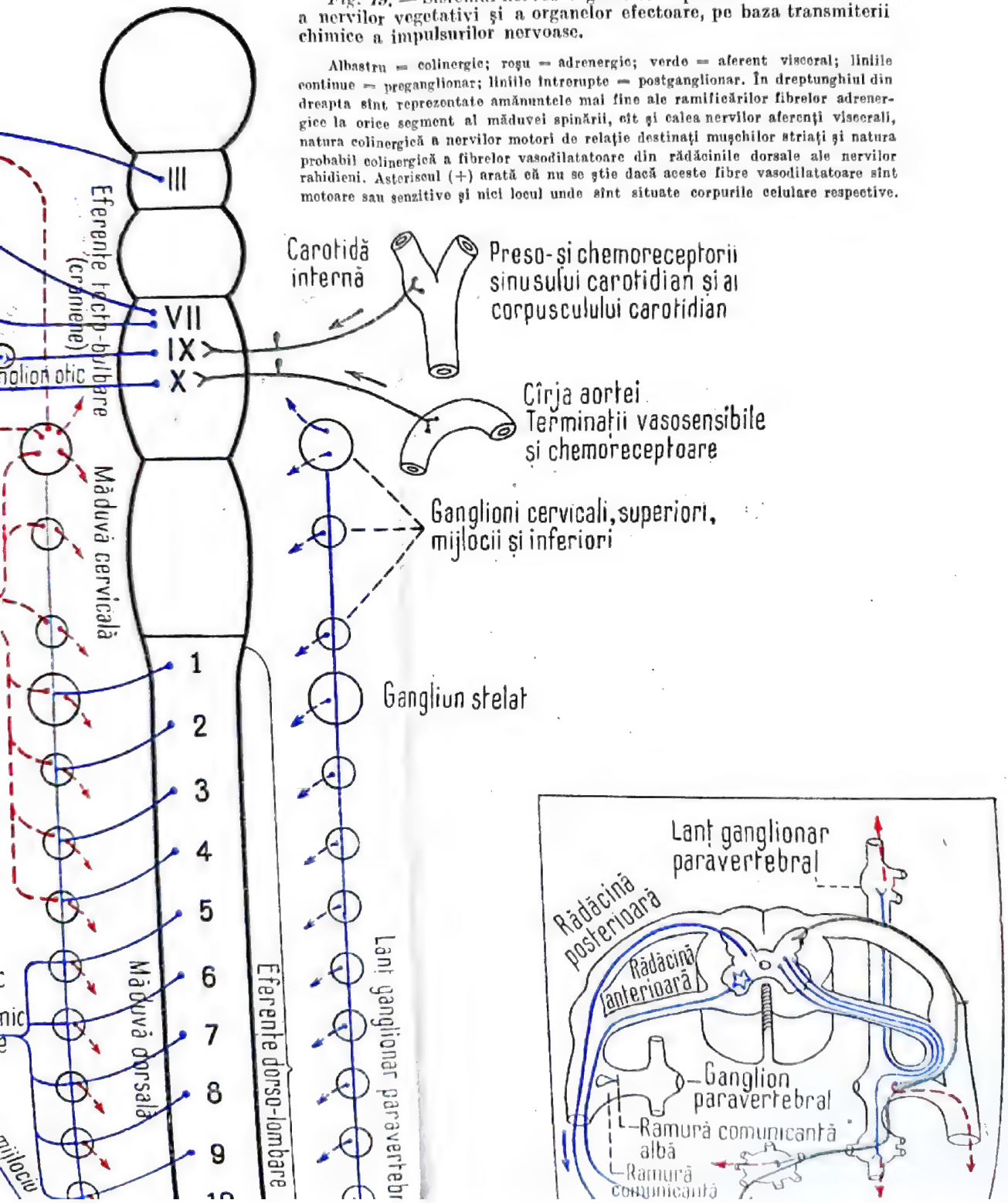
Regenerarea nervului. Lucrările experimentale și clinice pe nervi cu suturi încrucișate au pus în evidență cîteva compatibilități și incompatibilități interesante, care ar fi fost imposibile de explicat înainte de teoria mediatorilor chimici. Dacă se trece în revistă acest domeniu în lumina categoriilor chimice de nervi devine evident faptul că nervii colinergici pot fi suturați încrucișat și pot stabili o legătură funcțională cu organele terminale sau cu ganglionii efectori. Nervii adrenergici pot fi schimbați reciproc într-un mod asemănător între ei și pot stabili legături funcționale cu organele terminale. Totuși, fibrele colinergice nu pot fi unite cu fibrele adrenergice, iar cele 2 sisteme se exclud reciproc. Aceasta explică de ce fibrele motorii somatice, destinate mușchilor striați, se pot regenera în sensul descendent al căii nervilor vegetativi preganglionari secționați sau al nervilor parasimpatici postganglionari, putînd restabili o inervație funcțională a formațiunilor denervate. De asemenea, nervii vegetativi preganglionari pot realiza o legătură funcțională cu mușchii striați atunci cînd sînt fixați la capătul distal al nervilor motori de relație secționați. Implicațiile acestor observații sînt de cea mai mare importanță pentru neuro-chirurgie.

Organizarea vegetativă și mediatorii chimici. În prezentarea organizării anatomice a sistemului nervos vegetativ s-a subliniat faptul că sistemul nervos simpatic este echipat pentru descărcări în masă, spre deosebire de organizarea nervilor parasimpatici pentru descărcări selective. De asemenea, în prezentarea funcțiilor celor 2 sisteme s-a rezumat rolul jucat de fiecare din ele în economia organismului. În prezent este posibil să se coreleze aceste date de informație cu existența mediatorilor chimici și cu clasele chimice ale nervilor. Sistemul nervos simpatic este organizat din punct de vedere anatomic în așa fel, încît o fibră preganglionară face legătura cu un grup de fibre postganglionare sau mai multe și astfel mărește mult teritoriul de distribuție a impulsurilor nervoase. În plus, impulsurile nervilor simpatici sînt intensificate de adrenalina eliberată din medulosuprarenală și de mediatorul adrenergic, care difuzează din formațiunile care primesc inervația simpatică postganglionară și care circulă în sînge, influențînd organe la distanță. Atît mediatorul adrenergic, cît și adrenalina din medulosuprarenală își pot exercita influența lor timp de multe minute și nu este necesară nici o substanță, analogă ezerinei, pentru a le prelungi acțiunea, prin apărarea lor de distrugere în organism. Spre deosebire de aceasta, sistemul nervos parasimpatic este nu numai restrîns din punct de vedere anatomic la descărcări localizate, dar acetilcolina produsă la nivelul terminațiilor nervoase colinergice se distruge repede sub acțiunea colinesterazelor din țesuturi și din sînge. De aceea, ea nu circulă pînă la locuri depărtate. Mai mult, nu există nici o glandă specială pentru producerea acetilcolinei circulante în organism, așa cum se întîmplă pentru adrenalină. Acești factori permit ca fiecare din cele 2 subîmpărțiri ale sistemului nervos vegetativ

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 19. — Sistemul nervos vegetativ. Reprezentarea schematică a nervilor vegetativi și a organelor efectoare, pe baza transmiterii chimice a impulsurilor nervoase.

Albastru = colinergic; roșu = adrenergic; verde = aferent visceral; liniile continue = preganglionar; liniile întrerupte = postganglionar. În dreptunghiul din dreapta sînt reprezentate amănuntele mai fine ale ramificărilor fibrelor adrenergice la orice segment al măduvei spinării, cît și calea nervilor aferenți viscerali, natura colinergică a nervilor motori de relație destinați mușchilor striați și natura probabil colinergică a fibrelor vasodilatatoare din rădăcinile dorsale ale nervilor rahidieni. Asteriscul (+) arată că nu se știe dacă aceste fibre vasodilatatoare sînt motoare sau senzitive și nici locul unde sînt situate corpurile celulare respective.



Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 19. — Sistemul nervos vegetativ. Reprezentarea schematică a nervilor vegetativi și a organelor efectoare, pe baza transmiterii chimice a impulsurilor nervoase.

Albastru — colinergic; roșu — adrenergic; verde — aferență viscerală; liniile continue — preganglionar; liniile întrerupte — postganglionar. În dreptunghiul din dreapta, sus: segment al măduvei spinării, cît și calea nervilor aferenți viscerali, precum și a nervilor motori de relație destinați mușchilor striați și natura colinergică a fibrelor vasodilatatoare din rădăcinile dorsale ale nervilor rahidieni. Asterisc (*) arată că nu se știe dacă aceste fibre vasodilatatoare sînt motoare sau senzitive și nici locul unde sînt situate corpurile celulare respective.

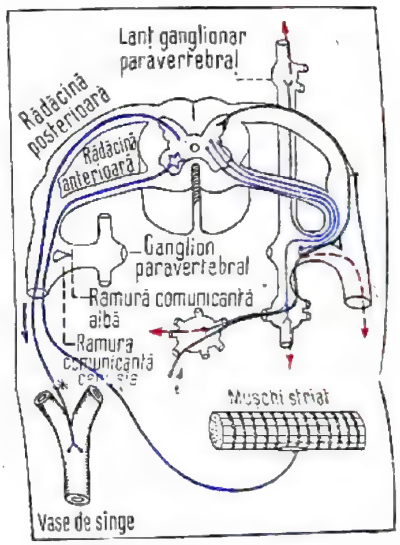
Iris
Corp ciliar
Ganglion ciliar
Glandă lacrimală
Ganglion sfeno-palatin
Glandă sublinguală
Glandă submaxilară
Coarda timpanului
Glandă parotidă
Ganglion otic
III
VII
IX
X
Eferențe tract-bulbare (craniene)
Măduvă cervicală
Carotidă internă
Preso- și chemoreceptorii sinusului carotidian și ai corpusculului carotidian
Cîrja aortei
Terminații vasosensibile și chemoreceptoare
Ganglioni cervicali, superiori, mijlocii și inferiori
Inimă
Trahee
Bronhii
Plămîni
Vase pulmonare
Ganglion stelat
Ficat
Căi biliare
Veziculă biliară
Ganglion celiac
Splină
Splanhnic mare
Stomac
Intestin subțire
Colon ascendent
Splanhnic mijlociu
Splanhnic mic
Medulo-suprarenală
Rinichi
Ureter
Măduvă dorsală
Eferențe dorso-lombare
Lanț ganglionar paravertebral
Colon descendent
Rect
Vezică urinară
Ganglion mezenteric superior
Ganglion mezenteric inferior
Organe genitale externe
Nerv pelvic
Măduva lombară
Eferențe sacrale
Ganglioni sacrați
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
1 2 3 4 5
1 2 3 4 5

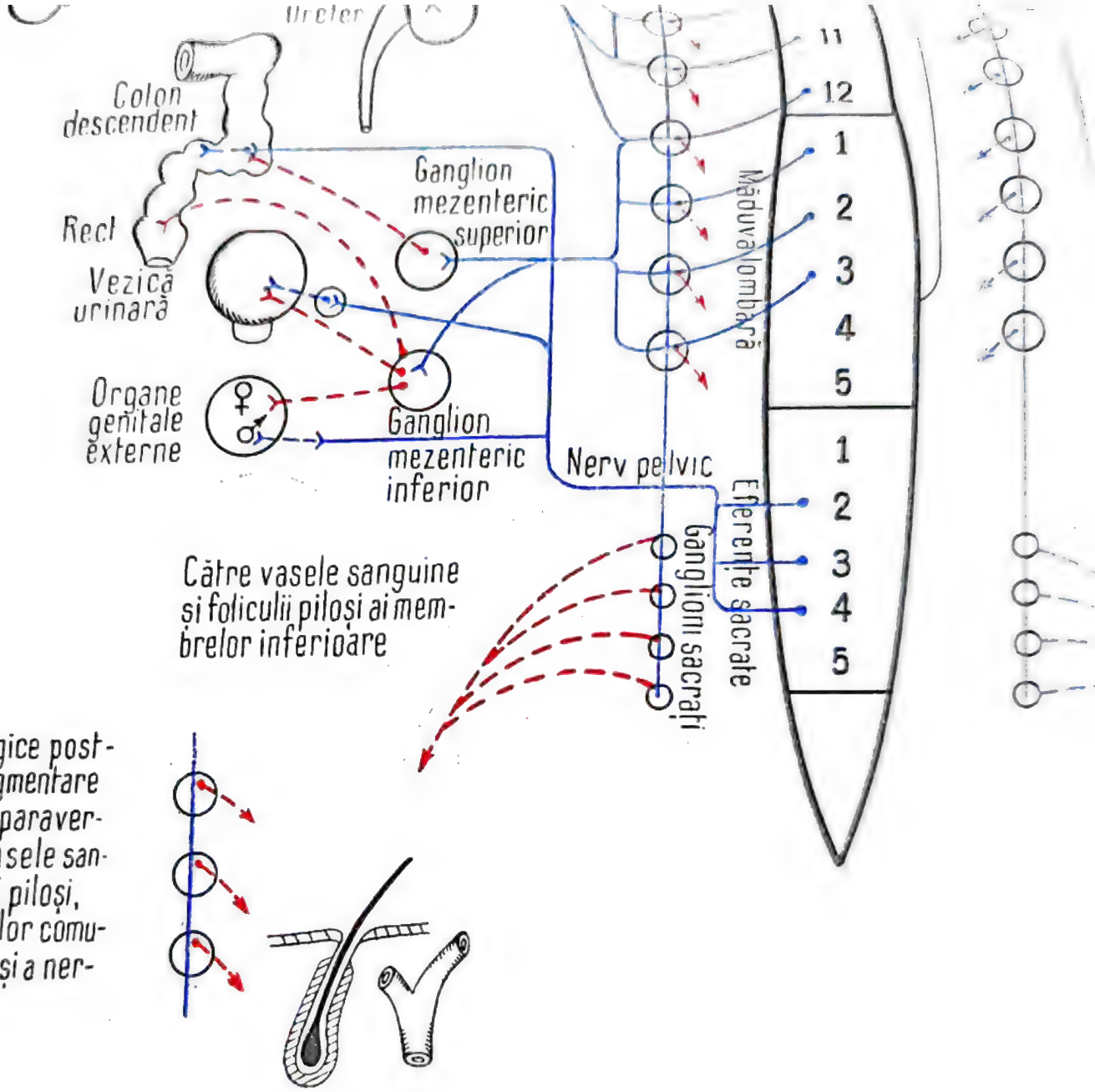
Către vasele sanguine și foliculii pilosi ai membrelor inferioare

Către glandele sudoripare și vasele sanguine specializate ale membrului inferior

Fibre adrenergice postganglionare segmentare de la ganglionii paravertebrali către vasele sanguine și foliculii pilosi, pe calea ramurilor comunicante cenușii și a nervilor rahidieni

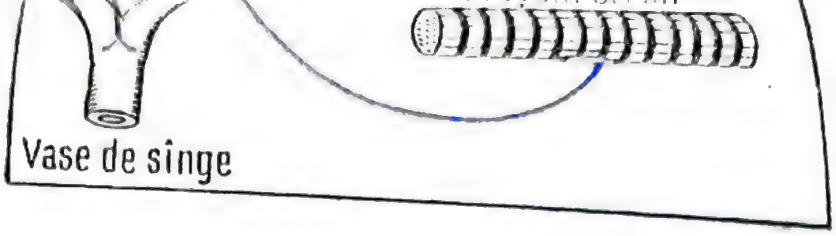
Fibre colinergice postganglionare segmentare din ganglionii paravertebrali către glandele sudoripare și către anumite vase de sînge, pe calea ramurilor comunicante cenușii și a nervilor rahidieni

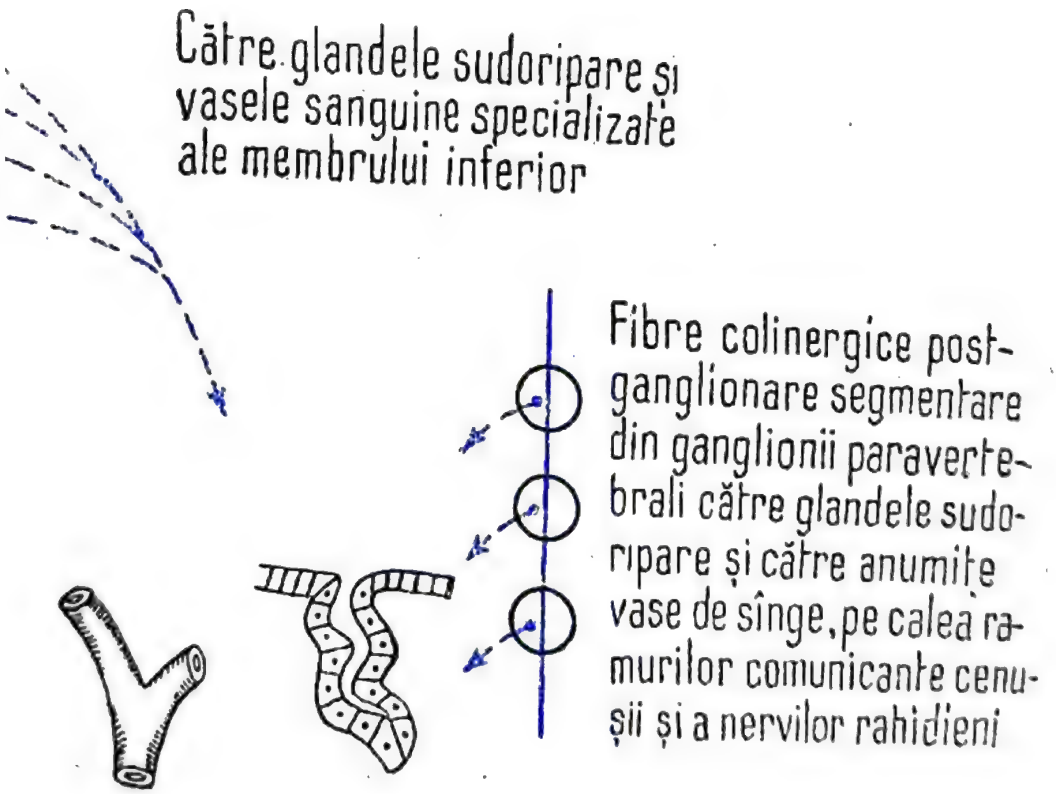




Fibre adrenergice postganglionare segmentare de la ganglionii paravertebrali către vasele sanguine și foliculii pilоși, pe calea ramurilor comunicante cenușii și a nervilor rahidieni

Scanned with OKEN Scanner





Scanned with OKEN Scanner

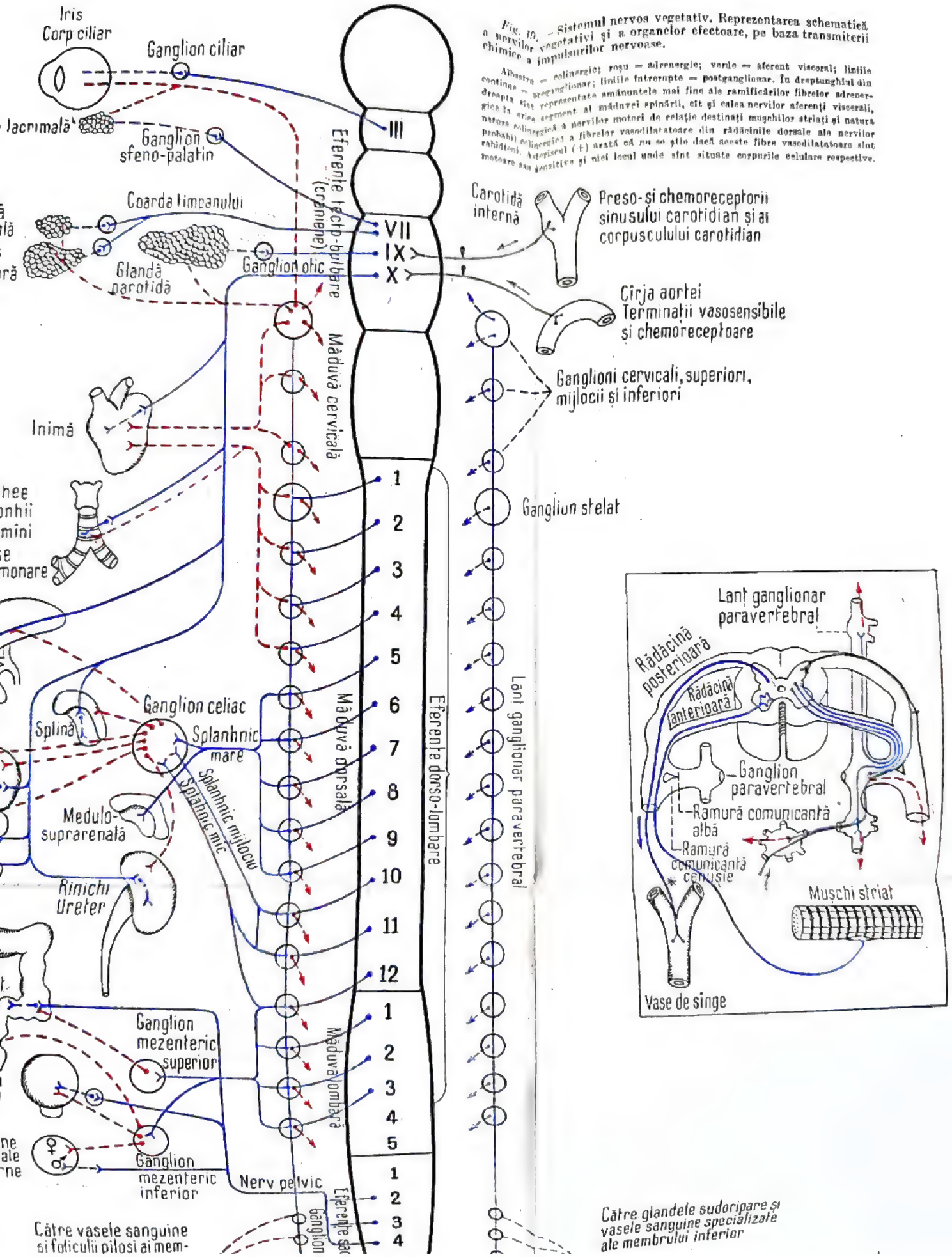


Fig. 10. — Sistemul nervos vegetativ. Reprezentarea schematică a nervilor vegetativi și a organelor efectoare, pe baza transmiterii chimice a impulsurilor nervoase.

Albastru — colinergic; roșu — adrenergic; verde — aferent visceral; liniile continue — preganglionar; liniile întrerupte — postganglionar. În dreptunghiul din dreapta sînt reprezentate amănuntele mai fine ale ramificărilor fibrelor adrenergice în orice segment al măduvei spinării, cît și calea nervilor aferenți viscerali, natura colinergică a nervilor motori de relație destinați mușchilor striați și natura probabil colinergică a fibrelor vasodilatatoare din rădăcinile dorsale ale nervilor rahidieni. Asterisculi (+) arată că nu se știe dacă aceste fibre vasodilatatoare sînt motoare sau senzitive și nici locul unde sînt situate corpurile celulare respective.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

să funcționeze în modul ei caracteristic, pentru reglarea constanței mediului intern al organismului.

Efectul adrenalinei asupra mecanismelor colinergice. S-a atras atenția asupra faptului că sistemele nervoase adrenergice și colinergice nu sînt totdeauna antagoniste în privința funcțiilor respective. Dovada cea mai impresionantă în sensul acestei afirmații este poate efectul sinergic al adrenalinei asupra reacțiilor musculaturii striate față de acetilcolină (Brown și alții, 1948, 1950 și alții). În anumite condiții experimentale se poate arăta că adrenalina intensifică reacția mușchiului striat normal sau denervat față de acetilcolină și că, atît adrenalina, cît și stimularea nervilor simpatici, pot mări contracția mușchiului parțial obosit, stimulat prin nervul său motor. De asemenea, atît efectele excitatoare, cît și cele inhibitoare ale neostigminei asupra reacțiilor mușchiului striat față de stimularea nervoasă, sînt potențate de adrenalină. Se emite ipoteza unui rol posibil al adrenalinei în funcționarea ganglionilor vegetativi prin bine-cunoscutul raport dintre țesutul cromafin și celulele ganglionare simpatice, cît și prin faptul că stimularea fibrelor preganglionare duce, nu numai la eliberarea de acetilcolină, dar și de mediator adrenergic, în lichidul eferent dintr-un ganglion perfuzat. Adrenalina exercită o acțiune inhibitoare asupra transmiterii impulsurilor nervoase în ganglionii simpatici și parasimpatici, cît și în medulosuprarenală (Marrazzi, 1939 și anii următori; Lundberg, 1952; King și Marrazzi, 1952). Necesită încă o clarificare semnificația fiziologică deplină a acestei inhibiții. S-a constatat că adrenalina intensifică acțiunile acetilcolinei și neostigminei asupra reflexelor medulare. Transmiterea impulsurilor prin nervii motori este influențată, de asemenea, de adrenalină, care intensifică în mod pronunțat potențialurile de acțiune provocate de stimulii submaximali (însă nu maximali) și restabilește transmiterea impulsurilor nervoase atunci cînd s-a întrerupt. Mecanismul acestor efecte diferite ale adrenalinei necesită o clarificare.

CONSIDERAȚII FARMACOLOGICE

Progresele fiziologice menționate mai sus au dus în mod firesc la progrese paralele în domeniul farmacologiei și este indicat să se coreleze în acest punct cele 2 aspecte ale problemei. Cel puțin pentru farmacolog descoperirea rolului mediatorilor chimici în transmiterea procesului excitator la nivelul joncțiunilor sinaptice și neuroefectoare permite o înțelegere mult mai clară a acțiunilor complexe și multiple ale substanțelor vegetative. Numeroase acțiuni ale substanțelor vegetative clasificate mai înainte drept simple anomalii pot fi interpretate în prezent într-un mod ordonat, plauzibil și rodnic din punct de vedere clinic.

Clasificarea substanțelor vegetative. Substanțele care acționează asupra formațiunilor inervate de nervii vegetativi stimulează sau inhibează reacțiile celulelor efectoare. Concepția mai veche asupra mecanismului de acțiune a acestor substanțe a fost aceea că stimulează sau inhibează terminațiile nervilor vegetativi; astfel, substanțele vegetative au fost grupate în stimulante și inhibitoare ale simpaticului și ale parasimpaticului. O împărțire atît de simplă nu ține seama de locul lor real de acțiune, de clasele chimice ale nervilor și de formațiunile ganglionare sau de relație, care răspund la substanțele vegetative. Cu anumite modificări capitale în clasificarea mai veche este posibil să se grupeze substanțele vegetative într-un mod care arată corelațiile reciproce și sediile lor de acțiune. Pentru a realiza aceasta este necesar să se reamintească faptul că substanțele vegetative stimulează sau inhibează celulele efectoare și nu terminațiile nervoase, că plăcile terminale ale mușchilor striați răspund la o serie de substanțe vegetative în același mod ca celulele ganglionare vegetative (vezi mai jos) și că doze mici de acetilcolină, de anticolinesterazice și de nicotină sînt excitatoare, în timp ce dozele mari sînt inhibitoare pentru anumite celule efectoare, cum ar fi celulele ganglionare și fibrele mușchilor striați. Cu aceste fapte în minte se pot clasifica substanțele vegetative după modelul tabelului 17.

Sediul și mecanismul de acțiune al substanțelor vegetative. Concepția mai veche după care terminațiile nervoase ar fi stimulate sau inhibate de substanțele vegetative a trebuit părăsită atunci cînd s-a pus în evidență faptul că reacțiile tipice puteau fi obținute chiar după denervare completă sau la nivelul unor formațiuni embrionare înainte de dezvoltarea inervației. Substanțele vegetative și mediatorii chimici acționează direct asupra celulei efectoare. Acțiunea este de obicei mult mai intensă într-o anumită porțiune specială a celulei; această porțiune este diferențiată, fie din punct de vedere histologic (de exemplu, placa terminală motorie), fie din punct de vedere fizico-chimic (de exemplu celula musculară netedă), față de restul celulei. Cu mai mulți ani în urmă, Langley a denumit această substanță diferențiată „substanță receptivă"; acest termen este încă utilizat pe scară largă, însă trebuie înțeles că „receptorul" nu poate fi o formațiune evidențiabilă din punct de vedere morfologic.

Numeroase substanțe vegetative sînt denumite *parasimpaticomimetice* sau *simpaticomimetice*, însă nu este permis în sens strict să se eticheteze astfel acetilcolina, noradrenalina și adrenalina, deoarece aceste substanțe sînt prin ele însele corpi chimici eliberați de nervii vegetativi postganglionari. Substanțele de blocaj vegetativ nu împiedică eliberarea mediatorilor chimici. Deși întrerup succesiunea ordonată a fenomenelor prin care impulsurile nervoase provoacă reacțiile celulei efectoare, în nici o împrejurare ele nu împiedică acele impulsuri să elibereze mediatorul corespunzător. Astfel locul de acțiune al substanțelor de blocaj vegetativ este totdeauna periferic față de sediul de eliberare al mediatorilor chimici la nivelul terminațiilor nervoase.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 17

Clasificarea substanțelor vegetative

Substanțele vegetative care acționează asupra celulelor efectoare inervate de:

	Nervii colinergici preganglionari*	*Nervii colinergici* postganglionari+	*Nervii adrenergici***
Stimulante	Acetilcolina Carbacolul Edrofoniul	Acetilcolina Metacolina Carbacolul Betanecolul	Adrenalina Noradrenalina Efedrina Amfetamina Izoproterenolul
	Fizostigmina§ Neostigmina§‖ DFP și congenerii săi§	Fizostigmina Neostigmina Benzpiriniul DFP și congenerii săi	Fenilefrina Congenerii de mai sus
	Nicotina (prima fază)	Pilocarpina Arecolina	Aminele alifatice
Substanțe de blocaj	Esterii colinei (doze mari) Anticolinesterazicele (doze mari)	Atropina Scopolamina Alți alcaloizi din beladonă	Alcaloizii ergotinici Iohimbina
	Nicotina (faza a doua)	Numeroși substituenți sintetici ai beladonei	Benzodioxanii (piperoxanul)
	d-tubocurarina Dimetil-tubocurarina β-eritroidina Alte substanțe curariforme (galamina, benzochinonul, succinilcolina)	Dibutolina	Dibenamina Dibenzilina
	Tetraetilamoniul (TEA) Polimetilenbistrimetil-amoniul (C 6, hexametoniu; C 10, decametoniu)		Tolazolina Fentolamina
Sedii de acțiune	Ganglionii Musculatura striată Medulosuprarenala		Musculatura netedă Miocardul Glandele exocrine

* Cuprinde toți nervii simpatici și parasimpatici preganglionari, cît și toți nervii motori de relație cranio-rahidieni destinați musculaturii striate (vezi textul).
\+ Cuprinde toți nervii parasimpatici postganglionari și anumiți nervi „simpatici" destinați glandelor sudoripare și vaselor sanguine (vezi textul).
** Cuprinde toți nervii simpatici postganglionari, cu excepția celor destinați glandelor sudoripare și anumitor paturi vasculare (vezi textul).
§ Anticolinesterazicele acționează indirect asupra celulelor efectoare, împiedicînd colinesteraza să hidrolizeze acetilcolina. Totuși, unele dintre ele (‖) posedă și o componentă importantă de acțiune directă asupra celulelor efectoare, îndeosebi asupra musculaturii striate.

Rolul fiziologic al *acetilcolinei* endogene în transmiterea neuroefectoare a mai fost prezentat. Atunci cînd se injectează acetilcolină într-un organism, ea acționează direct asupra organelor vegetative efectoare periferice, asupra ganglionilor și mușchilor striați. S-a citat faptul că Dixon a observat de mult fidelitatea cu care acțiunile alcaloidului muscarina simulau efectele stimulărilor nervilor parasimpatici. Asemănarea de acțiune dintre acetilcolină și muscarină asupra organelor efectoare vegetative viscerale (mușchiul striat, miocardul și celulele glandelor exocrine) a dat naștere termenului de „muscarinice" pentru denumirea acestor acțiuni ale acetilcolinei, spre deosebire de acțiunile asupra ganglionilor și musculaturii striate. Se știe de mult faptul că alcaloidul nicotina stimulează mai întîi și apoi paralizează ganglionii vegetativi și musculatura striată. Acetilcolina posedă, de asemenea, capacitatea de a stimula ganglionii și musculatura striată în concentrații mici (prin depolarizarea membranei postsinaptice) și să paralizeze aceste formațiuni în concentrații mari (printr-o depolarizare persistentă). Astfel, acțiunea acetilcolinei asupra ganglionilor și musculaturii striate a fost denumită „nicotinică". Acțiunile nicotinice și muscarinice ale acetilcolinei se deosebesc, nu numai în privința organelor efectoare interesate, dar și în privința substanțelor care produc blocajul acestor acțiuni. Nicotina însăși și curara realizează blocajul exclusiv

al acțiunilor nicotinice ale acetilcolinei, nicotina acționînd în special asupra ganglionilor, iar curara îndeosebi asupra mușchiului striat. Atropina și alcaloizii înrudiți împiedică în mod selectiv acțiunile muscarinice ale acetilcolinei. Clasificarea substanțelor din tabelul 17 se bazează pe aceste considerații.

Acțiunile nicotinice și muscarinice ale acetilcolinei pot fi puse în evidență în mod izbitor în tractul intestinal al peștelui primitiv *Tinca vulgaris*, din familia crapului. Acest pește are un intestin format din 2 tunici musculare, cea exterioară fiind din musculatură striată, iar cea interioară din musculatură netedă; totuși, ambele tipuri de mușchi sînt inervate de vag, primind o inervație colinergică (Frey, 1928). Tunica musculară exterioară reacționează la stimulare printr-o contracție rapidă caracteristică pentru mușchiul striat, iar tunica interioară reacționează printr-o contracție lentă, caracteristică musculaturii netede, așa cum se vede schematic în fig. 20.

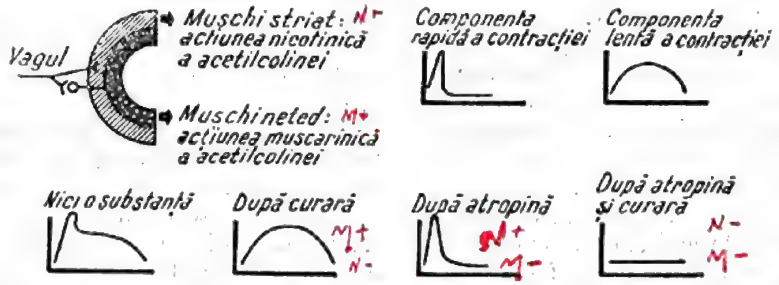


Fig. 20 — Reprezentarea schematică a efectelor nicotinice și muscarinice ale acetilcolinei.

Cele 2 tunici musculare ale intestinului de *Tinca vulgaris* (din familia crapului) sînt reprezentate în schema din stînga, sus. Sînt reprezentate tipurile de reacție provocate de stimularea vagală, înainte și după administrarea substanțelor de blocaj vegetativ. Amănuntele sînt descrise în text.

Atunci cînd se stimulează vagul, acetilcolina eliberată excită contracția ambelor grupuri de mușchi, rezultatul înregistrat prezentîndu-se ca în schema din fig. 20. După *curară*, stimularea vagului provoacă numai contracția musculaturii netede sau componenta muscarinică a contracției, deoarece mușchiul striat este paralizat. Dacă se aplică *atropină* și se stimulează apoi vagul, se produce numai componenta nicotinică a contracției respectiv contracția musculaturii striate, deoarece atropina produce blocajul răspunsului mușchiului neted la acetilcolină. Atunci cînd se administrează, atît curară, cît și atropină, și se stimulează vagul, nu se produce nici o contracție, deoarece sînt blocate, atît acțiunile nicotinice, cît și cele muscarinice ale acetilcolinei.

Atropina are un efect redus sau nul asupra acțiunilor nicotinice ale acetilcolinei, însă produce un blocaj specific al tuturor reacțiilor muscarinice. Mai mult, ea determină blocajul acțiunilor muscarinice, fie că sînt excitatoare, ca în intestin, fie inhibitoare ca la nivelul inimii. Atropina împiedică integral toate răspunsurile muscarinice față de acetilcolina injectată, însă realizează un blocaj mai puțin eficient al anumitor răspunsuri la stimularea nervilor (adică la acetilcolina eliberată endogen). Deși dozele mici de atropină împiedică încetinirea ritmului cardiac sau secreția salivară după stimularea nervului, chiar doze mari nu suprimă reacțiile musculare ale intestinului și ale vezicii urinare la impulsurile nervoase. Se poate pune pe drept cuvînt întrebarea de ce atropina nu poate bloca răspunsurile la anumite impulsuri nervoase, dacă acestea din urmă acționează prin eliberarea de acetilcolină. S-a emis explicația că atropina poate împiedica mediatorul să ajungă la „substanța receptivă" a celulei efectoare. În concordanță cu această ipoteză, dacă acetilcolina este eliberată extracelular de nervii colinergici, atunci atropina o poate împiedica să pătrundă în celula efectoare și să se combine cu substanța receptivă; această situație se poate realiza în inimă și în glandele salivare. Dacă acetilcolina se eliberează intracelular, atunci atropina n-ar putea să-i împiedice acțiunea; aceasta poate fi situația pentru celulele musculare inervate, din intestin și din vezica urinară. Din nefericire, datele de informație histologică privitoare la sediul terminațiilor nervoase în legătură cu diferite celule efectoare sînt incomplete și astfel explicația de mai sus trebuie considerată ca o simplă ipoteză.

O serie de substanțe au acțiuni vegetative parțiale sau indirecte; acestea sînt: iohimbina, morfina, guanidina, stricnina, xantinele și barbituricele. Întrucît celulele efectoare au numeroase afinități chimice, nu este surprinzător faptul că printre foarte numeroasele substanțe chimice organice există cîteva care pot stimula sau inhiba anumite funcții celulare vegetative. Mai mult, o serie de substanțe care acționează asupra axului cerebro-spinal influențează sistemele efectoare vegetative în mod indirect, prin acțiunea lor asupra nucleilor vegetativi centrali.

Neurofarmacologia mușchiului striat. Funcția acetilcolinei în transmiterea impulsurilor nervoase de relație către mușchiul striat a clarificat anumite fenomene surprinzătoare, pentru care farmacologii nu aveau înainte nici o explicație mulțumitoare. Spre exemplu, explicația faptului că substanțele vegetative acționează asupra mușchiului striat atunci cînd dovezile anatomice arată că este lipsit de inervație vegetativă

a rămas multă vreme o enigmă. Faptul că nervii motori somatici transmit impulsuri către musculatura striată prin mecanismul acetilcolinei dă explicație acestei probleme; spre exemplu, fizostigmina determină contracția mușchiului striat, împiedicînd distrugerea de către colinesterază a acetilcolinei produsă local, iar imposibilitatea fizostigminei de a acționa asupra mușchiului striat denervat se explică prin lipsa impulsurilor nervoase motorii și lipsa consecutivă a acetilcolinei, la nivelul joncțiunilor neuro-musculare. Joncțiunile neuro-musculare striate și sinapsele ganglionare prezintă multe asemănări fiziologice și farmacologice. Elliot a emis cu mulți ani în urmă ipoteza că perturbarea transmisă la nivelul mușchiului striat, reprezintă echivalentul fiziologic al impulsului nervos postganglionar. Faptele următoare susțin această ipoteză. Atît sinapsele ganglionare vegetative, cît și plăcile terminale ale mușchilor striați constituie sedii de releu între 2 unde de conducere a impulsului. Atît nervii motori de relație pentru musculatura striată cît și fibrele preganglionare, sînt colinergice și mielinizate, ambele provenind direct din celulele situate în cuprinsul axului cerebro-spinal. O singură fibră nervoasă motorie rahidiană poate inerva 100 de celule musculare striate sau mai multe, iar fibra nervoasă vegetativă preganglionară poate face sinapsă cu un grup de celule ganglionare sau cu mai multe. Reacțiile celulelor ganglionare și ale celulelor musculaturii striate față de substanțe sînt cu totul asemănătoare, așa cum reiese din tabelul 17.

Ambele formațiuni sînt stimulate de acetilcolină și de anticolinesterazice, sînt relativ neinfluențate de pilocarpină și atropină și sînt secționate funcțional de sistemul nervos central sub acțiunea nicotinei și a curarei. În rezumat, farmacologia sinapsei ganglionare vegetative are multă asemănare cu aceea a plăcii terminale a mușchiului striat.

Progresele farmacologiei mușchiului striat au deschis un nou domeniu al terapeuticii pentru anumite tulburări miopatice, îndeosebi *myasthenia gravis*. Fiziopatologia miasteniei grave poate fi datorită, teoretic: 1) unei cantități insuficiente de acetilcolină, produsă la nivelul plăcilor terminale motorii, ceea ce poate fi rezultatul unei capacități reduse de a sintetiza sau de a elibera acest ester; 2) existenței unor substanțe anormale sau unor metaboliți cu acțiune de tipul curarei, care cresc pragul mușchiului striat față de acetilcolina eliberată de impulsurile nervului motor; 3) unei creșteri a colinesterazei din mușchi. Ultima posibilitate a fost destul de bine înlăturată, însă nu se știe care din celelalte posibilități sînt implicate. Independent de etiologia exactă a acestei afecțiuni substanțele anticolinesterazice oferă o ameliorare simptomatică și măresc puterea musculară în parte prin creșterea concentrației efective de acetilcolină la nivelul joncțiunii neuro-musculare (pag. 394). *Myotonia congenita* se deosebește din punct de vedere farmacologic de miastenia gravă. Teoretic, sindromul s-ar putea explica printr-un exces de acetilcolină, iar acesta ar fi la rîndul său rezultatul unor factori diametral opuși celor 3 menționați mai sus; totuși este mai probabil ca fibrele musculare să fie anormal de sensibile față de acetilcolina normal eliberată la nivelul plăcii terminale. Substanțele eficiente în miastenia gravă (anticolinesterazicele, edrofoniul) agravează simptomele miotoniei congenitale; invers, substanțele cu acțiune în această boală (chinina, curara) exagerează simptomele primei. Aceste exemple sînt destinate să ilustreze unele din aplicațiile terapeutice ale datelor mai noi din domeniul farmacologiei neuro-musculare și să arate că pe un pom care părea pur teoretic la început, cresc în prezent roade clinice (Feldberg, 1951; Gerard și Taylor, 1953; Denny-Brown, 1953).

Sensibilizarea față de substanțe prin degenerarea nervului. Timp de mulți ani s-a știut că anumite organe efectoare devin mai sensibile față de substanțe dacă sînt lipsite de inervația lor. Mai multe fapte interesante, dintre care unele cu aplicație clinică directă, au rezultat din reexaminarea acestei sensibilizări în raport cu transmiterea chimică a impulsurilor nervoase motorii. Atunci cînd se secționează nervii postganglionari și degenerează, organele efectoare devin mai reactive la mediatorii chimici. Un exemplu de acest fel se vede în „reacția pupilară paradoxală" (Langendorff, 1900) și anume dilatația largă a pupilei denervate de simpatic în anumite condiții de descărcare simpatico-suprarenală. Budge (1855) a descris această reacție pentru prima dată; timp de mulți ani, însă, nu s-a luat în considerare faptul (Elliot, 1905, 1912) că formațiunile denervate de simpaticul respectiv sînt stimulate în mod excesiv de adrenalină.

Fenomenul de sensibilizare prin denervare se observă în mod net în musculatura netedă a vaselor sanguine ale animalelor și omului și s-a afirmat că are importanță pentru tipul de neurectomie efectuată în tulburările vasculare periferice. Următorul caz, citat adesea, oferă un exemplu instructiv: un chirurg a efectuat o ganglioectomie simpatico-cervico-dorsală la o femeie pentru boala Raynaud, iar rezultatele imediate au fost aparent foarte bune. Mai multe zile după aceea, el a prezentat cazul unui grup de studenți în medicină și a observat, spre surprinderea lui, că atunci cînd dezvelea bolnava, mîinile acesteia erau reci și palide. Cîteva ore mai tîrziu, cînd a vizitat din nou bolnava singur, mîinile erau calde și de culoare roz. Explicația constă în faptul că vasele de sînge din teritoriul denervat au fost sensibilizate față de mediatorii adrenergici

Scanned with OKEN Scanner

eliberați de emoția provocată cu ocazia vizitei studenților; rezultatul a fost o vasoconstricție pronunțată a extremităților superioare. Atunci cînd medicul a vizitat bolnava singur nu s-a produs o astfel de descărcare simpatico-suprarenală. Nu numai secționarea nervilor adrenergici excitatori duce la o sensibilizare a formațiunilor denervate, dar și secționarea nervilor adrenergici inhibitori provoacă o reactivitate crescută a organelor efectoare denervate. Spre exemplu, se poate pune în evidență o sensibilitate crescută la adrenalină pe intestinul denervat de simpaticul său (la iepure, cîine), cît și pe uterul de pisică negravidă, amîndouă formațiunile fiind relaxate de această substanță.

Formațiunile inervate de nervii colinergici sînt, de asemenea, sensibilizate față de substanțele chimice, prin întreruperea inervației lor. Spre exemplu, după excizarea ganglionului ciliar se poate observa o reacție mai intensă a mușchiului sfincterian paralizat al irisului față de acetilcolină. Celulele glandulare exocrine, cît și celulele musculare netede manifestă o reactivitate crescută față de mediatorii chimici, atunci cînd se întrerupe inervația lor vegetativă; aceasta s-a pus în evidență, atît în glandele lacrimale, cît și în cele submaxilare.

Celulele ganglionare vegetative manifestă o sensibilitate crescută față de acetilcolină și față de anumite alte substanțe chimice, atunci cînd sînt lipsite de inervația lor preganglionară. Astfel atunci cînd se secționează fibrele preganglionare care duc la un ganglion vegetativ, celulele ganglionare rămîn intacte, însă devin repede anormal de reactive față de acetilcolină. Spre exemplu, se poate arăta experimental faptul că secționarea nervilor preganglionari provoacă o creștere de 4 ori a sensibilității celulelor ganglionare (din ganglionul cervical superior), față de acetilcolină. Totuși, acetilcolina nu ajunge în mod normal în circulație din sediile sale de eliberare endogenă, deoarece este hidrolizată în mod eficient de colinesterază. De aceea, sensibilizarea ganglionară a bolnavilor supuși neurectomiei preganglionare nu pare să producă rezultate clinice nefavorabile. Rezecarea penultimei fibre de inervație duce, de asemenea, la o sensibilizare a celulei efectoare viscerale. Astfel „descentralizarea" unui ganglion prin secționarea fibrelor preganglionare provoacă o reactivitate crescută a formațiilor inervate de fibrele postganglionare, totuși, gradul de sensibilizare este mai mic decît acela produs prin îndepărtarea fibrei postganglionare.

Rezultatul clinic obținut prin simpatectomie în bolile vasculare periferice ale membrelor inferioare este adesea mai bun decît acela obținut la membrele superioare și s-a propus următoarea explicație, bazată pe deosebirile de sensibilizare, ca răspuns la secționarea nervilor preganglionari și postganglionari. Operația clasică pentru extremitatea superioară este în realitate o simpatectomie postganglionară. La membrele inferioare, simpatectomia lombară efectuată în mod obișnuit lasă fibrele postganglionare intacte și astfel constituie o rezecție preganglionară. Aceasta din urmă nu provoacă degenerarea nervilor postganglionari și de aceea vasele sanguine sînt mai puțin sensibilizate decît după secționarea postganglionară. Acceptarea acestei explicații a dus la crearea unor procedee chirurgicale de rezecție preganglionară a tractului simpatic toracic superior. Totuși se mai produc încă eșecuri clinice și o comparare atentă a rezultatelor dintre diferitele metode de simpatectomie nu a putut pune în evidență vreo superioritate a metodei de rezecție preganglionară (Fatherree și alții, 1940). În mod evident trebuie luate în considerare alte explicații ale eșecurilor, care continuă să se producă. Punerea în evidență a unui ganglion vegetativ „intermediar", în afara lanțului simpatic paravertebral (pag. 345) oferă o bază anatomică pentru concluzia că simpatectomia este rareori completă și aceasta îndeosebi la nivelul extremităților superioare. Aprecierea critică a rezultatelor experimentale și clinice ale diferitelor metode de simpatectomie sugerează faptul că importanța funcțională a acestei inervații restante a fost subestimată și că prezența în continuare a acestor ganglioni este în mare parte răspunzătoare de rezultatele slabe postoperatorii (Ray și Console, 1948; Randall și alții, 1950; Thompson și alții, 1950; Hoff, 1952; Ray, 1953 și alții).

Nu numai musculatura netedă, celulele glandulare exocrine și celulele ganglionare, dar și mușchii striați sînt sensibilizați în urma unei degenerări a nervului. În 1863, Philipeaux și Vulpian au observat faptul că atunci cînd se secționează nervul hipoglos al unui cîine, mușchii limbii pot fi puși în contracție lentă prin stimularea nervului senzitiv lingual. Rogowicz (1885) a observat un fenomen asemănător în mușchii faciali, iar Sherrington (1894) l-a observat în mușchii membrelor posterioare. S-au emis numeroase explicații greșite din cînd în cînd, însă în prezent se știe că aceste contracții lente sînt provocate de acetilcolina care ajunge la mușchii striați sensibilizați prin denervare. Acetilcolina este produsă, probabil, local, de fibrele vasodilatatoare colinergice, care inervează vasele de sînge ale musculaturii striate; aceste fibre nervoase nu sînt întrerupte prin secționarea nervilor motori rahidieni. S-a calculat că sensibilitatea mușchilor striați denervați de mamifere față de acetilcolină crește de 1 000 de ori; sensibilitatea în regiunea plăcii terminale crește de 100 000 de ori.

S-a mai pus în evidență faptul că celulele nervoase ale sistemului nervos central sînt sensibilizate atunci cînd sînt „denervate", adică sînt lipsite în parte de

Scanned with OKEN Scanner

conexiunile lor nervoase normale. Astfel, Cannon și Haimovici (1939), făcînd o hemisecțiune în porțiunea inferioară a măduvei spinării la animale și dozînd bilateral reacțiile mușchiului cvadriceps, au constatat că acetilcolina stimula celulele „denervate" ale măduvei spinării, în doze care nu influențează celulele intacte, judecînd după reacțiile musculare obținute. La bolnavii cu leziuni clinice ale lobilor frontali sau ale cîmpurilor motorii sau premotorii, injectarea de metacolină produce reacții care nu se observă cu doze asemănătoare la persoanele normale (stimulare simpatică centrală, spasticitate crescută sau reflexe exagerate) (Fisher și Stavraky, 1944). Punerea în evidență a faptului că neuronii centrali răspund la denervarea parțială printr-o sensibilitate crescută la acetilcolină și la anticolinesterazice oferă un argument indirect pentru ipoteza că mediatorii chimici trebuie să participe la transmiterea impulsurilor prin sinapsele centrale.

Sensibilitatea crescută a celulei neuroefectoare denervate nu este absolut specifică pentru mediatorii chimici (acetilcolina, adrenalina și noradrenalina), ci se extinde, într-o măsură mai mică, la alte substanțe chimice. Spre exemplu, membrana nictitantă denervată este sensibilizată, nu numai la adrenalină și noradrenalină, ci și față de acetilcolină, pilocarpină, histamină și ioni de potasiu. Mușchiul striat denervat este neobișnuit de reactiv la nicotină, cafeină și ioni de potasiu, ca și la acetilcolină. Același lucru se întîmplă cu ganglionii vegetativi. Pe de altă parte, denervarea duce la o sensibilitate crescută a celulei neuroefectoare față de anumite alte substanțe. Spre exemplu, după extirparea ganglionului ciliar, mușchiul sfincterian denervat al irisului nu se mai contractă sub acțiunea fizostigminei. În acest caz se consideră că fizostigmina acționează numai în virtutea proprietăților sale anticolinesterazice; după degenerarea fibrei nervoase postganglionare, acetilcolina nu se mai eliberează în mușchiul irisului și astfel n-ar mai exista nici un mediator pe care anticolinesterazicele să-l apere de hidroliza enzimatică. Rămîne de stabilit dacă o explicație echivalentă acceptabilă se aplică în cazul altor substanțe care sînt mai puțin active pentru celula denervată decît pentru celula efectoare normală. Sensibilitatea mușchilor netezi, a mușchilor striați și a ganglionilor față de substanțele de blocaj scade de obicei prin denervare.

Mecanismul sensibilizării prin denervare. Nu se cunoaște mecanismul sensibilizării prin denervare. De asemenea nu se explică de ce sensibilizarea maximă necesită 14—16 zile pentru a se instala în mușchii netezi inervați de nervii adrenergici, însă necesită în mod obișnuit numai cîteva ore pînă la mai puțin de o săptămînă în cazul mușchilor netezi inervați de nervii colinergici. Gradul de hipersensibilitate poate fi apreciat după faptul că inima complet denervată reacționează prin accelerare la o proporție de adrenalină de 1 : 1 400 000 000. Regenerarea inervației unui organ denervat duce la o dispariție progresivă a sensibilității anormale (Simeone, 1937).

S-au propus mai multe alternative pentru explicarea sensibilizării prin denervare: 1) capacitatea redusă de a distruge mediatorul chimic; 2) modificarea proprietăților fizico-chimice ale celulelor contractile și secretoare; 3) creșterea permeabilității celulelor efectoare. Numeroși cercetători au pus în evidență o scădere a activității acetilcolinesterazei sau a aminooxidazei în celulele efectoare denervate și în cele izolate de centri. În anumite formațiuni, scăderea activității enzimatice evoluează în linii mari paralel cu instalarea hipersensibilității, iar aceste observații au fost citate ca dovezi că reactivitatea crescută a formațiunii denervate constituie un rezultat al capacității scăzute de a distruge mediatorul chimic. Totuși scăderea activității enzimatice este foarte variabilă și nu este legată în mod uniform de hipersensibilitatea datorită denervării. În plus, scăderea activității enzimatice nu explică sensibilitatea crescută a formațiunii denervate față de alte substanțe decît mediatorul chimic. Mai mult, rolul specific al aminooxidazei în inactivarea mediatorului adrenergic trebuie să fie precizat. Explicația propusă în mod obișnuit pentru hipersensibilitate este aceea că se mărește permeabilitatea de membrană a celulei efectoare atunci cînd degenerează inervația respectivă. Această interpretare este susținută de sensibilizarea nespecifică față de alte substanțe decît mediatorii chimici, cît și de reducerea potențialului electric, care însoțește contracția mușchiului neted denervat. Pentru susținerea acestei explicații s-a mai citat intensificarea schimbului de potasiu radioactiv la nivelul mușchiului striat denervat, însă sînt necesare numeroase dovezi suplimentare înainte de acceptarea sau respingerea definitivă a explicației pe baza permeabilității de membrană. Sensibilitatea redusă a formațiunii denervate față de substanța de blocaj nu pare să fie în concordanță cu astfel de explicații. Prezintă un interes deosebit constatarea lui Emmelin (1952) și a colaboratorilor săi, după care sensibilitatea crescută a glandei submaxilare față de adrenalină poate fi provocată prin atropinizarea cronică a glandei în mod asemănător cu cea produsă de secționarea coardei timpanului.

Cannon și Rosenblueth (1949) au trecut în revistă pe larg semnificația fiziologică și clinică a fenomenului de sensibilizare prin denervare.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Abdon, N. O., T. Bjarke. The mechanism of acetylcholine liberation in striped muscles. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1945, **1**, 1—17.

Ahlquist, R. P. A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*, 1948, **153**, 586—600.

Babkin, B. P., Alley, A., G. W. Stavraky. Humoral transmission of chorda tympani hormone. *Canad. M. A. J.*, 1932, **26**, 582—583.

Bacq, Z. M. Présence, dans l'humeur aqueuse du lapin, d'une substance sympathicomimétique après stimulation du sympathique cervical. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1931, **107**, 1584—1586.

———. Action de la sympathine sur l'iris. *Ibid.*, 1933, **112**, 1 551—1 552.

———. La pharmacologie du système nerveux autonome, et particulièrement du sympathique, d'après la théorie neurohumorale. *Ann. Physiol.*, 1934, **10**, 467—528.

Bain, W. A. Method of demonstrating humoral transmission of effects of cardiac vagus stimulation in frog. *Quart.J. Exper. Physiol.*, 1932, **22**, 269—274.

Balfour, W. E., Catherine Hebb. Mechanisms of acetylcholine synthesis. *J. Physiol.*, 1952, **118**, 94—106.

Barger, G., H. H. Dale. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J. Physiol.*, 1910, **41**, 19—59.

Bayliss, W. M. The vaso-motor system. Longmans, Green & Co., Ltd., London, 1923.

Berman, Ruth, Wilson, I. B., D. Nachmansohn. Choline acetylase specificity in relation to biological function. *Biochim. et biophys. acta.*, 1953, **12**, 315—324.

Bradley, K., Easton, D. M., J. C. Eccles. An investigation of primary or direct inhibition. *J. Physiol.*, 1953, **122**, 474—488.

Brock, L. G., Coombs, J. S., J. C. Eccles. The recording of potentials from moto-neurones with an intracellular electrode. *J. Physiol.*, 1952, **117**, 431—460.

———. The nature of the monosynaptic excitatory and inhibitory processes in the spinal cord. *Proc. Roy. Soc., London, s.B.* 1952, **140**, 170—176.

Brown, G. L., Bülbring, Edith, B. D. Burns. The action of adrenaline on mammalian skeletal muscle. *J. Physiol.*, 1948, **107**, 115—128.

Brown, G. L., Dale, H. H., W. Feldberg. Reactions of the normal mammalian muscle to acetylcholine and eserine. *J. Physiol.*, 1936, **87**, 394—424.

Brown, G. L., Goffart, M., M. Vianna Dias. The effects of adrenaline and of sympathetic stimulation on the demarcation potential of mammalian skeletal muscle. *J. Physiol.* 1950, **111**, 184—194.

Budge, J. L. Über die Bewegung der Iris für Physiologen und Ärtzte. Vieweg, Braunschweig, 1855.

Bunting, H., Meek, W. J., C. A. Maaske. Chemical transmission of vagal effects to small intestine. *Am. J. Physiol.*, 1935, **114**, 100—105.

Burn, J. H. The enzyme at sympathetic nerve endings. *Brit. M. J.*, 1952, **1**, 784—787.

Burns, B. D., W. D. M. Paton. Depolarization of the motor end-plate by decamethonium and acetylcholine. *J. Physiol.*, 1951, **115**, 41—73.

Cannon, W. B., H. Haimovici. The sensitization of motoneurones by partial „denervation." *Am. J. Physiol.*, 1939, **126**, 731—740.

Cannon, W. B., A. Rosenblueth. Studies on conditions of activity in endocrine organs: sympathin E and sympathin I. *Am. J. Physiol.*, 1933, **104**, 557—574.

Cannon, W. B., J. E. Uridil. Studies on the conditions of activity in endocrine glands. VIII. Some effects on the denervated heart of stimulating the nerves of the liver. *Am. J. Physiol.*, 1921, **58**, 353—354.

Chalmers, T. M., C. A. Keele. Physiological significance of the sweat response to adrenaline in man. *J. Physiol.*, 1951, **114**, 510—514.

Chang, H. C., J. H. Gaddum. Choline esters in tissue extracts. *J. Physiol.*, 1933, **79**, 255—285.

Crescitelli, F., Koelle, G. B., A. Gilman. Transmission of impulses in peripheral nerves treated with di-isopropyl fluorphosphate (DFP). *J. Neurophysiol.*, 1946, **9**, 241—252.

Dale, H. H. The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1914, **6**, 147—190.

Dale, H. H., W. Feldberg. Chemical transmitter of vagus effects to stomach. *J. Physiol.*, 1934, **81**, 320—334.

———. Chemical transmission of secretory impulses to sweat glands of cat. *Ibid.*, 1934, **82**, 121—128.

Dale, H. H., Feldberg, W., M. Vogt. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J. Physiol.*, 1936, **86**, 353—380.

Dale, H. H., H. S. Gasser. The pharmacology of denervated mammalian muscle. I. The nature of the substances producing contracture. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1926, **29**, 53—67.

Denny-Brown, D. Clinical problems in neuromuscular physiology. *Am. J. Med.*, 1953, **15**, 368—390.

Dixon, W. E. On the mode of action of drugs. *The Med. Mag.*, 1907, **16**, 454—457.

DuBois-Reymond, E. Gesammelte Abhandlungen für allgemeinen Muskel-und Nervenphysik. Two volumes. Veit u. Comp., Leipzig, 1875—1877.

Duke, Helen N., Pickford, Mary, J. A. Watt. The immediate and delayed effects of diisopropylfluorophosphate injected into the supraoptic nuclei of dogs. *J. Physiol.*, 1950, **111**, 81—88.

Eccles, J. C. The electrophysiological properties of the motoneurone. In, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Volume XVII. The Biological Laboratory. Cold Spring Harbor, L. I., New York, 1952, 175—183.

Eccles, J. C., W. V. MacFarlane. Actions of anticholinesterases on endplate potential of frog muscle. *J. Neurophysiol.*, 1949, **12**, 59—80.

Elliot, T. R. The action of adrenalin. *J. Physiol.*, 1905, **32**, 401—467.

———. The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves. *Ibid.*, 1912, **44**, 374—409.

Emmelin, N. „Paralytic secretion" of saliva; an example of supersensitivity after denervation. *Physiol. Rev.*, 1952, **32**, 21—46.

Engelhart, E. Der humorale Wirkungsmechanismus der Oculomotoriusreizung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1931, **227**, 220—234.

Euler, U. S., v. A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relations to adrenaline and nor-adrenaline. *Acta physiol. Scandinav.*, 1946, **12**, 73—97.

———. The presence of a sympathomimetic substance in extracts of mammalian heart. *J. Physiol.*, 1946, **105**, 38—44.

Fatherree, T. J., Adson, A. W., E. V. Allen. The vasoconstrictor action of epinephrine on the digital arterioles of man before and after sympathectomy. *Surgery*, 1940, **7**, 75—94.

Scanned with OKEN Scanner

Fatt, P., B. Katz. An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode. *J. Physiol.*, 1951, 320—370.

———. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *Ibid.*, 1952, **117**, 109—128.

Feldberg, W. Central excitation and inhibition from the view point of chemical transmission. *Proc. Roy. Soc., London, s.B.*, 1952, **140**, 199—202.

Feldberg, W., J. H. Gaddum. The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion. *J. Physiol.*, 1934, **81**, 305—319.

Feldberg, W., Gray, J. A. B., W. L. M. Perry. Effects of close arterial injections of acetylcholine on the activity of the cervical spinal cord of the cat. *J. Physiol.*, 1953, **119**, 428—438.

Feldberg, W., Harris, G. W., R. C. Y. Lin. Observations on the presence of cholinergic and noncholinergic neurones in the central nervous system. *J. Physiol.*, 1951, **112**, 400—404.

Feldberg, W., Catherine Hebb. The effects of magnesium ions and of creatine phosphate on the synthesis of acetylcholine. *J. Physiol.*, 1947, **106**, 8—17.

Feldberg, W., O. Krayer. Das Auftreten eines azetylcholinartigen Stoffes in Herzvenenblut von Warmblütern bei Reizung der Nervi vagi. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1933, **172**, 170—193.

Feldberg, W., B. Minz. Das Auftreten eines azetylcholinartigen Stoffes im Nebennierenvenenblut bei Reizung der Nervi splanchnici. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1933, **233**, 657—682.

Feldberg, W., Minz, B., H. Tsudzimura. The mechanism of the nervous discharge of adrenaline. *J. Physiol.*, 1934, **81**, 286—304.

Feldberg, W., A. Vartiainen. Further observations on physiology and pharmacology of a sympathetic ganglion. *J. Physiol.*, 1934, **83**, 103—128.

Feldberg, W., Marthe Vogt. Acetylcholine synthesis in different regions of the central nervous system. *J. Physiol.*, 1948, **107**, 372—381.

Fisher, S. M., G. W. Stavraky. The effects of acetyl-beta-methylcholine in human subjects with localized lesions of the central nervous system. *Am. J. M. Sc.*, 1944, **208**, 371—380.

Folkow, B., Ström, G., B. Uvnäs. Do dorsal root fibres convey centrally induced vasodilator impulses? *Acta physiol. scandinav.*, 1950, **21**, 145—158.

Folkow, B., B. Uvnäs. Do adrenergic vasodilator nerves exist? *Acta physiol. scandinav.*, 1950, **20**, 329—337.

Frey, E. Giftwirkungen an dem quergestreiften Schleiendarm. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1928, **138**, 228—239.

Frumin, M. J., Ngai, S. H., S. C. Wang. Evaluation of vasodilator mechanisms in the canine hind leg; question of dorsal root participation. *Am. J. Physiol.*, 1953, **173**, 428—436.

Gaddum, J. H. Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. G. Thieme, Leipzig, 1936.

Gaddum, J. H., L. G. Goodwin. Experiments on liver sympathin. *J. Physiol.*, 1947, **105**, 357—369.

Greer, C. M., Pinkston, J. O., Baxter, J. H., Jr. E. S., Brannon. Nor-epinephrine [β-(3,4-dihydroxy phenyl)-β-hydroxyethylamine] as possible mediator in sympathetic division of autonomic nervous system. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1938, **62**, 189—227.

Haimovici, H. Evidence for adrenergic sweating in man. *J. Appl. Physiol.*, 1950, **2**, 512—521.

Harris, G. W. Neural control of the pituitary gland. I. The neurohypophysis. *Brit. M. J.*, 1951, **2**, 559—564.

Harvey, A. M., F. C. MacIntosh. Calcium and synaptic transmission in a sympathetic ganglion. *J. Physiol.*, 1940, **97**, 408—416.

Hoff, H. E. Physiologic problems in peripheral vascular disease. *Anesthesiology*, 1952, **13**, 474—487; 628—641.

Hurley, H. J., Jr., Shelley, W. B., G. B. Koelle. The distribution of cholinesterases in human skin, with special reference to eccrine and apocrine sweat glands. *J. Invest. Dermat.*, 1953, **21**, 139—147.

Innes, I. R., H. W. Kosterlitz. The action of sympathomimetic amines on the rate of the denervated heart of the cat. *J. Physiol.*, 1954, **124**, 17—24.

———, The effect of preganglionic and postganglionic denervation on the responses of the nictitating membrane to sympathomimetic substances. *Ibid.*, 1954, **124**, 25—43.

Jewell, P. A. The occurrence of vesiculated neurones in the hypothalamus of the dog. *J. Physiol.*, 1953, **121**, 167—181.

Kahlson, G., F. C. MacIntosh. Acetylcholine synthesis in a sympathetic ganglion. *J. Physiol.*, 1939, **96**, 277—292.

Kibjakow, A. W. Über humorale Übertragung der Erregung von einem Neuron auf das andere. *Arch f. d. ges. Physiol.*, 1933, **232**, 432—443.

King, Ellen E., A. S. Marrazzi. Limiting effect of adrenaline on output of adrenal medulla. *Am. J. Physiol.*, 1952, **171**, 612—623.

Koelle, G. B. The elimination of enzymatic diffusion artifact in the histochemical localization of cholinesterases and a survey of their cellular distributions. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **103**, 152—171.

Koelle, G. B., Koelle, Ethol S., J. S. Friedenwald. The effect of inhibition of specific and non-specific cholinesterase on the motility of the isolated ileum. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **100**, 180—191.

Kuffler, S. W. Specific excitability of the endplate region in normal and denervated muscle. *J. Neurophysiol.*, 1943, **6**; 99—110.

Kwiatkowski, H. Histamine in nervous tissue. *J. Physiol.*, 1943, **102**, 32—41.

Langendorff, O. Die Deutung der „paradoxen" Pupillenerweiterung. *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, 1900, **38**, 823—827.

Langley, J. N. On the reaction of cells and of nerveendings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscles to nicotine and to curari. *J. Physiol.*, 1905, **33**, 374—413.

Loewi, O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1921, **189**, 239—242.

Lundberg, A. Adrenaline and transmission in the sympathetic ganglion of the cat. *Acta physiol, scandinav.*, 1952, **26**, 252—263.

MacIntosh, F. C. Liberation of acetycholine by the perfused superior cervical ganglion. *J. Physiol.*, 1938, **94**, 155—169.

Marrazzi, A. S. Electrical studies on the pharmacology of autonomic synapses. II. The action of a sympathomimetic drug (epinephrine) on sympathetic ganglia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **65**, 395—404.

———. Some indications of cerebral humoral mechanisms. *Science*, 1953, **118**, 367—370.

Marrazzi, A. S., Rose N. Marrazzi. Further localization of adrenergic synaptic inhibition. *J. Neurophysiol.*, 1947, **10**, 167—178.

Nachmansohn, D. Symposium on the physiology of acetylcholine. I. The role of acetylcholine in conduction. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1948, **83**, 463—493.

———. Studies on permeability in relation to nerve function I. Axonal conduction and synaptic transmission. *Biochim. et biophys. acta*, 1950, **4**, 78—95.

———. The physiology of neuromuscular transmission and neuromuscular block. *Brit. M. J.*, 1951, **1**, 967—976.

Gerard, R. W., R. E. Taylor. Muscle and nervephysiologic orientation. *Am. J. Med.*, 1953, **15**, 83—98.

Hodgkin, A. L. The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol. Rev.*, 1951, **26**, 339—409.

Hunt, C. C., S. W. Kuffler. Pharmacology of the neuromuscular junction. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 96—120. (171 indicații bibliografice.)

Koelle, G. B., A. Gilman. Anticholinesterase drugs. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 166—216. (322 indicații bibliografice.)

Loewi, O. Problems connected with the principle of humoral transmission of nerve impulses. *Proc. Roy. Soc., London, s.B*, 1936, **118**, 299—316.

———. Chemical transmission of nerve impulses. *Am. Scientist*, 1945, **33**, 159—174.

Lorente de Nó, R. On the effects of certain quaternary ammonium ions upon frog nerve. Parts I and II. *J. Cell. & Comp. Physiol.*, 1949, **33**, Suppl. 1—231.

Lorente de Nó, R., Y. Laporte. Synaptic transmission in a sympathetic ganglion. *J. Cell. & Comp. Physiol.*, 1950, **35**, Suppl. ,1—192.

Nachmansohn, D. On the physiological significance of choline esterase. *Yale J. Biol. & Med.*, 1940, **12**, 565—589.

———. Chemical mechanism of nerve activity. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1946, **47**, 395—428.

Pickford, Mary. Control of the secretion of antidiuretic hormone from the pars nervosa of the pituitary gland. *Physiol. Rev.*, 1945, **25**, 573—595.

Prosser, C. L. The physiology of nervous systems of invertebrate animals. *Physiol. Rev.*, 1946, **26**, 337—382.

Riker, W. F., Jr. Excitatory and anti-curare properties of acetylcholine and related quaternary ammonium compounds at the neuromuscular junction. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 1—86. (271 indicații bibliografice.)

———. Some aspects of the pharmacology of neuromuscular function. *Am. J. Med.*, 1953, **15**, 231—249.

Rosenblueth, A. The transmission of nerve impulses at neuroeffector junctions and peripheral synapses. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1950.

Symposium. The physico-chemical mechanism of nerve activity. (Numeroși autori.) *Ann. New-York Acad. Sc.*, 1946, **47**, 375—602.

Symposium. The neuron. (Numeroși autori.) Volume XVII, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. The Biological Laboratory, Cold Spring Harbor, L. I., New York, 1952.

Symposium. The spinal cord. (Numeroși autori.) (A Ciba Foundation Symposium.) Little, Brown & Co., Boston, 1953.

Symposium on Neurohumoral Transmission. (Diverși autori.) *Pharmacol. Rev.*, 1954, **6**, 1—131.

Tasaki, I. Nervous transmision. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1953.

Thompson, R. H. S. Cholinesterases. *Brit. M. Bull.*, 1953, **9**, 138—141.

Toman, J. E. P. Neuropharmacology of peripheral nerve. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 168—218. (298 indicații bibliografice.)

Toman, J. E. P., Jean P. Davis. The effects of drugs upon the electrical activity of the brain. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 425—492. (349 indicații bibliografice.)

Uvnäs, B. Sympathetic dilator outflow. *Physiol. Rev.*, 1954, **34**, 608—618.

White, J. C., Smithwick, R. H., F. A. Simeone. The autonomic nervous system; anatomy, physiology and surgical application. The Macmillan Co., New York, third edition, 1952.

Whittaker, V. P. Specificity, mode of action and distribution of cholinesterases. *Physiol. Rev.*, 1951, **31**, 312—343. (140 indicații bibliografice.)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 20

SUBSTANȚELE CARE STIMULEAZĂ FORMAȚIUNILE INERVATE DE NERVII COLINERGICI (SUBSTANȚELE PARASIMPATICOMIMETICE)

I. ESTERII COLINEI

Substanțele vegetative care stimulează formațiunile inervate de nervi colinergici pot fi împărțite ușor în 3 grupe: (1) esterii colinei — *acetilcolina*, *metacolina*, *carbacolul* și *betanecolul*; (2) inhibitorii colinesterazei — *fizostigmina (ezerina)*, *neostigmina* și *diizopropilfluorofosfatul (DFP)* și (3) alcaloizii colinergici naturali, *pilocarpina*, *arecolina* și *muscarina*. Împreună, toate sînt cunoscute sub denumirea de substanțe parasimpaticomimetice, însă cele 3 grupe se deosebesc net în multe privințe. Raporturile reciproce și cu organele efectoare asupra cărora acționează sînt prezentate în tabelul 17.

ACETILCOLINA

Acetilcolina este o substanță de mare interes pentru fiziologie și farmacologie, deoarece produce în celulele efectoare răspunsuri care simulează pe acelea obținute la stimularea nervilor colinergici. Totuși, întrebuințările clinice sînt limitate din cauza instabilității sale și, în consecință, din cauza efectelor sale tranzitorii în organism. Cu toate acestea, o cunoaștere a acțiunilor acetilcolinei ne permite să înțelegem mai bine celelalte substanțe parasimpaticomimetice, dintre care multe sînt mai utile.

Istoric. Baeyer, în 1867, a sintetizat pentru prima dată acetilcolina, însă timp de mai mulți ani ea a avut numai un interes chimic. Către sfîrșitul secolului (în 1899), Hunt a observat că extractele suprarenale, din care se îndepărtase adrenalina, provocau o scădere a presiunii arteriale și, deși a identificat prezența colinei în extracte, el a emis ipoteza că substanța vasodilatatoare ar fi un anumit derivat al colinei, probabil un ester. În 1906, Hunt și Taveau au arătat că acetilcolina este de 100 000 de ori mai activă decît colina în producerea scăderii presiunii arteriale. Mai tîrziu (1910, 1911), aceiași cercetători au comunicat proprietățile altor esteri ai colinei, cuprinzînd metacolina. Ewins (1914) a identificat apoi acetilcolina în anumite extracte de secară. Dale (1914) stimulat de această descoperire, a cercetat cu deosebită amănunțime proprietățile farmacologice ale acetilcolinei. El a observat că efectele acestei substanțe chimice imită reacțiile obținute la stimularea nervilor parasimpatici și a introdus termenul de „parasimpaticomimetic", pentru a descrie aceste proprietăți. Dale a observat că acetilcolina are o acțiune tranzitorie și că atropina anulează complet așa-numitele efecte parasimpaticomimetice. Cu toate acestea, blocajul prin atropină a pus în evidență o altă acțiune a acetilcolinei, și anume capacitatea de a stimula celulele ganglionare vegetative într-un mod asemănător cu nicotina. Deosebirea dintre efectele periferice asupra celulelor glandulare secretoare și asupra celulelor musculare netede *(acțiunea muscarinică)* și cele asupra celulelor ganglionare și asupra mușchilor striați *(acțiunea nicotinică)* au atras în curînd atenția cercetătorilor în acest domeniu. S-au cercetat alți esteri ai colinei, cît și bazele de fosfoniu, arsoniu, stiboniu și sulfoniu, pentru proprietățile lor farmacologice; ca rezultat al acestui fapt s-au introdus în terapeutică noi esteri ai colinei.

Paralel cu continuarea cercetărilor a apărut descoperirea importantă a lui Loewi și a altora, privitoare la rolul acetilcolinei ca mediator chimic al impulsului nervos către efectorii viscerali; consecutiv a fost elaborată ipoteza funcției de transmițător a acestui ester la nivelul sinapselor ganglionare și la joncțiunile neuro-musculare. Aceste progrese și semnificația lor pentru fiziologie și farmacologie au fost prezentate în amănunt (vezi capitolul 19).

Raportul dintre structura și activitatea derivaților de colină. Colina, ca și alți cationi cvaternari de amoniu, posedă 3 tipuri deosebite de acțiuni farmacologice: o acțiune *muscarinică* una *nicotinică* și una *curariformă*. Manifestările și însemnătatea acestor tipuri de acțiune, cît și substanțele care le neutralizează au fost prezentate mai înainte (capitolul 19). Numeroși esteri, eteri și alți derivați ai colinei au fost cercetați ca o încercare de a se găsi baza sensibilității acestor substanțe față de hidroliza prin colinesterază, pentru a se găsi importanța relativă a fiecăruia din aceste 3 tipuri de acțiune, cît și afinitățile speciale ale substanțelor pentru diferite organe efectoare vegetative. O prezentare a relației dintre structura și activitatea derivaților de colină nu poate fi separată din punct de vedere logic de prezentarea compușilor cvaternari de amoniu, în general; totuși, problema este uriașă și de pură specialitate, astfel că se pot prezenta aici numai cîteva caractere predo-

minante. Amănuntele se pot găsi în publicațiile aferente din referințele bibliografice anexate.

Derivații colinei pot exercita cele 3 acțiuni fundamentale enumerate, cu intensități și în asociații diferite. „Capul" cationic al moleculei este de importanță esențială pentru acțiune, însă nu trebuie să conțină în mod necesar azot. Atunci cînd se înlocuiește azotul colinei sau al acetilcolinei cu fosfor, arsen, sulf terțiar și alți atomi, puterea de acțiune scade; acțiunile se aseamănă însă din punct de vedere calitativ cu ale substanței înrudite, deși activitatea nicotinică poate să fie întrucîtva predominantă. Pe de altă parte, dacă azotul colinei sau al derivaților săi nu este cvaternar, activitatea scade în mod pronunțat. Trimetilarea azotului colinei realizează o activitate optimă; două sau mai multe grupări etil fixate la nivelul azotului tind să dea proprietăți de blocaj. Spre exemplu, congenerul dietilic al acetilcolinei posedă proprietăți de blocaj ganglionar, iar eterii trietilamoniumetanolului și omologii săi produc numai efecte de tipul curarei.

Modificările lanțului lateral etanolic al colinei influențează profund acțiunile sale, atît cantitativ, cît și calitativ. Spre exemplu, oxidarea pînă la betaină scade în mod pronunțat puterea de acțiune, însă din punct de vedere calitativ betaina se aseamănă cu colina. Prelungirea lanțului lateral al colinei sau al sărurilor de alkiltrimetilamoniu crește puterea de acțiune și proporția activității muscarinice, în timp ce scurtarea lanțului provoacă o creștere relativă a acțiunilor nicotinice. Cu cîteva excepții, acțiunea muscarinică optimă și în cîteva cazuri acțiunea nicotinică se obține la o serie dată de omologi, atunci cînd numărul atomilor din lanț este de 5 (cu excluderea hidrogenului). Astfel, acetilcolina, acetil-β-metilcolina, propionilformocolina și eterul etilic al colinei, eterul propilic al formocolinei și amiltrimetilamoniul reprezintă substanțele muscarinice cele mai puternice din fiecare serie respectivă. Oxigenul sau sulful în grupul eter al lanțului lateral favorizează acțiunea muscarinică, în timp ce oxigenul carbonilic favorizează acțiunea nicotinică. Totuși, eterii aromatici tind să fie nicotinici, iar unii dintre ei (spre exemplu, eterul tricolinic al pirogalolului, un congener al *flaxedilului)* manifestă acțiuni curariforme adevărate. Ramificarea lanțului lateral suprimă acțiunea nicotinică. Astfel esterii metilic și etilic, cît și eterii β-metilcolinici, provoacă numai reacții muscarinice. Eterul etilic al β-metilcolinei servește pentru a ilustra afinitatea particulară a substanțelor chimice colinergice pentru organele efectoare specifice; spre exemplu, el provoacă o mioză pronunțată la administrarea pe cale parenterală (la pisici). Activitatea optică influențează de asemenea comportarea farmacodinamică a derivaților de colină; metacolina levorotatoare exercită o acțiune muscarinică mult mai slabă decît izomerul dextrorotator, însă numai acesta din urmă este hidrolizat de colinesterază.

Esterii de colină, formocolină, betaină și homobetaină manifestă, atît acțiuni muscarinice, cît și nicotinice, proporțiile relative depinzînd considerabil de lungimea lanțului lateral. Acetilcolina se aseamănă cu colina însăși, cu excepția faptului că este de 500 pînă la 100 000 de ori mai activă, în raport cu acțiunea specială care se cercetează. Schimbările de poziție, polaritatea grupului ester din acetilcolină, nu pot modifica mult proprietățile sale sau le pot schimba considerabil. Numeroși esteri ai colinei sînt hidrolizați în mod rapid de colinesterază, însă esterii homologilor săi sînt mai greu influențați. Esterii betainei și homobetainei sînt mai rezistenți față de enzimă. Esterii dicolinei ai mai multor acizi dicarboxilici manifestă o acțiune nicotinică, îndeosebi la nivelul joncțiunilor neuro-musculare ale anumitor specii, unde se produce paralizia printr-o depolarizare susținută. Astfel, *succinilcolina* se utilizează ca substanță de tipul curarei: acțiunile sale ganglionare și muscarinice sînt slabe, ca și alți esteri din această serie, substanța este hidrolizată de colinesterază. Benzoilcolina aromatică manifestă proprietăți asemănătoare cu ale nicotinei. Esterii nitroși și nitrici ai colinei sînt muscarinici, însă esterul acidului carbamic *(carbacolul)* are un efect nicotinic mai puternic decît acetilcolina; carbacolul este de asemenea rezistent la colinesterază. Înlocuirea unui azot aminic al carbacolului modifică mult proprietățile sale farmacologice; spre exemplu, grupările N-alkil scad efectele muscarinice, iar grupările N-fenil îi conferă proprietăți de tipul atropinei. N,N-di-*n*-butilcarbacolul *(dibutolina)* este lipsit de proprietăți colinergice și posedă o acțiune de tipul atropinei. Această substanță împreună cu anumite altele prezintă un interes deosebit, deoarece asemănarea sa chimică cu esterii colinei îi conferă o acțiune inhibitoare prin competiție, pe bază de structură chimică. Anumite caractere dominante ale compușilor de colină cu utilizare în terapeutică, sînt prezentate în tabelul 19.

Chimie, preparate, posologie și administrare. Formulele desfăcute ale aceticolinei și ale esterilor înrudiți ai colinei care au utilitate clinică sînt prezentate în tabelul 18. Acetilcolina nu este oficială și nu este prezentată în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Totuși se găsește sub formă de clorură și bromură. *Clorura de aceticolină* și *bromura de acetilcolină* sînt pulberi cristalizate, albe, inodore, higroscopice, ușor solubile în apă și alcool și care se descompun ușor sub acțiunea căldurii și a substanțelor alcaline. Sărurile trebuie menținute în recipiente bine închise. Există fiole care conțin cantități dozate de săruri uscate, sterile pentru prepararea soluțiilor apoase necesare injecțiilor parenterale.

Doza de acetilcolină depinde de rezultatul urmărit și de calea de administrare utilizată. Substanța este practic inertă atunci cînd se administrează pe cale bucală, datorită distrugerii sale prin hidroliză, sub acțiunea enzimelor gastro-intestinale; în consecință, ea trebuie injectată parenteral sau trebuie administrată prin iontoforeză. Doza pentru o injecție subcutanată variază între 40 și 200 mg; doza pe cale intravenoasă oscilează între 10 și 100 mg.

Mecanism de acțiune. Mecanismul de acțiune al acetilcolinei este analizat mai complet în alt loc (pag. 362). Acetilcolina acționează direct asupra celulelor efectoare, producînd reacțiile lor caracteristice; cel puțin în cazul celulelor musculare și ganglionare, această acțiune este de depolarizare a membranei postsinaptice. Celulele care reacționează față de această substanță se împart în 2 categorii distincte, în raport cu faptul că sînt inervate de nervii colinergici postganglionari (spre exemplu, celulele miocardului și ale musculaturii netede, împreună cu celulele glandelor exocrine) sau de nervii preganglionari ori nervii motori de relație (adică celulele ganglionare vegetative, celulele medularei suprarenale și fibrele mușchilor striați). Acțiunile substanței asupra acestor 2 grupuri de organe efectoare au fost denumite *muscarinice* și respectiv *nicotinice*, iar prezentarea amănuntelor și

Scanned with OKEN Scanner

semnificației lor se află la pag. 362. Atropina produce în mod exclusiv blocajul acțiunilor muscarinice ale acetilcolinei; nicotina (în doze mari) și curara determină numai blocajul acțiunilor nicotinice (tabelul 17; fig. 20). Totuși, din punct de vedere experimental se poate pune în evidență faptul că doze foarte mari de atropină pot reduce reacția mușchiului striat față de acetilcolină și de asemenea că doze mari de curară scad

Tabelul 18

Formulele structurale ale colinei și ale esterilor de colină utilizați în clinică

Colina	$(CH_3)_3{\equiv}N(OH)\cdot CH_2\cdot CH_2OH$
Acetilcolina	$(CH_3)_3{\equiv}N(OH)\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot O\cdot COCH_3$
Metacolina (acetil-β-metilcolina)	$(CH_3)_3{\equiv}N(OH)\cdot CH_2\cdot CH(CH_3)\cdot O\cdot COCH_3$
Carbacolul (carbaminoilcolina)	$(CH_3)_3{\equiv}N(OH)\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot O\cdot CONH_2$
Betanecolul (carbaminoil-β-metilcolina)	$(CH_3)_3{\equiv}N(OH)\cdot CH_2\cdot CH(CH_3)\cdot O\cdot CONH_2$

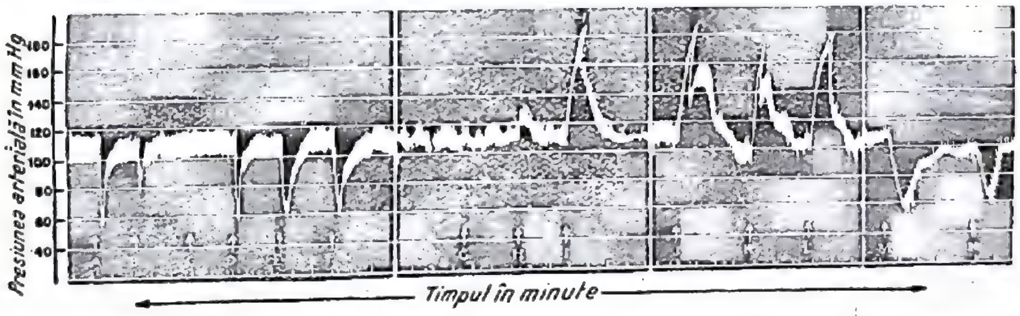


Fig. 21 — Farmacologie vegetativă generală: efectul colinesterazei serice asupra acetilcolinei și asupra carbacolului; punerea în evidență a acțiunii nicotinice a esterilor colinei asupra ganglionilor vegetativi; efectul de inversare al blocajului adrenergic asupra descărcării simpatico-suprarenale provocate de acetilcolină.

Pisică anesteziată cu pentobarbital sodic, 35 mg/kilocorp intraperitoneal; animalul este pregătit pentru înregistrarea presiunii arteriale carotidiene cu un manometru cu capsulă de sticlă, de tip Anderson; timpul în minute. Toate substanțele administrate intravenos.

A — Bromură de acetilcolină, 1,5 µg/kilocorp, provoacă o reacție vasodepresoare caracteristică. *B* — Aceeași doză inițială de acetilcolină, după incubare cu plasmă de câine, timp de 10 minute, la temperatura camerei este mai puțin activă din cauza distrugerii hidrolitice parțiale sub acțiunea colinesterazei. *C* — Același lucru ca la *B*, cu excepția faptului că perioada de incubație este de 20 de minute. Absența unei reacții vasodepresoare arată distrugerea enzimatică completă a acetilcolinei. *D* — Aceeași situație ca la *C*, cu excepția faptului că s-a adăugat o cantitate foarte mică de ezerină în plasmă, înainte de incubarea acetilcolinei. Reacția vasodepresoare este echivalentă cu aceea din *A*, ceea ce arată că ezerina a împiedicat hidroliza acetilcolinei de către colinesterază. *E* — Carbacolul, 1,5 µg/kilocorp, provoacă o scădere a presiunii arteriale, aproximativ egală cu aceea din *A*, însă revenirea la normal este mai lentă. Insensibilitatea substanței față de colinesterază explică durata sa de acțiune mai lungă. *F* — Aceeași situație ca în *E*, cu excepția faptului că carbacolul a fost incubat cu plasmă de câine timp de 25 de minute, la temperatura camerei. Echivalența reacțiilor tensionale la *E* și *F* constituie dovada stabilității carbacolului și a rezistenței sale la colinesterază. Între *F* și *G* s-a administrat atropină, 1 mg/kilocorp. *G* — Acetilcolină, 1,5 µg/kilocorp, injectată ca în punctul *A*. Atropinizarea împiedică orice scădere colinergică a presiunii arteriale. *H* — Acetilcolina, 100 µg/kilocorp, provoacă o creștere moderată a presiunii, datorită acțiunii sale nicotinice asupra ganglionilor simpatici și asupra medularei suprarenale (descărcare simpatico-suprarenală). *I* — Carbacolul 100 µg/kilocorp, provoacă o descărcare simpatico-suprarenală chiar mai pronunțată (de notat evidențierea în punctul *I* și îndeosebi în punctele *J* și *K* a 2 componente ale reacției tensionale. Prima componentă este o creștere pronunțată, provocată de descărcarea simpatică ganglionară, a doua este mai lentă, fiind o reacție presoare mai prelungită, datorită adrenalinei eliberate). Între *I* și *J* s-a injectat ezerină, 1 mg/kilocorp. *J* — S-a repetat acetilcolina, în doză de 100 µg/kilocorp. De comparat cu *H*. Reacția mai pronunțată rezultă din protecția realizată de ezerină împotriva distrugerii colinesterazice a acetilcolinei. *K* — S-a repetat carbacolul, în doză de 100 µg/kilocorp. Reacția nu este în mod semnificativ deosebită de aceea din *I*. *L* — Adrenalina, 2 µg/kilocorp, provoacă o reacție vasopresoare, modificată de injectarea prealabilă a atropinei (de comparat cu fig. 26). Între *L* și *M* s-a administrat substanța de blocaj adrenergic, dibenamina în doză de 15 mg/kilocorp. *M* — Acetilcolina în doză de 100 µg/kilocorp provoacă acum o scădere a presiunii arteriale, care se datorește componentei inhibitoare a descărcării simpatico-suprarenale; dibenamina a blocat reacția față de componenta excitatoare. *N* — Adrenalina, în doză de 2 µg/kilocorp, provoacă de asemenea o vasodepresiune pură după administrarea substanței de blocaj adrenergic (de comparat cu fig. 32). Pentru amănunte suplimentare a se vedea textul (grafic datorit bunăvoinței dr. Mark Mickerson).

Scanned with OKEN Scanner

reacția la acetilcolină a glandei secretoare; în condiții speciale s-a arătat de asemenea că atropina are și o acțiune asupra celulelor ganglionare.

Reacțiile față de acetilcolina din organism se mai caracterizează prin natura lor tranzitorie și frustă (fig. 21), datorită faptului că acetilcolina este hidrolizată în acid acetic și colină, sub acțiunea *colinesterazei*, o enzimă care se găsește în sînge și în țesuturi (pag. 357). Ezerina și neostigmina prelungesc și intensifică acțiunile acetilcolinei injectate, prin inhibarea colinesterazei.

PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

În raport cu reacțiile diferitelor organe față de impulsurile nervoase colinergice, așa cum sînt prezentate în tabelul 16, se pot prevedea în mod destul de precis efectele administrării de acetilcolină. Totuși, anumite reacții nu sînt decelabile, afară de cazul cînd se utilizează tehnici speciale pentru a le demonstra. Astfel creșterea presiunii arteriale datorită acțiunii nicotinice a acetilcolinei asupra ganglionilor simpatici și asupra medularei suprarenale nu devine manifestă dacă nu s-a împiedicat prin atropinizare, scăderea presiunii arteriale, datorită acțiunii muscarinice (vasodilatatoare) a acestei substanțe la nivelul vaselor sanguine. Aceasta se datorește faptului că în mod normal predomină reacțiile muscarinice față de acetilcolină. Caracterul frust al efectelor acetilcolinei nu se datorește numai distrugerii hidrolitice a acestui ester de către colinesterază, dar și faptului că acțiunile nicotinice ale substanței sînt în opoziție cu acțiunile muscarinice. Descărcarea simpatico-suprarenală, provocată de acetilcolină, tinde să neutralizeze multe din efectele vegetative periferice ale substanței. Proprietățile principale ale acetilcolinei sînt prezentate în tabelul 19, comparativ cu ale derivaților înrudiți ai colinei.

Tabelul 19

Cîteva din proprietățile chimice și farmacologice ale esterilor colinei

Esterii colinei	Situația generală oficială	Proprietățile chimice		Acțiunile farmacologice						Doza unică medie	
				muscarinice					nicotinice		
		stabilitatea	sensibilitatea la colinesteză	cardiovasculare	gastrointestinale	asupra vezicii urinare	oculare (locale)	neutralizare de către atropină		pe cale bucală (mg)	subcutanat (mg)
Acetilcolină Clorură de-	—	higroscopică; instabilă în soluție	+++	++	++	++	+	+++	++	—	40—200
Bromură de-	—										
Metacolină Clorură de-	F. S. U.	higroscopică; destul de stabilă	+	+++	++	++	+	+++	+	100—1000	5—30
Bromură de-	M. N. N.										
Carbacol	F. S. U.	stabil	—	+	+++	+++	++	+	+++	0,2—0,8	0,2—0,4
Betanecol Clorură de —	F. S. U.	stabilă	—	±	+++	+++	++	+++	—	10—30	2,5—5,0

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea cardio-vasculară. Reacţiile cardio-vasculare tipice faţă de acetilcolină se pot observa numai atunci cînd se administrează doze suficient de mari unui animal de experienţă, sau omului, pe cale intravenoasă. În acest caz, substanţa provoacă o vasodilataţie mai ales a vaselor mici de sînge, cu o scădere a presiunii sanguine. Se pot produce, de asemenea, diferite aritmii şi anomalii electrocardiografice sub acţiunea acetilcolinei. Acestea cuprind o bradicardie pronunţată; un caracter difazic al undei *P*, care apare cu incizură şi cu înălţime redusă; bloc cardiac parţial sau complet; oprire ventriculară de durată variabilă; fibrilaţie atrială, cît şi tahicardie atrială. Substanţa produce numai o uşoară inhibare a nodului sino-atrial şi o inhibare mai pronunţată a musculaturii atriale, a nodului atrio-ventricular şi a fasciculului His, acţiuni favorabile pentru suprimarea tahicardiei paroxistice de origine atrială sau de la nivelul nodului atrio-ventricular. Chinidina reduce sau suprimă capacitatea acetilcolinei de a încetini ritmul cardiac la animalele intacte anesteziate sau pe inimi izolate (Starr, 1936). Astfel, tahicardia paroxistică poate să nu reacţioneze la tratamentul cu esterii colinei, dacă se administrează chinidina.

Reacţiile electrice şi mecanice ale inimii de mamifere faţă de acetilcolină au fost cercetate pe larg şi s-a constatat că au fost asemănătoare în toate privinţele cu răspunsurile care urmează stimulării vagului (Cohn şi Macleod, 1941; Hoffman şi Suckling, 1923; Burn, 1953 şi alţii). Acţiunile substanţei asupra atriului sînt mai pronunţate decît acelea asupra ventriculului, însă de obicei sînt asemănătoare din punct de vedere calitativ; efectele acetilcolinei, atît asupra atriului, cît şi asupra ventriculului, se caracterizează printr-o scădere a frecvenţei şi forţei de contracţie, o reducere a duratei stării de excitaţie, bătăi ectopice, iar în doze mari, fibrilaţie.

Pe lîngă efectele sale colinergice asupra inimii, mai mulţi cercetători au arătat pe cale experimentală că acetilcolina este capabilă să producă o stimulare adrenergică a inimii, aşa cum reiese din accelerarea inimii atropinizate. Este probabil că acetilcolina excită ganglionii simpatici intrinseci ai inimii, ipoteză susţinută de faptul că accelerarea inimii este suprimată de substanţele de blocaj ganglionar şi adrenergic, cît şi de observaţia că se eliberează o substanţă de tipul adrenalinei în perfuzatul inimii izolate, tratată cu acetilcolină. În cercetările efectelor acetilcolinei asupra inimii, trebuie luată în considerare posibilitatea unei astfel de stimulări ganglionare (nicotinice).

Acţiunile acetilcolinei asupra *arterelor coronare* au fost studiate de mai mulţi cercetători, iar rezultatele diferă considerabil în raport cu tehnicile, dozele şi speciile utilizate. Pe inimile de pisică, cîine şi iepure, acetilcolina produce o creştere rapidă a debitului coronarian, urmată de o scădere (Wedd, 1936). Efectul vasodilatator a fost interpretat ca un rezultat al acţiunii muscarinice a substanţei; efectul vasoconstrictor, ca o acţiune nicotinică. Katz şi colaboratorii (1933) au observat că sub acţiunea acetilcolinei asupra inimii de cîine, izolată şi perfuzată, se produce numai o vasodilataţie coronară, în timp ce pe inimile izolate de pisică se produce, atît o dilataţie, cît şi o constricţie coronariană. Toate acţiunile acetilcolinei asupra arterelor coronare au fost suprimate la ambele specii, prin atropină. Constatarea faptului că acetilcolina provoacă numai o vasodilataţie coronară pe inima de cîine, organ asemănător cu inima de om din punct de vedere funcţional, pare să infirme concepţia acceptată în mod obişnuit, după care impulsurile colinergice (vagale) către arterele coronare produc vasoconstricţia şi susţin rezultatele experimentale obţinute de Katz şi Jochim (1939), care au găsit la cîini că numai fibrele vasoconstrictoare ale coronarelor au caracter adrenergic şi merg pe căi simpatice, în timp ce fibrele vagale sînt exclusiv vasodilatatoare, colinergice. În cuprinsul nervilor vagi nu se găsesc nici un fel de fibre vasoconstrictoare colinergice (tabelul 16) (Katz şi Lindner, 1939). Utilizînd o tehnică ameliorată pentru măsurarea debitului arterial coronar, Eckenhoff şi colaboratorii (1947) n-au putut pune în evidenţă vreo acţiune vasoconstrictoare coronară semnificativă a nervilor vagi sau a nervilor acceleratori (la cîinii anesteziaţi, cu respiraţie spontană); atît acetilcolina, cît şi adrenalina au produs o vasodilataţie coronară (vezi şi referatele generale ale lui Gregg, 1946; Ratnoff şi Plotz, 1946; şi Wégria, 1951, privind efectele substanţelor şi impulsurilor nervoase asupra circulaţiei coronare).

La *om*, dozele terapeutice de acetilcolină produc puţine modificări în afară de vasodilataţie şi o uşoară scădere a presiunii arteriale, din cauza distrugerii rapide a substanţei şi din cauza reflexelor cardio-vasculare compensatoare eficiente, realizate prin presoceptorii zonei carotidiene şi ai celei aortice. În plus, descărcarea simpatico-suprarenală provocată de acţiunea nicotinică a acetilcolinei tinde să împiedice orice modificări pronunţate ale ritmului cardiac şi ale presiunii arteriale. Numai atunci cînd se administrează intravenos doze mari se pot provoca reacţii asemănătoare cu acelea care se obţin la animalele de experienţă.

Într-o cercetare completă asupra reacţiilor cardio-vasculare ale omului sănătos faţă de injecţiile intravenoase şi intraarteriale de acetilcolină, Ellis şi Weiss (1932) şi Weiss şi Ellis (1934) au constatat că injecţia intravasculară de acetilcolină poate fi continuată pe perioade lungi de timp, fără simptome subiective sau obiective şi fără manifestări de acţiune cumulativă. Pentru a se obţine efecte minime este nevoie de perfuzarea a 20—60 mg/min. Doza maximă suportată, care produce simptome toxice, este de 90—140 mg/min; s-a putut injecta pînă la 1 g pe o perioadă de 10 minute. În contrast net cu aceasta, metacolina poate fi tolerată numai într-o proporţie de 1/200 din doza de acetilcolină (fig. 22).

Simptomele subiective şi obiective observate în cursul administrării *intravenoase* de acetilcolină sînt direct proporţionale ca intensitate cu mărimea dozei şi cu rapiditatea injecţiei; ele cuprind congestionarea pielii, o senzaţie de căldură, creşterea temperaturii cutanate, vîjîituri în cap, palpitaţii, puls săltăreţ, transpiraţie profuză, salivaţie, lăcrimare, o senzaţie de constricţie retrosternală, însoţită de greutate în inspiraţie şi de uşoară tuse, cît şi de greţuri şi vărsături,

Scanned with OKEN Scanner

atunci cînd se mărește doza pînă la limita de toleranță. Fenomenele rămîn la o intensitate dată, atîta vreme cît nu se modifică viteza administrării și dispar fără nici un efect rezidual, în interval de cîteva minute după întreruperea injecției. Nu se produce bradicardie. Într-adevăr, ritmul cardiac suferă o accelerare moderată ca urmare a descărcării simpatico-suprarenale. Presiunea sistolică și cea diastolică nu scad în mod semnificativ sub acțiunea perfuziei de acetilcolină, nu se produc nici un fel de modificări ale debitului cardiac, iar viteza de circulație nu crește.

Injecția de acetilcolină într-o arteră a unui membru produce o dilatație regională a arterelor și arteriolelor, așa cum reiese din congestionarea intensă, din transpirația pronunțată, creșterea temperaturii pielii, cît și din mărirea presiunii pulsului în aceste vase. Creșterea pronunțată locală a fluxului total de sînge reiese din scăderea diferenței arterio-venoase a oxigenului în sîngele membrului respectiv. Nu se produc efecte generale, după injectarea intraarterială a substanței.

Dozele mari de acetilcolină, administrate *pe cale bucală*, la om, nu produc în mod obișnuit nici un fel de acțiuni farmacologice. Totuși, unii bolnavi pot prezenta reacții în urma ingerării a 2 g substanță.

Dozele mari de acetilcolină (100—500 mg) injectate *subcutanat* sau *intramuscular* produc numai rareori efecte generale.

Acțiunile gastro-intestinale. Deși doze suficient de mari de acetilcolină produc o creștere a tonicității, amplitudinii de contracție și peristaltismului la nivelul stomacului și intestinului, stimulînd secrețiile gastro-intestinale, din punct de vedere practic nu se observă la om nici un efect, afară de cazul cînd se injectează intravenos doze apropiate de limita de toleranță. Grețurile și vărsăturile au fost singurele simptome care se puteau atribui tractului digestiv, observate în experiențele lui Ellis și Weiss menționate mai sus. Efectul acetilcolinei asupra secreției gastrice este mult mai puțin pronunțat decît acela al histaminei; secreția de pepsină, mucus și acid devine mai intensă.

Acțiunile glandulare. Acțiunea secretoare a tuturor celulelor glandulare exocrine care primesc o inervație colinergică postganglionară este intensificată de acțiunea muscarinică a acetilcolinei, efect pe care atropina îl suprimă repede și complet. La om sînt stimulate îndeosebi glandele salivare, lacrimale și sudoripare, iar efectele produse cuprind unele din caracterele obiective principale ale reacției la acetilcolina administrată intravenos.

Acțiunile respiratorii și nervoase centrale. Dozele eficiente de acetilcolină provoacă un spasm bronșic și o creștere a secreției glandelor bronșice. Se pot provoca experimental hiperpneea și tahipneea prin acțiunea acetilcolinei asupra chemoceptorilor carotidieni și aortici. Respirația este, fie stimulată, fie inhibată de acțiunile sale centrale.

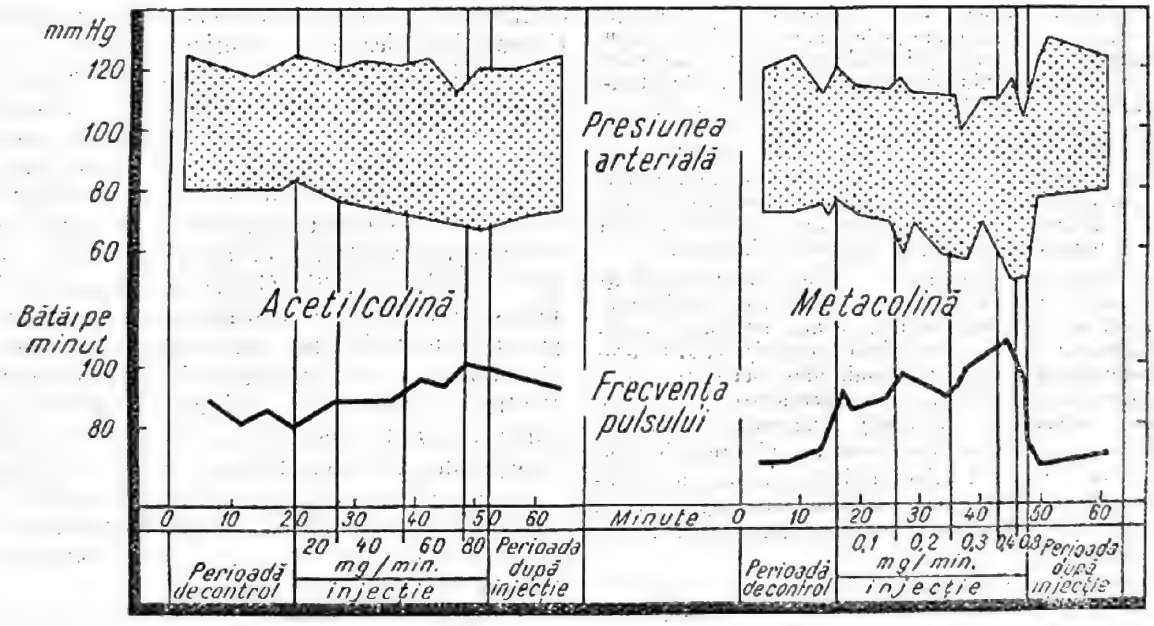


Fig. 22 — Efectele comparative ale unor perfuzii intravenoase cu acetilcolină și cu metacolină, executate cu viteze crescînde, asupra presiunii arteriale și asupra frecvenței bătăilor inimii, la un adult normal.

Întrucît metacolina este inactivată mai încet în organism, ea este aproximativ de 200 de ori mai activă decît acetilcolina pentru producerea reacțiilor cardio-vasculare la om. În timp ce perfuzia intravenoasă cu acetilcolină cu viteză de 20 mg/min. produce efecte minime, iar cu 80 mg/min., efecte pronunțate, este nevoie de numai 0,1 mg metacolină/min. pentru a provoca răspunsuri minime și 0,4 mg pentru reacții pronunțate. Amîndouă substanțele pot fi perfuzate cu o viteză care produce simptome nete pe intervale lungi de timp, fără semne de acțiune prin acumulare. În text este dată o descriere amănunțită a simptomelor subiective și obiective observate (după Weiss și Ellis, 1934, prin bunăvoința redacției revistei *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*).

Scanned with OKEN Scanner

La om se poate observa o oarecare greutate în inspirație, cu tuse, după injectarea intravenoasă a unor doze mari. Simptomele sînt tranzitorii, se pot bloca ușor cu atropină și nu au importanță, cu excepția bolnavilor predispuși la accese de astm.

Atît acțiunile excitatoare, cît și cele depresoare ale acetilcolinei asupra *axului cerebro-spinal* au mai ales un interes teoretic, însă nu au pînă în prezent nici o aplicare terapeutică. Ele sînt prezentate în alt loc (pag. 356). Un caracter ciudat și neexplicat al acțiunilor centrale ale acetilcolinei este inhibarea lor completă sub acțiunea atropinei, substanță care prin ea însăși nu modifică semnificativ activitatea fiziologică normală a sistemului nervos central.

Efecte diverse. Acțiunea nicotinică a acetilcolinei la nivelul *mușchiului striat* al omului nu se observă decît dacă se injectează substanța intraarterial. În timp ce la persoanele normale, injecția intraarterială (la braț) a 20—40 mg acetilcolină provoacă numai contracții fasciculare rapide și asincrone, bolnavul cu miastenie gravă manifestă o contracție tetanică scurtă, dar continuă, a tuturor mușchilor din teritoriul injectat (Harvey și colaboratorii, 1941); faptul acesta a fost interpretat ca o indicație a unei sensibilități neobișnuite față de acetilcolină din partea mușchilor miastenici, asemănătoare cu hipersensibilitatea observată după denervarea parțială. Totuși, atunci cînd se injectează doza minimă de acetilcolină necesară pentru a provoca o contracție musculară nu se pot observa nici un fel de diferențe semnificative între răspunsurile indivizilor normali față de cei cu miastenie (Wilson și Stoner, 1947; Acheson și alții, 1948) (pag. 394). Administrarea intradermică de acetilcolină în diluții mari provoacă o *activitate pilomotorie*, care a fost interpretată drept o urmare a stimulării unui reflex de axon, cuprinzînd ramificațiile terminale ale fibrelor simpatice postganglionare care inervează mușchii pilomotori; reflexul piloerector provocat de acetilcolină este inhibat de substanțele ganglioplitice. Acetilcolina injectată intravenos la animale provoacă *inhibarea unei diureze apoase*, prin acțiunea sa directă centrală asupra sistemului hipotalamo-hipofizar, pe care îl stimulează să secrete hormonul antidiuretic (pag. 354). Acetilcolina aplicată local la nivelul *ochiului* nu produce mioză, afară de cazul cînd se utilizează concentrații puternice (soluție de 5%), asociate cu masaj.

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Deși acetilcolina a fost cercetată din punct de vedere farmacologic încă din 1906, nu s-au făcut nici un fel de încercări de a o utiliza ca atare în terapeutică, nici de a se utiliza alți esteri ai colinei, pînă cînd Villaret și Justin-Besançon (1928, 1929) au întrebuințat-o în afecțiuni foarte variate. Totuși s-a recunoscut curînd că efectele tranzitorii și variabile ale acetilcolinei fac să nu fie potrivită pentru utilizarea în clinică, mai ales atunci cînd se urmărește o acțiune susținută; de aceea, alți esteri ai colinei au înlocuit-o. Cu toate acestea acetilcolina a fost întrebuințată sporadic, într-o serie de afecțiuni, mai ales în acelea ale vaselor sanguine. Astfel a fost încercată în *boala Raynaud, în trombangeita obliterantă, în gangrenă, în ulcerele varicoase* și *în hipertensiune*. Substanța a mai fost utilizată în *sclerodermie, artrite, constipația atonă, tahicardia paroxistică, colica saturnină, ambliopia tabagică* și *miastenia gravă*. În majoritatea acestor afecțiuni, rezultatele obținute n-au fost satisfăcătoare. Chiar atunci cînd se administrează prin iontoforeză în tratamentul diferitelor sindroame vasculare periferice, substanța este mai curînd fără efect. Totuși s-a comunicat întreruperea cu succes a unor accese de *tahicardie paroxistică*, prin injectarea intravenoasă a 20—100 mg acetilcolină; pe cît se pare, efectele secundare sînt minime, iar substanța este mai bine tolerată decît metacolina. Atropina injectabilă trebuie să existe la îndemînă în vederea neutralizării imediate a oricărei reacții nefavorabile și trebuie să se respecte măsurile de precauție prezentate în legătură cu metacolina (pag. 381). Mai mulți cercetători au comunicat faptul că administrarea subcutanată de acetilcolină produce o ameliorare netă în cazuri de *acroparestezii grave* și de *ambliopie tabagică*. Acetilcolina a fost injectată subcutanat în cazuri de megacolon, în scopuri de diagnostic înainte de simpatectomie, pentru a stabili capacitatea funcțională restantă a musculaturii colonului. Acetilcolina, administrată intravenos, în doze convulsivante, a fost încercată pe scară restrînsă în *tratamentul prin șoc* al anumitor tulburări psihice; celelalte procedee, îndeosebi convulsiile prin insulină și prin electroșoc, sînt mai sigure și mai eficiente. Deși puterea musculaturii poate fi restabilită tranzitoriu sub acțiunea acetilcolinei la bolnavii cu *miastenie gravă*, neostigmina constituie în această boală substanța colinergică de elecție.

METACOLINA

Istoric. Adaptarea insuficientă a acetilcolinei la scopurile clinice a stimulat căutarea unor esteri sintetici ai colinei, care să fie mai utili în terapeutică. Unul din obiectivele principale a fost să se obțină substanțe cu stabilitate mai mare decît a acetilcolinei și deci cu acțiune mai prelungită în organism. Un al doilea scop a fost găsirea esterilor de colină care să influențeze în mod selectiv anumite formațiuni din organism și să nu influențeze pe celelalte, astfel încît să corespundă anumitor domenii de utilizare.

Dintre mai multe sute de derivați sintetici ai colinei care au fost cercetați, s-au dovedit corespunzători pentru utilizarea clinică generală numai metacolina, carbacolul și betanecolul. Deși metacolina a fost cercetată de Hunt și Taveau, încă din 1911, numai după cercetările sistematice efectuate de Simonart (1932) și Starr și colaboratorii (1933 și anii următori) a fost supusă unei verificări terapeutice suficiente.

Mecanism de acțiune. Cunoștințele actuale arată că metacolina își exercită acțiunile caracteristice în organism într-un mod asemănător cu acetilcolina. Substanța este hidrolizată mai greu decît acetilcolina sub acțiunea colinesterazei, ceea ce constituie baza duratei sale mai lungi de acțiune. Fizostigmina și neostigmina intensifică și prelungesc reacțiile la metacolină, prin inhibarea colinesterazei. Atropina suprimă rapid și complet toate acțiunile muscarinice ale substanței. Proprietățile nicotinice ale metacolinei sînt mai puțin pronunțate decît ale acetilcolinei. Spre exemplu, pentru a produce o creștere a presiunii arteriale la un animal atropinizat, sînt necesare doze relativ mari de substanță, iar această creștere se datorește în întregime secreției de adrenalină, arătînd că metacolina nu stimulează cu ușurință ganglionii simpatici. Totuși se pot pune în evidență reacții ale musculaturii striate, mai ales la bolnavii cu miastenie gravă.

PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Proprietățile farmacologice ale metacolinei sînt asemănătoare din punct de vedere calitativ cu ale acetilcolinei, cu excepția faptului că prima substanță este mai stabilă (fig. 22) și este lipsită de acțiuni nicoti-

nice semnificative asupra ganglionilor vegetativi. Unele din caracteristicile principale ale substanței sînt prezentate în tabelul 19, comparativ cu ale derivaților înrudiți ai colinei.

Acțiunile cardio-vasculare. După doze suficiente de metacolină, vasele periferice se dilată, presiunea arterială scade, iar ritmul cardiac se accelerează, de obicei fără o bradicardie prealabilă. Dozele mici de atropină provoacă un blocaj complet al tuturor reacțiilor cardio-vasculare față de substanță. Metacolina produce la animalele anesteziate sau la inimile izolate mai curînd o bradicardie, decît o tahicardie; chinidina provoacă un blocaj al acestei bradicardii și neutralizează de asemenea prelungirea timpului de conducere atrio-ventriculară provocată de ester. Metacolina poate împiedica ritmurile de origine ventriculară, provocate la animalele de experiență cu adrenalină sau cu stimularea electrică.

Arterele coronare ale animalelor de experiență reacționează la metacolină printr-o vasodilatație primară, urmată de o vasoconstricție într-un mod asemănător cu cel observat la acetilcolină, care este însă mai activă (Wedd, 1936). Katz și colaboratorii (1938) au observat faptul că substanța provoacă o vasoconstricție coronară la nivelul inimilor de pisică perfuzate și izolate, însă numai o vasodilatație în cazul inimilor de cîine. Utilizînd cîini dresați neanesteziați și tehnica de măsurare a circulației coronare, cu un „termostromuhr", Essex și colaboratorii (1940) au constatat de asemenea că metacolina produce o creștere pronunțată a fluxului de sînge coronar. Semnificația fiziologică a acestor rezultate a fost subliniată mai sus, în legătură cu efectele impulsurilor nervoase asupra calibrului arterelor coronare.

La *om*, efectele unei perfuzii *intravenoase* continue de metacolină au fost comparate cu acelea produse de acetilcolină (Weiss și Ellis, 1934) (vezi fig. 22). Simptomele subiective și obiective produse sînt identice cu acelea descrise pentru acetilcolină (pag. 375). însă doza eficientă reprezintă numai aproximativ 1/200 din doza acetilcolinei. Astfel, 0,1 mg metacolină/min. provoacă efecte minime, iar 0,4 mg/min. se apropie de limita de toleranță. Simptomele dispar în interval de 1 minut, după terminarea injecției și nu există nici o dovadă de acțiune prin acumulare. Efectele metacolinei administrate *subcutanat* sau *intramuscular* unor persoane normale au fost de asemenea cercetate în amănunțime. Reacțiile tipice observate după o doză subcutanată de 20 mg sînt reprezentate grafic în fig. 23. Se observă că se produc o scădere

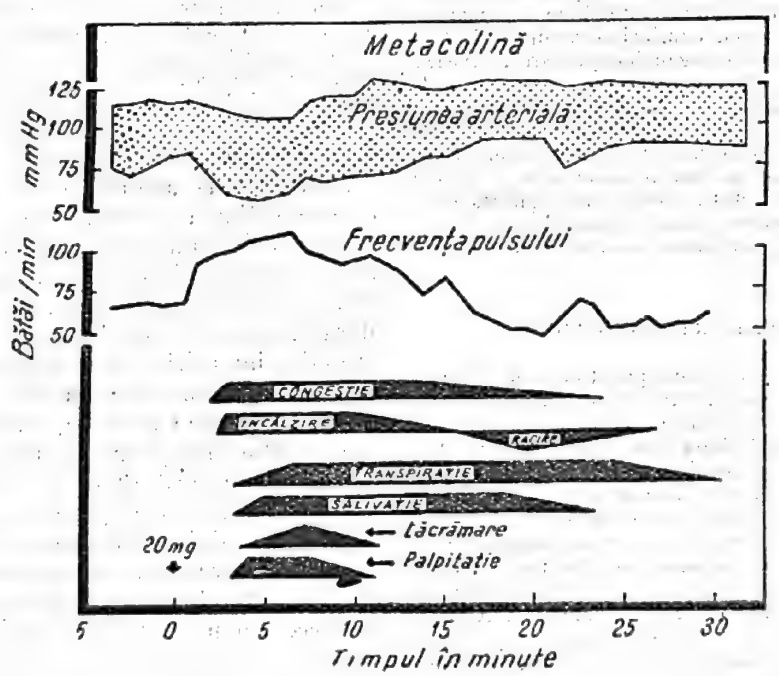


Fig. 23 — Acțiunile metacolinei la om.

S-a injectat subcutanat unui adult tînăr normal în clinostatism 20 mg clorură de metacolină la ora 0, după o perioadă prealabilă de repaus. De notat că primele semne ale acțiunii substanței — scăderea tensiunii arteriale, creșterea compensatoare a frecvenței pulsului, congestia și o senzație de căldură — apar în interval de 2 minute. După 3 minute se produc: salivație, lăcrimare, transpirație și palpitații, care ajung repede la intensitatea lor maximă. Reacțiile cardio-vasculare sînt trecătoare, iar cînd presiunea arterială revine la normal apare o bradicardie. Bolnavii care simt căldură în timpul fazei congestive se plîng de senzația de frison. Revenirea completă se produce în interval de 20—30 de minute după injecție. Celelalte semne subiective și obiective sînt descrise în text. De comparat această figură cu reacțiile la injecția cu carbacol la om, reprezentate în fig. 21 (după Starr, Elson, Roisinger și Richards, 1933, prin bunăvoința redacției revistei *The American Journal of the Medical Sciences*).

Scanned with OKEN Scanner

trecătoare a presiunii arteriale şi o tahicardie compensatoare, amîndouă fiind mai puţin persistente decît salivaţia şi transpiraţia. Tahicardia este urmată adesea de un ritm cardiac mai lent decît acela din perioada de control. În mod obişnuit nu se întîlnesc aritmii. De regulă, congestia este limitată la zonele de congestie emotivă; cu doze mai mari, congestia se poate întinde la torace şi trunchi (rareori dedesubtul ombilicului), cît şi la membrele superioare şi inferioare. Acţiunile substanţei dispar de obicei complet în interval de 20—30 de minute. Atunci cînd se administrează metacolina *pe cale bucală* trebuie folosite doze de 50-100 de ori mai mari decît doza eficientă pe cale subcutanată, pentru a se obţine acţiuni semnificative; acestea sînt lente şi se instalează progresiv, avînd un caracter benign. Spre exemplu, după o doză de 1 g, presiunea arterială scade, cu predominanţa scăderii diastolice faţă de cea sistolică; frecvenţa pulsului scade; apare congestia tipică; temperatura pielii şi a extremităţilor creşte, indicînd o vasodilataţie. Nu se observă aritmii, iar debitul cardiac nu este influenţat.

La bolnavii cu *hipertensiune* esenţială sau nefritică, o doză mică de metacolină (2,5 mg subcutanat) provoacă o scădere moderată, pînă la pronunţată, a presiunii arteriale, în timp ce aceeaşi doză are doar un efect slab la persoanele normale, scăderea procentuală medie a presiunii fiind de 3—4 ori mai mare decît cea care se produce la persoanele normale martore. Chiar la bolnavii cu hipertensiune, a căror presiune arterială scade la normal, în timpul unei perioade de repaus de control, se produce o scădere procentuală superioară, fapt care sugerează că boala însăşi şi nu nivelul absolut al presiunii arteriale crescute constituie factorul important care condiţionează scăderea de tensiune a bolnavilor sub acţiunea substanţei. Reacţia presoare la frig la bolnavii cu hipertensiune este de asemenea redusă prin administrarea prealabilă a metacolinei. Se pare că vasele periferice ale bolnavilor cu hipertensiune reacţionează la substanţă printr-o dilataţie proporţional mai mare decît vasele persoanelor normale.

Uneori scăderea poate fi pronunţată şi îngrijorătoare. Totuşi dozele mari, pe cale bucală (4 g/zi), produc, fie o scădere uşoară şi variabilă, fie o modificare neînsemnată a presiunii arteriale la persoanele cu hipertensiune.

Metacolina singură sau asociată cu neostigmina poate provoca *aritmii cardiace*. Spre exemplu, injecţia subcutanată cu 20 mg ester al colinei, după 0,5 mg neostigmină, poate duce la grade diferite de bloc cardiac, mergînd pînă la o disociaţie completă atrio-ventriculară; atropina previne sau suprimă blocul. Undele *T* de pe electrocardiograma persoanelor normale scad sub acţiunea metacolinei în toate cele 3 conduceri; la bolnavii cu hipertonie, undele *T* sînt adesea inversate de substanţă. Aritmiile cardiace provocate de metacolină apar îndeosebi la bolnavii cu hipertiroidism, mai ales sub formă de fibrilaţie atrială trecătoare; se produc de asemenea modificări ale complexelor ventriculare, schimbări de poziţii ale segmentelor *S-T* şi inversarea undelor *T*. S-a emis ipoteza că fibrilaţia atrială este provocată, probabil de o asociaţie a stimulării colinergice excesive a atriului cu un factor excitant, cum ar fi hormonul tiroidian sau poate distensia atriului. Totuşi, administrarea intravenoasă a substanţei la animalele normale neanesteziate poate produce fibrilaţia atrială fără intervenţia unor factori ajutători (Iglauer şi alţii, 1941), ceea ce se întîmplă şi în cazul acetilcolinei; oricum, anoxia atriilor intensifică mult capacitatea metacolinei de a provoca fibrilaţia atrială (Smith şi Wilson, 1944).

O serie de autori au cercetat capacitatea metacolinei de a produce *vasodilataţie periferică* şi o creştere a temperaturii cutanate. Spre exemplu, Goldsmith (1936) a administrat substanţa *pe cale bucală* unui grup mare de persoane, în doze de 50 mg pînă la 1,5 g. Ea a observat că temperatura pielii degetelor creştea adesea cu 6°C sau mai mult, vasodilataţia fiind — pentru o doză dată — mai pronunţată la mîini decît la picioare şi mai mare la bolnavii cu spasme vasculare decît la cei cu ocluzii organice. Bolnavii cu trombangeită obliterantă sau cu arterioscleroză necesitau doze de 1,0—1,5 g, însă persoanele cu spasme vasculare reacţionau uneori la doze de 50—100 mg. Nu s-au produs efecte nocive, chiar atunci cînd s-au repetat dozele mari de 3 ori pe zi, iar modificările presiunii arteriale şi ale pulsului au fost neînsemnate. Spre deosebire de aceasta, la bolnavii cu hipertonie, la care s-au administrat pe cale bucală sau subcutanat doze suficiente de metacolină, Page (1935) nu a putut pune în evidenţă nici o creştere a temperaturii pielii mîinilor sau picioarelor, în ciuda altor semne că substanţa acţiona. Atunci cînd s-a administrat prin *ionoforeză*, metacolina a crescut debitul cutanat de sînge de 3—6 ori; uneori această creştere o depăşea pe aceea obţinută prin metoda încălzirii trunchiului.

Acţiunile gastro-intestinale. În doze subcutanate moderate (2,5—20 mg), metacolina provoacă o creştere a tonicităţii şi amplitudinii contracţiilor, cît şi a peristaltismului tuturor porţiunilor tractului gastro-intestinal; după doze mai mari se pot produce vărsături şi defecaţie. Substanţa este un stimulant puternic al secreţiei gastrice şi determină o excreţie de suc gastric bogat în acid şi pepsină; stimularea secreţiei gastrice se produce mai ales la bolnavii cu hipoclorhidrie. Fluxul de suc pancreatic creşte uşor sub acţiunea metacolinei, iar concentraţia enzimelor este mărită. Substanţa provoacă o creştere a lipazei şi a amilazei serice, dacă pancreasul este normal. Abbott (1933), într-o cercetare a acţiunilor metacolinei asupra tractului gastro-intestinal la persoanele normale, prin metoda balonului şi prin cea radiologică, a observat că acţiunea asupra motilităţii gastrice variază în raport cu starea fiziologică a stomacului, contracţiile reducîndu-se atunci cînd stomacul este gol, iar tonusul şi peristaltismul intensificîndu-se atunci cînd conţine alimente; dozele subcutanate medii stimulează, atît intestinul subţire, cît şi pe cel gros. Administrarea pe cale bucală a unei doze suficient de mari (1 g) provoacă aceleaşi reacţii gastro-intestinale ca şi injectarea subcutanată a substanţei. Atropina neutralizează toate acţiunile gastro-intestinale motorii şi secretoare ale metacolinei.

Acţiunile asupra respiraţiei. Metacolina provoacă o bronhoconstricţie şi o intensificare a secreţiei bronşice cînd se administrează subcutanat, spre deosebire de administrarea pe cale bucală. Se produce şi o creştere trecătoare a amplitudinii respiraţiei, iar la unele persoane substanţa provoacă tuse. Uneori se semnalează o senzaţie de „apăsare" sau de „constricţie" retrosternală, care se poate atribui, probabil, spas-

Scanned with OKEN Scanner

mului bronșic sau spasmului sfincterului cardia, ori al esofagului. La unele persoane, capacitatea vitală poate scădea cu 15—20% în faza maximă a acțiunii metacolinei, această scădere afectînd mai ales aerul complementar. Imediat după injectarea substanței se poate produce o criză tipică de astm bronșic la persoanele cu tendință la astm. Atît atropina, cît și adrenalina neutralizează spasmul bronșic provocat de metacolină, iar atropina este deosebit de eficientă, blocînd complet secreția bronșică crescută.

Acțiunile glandulare. Metacolina stimulează toate glandele secretoare exocrine inervate de nervii colinergici postganglionari și astfel manifestările obiective principale ale acțiunii substanței sînt: lăcrimarea, rinoreea, salivația și transpirația. Reacțiile secretoare observate la om după o injecție subcutanată de 20 mg sînt reprezentate în fig. 23. Transpirația este adesea atît de pronunțată, încît rufele sînt complet ude; cantitatea de salivă poate crește de 10 ori sau mai mult. După doze mari pe cale bucală se poate observa o oarecare transpirație și salivație, însă nu apare lăcrimarea. Reacțiile secretoare sînt intensificate de ezerină și neostigmină, fiind complet împiedicate de atropină. Sudoarea produsă de metacolină este alcalină față de hîrtia de turnesol, iar alcalinitatea crește pe măsură ce se desfășoară răspunsul. Efectul substanței asupra mecanismului transpirației la bolnavii cu diferite leziuni nervoase și rezecții, este prezentat la cap. 22.

Căile urinare. Metacolina contractă mușchiul detrusor al vezicii urinare și crește capacitatea acesteia. La animalele cu leziuni experimentale ale măduvei spinării sau ale rădăcinilor sacrate substanța realizează o ameliorare convenabilă a tulburărilor vezicale neurologice. Frecvența undelor peristaltice ale ureterului crește sub acțiunea metacolinei. Loman și colaboratorii (1938), într-o cercetare completă a acțiunii substanței asupra căilor urinare la omul normal, au folosit metode urografice și au constatat că injectarea subcutanată a 20 mg reduce umbra renală cu 3—4 cm, atît în lungime cît și în lățime; bazinetele și caliciile sînt îngustate, ureterele sînt contractate și prezintă un peristaltism pronunțat; vezica urinară se contractă de asemenea în mod intens, ia o formă triunghiulară, cu peretele superior turtit și cu semne de trabeculație intensificată. Neostigmina a fost fără acțiune cînd s-a administrat singură în doză de 0,5 mg, dar ca a intensificat efectele dozelor mici de metacolină în așa fel, încît 5 mg din aceasta a provocat reacțiile menționate mai sus ale căilor urinare. Patul vascular renal nu participă la vasodilatația generală provocată de metacolină și ca urmare scade, atît volumul rinichiului, cît și volumul de urină în faza de acțiune maximă a substanței.

Acțiuni diverse. Metacolina nu are practic nici o acțiune asupra dimensiunilor și formei *veziculei biliare* a omului, atunci cînd este administrată subcutanat în doze suficiente. Într-adevăr, în majoritatea cazurilor, substanța provoacă o inhibiție a evacuării normale a veziculei biliare după ingerarea unui prînz cu grăsimi; aceasta poate fi secundară contracției duodenului în punctul de pătrundere a coledocului. Presiunea *lichidului cefalorahidian* crește la om după injecția subcutanată de metacolină, probabil ca rezultat al vasodilatației cerebrale. Administrarea metacolinei crește puterea *musculaturii striate* la bolnavii cu miastenie gravă. Introdusă *intradermic* prin electroforeză, metacolina provoacă eritem și vasodilatație pronunțată, inhibate complet de atropină. Atunci cînd se aplică pe cornee, metacolina crește permeabilitatea *barierei dintre sînge și umoarea apoasă*, independent de acțiunea sa miotică asupra pupilei.

Acțiunile metacolinei asupra *sistemului nervos central* sînt asemănătoare cu ale acetilcolinei, așa cum au fost prezentate în alt loc (pag. 356). La bolnavii cu leziuni centrale localizate (ale lobului frontal sau ale zonelor motorii), dozele obișnuite de metacolină produc o stare de excitație, sub forma unei spasticități crescute, cu reflexe exagerate, sau sub forma unor descărcări centrale simpatice, datorite probabil hipersensibilității prin denervare. La animalele cu *paralizie experimentală a neuronilor motori inferiori*, administrarea cronică a substanțelor colinergice, inclusiv a metacolinei, după cum s-a arătat, scurtează perioada de revenire; nu se știe dacă mecanismul acestei acțiuni este vascular, muscular sau nervos.

Chimie și preparate. Formula structurală a metacolinei este prezentată în tabelul 18; înrudirea sa chimică, apropiată de ceilalți esteri ai colinei, este evidentă, ca și înrudirea cu muscarina.

Clorhidratul de metacolină (clorura de acetil-β-metilcolină), F.S.U. *(clorura de mecolil*, M.N.N.), este o pulbere cristalizată, incoloră sau albă, fără miros, amară și foarte ușor lichefiabilă, prin absorbția vaporilor de apă, care se dizolvă bine în apă și alcool. Ea se descompune sub acțiunea substanțelor alcaline; soluțiile apoase sînt destul de stabile la căldură și se alterează lent prin păstrare. Substanța trebuie ținută în recipiente ermetic închise. *Clorura de metacolină injectabilă* este o soluție apoasă sterilă 1% în fiole. Clorura se mai găsește și în ambalaje mari pentru prepararea soluțiilor necesare administrării pe cale bucală sau prin iontoforeză. *Bromura de mecolil*, M.N.N., are proprietăți chimice asemănătoare cu ale clorurii. Este totuși mai puțin higroscopică și de aceea se poate utiliza pe cale bucală, sub formă de tablete. Este livrată în tablete care conțin cîte 0,2 g fiecare.

Căi de administrare și posologie. *Calea bucală.* Spre deosebire de acetilcolină, care este fără acțiune pe cale bucală, dozele mari de metacolină au acțiuni generale moderate atunci cînd sînt ingerate. Reacțiile apar în interval de 15—75 de minute și se manifestă mai ales la nivelul tractului gastro-intestinal, cît și asupra vaselor periferice. Doza eficientă pe cale bucală diferă considerabil; deși doza inițială trebuie să fie între 50 și 100 mg, repetată timp de mai multe zile, trebuie administrate cantități de 0,5—1,5 g pentru a obține efecte perceptibile. Aceste doze sînt de 50—100 de ori mai mari decît doza eficientă pe cale subcutanată, datorită distrugerii substanței în tractul gastro-intestinal. Din acest motiv, administrarea pe cale bucală este adesea nesatisfăcătoare, iar rezultatele obținute pot fi variabile și nesigure. Durerea epigastrică și greșurile care urmează iritației gastrice locale se pot evita de obicei prin administrarea substanței în lapte.

Calea subcutanată. Aceasta este calea preferată pentru administrarea metacolinei, în cele mai multe scopuri. Substanța se dă în soluție apoasă, iar doza depinde în primul rînd de 2 factori, și anume: de rezultatul urmărit și de vîrsta bolnavului. De regulă,

Scanned with OKEN Scanner

cu cît este mai în vîrstă bolnavul, cu atît trebuie să fie mai mare doza, pentru a obține un efect anumit. Limitele de doză variază între 2,5 și 40 mg sau mai mult. Se recomandă în mod deosebit testarea modului de reacție a bolnavului față de o doză mică, înainte de a recurge la o doză mare. Cînd substanța se administrează pe cale subcutanată există 3 metode pentru reglarea rezultatelor care se obțin cu orice doză administrată. În primul rînd, masajul sediului de injecție ușurează mult absorbția; în al doilea rînd aplicarea unui garou la sediul de injecție întîrzie absorbția și permite revenirea rapidă din acțiunile substanței devenite nocive sau mai intense decît cele urmărite; în al treilea rînd, injectarea intravenoasă a 0,5—1,0 mg atropină oprește complet și imediat toate reacțiile de tip muscarinic față de metacolină. De aceea se recomandă în mod deosebit să se păstreze la îndemînă o soluție sterilă de atropină, care să poată fi injectată imediat, în caz de necesitate urgentă. Prin metodele propuse se poate regla intensitatea de acțiune a metacolinei, cu o finețe rareori posibilă în cazul altor substanțe.

Iontoforeza. Metacolina se poate administra prin iontoforeză în tratamentul afecțiunilor vasculare periferice, în ulcerațiile cronice, în artrită, sclerodermie etc. Această substanță, ca și alcaloizii, capătă o sarcină electrică pozitivă și poate fi transportată astfel în țesuturi, dacă este aplicată la electrodul pozitiv al unui aparat galvanic potrivit. Pentru acest scop se utilizează o soluție apoasă de 0,2—0,5%, cu care se umezește o placă de azbest sau un tampon de vată, așezate sub electrodul pozitiv (o placă de metal maleabil) al mașinii de curent galvanic (nu de diatermie) și care se aplică pe porțiunea care urmează să fie tratată sau în vecinătatea ei. Electrodul de dispersie poate fi aplicat pe spate sau pe abdomen, cu un tampon mare umezit. Se aplică un curent de 10—30 miliamperi, timp de 20—30 de minute; atît aplicarea curentului, cît și întreruperea lui, trebuie efectuate progresiv. Substanța nu trebuie aplicată direct pe o zonă ulcerată a pielii pînă cînd nu s-a format o crustă solidă, iar arsurile prin curent galvanic trebuie evitate cu grijă. Tratamentele se administrează de obicei de 2 ori pe săptămînă. Reacțiile generale sînt asemănătoare cu cele observate după administrarea subcutanată a substanței și pot fi înlăturate prin reducerea intensității curentului. Efectele locale la sediul de aplicare a soluției de metacolină sînt: senzația de căldură, congestia, transpirația, creșterea temperaturii pielii și o erupție congestivă punctată care seamănă uneori cu petele roz. Tehnica de specialitate și aparatura necesară pentru iontoforeză situează de obicei această metodă în afara scopurilor practicianului general, iar costul lor are un caracter prohibitiv pentru majoritatea bolnavilor.

Toxicitate clinică. S-au menționat o serie de reacții clinice nefavorabile în urma administrării de metacolină, pe care este bine să le rezumăm mai jos. Supradozarea poate duce la o reacție sincopală, îngrijorătoare, însă trecătoare, cu oprirea inimii și pierderea cunoștinței. Semnele precoce ale supradozării sînt de obicei grețurile și vărsăturile. Crizele de astm pot fi precipitate mai ales la bolnavii astmatici. Ei pot simți o apăsare sau o durere retrosternală. Nu se știe dacă aceasta se datorește constricției bronhiilor, ori spasmului esofagului sau cardiei. Nu pare probabil ca durerea să fie rezultatul unei vasoconstricții coronare, însă trebuie luată în considerare posibilitatea anoxiei miocardului, mai ales dacă substanța provoacă o scădere pronunțată a presiunii arteriale. Se poate instala de asemenea o dispnee trecătoare. Dacă bolnavul trece în ortostatism se poate produce o lipotimie, în faza de acțiune maximă a substanței. După doze mari se pot nota defecații involuntare și micțiuni imperioase. Se poate produce un bloc cardiac complet, trecător, iar la persoanele cu hipertiroidie s-a observat o scurtă perioadă de fibrilație atrială. Bolnavii cu hipertonie pot reacționa la această substanță printr-o scădere rapidă a presiunii arteriale. Utilizarea repetată a substanței nu este urmată de o toxicitate cronică.

Tratamentul constă din injectarea intramusculară sau intravenoasă de atropină (0,5—1,0 mg) în raport cu urgența cazului. Bolnavul trebuie menținut în clinostatism. Dacă accesul de astm persistă, poate fi necesară adrenalina. Majoritatea efectelor secundare pot fi evitate, respectînd contraindicațiile și măsurile de precauție enumerate.

Contraindicații și măsuri de precauție. Metacolina nu trebuie administrată intravenos, din cauza pericolului de oprire cardiacă și de sincopă. Adulții tineri sînt foarte sensibili la efectele substanței; dozele mari se utilizează numai atunci cînd cele mici s-au dovedit insuficiente. Metacolina nu trebuie asociată cu ezerina sau cu neostigmina decît atunci cînd există vreun motiv imperios de a proceda astfel și numai atunci cînd doza fiecăruia a fost redusă. Spre exemplu, administrarea prealabilă a 0,5 mg de neostigmină permite ca 5 mg metacolină să provoace o intensitate a răspunsului, care se observă de obicei numai după dozele de 20—25 mg. După utilizarea asociată a celor 2 substanțe s-au produs reacții nocive grave și chiar mortale (Furman și Geiger, 1952). Esterul trebuie administrat cu mare prudență sau de loc, la bolnavii cu antecedente de astm. Trebuie păstrată la îndemînă o soluție sterilă de atropină pentru injectarea imediată în scopul neutralizării reacțiilor nocive, care impun tratamentul cu antidot. Administrarea substanței prin iontoforeză trebuie efectuată numai de cei care cunosc perfect aspectele tehnice ale metodei; această aplicare nu trebuie făcută direct la nivelul ulcerațiilor sau plăgilor deschise și numai cu atenție la suprafața țesuturilor cicatriceale. Bolnavii care primesc injecții de metacolină trebuie să stea în clinostatism. Pentru eventualitatea unei defecații trebuie pregătită o ploscă, deoarece trecerea la poziția ortostatică în faza de acțiune maximă a substanței

Scanned with OKEN Scanner

poate provoca o stare lipotimică. Metacolina nu trebuie administrată bolnavilor hipertiroidieni, din cauza posibilității apariției fibrilației atriale. Ea este contraindicată în cazurile de ocluzii coronare. Nu trebuie administrată bolnavilor cu boală ulceroasă, din cauza stimulării pronunțate a secreției gastrice pe care o determină.

INTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Utilizările terapeutice ale metacolinei privesc mai ales acțiunile sale cardio-vasculare și gastro-intestinale. Astfel substanța a fost întrebuințată cu succes în tahicardia atrială paroxistică, în anumite afecțiuni vasculare periferice și în stările de distensie intestinală. Totuși au atras atenția și o serie de alte utilizări clinice.

Tulburările ritmului cardiac. *Tahicardia paroxistică.* Se știe de multă vreme că la unii bolnavi stimularea reflexă a vagului (prin comprimarea sinusurilor carotidiene sau a globilor oculari, prin provocarea unei vărsături, prin manevre posturale sau respiratorii etc.) oprește crizele de tahicardie paroxistică de origine atrială sau supraventriculară. Un mare număr din astfel de accese poate fi suprimat rapid și prin utilizarea metacolinei. Starr (1933, 1936) a efectuat cercetarea clinică cea mai importantă a eficacității acesteia în acest tip de aritmii; el a putut provoca o întrerupere bruscă în 88% din 75 de accese apărute la 37 de bolnavi. Comprimarea alternativă a sinusurilor carotidiene este prima manevră care se efectuează și este eficientă la circa 1/3 din bolnavi. Dacă aceasta nu dă rezultate, se administrează subcutanat metacolină. Bolnavul trebuie ținut culcat și prevenit că s-ar putea să aibă o respirație profundă, valuri de căldură, transpirație, salivație, hiperactivitate intestinală etc. Trebuie să se găsească la îndemînă o ploscă și atropină. Doza trebuie adaptată în raport cu vîrsta și cu greutatea. În timp ce un adult tînăr poate răspunde cu succes la 15—30 mg substanță, o persoană de peste 50 de ani poate necesita doze mai mari, 40—50 mg sau chiar mai mult. Bolnavii cu obezitate necesită doze mai mari decît cei slabi. Dacă se administrează și chinidină pentru această afecțiune esterul de colină nu reduce de obicei ritmul la normal, decît în cazul cînd doza din prima substanță este mică, iar din cea de-a doua este mare.

Dacă tahicardia nu se oprește rapid în faza maximă a congestiei metacolinice se masează sediul de injecție și se comprimă alternativ sinusurile carotidiene. Lipsa utilizării acestor mijloace ajutătoare scade mult procentul succeselor. Dacă tulburarea persistă se poate administra o a doua injecție, de îndată ce efectul celei dintîi a dispărut, adică la circa 20—30 de minute. Doza a doua se mărește și se exercită o presiune asupra sinusului carotidian, în faza maximă a acțiunii substanței, indicată de congestia feței. Accesul se oprește de obicei la 1—2 minute după injecție. Perioada de tranziție dintre tahicardia paroxistică și restabilirea ritmului sinuzal normal se caracterizează printr-o scurtă pauză cardiacă, urmată de o neregularitate de moment a ritmului și intensității bătăilor cardiace. Efectele secundare nocive ale metacolinei apar de obicei mai lent și cu caracter mai benign la bolnavii cu tahicardie paroxistică, decît la persoanele normale care primesc aceeași doză.

Metacolina este folositoare numai pentru jugularea crizelor de tahicardie paroxistică și nu pentru prevenirea lor; pentru acest din urmă scop, substanța de elecție este chinidina. Deși metacolina provoacă acțiuni secundare neplăcute, starea proastă de moment este un preț mic în raport cu suprimarea accesului chinuitor. Utilizarea repetată a metacolinei nu-i reduce eficacitatea.

Alte aritmii. În *flutterul atrial*, metacolina reușește rareori să readucă la normal ritmul. *Flutterul* poate fi transformat în fibrilație atrială, fie înainte de revenirea la un mecanism sinuzal normal, fie fără această revenire. Deși gradul de bloc atrio-ventricular se intensifică adesea și prin aceasta se încetinește ritmul ventricular, ameliorarea este de obicei trecătoare și dispare o dată cu acțiunea substanței. Totuși, diagnosticul diferențial dintre tahicardia paroxistică și anumite cazuri de *flutter* atrial se poate face uneori electrocardiografic, prin urmărirea aritmiei în momentul cînd s-a accentuat blocul atrio-ventricular sub acțiunea metacolinei. În *fibrilația atrială*, substanța nu restabilește un mecanism sinuzal normal. Ritmul ventricular poate fi temporar încetinit, însă aceasta nu are importanță terapeutică. Substanța este contraindicată în *tahicardia secundară hipertiroidismului*; ea poate chiar crește frecvența bătăilor inimii, iar uneori provoacă o fibrilație atrială trecătoare.

Afecțiunile vasculare periferice. S-au făcut încercări de utilizare a acțiunii vasodilatatoare a metacolinei în tratamentul diferitelor sindroame vasculare periferice. Pentru acest scop se administrează substanța, fie pe cale bucală, în doze mari, fie prin iontoforeză, pentru a se obține efecte maxime și prelungite asupra vaselor, pe cît posibil neînsoțite de acțiunile generale nocive. În *boala Raynaud*, tratamentul cu metacolină poate realiza o ameliorare pronunțată la unii bolnavi, în ciuda factorilor de complicație, cum ar fi sclerodermia; mîinile și picioarele prezintă o temperatură crescută și o colorație mai intensă, iar ulcerațiile dureroase se pot cicatriza complet. Rezistența față de expunerea la frig poate fi ameliorată, iar numărul și gravitatea acceselor sînt reduse în lunile de iarnă. Totuși, alți bolnavi nu prezintă o ameliorare și numai rareori se obține o apărare completă de spasmele vasculare provocate de expunerea la frig intens. În *boala Buerger* și în *arterioscleroza obliterantă*, obstruarea organică a vaselor periferice exclude orice efect favorabil al metacolinei, afară de cazul cînd există un element asociat de spasm vascular. În cazurile în care se manifestă un factor considerabil de spasticitate vasculară, tratamentul cu această substanță poate favoriza vindecarea ulcerațiilor și poate crește rezistența la exercițiul fizic. Alte acțiuni vasculare periferice despre care s-a arătat că manifestă o ameliorare în urma tratamentului cu metacolină sînt *flebita*, *ulcerele varicoase cronice* etc. Tratamentul iontoforetic cu metacolină poate da ameliorări deosebite la bolnavii cu ulcere varicoase, atunci cînd injecțiile sclerozante sînt contraindicate, ori au dat greș, cum ar fi, de exemplu, la persoanele cu flebite sau cu diabet zaharat. Pulverizarea simplă a unei soluții de 0,2% la suprafața ulcerului poate da rezultate satisfăcătoare.

Afecțiunile gastro-intestinale. Metacolina a fost utilizată cu succes la bolnavii care suferă de *distensie abdominală* datorită unui ileus intestinal postoperator, unor boli infecțioase acute etc., deși de obicei se preferă neostigmina. Substanța se administrează subcutanat în doze de 10—20 mg. Durerea poate fi exagerată temporar prin reluarea activității intestinului; introducerea unei sonde rectale poate fi necesară pentru a permite eliminarea gazelor. Uneori, metacolina acționează atunci cînd au dat greș alte mijloace, ca: introducerea sondei rectale, clisme medicamentoase, aplicarea de cataplasme fierbinți, compresele cu terebentină, neostigmina,

Scanned with OKEN Scanner

hipofiza posterioară. Cu toate acestea poate că este preferabil să se rezerve utilizarea sa pentru bolnavii la care au fost încercate fără succes procedeele mai obişnuite şi mai uşoare. În *constipaţia atonă*, dozele mari de metacolină pot realiza o laxaţie comodă şi o creştere mulţumitoare a frecvenţei scaunelor. Substanţa s-a mai administrat pe cale bucală, cu rezultate promiţătoare la copiii cu *megacolon*. Ea mai poate fi administrată ca diagnostic pentru testarea capacităţii funcţionale a musculaturii colonului, înainte de o intervenţie chirurgicală, în cazurile de megacolon congenital.

Tulburările căilor urinare. La bolnavii care suferă de o retenţie urinară postoperatorie sau de diferite tulburări neurologice ale vezicii urinare, s-a utilizat metacolina pentru a ajuta eliminarea urinii şi pentru a evita astfel cateterizarea, cu riscul de infectare a căilor urinare pe care îl comportă. Totuşi, pentru acest scop se utilizează mai frecvent neostigmina şi carbacolul.

Întrebuinţări diverse. O serie de cercetători par să fi obţinut rezultate favorabile temporar în tratamentul *artritei cronice* utilizînd iontoforeza cu metacolină; tratamentul nu este curativ, dar se poate obţine, în unele cazuri, o ameliorare simptomatică. Totuşi, rezultatele comunicate sînt greu de apreciat, din cauză că remisiunile spontane sînt frecvente, iar factorii psihologici sînt importanţi; se pot produce recidive chiar în timpul tratamentului. Metoda este costisitoare şi necesită o aparatură specială, cu un operator exercitat. Iontoforeza cu substanţe vasodilatatoare (metacolină, histamină), pentru tratamentul artritei cronice, pare să fie doar un alt mijloc sigur de fizioterapie, care nu comportă avantaje dosebite.

Metacolina a fost folosită într-o serie de alte afecţiuni şi sindroame. S-au comunicat rezultate favorabile în *sclerodermie* cuprinzînd înmuierea şi recăpătarea elasticităţii pielii, vindecarea ulceraţiilor, reapariţia transpiraţiei şi a părului pe zonele atinse, şi uneori, creşterea vizibilităţii capilarelor. În *miastenia gravă* se ameliorează forţa musculară, însă se preferă neostigmina şi alte mijloace. În *ozenă*, aplicarea locală a unei soluţii de metacolină pe mucoasa nazală pare să realizeze o ameliorare. Substanţa este foarte utilă în anumite cazuri de *glaucom congestiv acut*. Ea a mai fost utilizată la bolnavii cu *boala Ménière, cu ambliopie tabagică, migrenă, spasme vasculare cerebrale, cefalee după puncţia lombară, acrodinii, hipoclorhidrie, dismenoree* etc., dar ameliorarea relatată nu se datoreşte totdeauna substanţei.

O aplicaţie diagnostică interesantă a acţiunilor parasimpaticomimetice ale metacolinei se face în detectarea *intoxicaţiei cu atropină* (Dameshek şi Feinsilver, 1937). Dacă se suspectează că un bolnav are o intoxicaţie datorită alcaloizilor din beladonă se pot injecta subcutanat 10—30 mg de ester al colinei. Lipsa apariţiei unei congestii caracteristice cu transpiraţie, lăcrimare, rinoree, salivaţie şi peristaltism crescut este patognomonică pentru intoxicaţia cu beladonă şi diagnosticul poate fi astfel făcut cu certitudine în cazuri care altfel ar fi dubioase. Metacolina a mai fost supusă unei verificări prealabile ca test de diagnostic al *funcţiei enzimatice a pancreasului*, în locul testului cu secretină.

O utilizare deosebită a metacolinei este în *diagnosticul diferenţial al feocromocitomului* (Guarneri şi Evans 1948 şi alţii). Se injectează subcutanat o doză de 15 pînă la 25 mg substanţă. Răspunsul vasodepresor obişnuit dă loc repede unei creşteri pronunţate a presiunii sistolice şi diastolice, însoţită de toate semnele subiective şi obiective, caracteristice unui acces de hipertensiune paroxistică datorit feocromocitomului. Întrucît atropina suprimă reacţia hipotensoare dar nu pe cea hipertensoare, metacolina trebuie să provoace secreţia de substanţe adrenergice active (adrenalina, noradrenalina) din tumoarea cromafină, fie prin acţiunea sa excitatoare ganglionară (de tip nicotinic), fie printr-un efect oarecare, direct, neobişnuit, asupra celulelor tumorale. Administrarea parenterală a 1 mg atropină măreşte siguranţa testului cu metacolină, fără să reducă valoarea sa. Unii cercetători consideră testul cu metacolină mai sigur şi mai specific pentru feocromocitom decît testul cu histamină. Agenţii blocanţi ganglionari şi adrenergici sînt, de asemenea, folosiţi în scopuri de diagnostic la bolnavii suspectaţi de feocromocitom.

CARBACOLUL

Istoric. Carbacolul, un derivat sintetic al colinei, a fost preparat pentru prima dată de Kreitmair (1932). Proprietăţile sale farmacologice au fost comunicate în curînd de mai mulţi cercetători (Noll, 1932; Dautrebande, 1933; Simonart şi Simonart, 1935; Molitor, 1936; Starr, 1937 şi alţii). Substanţa a fost introdusă în terapeutică drept înlocuitor al acetilcolinei; în anumite condiţii clinice este preferată altor esteri ai colinei.

Chimie şi preparate. Structura chimică a carbacolului este prezentată în tabelul 18. *Carbacolul (clorura de carbamilcolină)* F.S.U., cunoscut şi sub numele de *doril*, *lentin* şi *carcolin*, este o pulbere cristalizată albă sau uşor gălbuie, fără miros, stabilă în aer şi în soluţie apoasă, chiar la căldură. Este solubilă în apă, în proporţie de 1:1, dînd o soluţie neutră la hîrtia de turnesol. Substanţa se găseşte în tablete de 2 mg, în fiole care conţin 0,25 mg la 1 ml soluţie sterilă şi sub formă de pulbere pentru prepararea de soluţii necesare aplicărilor la nivelul ochilor şi mucoasei nazale. S-au produs mai multe cazuri mortale în urma injectării unor doze foarte mari de carbacol, utilizîndu-se o soluţie oftalmologică, în loc de aceea destinată administrării parenterale. Trebuie mare atenţie pentru evitarea acestei erori fatale.

Proprietăţi farmacologice. Carbacolul, substanţă intens parasimpaticomimetică, se deosebeşte de metacolină, mai ales prin aceea că este mai stabilă în lichidele organismului şi este rezistentă la hidroliză, sub acţiunea colinesterazei, cît şi prin aceea că posedă acţiuni de tip nicotinic asupra ganglionilor vegetativi. Deoarece substanţa nu poate fi distrusă de colinesterază, activitatea sa nu este intensificată şi nici prelungită de ezerină sau de neostigmină (fig. 21). Într-adevăr, carbacolul poate inhiba colinesteraza probabil ca rezultat al grupării esterului carbamic din molecula sa (Riker şi Wescoe, 1946); totuşi, acţiunea sa colinergică asupra celulelor efectoare este probabil directă şi nelegată de acţiunea sa anticolinesterazică. Atunci cînd se administrează concomitent carbacolul şi anticolinesterazicele, se produc acţiuni parasimpaticomimetice pur aditive. Deşi la animale nu se pot pune uşor în evidenţă afinităţile selective ale carbacolului pentru anumite organe, rezultatele obţinute din administrarea sa la om sugerează că are

Scanned with OKEN Scanner

o acțiune mai puternică asupra tractului gastro-intestinal și asupra vezicii urinare și acțiune mai slabă asupra inimii comparativ cu metacolina. Unele din caracteristicile principale ale substanței comparativ cu derivații înrudiți ai colinei sînt prezentate în tabelul 19.

La *animale*, administrarea unor cantități suficiente de carbacol este urmată de o stimulare pronunțată a tuturor formațiunilor inervate de nervii colinergici preganglionari și postganglionari. Astfel se produc *efecte de tip muscarinic*, cum ar fi o scădere a presiunii sanguine, bradicardie, vasodilatație periferică, transpirație, lăcrimare, salivație, mioză, peristaltism crescut și contracție a uterului și a vezicii urinare; de asemenea, se produc *efecte de tip nicotinic*, cum ar fi stimularea musculaturii striate și creșterea presiunii arteriale după atropină. Toate efectele muscarinice enumerate sînt neutralizate de atropină; efectele nicotinice sînt neutralizate de substanțele curariforme sau de cele ganglioplitice. Carbacolul este unul din cei mai puternici derivați ai colinei și totodată unul dintre cei mai toxici cunoscuți, însă limita sa de siguranță în utilizarea clinică este practic identică cu aceea a metacolinei. Dacă doza de carbacol este aleasă corect, se pot produce unele din acțiunile farmacologice fără celelalte. Spre exemplu, substanța produce o stimulare pronunțată a tuturor constituenților sucului gastric în doze care provoacă numai cîteva efecte perceptibile; la cîinii cu buzunare gastrice izolate, carbacolul se prezintă drept cea mai activă substanță cunoscută, stimulatoare a secreției.

Acțiunile la om. Starr (1937) a studiat în mod deosebit acțiunile carbacolului *la om*. Răspunsurile tipice provocate de *injectarea subcutanată* a 0,5 mg substanță sînt prezentate în fig. 24, care poate fi util comparată cu fig. 23. Se poate nota faptul că efectele apar mai lent și în mod mai treptat decît efectele metacolinei și că durează mult mai mult. Primul semn de acțiune este o senzație de căldură și de congestionare a feței; transpirația, lăcrimarea și salivația se produc mai tîrziu și nu sînt atît de pronunțate ca după metacolină. După 15—20 de minute apar mișcări peristaltice însoțite de zgomote abdominale și uneori crampe intestinale, cît și necesitatea de a urina la unele persoane. Presiunea diastolică scade adesea ușor, dar nu totdeauna, iar frecvența pulsului crește întrucîtva. Aceste efecte apar în mod precoce. Nu apar palpitațiile și efectele respiratorii. După injectarea unor doze mai mari (1,0 mg), acțiunile se instalează totuși lent, fiind asemănătoare cu acelea enumerate mai sus. Modificările presiunii sanguine și ale pulsului nu sînt pronunțate, însă acțiunile reziduale sînt dominante. Crampele abdominale pot fi atît de dureroase, încît să necesite administrarea atropinei; de regulă, dozele cele mai mari care pot fi tolerate provoacă efecte intestinale severe înainte ca presiunea arterială să fie mult modificată; aceasta contrastează intens cu metacolina, care exercită acțiuni predominante asupra sistemului cardio-vascular într-o perioadă în care efectele gastro-intestinale sînt încă minime.

Starr a studiat de asemenea răspunsul la *administrarea* carbacolului *pe cale bucală*. O doză de 0,6 mg provoacă efecte slabe manifestate după o oră, prin apariția de congestie, transpirație, dureri gastrice și eructații; după 2 ore se manifestă printr-o senzație de tensiune în vezica urinară, iar mai tîrziu prin oarecare dificultăți în ceea ce privește acomodarea vizuală. Modificările frecvenței pulsului și ale presiunii arteriale sînt ușoare. După doze mari pot apărea cefalee, salivație și crampe abdominale. În urma administrării repetate pe cale bucală se produc în mod evident efecte de acumulare, care indică rezistența la distrugere a substanței în organism; unii bolnavi care primesc 0,4 mg pe cale bucală timp de 3 zile se pot plînge în curînd că doza a fost mărită. Totuși majoritatea persoanelor pot tolera de la 0,2—0,4 mg pe cale bucală, de 1—2 ori pe zi, fără dificultăți. Alte persoane pot lua doze mult mai mari fără efecte nocive. De aceea, este clar faptul că acțiunile substanței sînt variabile și nesigure după administrarea pe care bucală și că o doză care produce efecte neplăcute la un bolnav poate fi bine tolerată de altul.

În timp ce atropina împiedică sau suprimă rapid toate reacțiile de tip muscarinic față de acetilcolină și metacolină, ea acționează mai lent și cu mai puțină eficacitate în neutralizarea acțiunilor carbacolului. Spre exemplu, dozele subcutanate de 0,3—0,4 mg carbacol sînt suficient neutralizate de atropina administrată în prealabil (0,6 mg subcutanat) însă această doză nu modifică în mod semnificativ reacția la doze mari (0,8—1,0 mg) de ester al colinei. Atunci cînd se administrează atropina, după doze mari de carbacol, sînt necesare 30 de minute pentru dispariția efectelor muscarinice neplăcute.

Posologie și căi de administrare. Carbacolul poate fi administrat pe cale bucală sau subcutanată. Substanța nu este potrivită pentru administrarea prin iontoforeză, datorită frecvenței mari a reacțiilor generale. *Doza pe cale bucală* variază de la 0,2 la 0,8 mg, de 2—3 ori pe zi, în raport cu toleranța bolnavului și cu rezultatele urmărite. *Doza subcutanată* unică se situează între 0,2 și 0,4 mg. Trebuie notat faptul că doza pe cale bucală nu este mult mai mare decît aceea subcutanată în contrast net cu raportul dintre dozele pe cale bucală și cele subcutanate de metacolină. Aceasta se datorește stabilității mai mari a carbacolului în tractul intestinal. El nu trebuie injectat intravenos; în soluție slabă (0,1%), carbacolul poate fi aplicat local la nivelul mucoasei nazale sau al conjunctivei. Soluțiile destinate pentru întrebuințarea oftalmologică nu trebuie confundate cu acelea pentru injecțiile parenterale, căci se poate produce moartea prin supradozare.

Toxicitate clinică. Carbacolul produce aceleași efecte toxice cu acelea descrise pentru metacolină, însă intensitatea relativă a acestor efecte variază întrucîtva. Bolnavii diferă considerabil în ceea ce privește răspunsul față de substanță, mai ales dacă se administrează pe cale bucală. Starea generală proastă, cefaleea, durerile abdominale, grețurile, eructațiile, undele peristaltice, durerile cu caracter de colică, diareea, congestia feței, o senzație de căldură în jurul

Scanned with OKEN Scanner

feței, crizele de astm și scăderea presiunii arteriale sînt printre reacțiile cele mai importante observate.

Așa cum s-a afirmat, acțiunile gastro-intestinale sînt mai pronunțate decît cele cardio-vasculare. O soluție de atropină trebuie să existe totdeauna la îndemînă pentru injectarea imediată în vederea neutralizării reacțiilor nocive. Doza terapeutică obișnuită de atropină (0,6 mg) neutralizează efectele nocive ale unor doze mari de carbacol mult mai lent decît efectele metacolinei și se poate ca pentru a obține ameliorarea să fie necesară o cantitate crescută de atropină. În general, măsurile de precauție și contraindicațiile enumerate pentru metacolină trebuie respectate și pentru utilizarea carbacolului. Trebuie mare atenție atunci cînd se utilizează substanța la bolnavii cu afecțiuni mai serioase.

Întrebuințări terapeutice. Carbacolul a fost utilizat în mai multe din sindroamele în care s-a întrebuințat metacolina mai ales pentru afecțiunile periferice vasculare și pentru retenția urinară. El a fost întrebuințat și în oftalmologie.

La bolnavii cu *afecțiuni vasculare periferice*, administrarea carbacolului poate duce la o creștere a circulației periferice, mai ales atunci cînd predomină un angiospasm, mai curînd decît o ocluzie organică. Durerea în repaus poate fi ameliorată și se poate stimula vindecarea zonelor de gangrenă iminentă. Totuși, rezultatele cu carbacol sînt rareori strălucite. Tratamentul cu un medicament vasodilatator are de regulă numai o valoare limitată, independent de substanța respectivă utilizată. Întrucît tratamentul pe cale bucală este adesea nesatisfăcător, se pot administra doze mici, la intervale, prin injecții, dacă bolnavul poate fi menținut sub supraveghere medicală.

S-au obținut rezultate favorabile prin utilizarea carbacolului la bolnavii cu *retenție urinară*, apărută după operații chirurgicale, după nașteri, în leziuni ale măduvei spinării etc., evitîndu-se astfel necesitatea cateterizării. Doza subcutanată eficientă este de obicei de 0,25 mg care poate fi repetată la nevoie de 1—2 ori, la intervale de o jumătate de oră; evacuarea vezicii urinare se produce de obicei în 5 pînă la 30 de minute. Grija de a asigura o ploscă la îndemînă, înainte de administrarea substanței, constituie un amănunt important de tehnică; dorința de a evacua vezica se poate produce rapid și dacă nu este satisfăcută din cauza lipsei de condiții, urina poate fi pierdută ușor.

Utilizări diverse. Carbacolul nu s-a arătat eficace în tratamentul aritmiilor cardiace sau al hipertoniei arteriale. El crește puterea musculară la bolnavii cu *myasthenia gravis*, însă neostigmina este substanța colinergică de elecție în această afecțiune. Carbacolul (în soluție de 0,25—1,5% într-o substanță detergentă potrivită) a mai fost utilizat pentru a reduce tensiunea intraoculară crescută în cazurile de *glaucom* necongestiv cronic. Uneori se pot obține rezultate superioare celor realizate cu ezerină sau pilocarpină, însă reacția este variabilă. Eficacitatea substanței este intensificată de un masaj ușor. Soluția de carbacol aplicată pe mucoasa nazală poate avea rezultat favorabil în *ozenă*. Ca și betanecolul, carbacolul a fost utilizat pentru *a stimula golirea stomacului* la bolnavii vagotomizați. Valoarea profi-

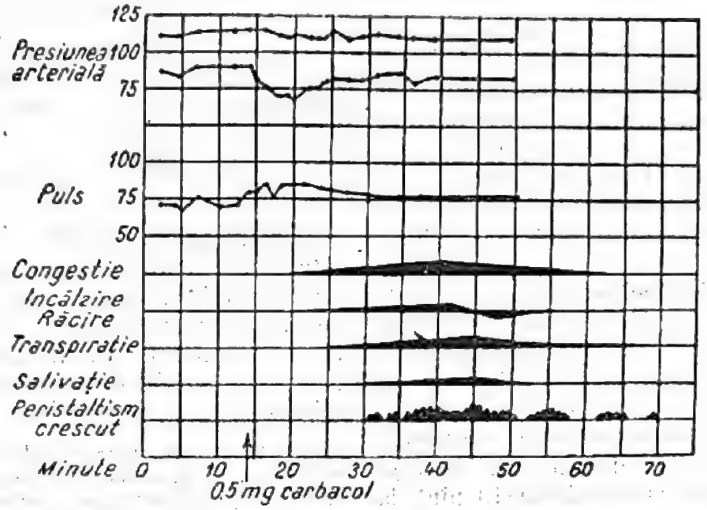


Fig. 24. — Efectele carbacolului la om.

Adult tînăr normal, în poziție clinostatică: s-au injectat 0,5 mg carbacol, subcutanat, după o perioadă preliminară de repaus. Presiunea sanguină diastolică începe să scadă într-un interval de 1—2 minute și atinge nivelul său cel mai scăzut în decurs de 6 minute, cînd frecvența pulsului prezintă accelerarea maximă. Aceste 2 efecte nu sînt niciodată pronunțate și cedează în următoarele 10 minute. Congestionarea, o senzație de căldură și transpirația apar numai după 6 minute sau mai mult din momentul injecției, se manifestă treptat și nu sînt niciodată atît de pronunțate ca după metacolină. Salivația este mai puțin perceptibilă. La aproximativ 15 minute după administrarea carbacolului se notează de obicei un borborism care crește în intensitate și se însoțește uneori de crampe. Maximul de acțiune a substanței este atins în interval de 20—30 de minute, moment în care efectele metacolinei ar fi dispărut (vezi fig. 23). Acțiunile carbacolului se reduc treptat și dispar după aproximativ o oră. De văzut textul pentru alte semne subiective și obiective produse de substanță (după Starr, 1937, prin bunăvoința redacției revistei *American Journal of the Medical Sciences*).

lactică a substanței, așa cum a fost cunoscută pentru *criza migrenoasă*, necesită o confirmare. La maimuțele cu *leziuni corticale cerebrale* experimentale, tratamentul cu carbacol pare să accelereze recuperarea funcțiilor motorii corespunzătoare; atropina nu împiedică efectul salutar asupra vitezei de recuperare. Aceste observații necesită o interpretare și o aplicare clinică.

BETANECOLUL

Betanecolul (urecolina) este carbamat de β-metilcolină (uretanul β-metilcolinei). Formula sa chimică structurală este prezentată în tabelul 18, iar unele din proprietățile sale farmacologice sînt enumerate în tabelul 19. Substanța a fost cercetată de Simonart și Simonart (1935), Farber (1936) și Molitor (1936) la animale și introdusă în tratament ca rezultat al cercetărilor clinice efectuate de Starr și Ferguson (1940).

Preparate, posologie și căi de administrare. *Clorura de betanecol*, F.S.U. *(Clorura de urecolină*, M.N.N.), se găsește sub formă de tablete administrabile pe cale bucală, care conțin 5 mg substanță și sub formă de soluție apoasă sterilă în fiole care conțin 5 mg/ml. Substanța este o pulbere albă, cristalizată, higroscopică, foarte solubilă în apă. Doza *pe cale bucală* pentru adulți variază de la 10 pînă la 30 mg; doza *subcutanată* obișnuită este de 2,5—5 mg. Se pot da 3—4 doze pe zi. Acțiunea substanței începe în interval de 30 de minute după ingerarea sa și durează timp de o oră sau mai mult. Efectele secundare sînt mai frecvente după administrarea pe cale subcutanată decît pe cale bucală și constau în: cefalee, reacție congestivă a feței, crampe abdominale, diaree, transpirație, respirație astmatică și uneori o scădere a presiunii sanguine. Măsurile de precauție enumerate pentru metacolină trebuie respectate și în acest caz, iar *atropina trebuie să fie la îndemînă pentru o injectare parenterală rapidă* în caz de necesitate. Substanța este îndeosebi contraindicată la bolnavii cu astm, hipertiroidism, obstrucția colului vezical, peritonite sau ocluzia mecanică a tractului gastro-intestinal. *Betanecolul nu trebuie administrat niciodată pe cale intravenoasă sau intramusculară.*

Proprietăți farmacologice. Betanecolul este foarte stabil și nu este hidrolizat de colinesterază. Ca urmare, acțiunea sa în organism este de lungă durată. Efectele sale nicotinice sînt slabe sau absente. Efectele sale muscarinice se exercită mai ales asupra vezicii urinare, asupra tractului gastro-intestinal și asupra ochiului; ele sînt ușor împiedicate sau suprimate de atropină. Acțiunile cardio-vasculare ale betanecolului sînt minime. Substanța este aproximativ de 10 ori mai puțin activă decît carbacolul însă marginea sa de siguranță este mai mare.

Efectele la om. Starr și Ferguson (1940) au analizat în mod amănunțit efectele farmacologice ale betanecolului la om. Atunci cînd se administrează subcutanat în doze de 2—10 mg, efectele principale ale substanței constau dintr-o stimulare a vezicii urinare și a musculaturii gastro-intestinale; ca urmare, simptomele care se manifestă cel mai adesea sub acțiunea substanței sînt necesitatea de a urina și un peristaltism crescut. Chiar cu doze mai mari, reacțiile cardio-vasculare sînt imperceptibile și trecătoare, iar transpirația, congestia și salivația sînt minime. Dozele complete de atropină (1 mg) injectate subcutanat împiedică cu ușurință sau depășesc efectele muscarinice ale substanței. Administrarea *pe cale bucală* a betanecolului (10—30 mg în doze fracționate) duce mai ales la o stimulare intestinală moderată; lipsesc modificări ale pulsului, ale presiunii arteriale, nu se produce hipersalivație, iar transpirația se observă numai uneori. Efectele secundare sînt în mod evident absente și în mod obișnuit se pot tolera, fără dificultăți, doze zilnice repetate pe cale bucală.

Întrebuințări terapeutice. Betanecolul este întrebuințat pentru multe din afecțiunile în care se utilizează și carbacolul. El are avantajul asupra acestuia din urmă de a avea toxicitate mai mică. Betanecolul este deosebit de valoros în anumite cazuri de *retenție urinară*, de *retenție gastrică* după *vagotomie* și de *distensie abdominală.*

Retenția urinară. Betanecolul este util pentru combaterea retenției urinare, atunci cînd lipsește obstrucția organică, spre exemplu, în retenția postoperatorie sau aceea *post partum*, cît și în anumite cazuri de tulburări vezicale neurologice. Pentru retenția acută, substanța se injectează subcutanat; doza obișnuită este de 5 mg, repetată după 15—30 de minute, dacă este necesar. Bolnavul trebuie să aibă la îndemînă o ploscă sau un urinar. Stomacul trebuie să fie gol în momentul injectării substanței. În *cazurile cronice*, substanța poate fi administrată pe cale bucală (10 mg sau mai mult, de 3 ori pe zi), pînă cînd reîncepe micțiunea voluntară sau automată, iar apoi administrarea sa se întrerupe lent (Starr și Ferguson, 1940, Garvey și alții, 1949 și alții).

Retenția gastrică postvagotomică. Atonia gastrică și retenția care urmează vagotomiei bilaterale pentru boala ulceroasă sînt suprimate adesea în mod satisfăcător cu ajutorul betanecolului. S-a arătat prin tehnici de chimografie cu balonul pneumatic și de radiografie, că substanța suprimă atonia și stimulează evacuarea gastrică. Metacolina și neostigmina par să fie fără efect în acest sens. Betanecolul se administrează pe cale bucală, la fiecare masă principală, în cazurile fără o retenție completă; atunci cînd retenția gastrică este completă și nu trece nimic în duoden, calea subcutanată este necesară, deoarece substanța nu se absoarbe suficient în stomac. Betanecolul crește volumul și aciditatea secreției stomacului vagotomizat și de aceea trebuie administrat numai cu ocazia meselor. Substanța a mai fost utilizată pentru atonia gastrică postoperatorie, în afară de aceea legată de vagotomie (Machella și alții, 1947, 1948 și alții).

Distensia abdominală. Betanecolul este util pentru restabilirea anumitor cazuri de distensie abdominală

Scanned with OKEN Scanner

postoperatorie. El poate fi întrebuințat, fie în scop profilactic, fie terapeutic, în această direcție (Stafford și alții, 1949). Se preferă calea bucală. Doza obișnuită este de 10—20 mg, de 3—4 ori pe zi. Poate fi necesar să se introducă o sondă rectală pentru a înlesni trecerea gazelor. Substanța a mai fost utilizată cu rezultate favorabile în anumite cazuri de ileus dinamic secundar unor stări toxice.

Alte întrebuințări. Cercetările preliminare arată că betanecolul poate fi util în anumite cazuri de *megacolon congenital.*

În acest scop se administrează pe cale bucală, în doze mici; doza se mărește progresiv, până ce se obține efectul optim. Încercări clinice limitate arată că betanecolul (în soluție de 1%) poate fi valoros în tratamentul *glaucomului* necongestiv cronic. Puterea sa miotică este aproximativ egală cu aceea a pilocarpinei și a carbacolului. Există date preliminare în sensul că betanecolul poate să facă, printr-o stimulare simultană a secreției enzimatice a pancreasului și printr-o contracție a mecanismului ampulei duodenale, să crească nivelul amilazei serice și prin aceasta să realizeze un *test* util al *funcției pancreatice.*

BIBLIOGRAFIE

Abbott, W. O. Acetyl-β-methylcholin. II. The action on the gastrointestinal tract of normal persons, in abdominal distention, and in certain other conditions. *Am. J. M. Sc.*, 1933, **191**, 323—331.

Acheson, G. H., Langohr, J. L., J. B. Stanbury. Sensitivity of skeletal muscle to intra-arterial acetylcholine in normal and myasthenic man. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 439—445.

Baeyer, A. Ueber das Neurin. *Liebig's Annalen*, 1867, **142**, 322—326.

Burn, J. H. Acetylcholine and the heart beat. *Lancet*, 1953, **1**, 1 161—1 164.

Cohn, A. E., A. G. Macleod. The effect of acetylcholine on the mammalian heart. *Am. Heart J.*, 1941, **21**, 356—364.

Dale, H. H. The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1914, **6**, 147—190.

Dameshek, W., O. Feinsilver. Human autonomic pharmacology; use of acetyl-beta-methylcholine chloride (mecholyl) as diagnostic test for poisoning by atropine series of drugs. *J. Am. M. A.*, 1937, **109**, 561—564.

Dautrebande, L. Étude expérimentale d'un nouvel éther de la choline. *Paris méd.*, 1933, **1**, 398—404.

Eckenhoff, J. E., Hafkenscheil, J. H., C. M. Landmesser. The coronary circulation in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1947, **148**, 582—596.

Ellis, L. B., S. Weiss. Study of cardiovascular responses in man to intravenous and intra-arterial injection of acetylcholine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1932, **44**, 235—251.

Essex, H. E., Wégria, R. G. E., Herrick, J. F., F. C. Mann. The effect of certain drugs on the coronary blood flow of the trained dog. *Am. Heart. J.*, 1940, **19**, 554—565.

Ewins, A. J. V. Acetylcholine, a new active principle of ergot. *Biochem. J.*, 1914, **8**, 44—49.

Farber, S. On the pharmacology of carbaminoyl-β-methylcholine. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1936, **53**, 377—387.

Furman, R. H., A. J. Geiger. Use of cholinergic drugs in paroxysmal supraventricular tachycardia. Serious untoward reactions and fatality from treatment with methacholine and neostigmine, *J. Am. M. A.*, 1952, **149**, 269—272.

Garvey, F. K., Bowman, M. C., W. L. Alsobrook. The use of beta-methylcholine urethane in postoperative urinary retention. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1949, **88**, 196—200.

Goldsmith, Grace A. Effectiveness of acetyl-β-methylcholine given by mouth as a vasodilating agent. *Ann. Int. Med.*, 1936, **9**, 1 196—1 202.

Gregg, D. E. The coronary circulation. *Physiol. Rev.*, 1946, **26**, 28—46.

Guarneri, V., J. A. Evans. Pheochromocytoma: report of a case ,with a new diagnostic test. *Am. J. Med.*, 1948, **4**, 806—813.

Harvey, A. M., J. L. Lilienthal, Jr. Observations on the nature of myasthenia gravis. The intra-arterial injection of acetylcholine, prostigmine, and adrenaline. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1941, **69**, 566—577.

Harvey, A. M., Lilienthal, J. L., Jr., S. A. Talbot. On the effects of the intra-arterial injection of acetylcholine and prostigmine in normal man. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1941, **69**, 529—546.

Hoffman, B. F., E. E. Suckling. Cardiac cellular potentials: effect of vagal stimulation and acetylcholine. *Am. J. Physiol.*, 1953, **173**, 312—320.

Hunt, R. Note on a blood-pressure lowering body in the suprarenal gland. *Am. J. Physiol.*, 1899—1900, **3**, XVIII—XIX.

Hunt, R., R. DeM. Taveau. On the physiological action of certain choline derivatives and new methods for detecting choline. *Brit. M. J.*, 1906, **2**, 1 788—1 791.

———. On the relation between the toxicity and chemical constitution of a number of derivatives of choline and analogous compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1909—1910, **1**, 303—339.

———. The effects of a number of derivatives of choline and analogous compounds on the blood pressure. *U.S. Hyg. Lab. Bull.* No. 73, Washington, D. C., 1911.

Iglauer, A., Davis, D., M. D. Altschule. Auricular fibrillation in normal, intact animals after the intravenous injection of mecholyl (acetyl-β-methylcholine). *Am. Heart J*, 1941, **22**, 47—55.

Katz, L. N., K. Jochim. Observations on the innervation of the coronary vessels of the dog. *Am. J. Physiol.*, 1939, **126**, 395—401.

Katz, L. N., E. Lindner. Reaction of the coronary vessels to drugs and other substances. *J. Am. M. A.*, 1939, **113**, 2 116—2 119.

Katz, L. N., Lindner, E., Weinstein, W., Abramson, D. I., K. Jochim. Effects of various drugs on coronary circulation of denervated isolated heart of dog and cat; I. Observations on epinephrine, acetylcholine, acetyl-β-methylcholine, nitroglycerine, sodium nitrite, pitressin and histamine. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1938, **59**, 399—415.

Kreitmair, H. Eine neue Klasse Cholinester. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1932, **164**, 346—356.

Scanned with OKEN Scanner

Loman, J., Greenberg, B., A. Myerson. Human autonomic pharmacology; effect of mecholyl, prostigmin, benzedrine sulfate and atropine on urinary tract: urographic studies *New England J. Med.*, 1938, **219**, 655—660.

Machella, T. E., Hodges, H. H., S. H. Lorber. The restoration of gastric motility by urethane of β-methyl choline after section of the vagus nerves for peptic ulcer. *Gastroenterology*, 1947, **8**, 36—51.

Machella, T. E., S. H. Lorber. Gastrointestinal motility following vagotomy and the use of urecholine for the control of certain undesirable phenomena. *Gastroenterology*, 1948, **11**, 426—441.

Molitor, H. A comparative study of the effects of five choline compounds used in therapeutics: acetylcholine chloride, acetyl-beta-methylcholine chloride, carbaminoyl choline, ethyl ether beta-methylcholine chloride, carbaminoyl beta-methylcholine chloride. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1936, **58**, 337—360.

Noll, H. Eine neue Klasse Cholinester. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1932, **167**, 158—170.

Page, I. H. Acetyl-β-methylcholin (mecholin). Observations concerning its action on blood pressure, skin temperature and heart, as exhibited by electrocardiogram of hypertensive patients. *Am. J. M. Sc.*, 1935, **189**, 55—64.

Ratnoff, O. D., M. Plotz. The coronary circulation. *Medicine*, 1946, **25**, 285—342.

Riker, W. F., Jr., W. C. Wescoe. The direct action of prostigmine on skeletal muscle; its relationship to the choline esters. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 58—66.

Simonart, A. On the action of certain derivatives of choline. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1932, **46**, 157—193.

Simonart, A., E. Simonart. La carbaminoyl-β-methyl choline. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1935, **41**, 76—82.

Smith, J. R., K. S. Wilson. Studies on the production and maintenance of experimental auricular fibrillation. *Am. Heart. J.*, 1944, **27**, 176—185.

Stafford, C. E., Kugel, A. I., A. Dederer. The use of urecholine in the prevention of postoperative distention. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1949, **89**, 570—572.

Starr, I., Jr. Acetyl-β-methylcholin; its action on paroxysmal tachycardia and peripheral vascular disease, with discussion of tis action in other conditions. *Am. J. M. Sc.*, 1933, **186**, 330—345.

———. Acetyl-β-methylcholine; further studies of its action in paroxysmal tachycardia and in certain other disturbances of cardiac rhythm. *Ibid.*, 1936, **191**, 210—225.

———. Note on antagonism between the cardiac action of acetyl-β-methylcholine and acetylcholine, and that of quinidine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1936, **56**, 77—84.

———. Carbaminoylcholine; its action on normal persons, in peripheral vascular disease, and in certain other clinical conditions. *Am. J. M. Sc.*, 1937, **193**, 393—405.

Starr, I., Jr., Elsom, K. A., Reisinger, J. A., A. N. Richards. Acetyl-β-methylcholin; action on normal persons with note on action of ethyl ether of β-methylcholin. *Am. J. M. Sc.*, 1933, **186**, 313—323.

Starr, I., Jr., L. K. Ferguson. Beta-methylcholine urethane. Its action in various normal and abnormal conditions, especially postoperative urinary retention. *Am. J. M. Sc.*, 1940, **200**, 372—385.

Starr, I., Jr., Gamble, C. J., Margolies, A., Donal, J. S., Jr., Joseph, N., E. Eagle. A clinical study of the action of ten commonly used drugs on cardiac output, work and size; on respiration, on metabolic rate and on the electrocardiogram. *J. Clin. Investigation*, 1937, **16**, 799—923.

Villaret, M. M., L. Justin-Besançon. III. Recherches expérimentales et cliniques sur l'acétylcholine. *Bull. Acad. de Méd.*, 1928, **99**, 439—443.

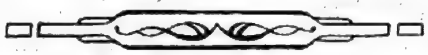
———. The therapeutic application of acetylcholine. *Lancet*, 1929, **1**, 493—495.

Wedd, A. M. Action of certain choline derivatives on coronary flow. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1936, **57**, 179—192.

Węgria, R. Pharmacology of the coronary circulation. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 197—246.

Weiss, S., L. B. Ellis. Comparative effects of intravenous administration to man of acetylcholine and acetyl-β-methylcholine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1934, **52**, 113—120.

Wilson, A., H. B. Stoner. The effect of the injection of acetylcholine into the brachial artery of normal subjects and patients with myasthenia gravis. *Quart. J. Med.*, 1947, N. S. **16**, 237—243



Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 21

SUBSTANŢELE CARE STIMULEAZĂ FORMAŢIUNILE INERVATE DE NERVII COLINERGICI (SUBSTANŢELE PARASIMPATICOMIMETICE) *(continuare)*

II. INHIBITORII COLINESTERAZEI ŞI SUBSTANŢELE ANTICURARIZANTE: FIZOSTIGMINA, NEOSTIGMINA, DIIZOPROPILFLUOROFOSFATUL, EDROFONIUL ŞI CONGENERII LOR

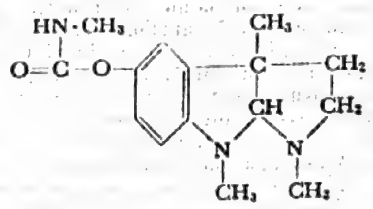
FIZOSTIGMINA (EZERINA)

Istoric şi origine. *Fizostigmina*, denumită şi *ezerină*, este un alcaloid obţinut din boabele de Calabar sau ordalie, sămînţa coaptă şi uscată a plantei *Physostigma venenosum* Balfour, o plantă lemnoasă, cătărătoare, perenă, care creşte pe malurile rîurilor din Africa vestică tropicală. Boabele de Calabar, denumite şi nucă Esère, „chop nut", sau boabe de Etu Esère, au fost utilizate cîndva de triburile indigene din Africa de vest drept „otravă de ordalie" în vrăjitorie. Persoana acuzată era pusă să bea o infuzie de boabe sau să înghită mai multe boabe întregi. Dacă se produceau simptomele obişnuite ale intoxicaţiei, victima era considerată vinovată. Se spune că cei nevinovaţi, fără teamă de ordalie, înghiţeau repede otrava. Se producea o vărsătură în urma iritaţiei gastrice şi astfel se realiza automat protecţia. Persoana vinovată, care se temea de această probă, fărîmiţa încet boaba şi în loc de vărsătură se producea intoxicaţia. Dragstedt a făcut o relatare interesantă istorică asupra acestei probe prin ordalie (1945).

Deşi boabele de Calabar au fost aduse în 1840 de dr. Daniell, un medic militar britanic staţionar în Calabar, proprietăţile sale nu au fost cercetate pînă în 1855, cînd Sir Robert Christioson din Edinburg a ingerat 0,720 g din aceste boabe şi a descris simptomele de intoxicaţie care au urmat. În 1863, Sir Thomas Fraser, un elev al lui Christioson, a notat faptul că extractele din aceste boabe provoacă contracţia pupilei, iar această observaţie a fost extinsă de Argyll Robertson (1863), care a dovedit antagonismul dintre beladonă şi extractul din boabele de Calabar. În anul următor, Jobst şi Hesse au izolat un alcaloid pur şi l-au numit *fizostigmină*. Vee şi Leven au obţinut, în 1865, acelaşi alcaloid pe care l-au numit *ezerină*. Prima utilizare terapeutică a acestei substanţe se datoreşte lui Laqueur (1875) în tratamentul glaucomului, una din puţinele sale întrebuinţări clinice în prezent. Primele cercetări pe scară mare asupra farmacologiei alcaloidului pur se datoresc lui Harnack şi Witkowski, în 1876. Stedman şi Barger (1925) au clarificat structura chimică a fizostigminei, iar Julian şi Pikl au realizat sinteza sa în 1935. Rodin a făcut o prezentare interesantă a istoricului fizostigminei, cu referinţe speciale la utilizarea sa iniţială în oftalmologie (1947).

Chimie, preparate şi posologie. Deşi s-au izolat mai mulţi alcaloizi din boabele de Calabar, cel mai important este fizostigmina. Structura chimică a acestei substanţe este prezentată mai jos.

Salicilatul de fizostigmină (salicilatul de ezerină), F.S.U., apare sub forma unor cristale albe, strălucitoare, amare, fără miros. Sarea este solubilă în apă (în proporţie de 1:75) şi mai mult decît atît, în alcool (în proporţie de 1:16). Doza medie pe cale bucală pentru salicilatul de fizostigmină este de 2,0 mg la adulţi; pe cale subcutanată este de 0,5—1,0 mg. Sărurile de fizostigmină şi soluţiile lor apoase ţinute în recipiente de sticlă se oxidează la aer şi lumină şi devin mai întîi roz, iar apoi roşii-brune. Soluţiile astfel colorate sînt descompuse şi nu trebuie utilizate; adăugarea acidului boric împiedică descompunerea. Prima etapă în desfacerea naturală a ezerinei este clivarea hidrolitică a grupării metilcarbamino din inel şi formarea consecutivă a *eserolinei*; aceasta din urmă se oxidează în *rubrezerină* o ortochinonă înrudită ca structură cu adrenocromul. Rubrezerina poate fi transformată în *albastru de ezerină* şi în *cafeniu de ezerină*. Rubrezerina şi ezerina albastră păstrează capacitatea de a inhiba colinesteraza, iar proprietăţile lor farmacologice se aseamănă cu ale ezerinei, în ciuda faptului că amîndouă substanţele sînt lipsite de lanţul ester carbamilic, considerat ca esenţial pentru o inhibare enzimatică eficientă (Ellis şi alţii, 1943). Raportul dintre structura chimică şi proprietăţile farmacologice ale fizostigminei este prezentat în legătură cu neostigmina.



Fizostigmina

Mecanism de acţiune. Fizostigmina îşi exercită proprietăţile sale farmacologice, mai ales prin inhibarea acetilcolinesterazei în lichidele şi ţesuturile organismului. Această este-

Scanned with OKEN Scanner

ră este răspunzătoare de distrugerea rapidă și continuă a acetilcolinei, fie că aceasta este produsă în mod fiziologic, ca rezultat al impulsurilor din nervii colinergici, fie că este administrată de medic. Fizostigmina apără astfel acetilcolina împotriva hidrolizei enzimatice; multe dintre acțiunile sale farmacologice pot fi explicate pe această bază.

Împiedicînd inactivarea enzimatică rapidă a acetilcolinei, fizostigmina permite acesteia să-și exercite acțiunile sale caracteristice într-un mod mai intens. Aceasta cuprinde, nu numai acțiunile de tip muscarnic ale acetilcolinei la nivelul musculaturii netede, asupra glandelor secretoare și asupra inimii, dar și acțiunile de tip nicotinic asupra musculaturii striate și asupra ganglionilor vegetativi. Din această cauză, acțiunile fizostigminei nu pot fi prevăzute totdeauna. Spre exemplu, acțiunea asupra ganglionilor poate neutraliza și uneori depăși acțiunea asupra organelor efectoare periferice. Aceasta este deosebit de evident în reacțiile cardio-vasculare față de fizostigmină; conservarea acetilcolinei la nivelul terminațiilor nervoase colinergice din inimă și din musculatura netedă a vaselor sanguine (cît și în ganglionii parasimpatici) tinde să provoace bradicardie, vasodilatație și scăderea tensiunii arteriale; aceeași proprietate a substanței, exercitată asupra ganglionilor simpatici, tinde să provoace tahicardie, vasoconstricție și creștere a tensiunii arteriale. În plus, fizostigmina apără acetilcolina eliberată de impulsurile din nervii splanhnici în medulara suprarenală și astfel crește descărcarea de adrenalină, care la rîndul său neutralizează efectele muscarinice ale fizostigminei.

După ce s-au secționat și au degenerat nervii colinergici ai musculaturii netede și ai celulelor glandulare, acetilcolina nu se mai eliberează local. În aceste condiții, fizostigmina nu-și mai manifestă acțiunile sale caracteristice. Anderson (1905) a pus în evidență în mod clar pentru prima dată această dependență a acțiunii fizostigminei de integritatea inervației; el a constatat că pupila nu se mai contractă ca răspuns la substanță cînd se extirpă ganglionul ciliar. Observația lui Anderson a fost confirmată de Leopold și Comroe (1945) și a fost extinsă la neostigmină. În plus, acțiunea stimulatoare a ezerinei asupra mușchilor netezi cu inervație normală se caracterizează printr-o perioadă lungă de latență, printr-o desfășurare lentă și, în experiențele *in vitro*, prin dispariția sa progresivă, atunci cînd se îndepărtează substanța prin spălare. Aceste caractere sugerează cu tărie existența unui mecanism indirect de acțiune. Spre deosebire de neostigmină, fizostigmina nu manifestă nici un element de acțiune directă asupra mușchiului striat. Spre exemplu, fizostigmina administrată intraarterial nu produce o reacție contractilă imediată în mușchiul voluntar, iar substanța este fără efect asupra mușchiului striat de mamifer denervat în mod cronic (Wescoe și Riker, 1951). Pentru aceste motive și pentru altele trebuie trasă concluzia că fizostigmina își exercită acțiunile sale farmacologice exclusiv ca rezultat al acțiunii sale anticolinesterazice; în această privință seamănă cu diizopropilfluorofosfatul (DFP) și se deosebește de neostigmină.

Atropina blochează efectele muscarinice ale fizostigminei; curara și nicotina împiedică efectele nicotinice asupra mușchiului striat, respectiv asupra ganglionilor vegetativi. Din punct de vedere teoretic cel puțin, un animal atropinizat, curarizat și nicotinizat, ar trebui să fie complet apărat împotriva acțiunilor fizostigminei. Substanțele de blocaj vegetativ împiedică celulele efectoare să reacționeze la acetilcolina păstrată prin acțiunea anticolinesterazică a fizostigminei.

Inhibarea acetilcolinesterazei prin fizostigminã. Deși se poate arăta că numeroase substanțe și agenți chimici inhibează acetilcolinesteraza, nici una din acestea nu se pot compara, ca putere sau specificitate, cu fizostigmina, DFP și substanțele înrudite. Fizostigmina nu distruge enzima, așa cum face DFP, ci o inactivează doar temporar prin formarea unui complex ușor disociabil. Acest complex inhibitor al enzimei poate fi ușor disociat în diferite moduri, cu reconstituirea completă a acțiunii enzimatice. În organism, fizostigmina este eliberată din combinația cu enzima prin distrugerea substanței. Inactivarea selectivă și relativ prelungită a enzimei o împiedică să hidrolizeze acetilcolina. Dacă afinitatea acetilcolinei pentru colinesterază este notată cu valoarea 100, valoarea acesteia pentru ezerină este de 3×10^6, iar valoarea sa pentru neostigminã este de 8×10^6. Mecanismul mai fin și cinetica reacției dintre enzimă-inhibitor-substrat, în sistemul colinesterază-anticolinesterază-acetilcolină, depășește scopul acestei prezentări (Goldstein și alții, 1949; Koelle și Gilman, 1949; Riker, 1953 și alții).

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Avînd în vedere mecanismul de acțiune al fizostigminei menționat mai înainte s-ar putea prevedea proprietățile farmacologice ale acestui alcaloid cunoscînd numai sediile în care se eliberează acetilcolina în mod fiziologic, sub acțiunea impulsurilor nervoase, precum și răspunsurile organelor efectoare corespunzătoare față de mediatorul chimic. Aceasta este valabil în linii mari, însă sînt mai mulți factori care împiedică aplicarea rigidă a unei astfel de afirmații. Așa cum s-a arătat în prealabil, reacția finală a formațiunilor vegetative față de fizostigminã depinde de echilibrul dintre componentele ganglionare și periferice ale acțiunii sale. Reacția efectorilor față de fizostigminã depinde de asemenea de faptul că primesc impulsuri nervoase colinergice în mod continuu sau fazic. În plus, se cunosc puține lucruri privitor la ușurința relativă cu care fizostigmina poate inactiva acetilcolinesteraza *in vivo*, în diferitele țesuturi. Atunci cînd se administrează la om doza *terapeutică* a substanței, acțiunile asupra pupilei și asupra intestinului sînt mai pronunțate decît acelea asupra musculaturii striate, care poate să nu manifeste nici un răspuns. Pe de altă parte, atunci cînd se administrează aceeași doză unui bolnav cu miastenie gravă, se poate produce o ameliorare a puterii musculare. În sfîrșit, fizostigmina poate acționa ca blocant al ganglionilor și al plăcilor terminale motorii, permițînd o acumulare de acetilcolină suficientă pentru ca efectul paralizant al concentrațiilor mari din această substanță să intre în joc.

Acțiunile principale ale fizostigminei cu importanță terapeutică privesc *pupila* și *intestinul*. Majoritatea celorlalte reacții au mai ales interes toxicologic.

Ochiul. Atunci cînd se aplică local, la nivelul conjunctivei, fizostigmina provoacă contracție pupilară și spasm de acomodare. Mioza se manifestă în cîteva minute și devine maximă într-o jumătate de oră. Pupila revine treptat la dimensiunea sa normală într-o perioadă care variază între 1 și 3 zile. Deși pupila are după fizostigminã o mărime punctiformă și este mai mică decît în mod normal sub lumina cea mai puternică, ea se contractă încă mai tare chiar dacă este expusă unei lumini slabe. Spasmul de acomodare, care poate provoca macropsia, este destul de trecător și dispare în general după 3 ore. Presiunea intraoculară scade de obicei ca rezultat al miozei, care înlesnește resorbția umorii apoase; reducerea tensiunii poate fi deosebit de pronunțată în ochii care au o presiune ridicată. Totuși, la nivelul unor ochi, fizostigmina poate provoca o creștere a presiunii intraoculare, datorită dilatației vaselor mici de sînge și unei creșteri a permeabilității barierei dintre sînge și umoarea apoasă.

Tractul gastro-intestinal. Fizostigmina crește tonicitatea și motilitatea tractului gastro-intestinal. Peristaltismul este exagerat și se pot produce evacuări ale intestinului. Sînt

frecvente eructaţiile. Activitatea secretoare a stomacului şi a tractului intestinal este întrucîtva intensificată; această acţiune nu este tot atît de perceptibilă ca după pilocarpină, probabil datorită faptului că vasoconstricţia, care poate însoţi acţiunea fizostigminei, tinde să reducă secreţia glandulară.

Musculatura striată. La persoanele normale, dozele terapeutice de fizostigmină sînt fără efect perceptibil asupra musculaturii striate. Dozele mai mari provoacă totuşi contracţii fasciculare generalizate; muşchii ochiului, feţei, limbii, gîtului şi extremităţilor sînt influenţaţi înaintea muşchilor trunchiului şi membrelor. Această acţiune poate fi blocată prin curara. După doze mari de fizostigmină, stimularea musculară poate fi urmată de depresiune. Acţiunile ezerinei asupra musculaturii striate şi antagonismul său faţă de curara sînt prezentate cu mai multe amănunte în legătură cu neostigmina.

Alte acţiuni ale fizostigminei. Fizostigmina măreşte *secreţiile* glandelor salivare, lacrimale, mucoase şi sudoripare, însă această acţiune este mai puţin pronunţată decît cea a pilocarpinei şi muscarinei. *Muşchii netezi*, care primesc inervaţia colinergică, sînt stimulaţi, inclusiv muşchii bronhiilor, ureterelor, vezicii urinare şi căilor biliare. Contracţia splinei poate provoca o creştere temporară a elementelor sanguine circulante, roşii şi albe. *Uterul* nu pare să fie influenţat de fizostigmină (cu excepţia concentraţiilor foarte mari), în ciuda sensibilităţii sale la acetilcolină; această anomalie se explică probabil prin faptul că nu există o eliberare continuă de acetilcolină în uter şi ca urmare o substanţă care acţionează prin inhibarea colinesterazei nu stimulează miometrul.

Efectele cardio-vasculare ale fizostigminei sînt variate; dozele obişnuite la om tind să încetinească mai întîi pulsul şi să scadă întrucîtva tensiunea arterială; această fază poate fi urmată, mai ales după doze de 2—4 mg, de o tahicardie moderată şi de o creştere a tensiunii arteriale cu 10 pînă la 20 mmHg. Acest ultim efect al fizostigminei asupra frecvenţei, ritmului şi puterii contracţiei cardiace, cît şi asupra presiunii sanguine, nu depinde numai de doza de substanţă şi de speciile animale, ci şi de numeroşii factori care au fost menţionaţi mai înainte. Efectele fizostigminei asupra ganglionilor simpatici cardiaci neutralizează în oarecare măsură acţiunile colinergice asupra miocardului; astfel nu se manifestă o bradicardie şi o hipotensiune pronunţate. Mai mult, fizostigmina provoacă *eliberarea de adrenalină* din medulara suprarenală, ceea ce produce vasoconstricţie, tahicardie şi o creştere a tensiunii arteriale. Totuşi, dozele toxice de fizostigmină pot provoca o scădere semnificativă a frecvenţei pulsului şi a tensiunii arteriale. Secreţia de adrenalină provocată de fizostigmină la animalele de experienţă poate duce la creşterea de 15 ori a cantităţii de adrenalină circulantă. Prin injecţii de fizostigmină repetate pe o perioadă de 2 sau mai multe zile, poate fi expulzat conţinutul de adrenalină din glandele suprarenale (la cîini), pînă la rămînerea unei optimi din cantitatea normală.

Fizostigmina în doze potrivite poate neutraliza acţiunea inhibitoare a curarei asupra *ganglionilor vegetativi*; totuşi, dozele mari provoacă mai curînd un blocaj, decît o stimulare a ganglionilor. Acest blocaj nu este rezultatul depolarizării celulei ganglionare prin acetilcolina acumulată, aşa cum ar fi de aşteptat, ci este rezultatul competiţiei dintre fizostigmină şi acetilcolină în aşa fel, încît aceasta din urmă nu-şi mai poate exercita rolul său fiziologic în transmiterea ganglionară (Paton şi Perry, 1953).

Acţiunile complexe ale fizostigminei asupra *sistemului nervos central* sînt prezentate în mod mai complet în legătură cu neostigmina. Dozele clinice obişnuite de fizostigmină nu au nici un fel de acţiuni vizibile asupra sistemului nervos central la omul normal. Dozele mai mari decît cele obişnuite provoacă o stimulare respiratorie iniţială, urmată de o inhibare, iar cantităţile toxice sînt mai ales inhibitoare pentru creier şi măduvă.

Fizostigmina potenţează acţiunile farmacologice ale acetilcolinei şi ale metacolinei, însă nu pe acelea ale carbacolului şi ale betanecolului, care nu sînt hidrolizate sub acţiunea colinesterazei; ca urmare se observă numai efectele de însumare, atunci cînd se administrează concomitent cu carbacolul sau betanecolul.

Intoxicaţia prin fizostigmină şi neostigmină. Semnele subiective şi obiective ale intoxicaţiei prin fizostigmină şi neostigmină sînt destul de asemănătoare pentru a permite o singură descriere simultană. Intoxicaţia cu aceste substanţe se produce de obicei în mod accidental în practica medicală. Simptomele se instalează rapid după ingerarea substanţei şi ating în curînd punctul lor maxim. De regulă, primele care se notează sînt efectele asupra intestinului; se produc mişcări peristaltice violente, groţuri, vărsături, colici şi defecaţii. Fenomenele în cuprinsul musculaturii striate constau din contracţii fasciculare în tot organismul, din nistagmus şi dizartrie. Agitaţia şi starea de slăbiciune sînt pronunţate. Pupilele au dimensiuni punctiforme, iar obiectele depărtate se văd tulburi. Transpiraţia, salivaţia şi lăcrimarea pot fi intensificate. Contracţia bronhiolelor şi a faringelui, cît şi secreţiile abundente din plămîni, duc la jenă respiratorie şi la dispnee. Se produce o micţiune imperioasă, cu dificultăţi la evacuare. Pielea are culoare cenuşie şi este scăldată de transpiraţie rece. Bătăile inimii sînt rapide, pulsul slab, iar tensiunea arterială poate avea niveluri de şoc. Cunoştinţa nu este tulburată; pe primul plan se găsesc starea de slăbiciune şi teama de o catastrofă iminentă. Moartea se produce de obicei, fie prin edem pulmonar, fie prin paralizie respiratorie centrală. Ea se poate produce în decurs de o jumătate de oră pînă la 2 ore de la observarea primelor simptome. Utilizarea asociată a anticolinesterazicului şi a esterului colinei provoacă îndeosebi efecte nocive şi poate duce la moarte (Schwab şi Chapman, 1947; Furman şi Geiger, 1952 şi alţii).

Tratamentul constă din administrarea subcutanată sau intravenoasă a 1—2 mg de sulfat de atropină, în raport cu urgenţa cazului. Atropina neutralizează rapid efectele grave ale fizostigminei şi neostigminei, şi anume acelea asupra plămînilor şi circulaţiei, dar nu influenţează zvîcniturile din musculatura striată, care sînt neplăcute însă relativ lipsite de nocivitate. Ele dispar atunci cînd anticolinesteraza este distrusă şi eliminată; dacă împiedică respiraţia, se poate executa intubaţia endotraheală şi respiraţie artificială cu oxigen, cu presiune pozitivă.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Fizostigmina se absoarbe uşor din tractul gastro-intestinal, din ţesuturile subcutanate şi din mucoase. Instilarea conjunctivală a soluţiilor cu această substanţă poate duce la efecte generale dacă nu se iau măsuri pentru împiedicarea absorbţiei prin mucoasa nazală (presiunea asupra unghiului intern al ochiului). Pe cît se pare, alcaloidul este distrus în mare parte în organism, mai ales prin clivare hidrolitică, la nivelul legăturii ester, sub acţiunea colinesterazei; viteza distrugerii depinde de concentraţiile substanţei şi ale enzimei. Eliminarea prin rinichi joacă numai un rol secunder în tranzitul fizostigminei. La om, 1 mg fizostigmină injectată subcutanat îşi exercită acţiunea sa şi este practic complet distrusă în interval de 2 ore.

INTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Utilizările clinice ale fizostigminei sînt foarte limitate şi privesc în mare măsură acţiunile sale oculare şi intestinale.

Întrebuinţări în oftalmologie. Fizostigmina se foloseşte în *glaucom*, pentru a reduce presiunea intraoculară. Deşi s-au

utilizat soluții cu concentrații mergînd pînă la 1-2%, în atacuri supra acute, se consideră mai sigur să se utilizeze soluții mult mai slabe (0,02%) pentru tratamentul cronic. Se pot întrebuința lamele, unguente și geluri care conțin substanța. Fizostigmina (în soluție de 0,1—1,0%) aplicată alternativ cu atropina poate fi folositoare pentru desfacerea aderențelor dintre iris și cristalin sau cornee. Substanța poate fi administrată după un midriatic, pentru a reduce pupila la dimensiuni normale și pentru a reduce pericolul unei tensiuni intraoculare crescute. Se prescrie de asemenea pentru ulcere corneene marginale — utilizare empirică, fără o explicație prea clară. Soluțiile apoase de fizostigmină pot fi iritante și pot provoca o conjunctivită alergică; pentru a evita iritația se pot încorpora cantități mici de cocaină în soluție sau se poate administra baza alcaloidului liber, într-un ulei.

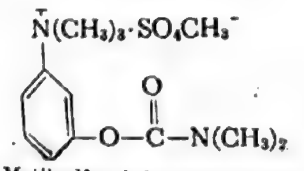
Întrebuințări pentru intestin. În condiții de atonie gastro-intestinală, cum ar fi ileusul paralitic după anestezie și după intervențiile chirurgicale, sau distensia care însoțește anumite infecții acute sau procese toxice, fizostigmina poate fi întrebuințată pentru restabilirea activității intestinale și pentru înlesnirea evacuării gazelor. Se poate administra o doză subcutanată de 1—2 mg sau se poate asocia 1 mg fizostigmină cu 0,5—1,0 ml din soluția de hipofiză posterioară. Decepția produsă de utilizarea fizostigminei în distensia abdominală poate fi datorită administrării unor doze prea mici sau incapacității de a face diferență între cazurile toxice și cele netoxice. O doză de 3—4 mg, administrată intramuscular, este de obicei eficientă și lipsită de nocivitate, în cazurile netoxice, dacă bolnavul este observat cu atenție; nu trebuie utilizată însă fizostigmina pînă cînd nu s-au încercat fără succes metode mai simple, cum ar fi irigația stomacului sau a colonului, clismele, cataplasmele cu terebentină etc. Cazurile toxice (ca peritonita, toxemia generală etc.) reacționează slab sau de loc. Neostigmina trebuie preferată fizostigminei pentru tratamentul ileusului intestinal.

Întrebuințări diverse. Întrebuințarea fizostigminei în *myasthenia gravis* a fost înlocuită prin tratamentul cu neostigmină. Fizostigmina a fost întrebuințată pentru înlăturarea simptomatică a durerii și a *spasmului muscular*; importanța actuală acestui tratament este prezentată în legătură cu neostigmina.

NEOSTIGMINA

Istoric. Ca rezultat al cercetării inițiale a lui Stedman și colaboratorilor săi (1926 și anii următori), pentru clarificarea bazei chimice a activității anticolinesterazice a fizostigminei, Aeschlimann și Reinert (1931) au cercetat o serie de fenilesteri de substituție ai acizilor alkilcarbamici. *Neostigmina*, o substanță foarte promițătoare a acestei serii, a fost introdusă în terapeutică în 1931, pentru acțiunea sa stimulatoare asupra tractului intestinal. În 1935 s-a constatat că este activă în tratamentul simptomatic al miasteniei grave.

Chimie, preparate, căi de administrare și posologie. Neostigmina se găsește sub forma sărurilor sale cu metilsulfatul și cu bromul. Formula structurală a metilsulfatului de neostigmină (esterul dimetilcarbamic al metilsulfatului de metahidroxifeniltrimetilamoniu) este următoarea:



Metilsulfatul de neostigmină

Metilsulfatul de neostigmină, F.S.U. (*metilsulfatul de prostigmină*, M.N.N.) este o pulbere cristalizată, albă, amară, fără miros, solubilă în apă (1:10), cu care dă o soluție neutră față de hîrtia de turnesol. Ea se difuzează pentru administrarea parenterală, în soluție sterilă, în fiole, în care 1 ml conține 0,25 mg (1:4 000), 0,5 mg (1:2 000), sau 1,0 mg (1:1 000) din substanță. *Bromura de neostigmină*, F.S.U. (*bromura de prostigmină*, M.N.N.) este o pulbere cristalizată, albă, amară, fără miros. Este solubilă în apă (1:1) și în alcool, iar soluțiile sale sînt stabile și neutre față de hîrtia de turnesol. Se găsește sub formă de tablete, administrabile pe cale bucală, care conțin 15 mg substanță.

Doza de neostigmină variază în raport cu afecțiunea tratată. Doza obișnuită parenterală, subcutanată sau intramusculară, este de 0,25—0,5 mg, repetată la fiecare 3—4 ore, dacă este necesar. Doza medie pe cale bucală variază între 15 și 45 mg, repetată de mai multe ori pe zi, în raport cu necesitățile. Se utilizează în soluție oftalmică de 5% pentru instilații conjunctivale. Atropina poate fi necesară pentru blocarea acțiunii colinergice viscerale atunci cînd se urmăresc efectele neostigminei asupra musculaturii striate.

Raportul dintre structură și activitatea inhibitorilor colinesterazei. Practic s-au testat toate clasele importante de substanțe și nenumărați compuși, care prezintă mai puțin interes, în privința efectelor lor asupra activității colinesterazei. Conform datelor cunoscute, substanțele care inhibează diferite colinesteraze depășesc numeric substanțele care par să fie fără acțiune. S-au făcut numeroase afirmații cu totul exagerate în sensul că anumite substanțe acționează în principal printr-o inhibare a colinesterazei. Totuși, adesea concentrațiile, atît ale substratului, cît și ale inhibitorului, au fost în așa fel, încît devin îndoielnice specificitatea și valoarea farmacologică a acțiunii. Mai mult, în numeroase cazuri nu au fost determinate acțiunile diferențiale asupra colinesterazei specifice și nespecifice. Spre exemplu, lipsa de paralelism dintre acțiunea farmacologică și inhibarea esterazei în cazul uretanilor înrudiți cu neostigmina (Stedman și alții, 1926 și anii următori) este greu de interpretat, nu numai din cauză că a fost cercetată o enzimă nespecifică, dar și din cauză că s-a utilizat drept substrat un ester necolinic.

Majoritatea substanțelor care inhibează colinesteraza fac aceasta în mod *reversibil*. Numai acei inhibitori reversibili care se înrudesc din punct de vedere structural cu molecula acetilcolinei vor fi prezentați aici și nu inhibitorii esterazelor în general. Inhibitorii *ireversibili* nu sînt strîns înrudiți ca structură cu acetilcolina; raportul dintre structura și acțiunea acestor substanțe este prezentat la pag.399. Printre inhibitorii reversibili ai acetilcolinesterazei este însăși acetilcolina, cu condiția să se utilizeze concentrații suficient de mari de substanță. Mai mult, alți esteri ai colinei și alte substraturi inhibează prin competiție activitatea enzimei față de acetilcolină. De asemenea, congenerii nehidrolizabili ai acetilcolinei, sărurile simple cuaternare și bicuaternare de amoniu, cît și unele amine terțiare simple inhibează, enzima; totuși, acțiunile inhibitoare ale acestor substanțe au, în general, o importanță farmacologică redusă, întrucît dozele întrebuințate *in vivo* sînt de obicei mult prea mici pentru a

influenţa enzima. Se presupune că inhibitorii pe bază de amine şi de amoniu reacţionează cu latura anionică, ipotetică, a enzimei. Inhibitorii cei mai importanţi ai colinesterazei posedă un nucleu aromatic, avînd un substituent amino sau amoniu. Azotul este legat de obicei direct de inel; el poate fi însă chiar în interiorul inelului, cum se întîmplă în cazul *benzpiriniului* sau poate fi separat de inel, printr-unul sau doi atomi de carbon, fără să modifice prea mult activitatea anticolinesterazei. Azotul din gruparea de substituţie este în general cuaternar, însă poate fi terţiar sau chiar un azot amidinic. *Fizostigmina* conţine un astfel de azot terţiar; dintre anumiţi uretani ai aminofenolilor şi ai aminometilfenolilor, derivaţii terţiari sînt inhibitori mai puternici ai colinesterazei decît substanţele cuaternare (Stedman şi Stedman, 1931). Substanţele terţiare par să fie de asemenea capabile să pătrundă în formaţiunile presupuse relativ inaccesibile pentru anticolinesterazicele cuaternare. De nucleul aromatic mai este legat în general un oxidril fenolic liber sau de substituţie. Poziţia optimă a substituentului conţinînd oxigen este considerată în general poziţia meta, deşi în dimetiluretanul 1,1-dimetil-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrochinoliniului (denumit tetrametochin), care este aproximativ la fel de puternic ca neostigmina, azotul amoniacal este în poziţia orto; în fizostigmina foarte puternică, azotul terţiar se găseşte în poziţia para. Metahidroxifeniltrimetilamoniul şi *m*-hidroxifeniltrietilamoniul sînt inhibitori ai mai multor colinesteraze specifice, însă sînt relativ slabi în comparaţie cu fizostigmina. Totuşi, *m*-hidroxifenildietilmetilamoniul are 1/100—100/100 din puterea fizostigminei, iar edrofoniul (*m*-hidroxifeniletildimetilamoniul) are 1/110—1/4 din puterea acesteia. Acetilarea oxidrilului fenolic nu afectează mult activitatea anticolinesterazei, însă acest fapt este greu de interpretat, deoarece esterul este de asemenea hidrolizat de enzimă. Acetilul poate înlocui grupa acetoxi a esterului, cu oarecare pierdere de acţiune. Acilarea aromatică reduce mult puterea de acţiune. Acilarea cu acizi carbamici, cu azotul substituit pentru a da uretani de tipul *neostigminei* creşte de 13—50 de ori puterea compuşilor fenolici. Neostigmina are 12,5/100—100/100 din puterea fizostigminei, de neutralizare a mai multor acetilcolinesteraze specifice. Se consideră că grupul carbamil reacţionează cu latura ipotetică *esterazică* a enzimei. Totuşi, lanţul uretanului este hidrolizat numai foarte lent de enzimă. Un mare număr de uretani înrudiţi cu neostigmina au fost cercetaţi în privinţa acţiunilor parasimpaticomimetice (Stedman şi alţii, 1926 şi anii următori; Aeschlimann şi Reinert, 1931 şi alţii); puterile lor anticolinesterazice comparative se cunosc însă numai parţial. Pe cît se pare, o serie mare de substanţe alkilice şi aromatice de substituţie, posedă acţiunea anticolinesterazică la nivelul azotului carbamilic. Dublarea moleculei de neostigmină prin fixarea grupărilor cuaternare de amoniu printr-un lanţ trimetilenic creşte puterea anticolinesterazică de aproximativ 10 000 de ori (Bodansky, 1946; Koelle şi Gilman, 1949; Riker, 1953 şi alţii).

Mecanismul de acţiune a neostigminei. Acţiunea anticolinesterazică puternică a neostigminei sugerează că acţiunile sale parasimpaticomimetice se datoresc mai mult inhibării enzimei decît unei acţiuni directe asupra celulelor efectoare. Pare să fie relativ bine stabilit faptul că *acţiunile muscarinice* ale neostigminei rezultă din inhibarea enzimei. Spre exemplu, sfincterul irisului denervat nu este influenţat de neostigmină sau de fizostigmină (Leopold şi Comroe, 1945); întrucît este necesară inervaţia colinergică intactă pentru manifestarea reacţiilor muscarinice tipice, este foarte probabil că aceste substanţe să acţioneze prevenind hidroliza enzimatică a acetilcolinei. Mai mult, acţiunile colinergice viscerale ale neostigminei şi fizostigminei apar numai după un interval de timp explicabil printr-un mod indirect de acţiune. În privinţa *musculaturii striate*, o serie de rezultate arată că neostigmina, spre deosebire de fizostigmină şi de DFP, acţionează de asemenea direct asupra regiunii plăcii terminale a fibrelor musculare. Substanţa îşi mai exercită acţiunea sa tipică asupra muşchiului striat de mamifer la care DFP inhibează complet şi ireversibil colinesteraza; de asemenea intensifică reacţia acestui muşchi la acetilcolină. Totodată muşchiul striat denervat este contractat de neostigmină. Mai mult, injectarea apropiată intraarterială a neostigminei provoacă o reacţie contractilă imediată a muşchiului striat. Devine astfel evident faptul că, pe lîngă acţiunea sa anticolinesterazică, neostigmina prezintă şi o componentă de acţiune directă asupra fibrelor musculare voluntare (Riker şi Wescoe, 1946; Hunt, 1947; Koelle şi Gilman, 1949; Wescoe şi Riker, 1951; Riker, 1953). Este de asemenea posibil ca substanţa să aibă o acţiune directă asupra celulelor ganglionilor vegetativi şi asupra neuronilor sistemului nervos central.

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

În general, neostigmina are aceleaşi acţiuni farmacologice cu celelalte substanţe parasimpaticomimetice, dar există importante deosebiri cantitative. Ea este mai puţin puternică decît fizostigmina, privind acţiunile sale asupra sistemului cardio-vascular, asupra glandelor endocrine şi asupra irisului, şi este mai selectivă din punctul de vedere al acţiunilor sale asupra musculaturii striate, asupra vezicii urinare şi asupra tractului gastro-intestinal. Ca şi acetilcolina, neostigmina în doze mici stimulează ganglionii vegetativi şi muşchii striaţi, iar în doze mari îi inhibează. Efectele muscarinice ale neostigminei sînt micşorate sau blocate de atropină, iar efectele nicotinice de curara şi nicotină.

Acţiunile asupra tractului gastro-intestinal. Acţiunile neostigminei asupra tractului gastro-intestinal sînt în esenţă asemănătoare cu ale fizostigminei, însă au fost cercetate mai complet. La om, neostigmina stimulează contracţiile *gastrice* şi intensifică secreţia sucului gastric. Ea se opune inhibării tonicităţii şi motilităţii gastrice realizate de atropină, intensificînd efectul stimulator al morfinei. După vagotomie bilaterală, efectele motorii ale neostigminei asupra stomacului sînt mult mai reduse şi de aceea ea nu este de mare folos pentru reducerea atoniei gastrice, care se poate produce după această operaţie. Neostigmina stimulează porţiunea inferioară a *esofagului;* la bolnavii cu acalazie pronunţată şi cu dilataţie a esofagului, s-a arătat că substanţa provoacă o creştere salutară a tonicităţii şi a peristaltismului.

Neostigmina creşte activitatea motorie a *intestinului subţire şi a colonului*; este stimulat îndeosebi colonul. Atonia este suprimată sau împiedicată, undele peristaltice propulsive sînt intensificate ca amplitudine şi frecvenţă, iar tranzitul se accelerează. Aceste caractere fac din neostigmină o substanţă de elecţie pentru înlesnirea tranzitului şi pentru expulza-

Scanned with OKEN Scanner

rea conținutului intestinal la bolnavii cu ileus paralitic fără obstrucție, mai ales din cauză că efectele secundare nocive sînt minime. Atropina inhibează, însă nu suprimă complet efectele intestinale ale neostigminei. Faptul că este necesară o inervație intactă pentru acțiunile colinergice ale neostigminei asupra intestinului, este arătat de incapacitatea sa de a stimula motilitatea intestinului subțire atonic în sprue înaintată, afecțiune în care se consideră lezat plexul mienteric.

Acțiunile asupra aparatului uro-genital. Neostigmina stimulează musculatura netedă a tractului urinar. Deși în mod obișnuit o doză de 0,5 mg administrată subcutanat nu produce modificări nete la nivelul rinichiului, ureterului sau vezicii urinare, vizibile la cercetarea prin urografie intravenoasă, totuși, substanța stimulează peristaltismul ureterelor și favorizează evacuarea vezicii. Neostigmina provoacă modificări ale uterului, tinzînd să producă fluxul menstrual în anumite cazuri de menstruație întîrziată (vezi mai jos), probabil printr-o acțiune asupra vascularizației endometrului. Nu pare să influențeze în sens negativ uterul gravid (exceptînd perioada termenului) sau să producă avortul.

Acțiunile asupra sistemului cardio-vascular. Acțiunile dozelor terapeutice de neostigmină asupra sistemului cardio-vascular nu sînt atît de pronunțate ca acțiunile fizostigminei. La animale, neostigmina provoacă o încetinire a frecvenței bătăilor cardiace, o scădere a presiunii sanguine, o creștere a reacțiilor la stimularea vagală și la acetilcolina injectată, precum și o scădere a debitului de sînge coronar; după atropină, presiunea arterială poate crește datorită acțiunii ganglionare a neostigminei, care duce la o descărcare simpatico-suprarenală. 1 mg administrat subcutanat la om produce bradicardie, inversarea trecătoare a undelor *P*, creșterea amplitudinii complexului *QRS*, creșterea înălțimii undelor *T*, separarea undelor *T* și *P* fuzionate în blocul atrio-ventricular și încetinirea frecvenței ventriculare în *fluttterul* atrial și fibrilația atrială. Acțiunea vasculară periferică a neostigminei la om nu este importantă. Fluxul de sînge cutanat periferic poate fi crescut, iar temperatura superficială poate crește; vasele mușchilor striați sînt influențate puțin sau de loc.

Acțiunile asupra musculaturii striate. Deși există numeroase dovezi privind o componentă accesorie de acțiune directă a neostigminei asupra musculaturii striate (vezi mai sus) majoritatea efectelor cunoscute ale substanțelor anticolinesterazice puternice asupra fibrelor musculare pot fi explicate suficient pe baza faptului că inhibează colinesteraza la nivelul joncțiunilor neuro-musculare.

În mod normal se poate presupune că un singur impuls nervos într-o ramură axonică motorie terminală eliberează destulă acetilcolină, pentru a depăși pragul de contracție al fibrei musculare respective, însă nu destulă pentru a atinge pragul de paralizie neuromusculară. Acetilcolina este hidrolizată atît de rapid de acetilcolinesterază, încît concentrația sa scade sub pragul de contracție în timpul perioadei refractare a mușchiului. De aceea, fiecare impuls nervos motor inițiază numai o contracție musculară. Totuși după inhibarea parțială a colinesterazei, fiecare descărcare de acetilcolină poate persista destul de multă vreme pentru a determina impulsuri musculare repetate, cu o creștere consecutivă a puterii de contracție. Mai mult, poate difuza destul de multă acetilcolină în fibrele musculare învecinate, pentru a le excita și pe ele. În sfîrșit, dacă nervul motor este stimulat în mod repetat, concentrația locală de acetilcolină poate atinge și depăși pragul paralitic pentru mușchiul striat.

Faptele următoare sînt în concordanță cu această concepție. Fizostigmina prelungește și intensifică depolarizarea locală produsă de acetilcolină în regiunea plăcii terminale a unei singure fibre musculare, însă n-o intensifică pe aceea produsă de cafeină sau de nicotină. Fizostigmina crește tensiunea provocată într-un singur preparat de nerv-fibră musculară, în cursul stimulării cu frecvență joasă, iar potențialul de acțiune caracteristic produs în mușchi de un singur stimul nervos motor maxim devine repetitiv. De asemenea, o doză mică de fizostigmină sau de neostigmină poate crește contracția mușchiului striat, provocată de un singur stimul nervos maxim, însă dozele mari sau stimularea repetată cu frecvență rapidă, pot duce la inhibare. Într-adevăr, stimularea rapidă poate duce numai la o contracție scurtă, urmată de o relaxare. În sfîrșit, anticolinesterazicele acționează în mod sinergic cu acetilcolina exogenă pentru a produce înlesnirea sau inhibarea transmiterii neuro-musculare a impulsurilor (Eccles și alții, 1942, 1949; Kuffler, 1943 și referatele generale întocmite de Koelle și Gilman, 1949; Hunt și Kuffler, 1950; Riker, 1953).

Diferitele acțiuni ale fizostigminei și neostigminei asupra mușchiului striat sînt intensificate de adrenalină, sînt reduse întrucîtva de dozele mari de atropină și sînt blocate de curară. În plus, anticolinesterazicele acționează ca substanțe „decurarizante." Paralizia și moartea provocate de *d*-tubocurarină și de derivatul său dimetilic pot fi împiedicate prin utilizarea judicioasă a fizostigminei și îndeosebi a neostigminei; invers, curara oferă o protecție considerabilă împotriva anticolinesterazicelor. Neostigmina nu are acțiune împotriva paraliziei mușchiului striat, provocată de decametoniu, succinilcolină și bonzochinoniu, iar dozele exagerate de neostigmină intensifică efectul paralitic al *d*-tubocurarinei. Omologii neostigminei prezintă o putere anticurarizantă încă mai mare decît a substanței de origine, însă proprietatea de a neutraliza curara nu este totdeauna direct legată de acțiunea anticolinesterazică. Efectele anticolinesterazicelor asupra mușchiului striat paralizat de substanțe care stabilizează și depolarizează placa terminală sînt prezentate în continuare în capitolul 27.

În mușchiul striat normal și în cel denervat în mod acut, ezerina și îndeosebi neostigmina provoacă *contracții fasciculare*, legate de potențialul de vîrf, care se deplasează centripet în nervii motori. Contracțiile fasciculare sînt vizibile macroscopic, sub formă de zvîcnituri aritmice și rapide, care se produc în ciuda anesteziei rahidiene și care depind de integritatea funcțională a terminațiilor nervoase periferice. Ele nu mai pot fi provocate după degenerarea completă a nervului, sau după curarizarea completă. Se consideră în mod curent că aceste zvîcnituri fasciculare reprezintă reacții ale unor unități motorii întregi la impulsurile nervoase. Deși se produc ușor la indivizii normali, contracțiile fasciculare datorite neostigminei sînt absente în mod caracteristic la bolnavii cu miastenie gravă. Într-adevăr, lipsa acestor zvîcnituri împreună cu ameliorarea puterii musculare provocată de neostigmină, diferențiază miastenia de toate celelalte afecțiuni neuro-musculare. Spre deosebire de contracția fasciculară, *fibrilația* din mușchii striați nu este provocată de impulsurile nervoase și reprezintă contracții asincrone spontane, repetate, ale unor fibre musculare denervate, izolate,

Scanned with OKEN Scanner

care nu sînt vizibile în mod obişnuit prin tegumente. Fizostigmina şi neostigmina nu par să intensifice fibrilaţia în muşchiul denervat de om; deşi s-a afirmat că neostigmina accelerează atrofia, printr-o intensificare a fibrilaţiei, validitatea acestei afirmaţii a fost pusă în discuţie, ca şi rolul cauzal al fibrilaţiei însăşi în procesul de atrofie.

Acţiunea neostigminei asupra muşchiului miastenic. Neostigmina (în doze de 0,2—1,5 mg), injectată în artera humerală a indivizilor normali, provoacă o pareză profundă a muşchilor extremităţii injectate, zvîcnituri fasciculare şi potenţialuri de acţiune repetate, ca răspuns la un singur stimul nervos motor supramaximal, cît şi o inhibare a fenomenelor de transmitere neuro-musculară provocate de trecerea unei salve prin joncţiunea neuro-musculară; această inhibare este maximă imediat după prima salvă, dispărînd de obicei în decurs de 100 milisecunde şi de aceea se deosebeşte ca natură de inhibiţia care apare după activitate la bolnavii miastenici. Spre deosebire de aceasta, neostigmina (în doze de 0,5—3,0 mg), injectată în mod asemănător la bolnavii miastenici, provoacă o revenire parţială sau completă a puterii musculare, fără nici o contracţie fasciculară şi fără vreun răspuns repetat; ea corectează deficienţa existentă în transmiterea neuro-musculară a impulsurilor ducînd spre normal sau pînă la normal (Harvey şi alţii, 1941 şi anii următori). Există un număr impresionant de asemănări între muşchiul miastenic şi cel *curarizat parţial* (Harvey şi Lilienthal, 1941). Muşchiul curarizat manifestă un prag mai înalt decît cel normal la acetilcolină; în timp ce unii cercetători au găsit deosebiri reduse între indivizii normali şi cei miastenici, în ceea ce priveşte reacţia la doza minimă de acetilcolină injectată intraarterial şi care produce o contracţie musculară alţi autori au comunicat o creştere a pragului la acetilcolină în miastenia gravă (Wilson şi Stoner, 1947; Acheson şi alţii, 1948; Engbaeck, 1951).

Acţiunile neostigminei şi fizostigminei asupra sistemului nervos central. Acţiunile neostigminei şi fizostigminei asupra sistemului nervos central prezintă un interes deosebit datorită bazei pe care ar putea s-o realizeze pentru utilizarea acestor substanţe în anumite sindroame neurologice şi neuro-musculare, cît şi pentru dovezile indirecte pe care le oferă privitor la rolul acetilcolinei în transmiterea impulsurilor prin sinapsele centrale. Din păcate, stadiul cunoştinţelor asupra efectelor centrale ale substanţelor anticolinesterazice este departe de a fi satisfăcător. Rezultatele obţinute de diferiţi cercetători sînt adesea diametral opuse, în parte, deoarece s-au utilizat specii, doze, căi de administrare, anestezice şi tehnici experimentale diferite. De regulă, fizostigmina şi neostigmina administrate intrarahidian manifestă acţiuni de intensificare a *reflexelor medulare.* La pisicile spinale, fizostigmina administrată pe cale parenterală intensifică descărcările arcului de 2 neuroni (reflerul rotulian), însă are o influenţă redusă asupra descărcării arcului multineuronal (nociceptor), afară de cazul cînd acesta din urmă este inhibat, aşa cum se întîmplă sub acţiunea morfinei. S-a arătat că neostigmina, administrată intrarahidian la om, inhibează tonicitatea şi reflexele musculare, reducînd mişcările voluntare, iar dozele mari provoacă greţuri, vărsături şi somnolenţă; spre deosebire de aceasta, fizostigmina produce o inhibare trecătoare a reflexelor medulare, urmată de o creştere a nivelului de activitate. Fizostigmina stimulează respiraţia în doze subtoxice şi potenţează acţiunile prin care acetilcolina intensifică procesele respiratorii; neostigmina se deosebeşte prin aceea că este iniţial inhibitoare. *Descărcările electrice corticale* provocate de fizostigmină sau neostigmină aplicate local, asociate cu acetilcolină, seamănă cu cele provocate de stricnină. În mod regretabil, calea de administrare şi concentraţiile nefiziologice utilizate îngreunează interpretarea semnificaţiei acestui fapt. La bolnavii cu epilepsie, dozele mici de fizostigmină inhibează descărcările electroencefalografice de *petit mal,* provocate de hiperpnee, iar dozele mari le intensifică; spre deosebire de aceasta, neostigmina a crescut în mod evident descărcările anormale; la indivizii normali nici una din substanţe în doze obişnuite nu a modificat electroencefalograma obţinută după hiperpnee. Deşi neostigmina nu pare să aibă nici o influenţă asupra *pragului pentru durere,* unii au afirmat, iar alţii au negat, faptul că potenţează analgezia produsă de morfină (Schweitzer şi alţii, 1939; Kremer, 1942; Eccles, 1946, Calma, 1949 şi referatele lui Feldberg, 1945; Koelle şi Gilman, 1949; Toman şi Davis, 1949; Wikler, 1950).

După cercetarea unui număr mare de anticolinesterazice rezultă că unele sînt predominant excitatoare, iar altele mai ales inhibitoare pentru sistemul nervos central. Grupul inhibitor cuprinde substanţe lipo-insolubile cu amoniu cuaternar, ca neostigmina; grupul excitator cuprinde baze lipo-solubile cu amoniu terţiar, de tipul fizostigminei. S-a emis — fără a se dovedi — ipoteza că solubilitatea anticolinesterazicelor în lipide poate determina capacitatea lor de a pătrunde în celulele nervoase şi prin aceasta poate determina sediul lor de acţiune. Mecanismul acestei acţiuni este necunoscut, fie că este direct, fie pe bază de inhibare a enzimei. Dozele de atropină, care au un efect puţin perceptibil asupra transmiterii impulsurilor prin sinapsele centrale, blochează multe din acţiunile centrale ale acestor 2 clase de substanţe — dar nu pe toate.

Acţiuni diverse. Neostigmina aplicată local în ochi provoacă *mioză*; aceasta nu se produce la nivelul irisului cu parasimpaticul denervat. Administrată pe cale generală ea nu are un efect semnificativ asupra ochiului. Stimulează *glandele exocrine,* cuprinzînd glandele lacrimale, salivare şi cele pancreatice. Neostigmina (în doze de 0,5—1,0 mg intravenos) *neutralizează rapid şi eficient blocajul ganglionar vegetativ produs de tetraetilamoniu* şi restabileşte rapid, pînă la normal, acele funcţii care au fost modificate sau inhibate de blocaj. Atunci cînd animalele sînt tratate în prealabil cu neostigmină, ele beneficiază de o *protecţie împotriva unor doze altfel mortale de DFP şi de congeneri ai săi* (vezi mai jos). Muşchiul striat intoxicat cu *toxina botulinică* este stimulat de acetilcolină, dar nu de neostigmină (Guyton şi MacDonald, 1947); aceasta sugerează faptul că toxina inhibează sinteza acetilcolinei sau eliberarea ei la nivelul joncţiunilor neuro-musculare.

Toxicologie. Simptomele şi tratamentul intoxicaţiei cu neostigmină la om sînt asemănătoare cu cele datorite fizostigminei şi sînt descrise în legătură cu aceasta din urmă (pag. 391). Utilizarea neostigminei impune aceleaşi măsuri de precauţie, ca şi la administrarea fizostigminei. La bolnavii cu astm, neostigmina poate precipita crizele acute de dificultate în respiraţie şi de aceea trebuie utilizată cu atenţie. Substanţa intensifică rigiditatea musculară la bolnavii cu boala Parkinson şi agravează disfuncţia musculară în miotonia congenitală. Utilizarea sa împreună cu esteri ai colinei, de tipul metacolinei şi carbacolului, comportă pericole deosebite şi nu este recomandabilă.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Neostigmina este absorbită cu uşurinţă din ţesuturi, după injectarea subcutanată sau intramusculară. Ea se absoarbe de asemenea după administrarea pe cale bucală, însă în acest caz sînt necesare doze mai mari. În timp ce doza eficientă parenterală pentru om este de 0,5—2,0 mg, doza pe cale bucală poate fi de 30 mg sau mai

Scanned with OKEN Scanner

mult. Substanța este inactivată sau distrusă în mare parte în tractul intestinal (Goldstein și alții, 1949). Dozele mari de neostigmină pe cale bucală pot deveni toxice, dacă dintr-o cauză oarecare crește absorbția intestinală. Metabolismul intermediar exact al neostigminei în organism este necunoscut, însă există date de prezumție că se distruge în ficat și se excretă prin urină.

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Neostigmina se utilizează în terapeutică mai cu seamă pentru acțiunile sale asupra *intestinului, vezicii urinare* și *musculaturii striate*.

Ileusul intestinal. Neostigmina se utilizează pentru reducerea distensiei abdominale, datorită unor cauze diverse medicale și chirurgicale. Întrucît utilizarea sa este însoțită de relativ puține acțiuni secundare nocive (bronhospasm, mioză, hipotensiune etc.), ea este preferată fizostigminei. Doza subcutanată obișnuită pentru ileusul intestinal postoperator este de 0,5—1,0 mg metilsulfat. Activitatea peristaltică începe în decurs de 10—30 de minute după administrarea parenterală; după administrarea pe cale bucală sînt necesare 2—4 ore. Trebuie introdusă o sondă rectală pentru înlesnirea evacuării gazelor. Poate fi necesară ajutarea evacuării printr-o clismă joasă, cu volum mic. Substanța a mai fost utilizată pentru *prevenirea* atoniei intestinale, postoperatorii; prin administrarea unor doze mici (0,25 mg), subcutanat, la scurtă vreme după operație, cu continuarea lor la fiecare 4—6 ore, timp de 2—3 zile, în raport cu necesitățile. Aceste doze mici mențin tonicitatea intestinală normală, fără să provoace hiperperistaltism. Substanța nu trebuie utilizată atunci cînd există o ocluzie mecanică a intestinului sau o peritonită, ori atunci cînd vitalitatea intestinului este dubioasă. Celelalte mijloace medicale nu trebuie neglijate, spre exemplu intubația sau aspirația, administrarea corectă de lichide și electroliți etc. De fapt, neostigmina și celelalte substanțe trebuie considerate mai ales ca agenți adjuvanți în tratamentul distensiei.

Atonia vezicii urinare. Neostigmina a fost utilizată pentru prevenirea și pentru tratarea atoniei mușchiului detrusor al vezicii urinare. Se ameliorează disuria postoperatorie și se scurtează intervalul de timp dintre intervenție și micțiunea spontană. Substanța se folosește în aceleași doze și moduri ca în tratamentul ileusului intestinal.

Miastenia gravă. Dintre numeroasele teorii privitoare la etiologia miasteniei grave, cele 2 explicații ale sindromului care sînt cele mai compatibile cu majoritatea datelor clinice și experimentale sînt următoarele: teoria după care slăbiciunea musculară se datorește unei scăderi a sintezei sau a eliberării acetilcolinei la nivelul joncțiunilor neuro-musculare și teoria după care o substanță curariformă circulantă, sau produsă local, crește pragul plăcii terminale față de acetilcolina eliberată de impulsurile nervoase motorii somatice (vezi referatul general al lui Grob și Harvey, 1953). Independent de baza exactă a fiziopatologiei acestei afecțiuni, acțiunile enumerate mai sus ale neostigminei asupra mușchiului striat realizează baza rezultatelor clinice izbitoare obținute cu această substanță. Deși miastenia gravă a fost descrisă pentru prima dată de Thomas Willis, în 1672, nu s-a propus un tratament corespunzător al acesteia pînă la Jolly (1895), care a denumit boala cu numele său actual și a emis ipoteza că fizostigmina ar putea să realizeze o ameliorare. Această ipoteză nu a fost pusă în fapt pînă în 1934, cînd Mary Walker, impresionată de asemănarea dintre miastenia gravă și simptomele produse de intoxicația moderată prin curară, a utilizat fizostigmina cu efecte favorabile, pe baza acțiunii sale decurarizante cunoscute. În anul următor, ea a comunicat faptul că utilizarea neostigminei a dat rezultate superioare. Din acea perioadă, numeroase articole au confirmat faptul că neostigmina constituie medicamentul de elecție în terapeutica miasteniei grave.

Doza de neostigmină variază cu gravitatea bolii, cu răspunsul bolnavului și cu necesitățile de urgență, cum ar fi dificultatea de a respira sau de a înghiți. De regulă, 15 mg bromură dată pe cale bucală sînt echivalente cu 0,5 mg de metilsulfat, injectat subcutanat sau intramuscular. Ori de cîte ori este posibil, bolnavul este trecut la un tratament corespunzător *pe cale bucală*.

Instalarea efectului este mai lentă după tratamentul pe cale bucală, decît după cel parenteral, însă persistența acțiunii este mai lungă, iar intensitatea sa este mai uniformă. Doza zilnică pe cale bucală variază pentru obținerea unui efect optim de la numai 15 mg pînă la 375 mg. Intervalul dintre doze are o importanță capitală; schema cea mai bună de dozare trebuie asigurată printr-o perioadă de tatonare pentru fiecare bolnav, făcînd corectările dictate de necesități. Adesea tratamentul este necesar ziua și noaptea. Se pot administra fracțiuni mai mari din doza zilnică totală în perioadele de oboseală intensă (după amiaza, la ora meselor etc.). Bolnavul trebuie încurajat să țină o fișă de înregistrare zilnică, permanentă, asupra afecțiunii sale. Aceasta se poate dovedi foarte valoroasă pentru medicul curant, în vederea întocmirii regimului terapeutic optim.

Tratamentul parenteral este rezervat de obicei pentru cazurile mai grave și pentru acelea care nu răspund bine la medicația pe cale bucală. Totuși, o serie de bolnavi ambulatori care primesc neostigmină pe cale bucală pot necesita și ei injecții subcutanate distanțate corect; spre exemplu, se poate injecta o doză de 0,5 mg la jumătate de oră înainte de masă, în scopul de a permite deglutiția necesară pentru un prînz. Acest mijloc este important din cauza necesității de a menține o nutriție optimă în miastenia gravă. Injecția parenterală poate fi salvatoare pentru viață în cazurile de urgență acută, cum ar fi în timpul unei infecții intercurente. La bolnavii cu gravitate extremă a bolii pot deveni necesare 0,5 mg subcutanat, la fiecare 20 de minute, pentru a preveni paralizia respiratorie. Pe lîngă aceasta poate fi necesară calea intravenoasă. S-au administrat pînă la 30 mg intramuscular și 3 mg intravenos (prin perfuzie lentă) într-o perioadă de 24 de ore unui bolnav cu o deficiență foarte pronunțată.

Rezultatele clinice obținute cu neostigmină sînt de obicei cu totul satisfăcătoare și adesea spectaculoase. O ameliorare izbitoare se poate produce în 10 pînă la 30 de minute după injectarea neostigminei și în 1—2 ore după ingerarea ei (fig. 25). Ameliorarea obținută după o singură doză durează de obicei 3—6 ore. Puterea musculară este readusă spre normal și un bolnav complet invalid poate deseori să revină la o existență activă și utilă din punct de vedere economic. Se ameliorează în mod pronunțat sau complet ptoza, oftalmopareza, dispneea, scăderea capacității vitale, dizartria și slăbiciunea mușchilor gîtului, membrelor și trunchiului. Tratamentul trebuie continuat indefinit, afară de cazul cînd se produce o remisiune spontană sau cînd se obțin ameliorări prin timectomie.

Supradozarea neostigminei trebuie evitată cu atenție, deoarece poate agrava miastenia și uneori poate precipita criza („criza colinergică"). Unul din simptomele cele mai precoce ale tratamentului excesiv este contracția fasciculară, vizibilă, a mușchilor feței. *Efectele secundare nocive* cardio-vasculare și gastro-intestinale ale neostigminei nu sînt supărătoare în mod obișnuit, afară de cazul cînd sînt necesare doze mari; ele pot fi reduse la minimum prin ingerarea substanței o

Scanned with OKEN Scanner

dată cu hrana pentru a încetini absorbția. Atropina (în doză de 0,6 mg) poate fi necesară de 2—3 ori pe zi, pentru a realiza o ameliorare. Adesea se instalează un oarecare grad de creștere a toleranței față de efectele secundare în așa fel, încît după mai multe luni nu mai este necesară atropina. Atropina poate masca simptomele viscerale de alarmă ale dozării excesive de neostigmină, care se manifestă în acest caz printr-o slăbiciune musculară gravă. La anumiți bolnavi poate deveni necesară administrarea unor doze din ce în ce mai mari de neostigmină, pentru a menține puterea musculară, pe măsură ce se accentuează gravitatea bolii. Se poate ajunge la o fază cînd medicamentul nu mai reușește să realizeze o ameliorare, după care urmează o cădere rapidă, ducînd la moarte, în ciuda dozelor mari intravenoase de neostigmină.

Utilizarea neostigminei în scop diagnostic. Întrucît miastenia gravă este singura afecțiune caracterizată prin slăbiciune musculară și care se ameliorează în mod spectaculos sub acțiunea neostigminei, agravîndu-se sub acțiunea chininei și curarei, aceste substanțe pot fi utilizate în scop diagnostic în cazuri dubioase. Metilsulfatul de neostigmină (1,5 mg) și sulfatul de atropină (0,6 mg) se injectează subcutanat în aceeași soluție. Ameliorarea spectaculoasă care se produce în ora următoare dă diagnosticul de miastenie gravă, testul avînd o siguranță de aproape sută la sută. Un alt test este constituit de injectarea intravenoasă a 0,5 mg neostigmină asociată cu 0,6 mg atropină. Este deosebit de utilă și acțiunea specifică a substanței asupra reflexului de deglutiție, observat radioscopic;

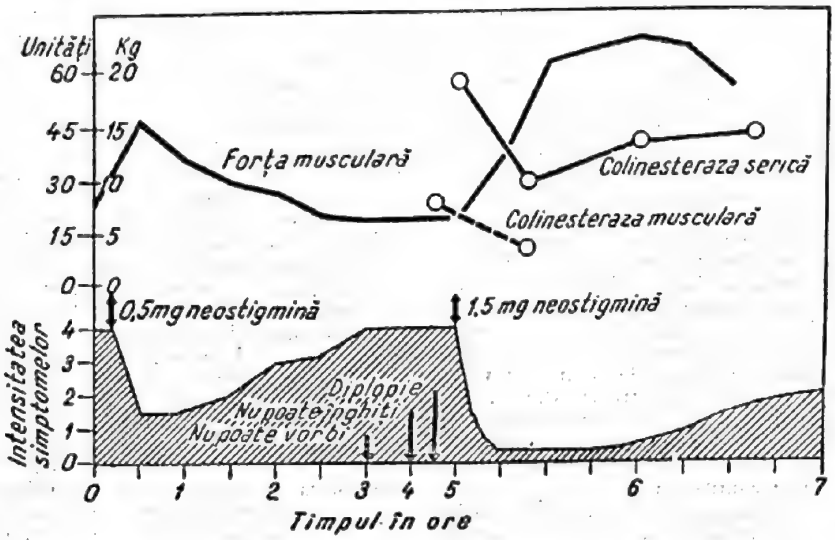


Fig. 25 — Efectul neostigminei asupra puterii musculare și asupra colinesterazei în miastenia gravă.

Gravitatea simptomelor este prezentată pe o scară convențională. Puterea musculară a fost măsurată în kilograme, printr-un dinamometru dublu de mînă. S-au luat biopsii din mușchiul pectoral și probe de sînge în faza maximă a simptomelor și faza de vîrf a ameliorării după administrarea *subcutanată* a neostigminei. O unitate de colinesterază este cantitatea care eliberează în 5 minute 0,01 ml acid acetic, 0,01 N dintr-o soluție care conține 100 mg bromură de acetilcolină în 25 ml. Probele din țesuturi au fost constituite din 5 ml dintr-un extract apos 10%. Deși probele de biopsie erau mici și s-a ținut seama de concentrațiile de enzimă realizate la un moment dat, înaintea efectelor de diluție, rezultatele pot fi considerate drept sigure din punct de vedere calitativ. S-au întrebuințat procedee identice pentru controlul dozărilor experimentale.

Bolnavul era un bărbat, în vîrstă de 33 de ani, care suferise de miastenie gravă timp de 16 ani. Neostigmina în doze de 0,5 mg, subcutanat, producea numai o ameliorare moderată a simptomelor care durau mai puțin de 2 ore. Puterea musculară a scăzut, iar simptomele s-au accentuat pînă cînd bolnavul a devenit complet infirm. După o doză de 1,5 mg neostigmină injectată, bolnavul a putut umbla în decurs de 15 minute și a declarat că se simte „la înălțime". Concomitent cu ameliorarea simptomatică, s-a produs o scădere pronunțată a activității colinesterazice a serului sanguin și a mușchiului striat. Inhibarea enzimei din mușchiul striat de către neostigmină, precum și un efect direct al substanței, explică această creștere a puterii musculare. Pe măsură ce au revenit simptomele, activitatea colinesterazică a serului sanguin a crescut. De observat modificări pe scara de timp.

Bolnavul a refuzat intervenția exploratoare și a murit la vîrsta de 37 de ani, în cursul unei exacerbări a afecțiunii sale provocate de o infecție intercurentă și caracterizată prin rezistența la doze mari de neostigmină. Necropsia a pus în evidență o tumoare timică. Homburger (1943) a comunicat amănuntele de patologie ale acestui caz (Goodman, Carlson și Gilman, 1939).

Pentru acest motiv, unii clinicieni preferă să utilizeze un tratament adjuvant (vezi mai jos) în așa fel, încît să fie nevoie de mai puțină neostigmină și să se păstreze dozele mari ca rezervă pentru fazele acute. Atunci cînd bolnavul are dificultăți din cauza rezistenței la neostigmină trebuie întreruptă orice medicație, trebuie instituită respirația artificială (într-un aparat de respirație) și trebuie acordată o atenție deosebită permeabilității căilor traheo-bronșice (la nevoie traheotomia) asigurînd alimentația pe cale intravenoasă, pînă cînd sensibilitatea la neostigmină revine în mod spontan.

se poate pune diagnosticul atunci cînd sub influența neostigminei bariul nu mai este reținut în faringe, în sinusurile piriforme sau în *valleculae* (Schwab și Viets, 1938, 1941; Viets, 1947). În locul neostigminei se poate utiliza *edrofoniu*, în scop de diagnostic pentru miastenia gravă. În cazuri dubioase se poate administra *chinina*, pentru a accentua slăbiciunea musculară; *d-tubocurarina* se utilizează în mod asemănător din cauza sensibilității pronunțate a mușchiului miastenic față de curară. De îndată ce se obține un răspuns pozitiv se injectează neostigmina pentru a suprima slăbiciunea muscu-

lară produsă de substanța respectivă. Chinina și curara trebuie utilizate numai dacă rezultatul testului cu neostigmină sau edrofoniu este nesigur, adică în cazurile cu simptome minimale ori în acelea în care reacția la neostigmină sau edrofoniu este doar subiectivă în așa fel încît medicul trebuie să se bazeze numai pe ceea ce relatează bolnavul.

Medicamente adjuvante în miastenia gravă. S-au recomandat numeroase medicamente pentru miastenia gravă, dar s-au găsit numai puține de valoare sau care au supraviețuit apariției neostigminei. Anumiți *esteri ai colinei* ameliorează puterea musculară din miastenie într-o măsură limitată, dar nu au valoare în terapeutică. *Glicina* (glicocolul, acidul aminoacetic, CH_2NH_2COOH) a fost utilizată înainte pe scară largă, însă ameliorarea pe care o realiza era discutabilă, iar utilizarea sa a fost părăsită. Utilitatea DFP și a congenerilor săi în miastenia gravă este prezentată mai jos. Acțiunea *efedrinei* asupra mușchiului striat și utilizarea sa în miastenia gravă sînt prezentate în alt loc. Substanța se utilizează rareori singură, însă poate fi folosită în doze mici (de 10 mg, de 3 ori pe zi) pentru a completa neostigmina. Acțiunile parasimpaticomimetice ale *ionului de potasiu* și efectele sale asupra mușchiului striat sînt prezentate în alt loc. Deși anumite cazuri moderate de miastenie gravă reacționează întrucîtva la clorura sau citratul de potasiu, electromiograma anormală rămîne nemodificată. Sărurile acestea sînt neplăcute de luat pe cale bucală în dozele mari necesare (10—15 g/zi); majoritatea bolnavilor întrerup tratamentul cu potasiu din proprie inițiativă. *Guanidina* ($NH:C[NH_2]_2$) poate realiza o oarecare ameliorare subiectivă la anumiți bolnavi, însă nu influențează electromiograma anormală și provoacă efecte secundare neplăcute (nervozitate, grețuri, crampe abdominale, diaree și parestezii ale limbii, buzelor și vîrfurilor degetelor). Chiar atunci cînd se utilizează guanidina ca adjuvant pentru neostigmină, numai puțini bolnavi manifestă vreo ameliorare în plus. Unele rezultate privind efectul salutar al ACTH și cortizonului în miastenia gravă nu au fost confirmate.

Timectomia în miastenia gravă. S-a bănuit de multă vreme timusul ca un factor etiologic în miastenia gravă, încă de cînd Weigert (1901) a descoperit apariția unei tumori timice asociate cu această afecțiune. S-a constatat că aproximativ 55% din bolnavi prezintă la operație sau la necropsie, fie un timom, fie un timus hiperplazic sau persistent, ceea ce reprezintă o frecvență extraordinar de mare. S-a emis ipoteza că țesutul timic este răspunzător, fie de producerea unei substanțe curarizante, care provoacă slăbiciunea mușchilor striați, fie de o deficiență a sintezei sau eliberării unor concentrații suficiente de acetilcolină la nivelul joncțiunilor neuro-musculare. Datele experimentale nu sînt concludente pentru nici una din ipoteze. S-au făcut numeroase încercări de punere în evidență a unei substanțe curariforme în țesutul timic și în sîngele indivizilor cu miastenie, însă rezultatele sînt îndoielnice. Oricum, este aproape sigur că un număr limitat de bolnavi cu miastenie gravă se poate ameliora considerabil prin timectomie sau timomectomie, sau prin iradierea timusului. Electromiograma anormală și deficiențele în transmiterea neuro-musculară a impulsurilor revin la normal în cazurile care manifestă o ameliorare spectaculoasă. Totuși, mortalitatea operatorie este mare, extirparea unui timus hiperplazic sau a unei tumori discrete nu asigură ameliorarea, iar alteori fără cauze aparente se produc la unii bolnavi remisiuni parțiale sau complete, care durează luni și ani de zile. Este clar că se cer mult mai multe date de informație pentru elucidarea rolului timusului în miastenia gravă.

Întrebuințări cardio-vasculare. Neostigmina a fost utilizată cu folos în anumite cazuri de tahicardie sinusală, în care nu se putea pune în evidență nici o afecțiune organică sau vreo altă bază etiologică și în care comprimarea sinusului carotidian sau a globilor oculari era fără efect. Doza este de 1 mg, administrată intramuscular, fie izolată, fie urmată la 30 de minute de comprimarea sinusurilor carotidiene, ori de metacolină în doze mici. Substanța este utilă uneori pentru tahicardiile supraventriculare, mai ales dacă este completată cu comprimarea sinusului carotidian. Neostigmina a fost întrebuințată *în scop de diagnostic în stadiul acut al cardiopatiei reumatice*, pe baza prelungirii intervalului $P — R$ care se poate provoca prin comprimarea sinusului carotidian după administrarea substanței. Tulburarea latentă în conducerea atrio-ventriculară poate deveni evidentă, iar această observație poate avea o valoare de diagnostic în reumatismul acut. Neostigmina singură nu prelungește intervalul $P — R$. Substanța a fost utilizată pentru *tulburări vasculare periferice*, însă rezultatele nu sînt importante.

Întrebuințări în afecțiunile sistemului nervos central. Comunicarea lui Kabat și Knapp (1943), după care tratamentul cu neostigmină a avut rezultate favorabile în poliomielită, a inițiat o avalanșă de publicații care emiteau ipoteza că substanța este utilă în diferite afecțiuni ale sistemului nervos central, cuprinzînd paralizia motorie posttraumatică, hemiplegia provocată de accidente vasculare cerebrale, paralizia spastică cronică prin leziuni cerebrale, spasmele musculare din poliomielită, sindromul Gullain-Barré, polinevrita infecțioasă etc. În plus s-a recomandat neostigmina pentru tratamentul spasmului muscular și al deficitului funcțional, legate de artrita reumatoidă cronică, de bursită, fracturi, traumatisme ale mușchilor și articulațiilor, dureri acute și cronice, la nivelul coloanei vertebrale etc. Susținătorii tratamentului cu neostigmină consideră că spasmul muscular și tulburările de coordonare se reduc, se ameliorează capacitatea funcțională musculară, se înlătură durerea la nivelul mușchilor, se reduce oboseala, se ușurează reantrenamentul și se accelerează restabilirea după hemiplegie. S-au făcut încercări de interpretare a pretinselor ameliorări pe baza acțiunilor neostigminei asupra sistemului nervos central. Spre exemplu, dacă spasmul muscular dureros din poliomielita anterioară acută se datorește interesării nucleilor intercalari în măduva spinării, cu liberarea consecutivă a inhibiției arcurilor formate din 2 neuroni (reflexe de întindere), atunci facilitarea reflexelor multineuronale de către neostigmină poate avea în mod evident un efect salutar; se poate întîmpla ca substanța să acționeze direct în sensul inhibării reflexelor care provoacă spasmul muscular. Totuși, acțiunile centrale ale neostigminei sînt incomplet clarificate. Mai mult, numeroși cercetători valoroși nu au reușit să reproducă rezultatele entuziaste comunicate de alții și pun în mod serios la îndoială faptul că această substanță are vreo valoare. Într-adevăr s-a constatat în mod ironic că probabil una din acțiunile principale ale neostigminei este asupra imaginației bolnavului și a medicului curant. Întrucît se utilizează aproape totdeuna un tratament multilateral, este nejudicios să se atribuie ameliorarea observată unei singure măsuri sau unui singur medicament.

Întrebuințări diverse ale neostigminei. Neostigmina poate fi utilă în tratamentul simptomatic al *rinitei atrofice*, prin creșterea fluxului de sînge către zonele de atrofie și prin creșterea temperaturii scăzute a mucoasei. Se întrebuințează o soluție de 1:2 000, din care se pulverizează 0,25 ml în fiecare nară, de 4 ori pe zi; tratamentul trebuie continuat timp de mai multe luni. Neostigmina a fost utilizată pentru *tratamentul întîrzierii menstruale* și pentru *diagnosticul precoce al sarcinii* (Soskin și alții, 1940). Se injectează 1 mg substanță intramuscular în 2—3 dimineți succesive; lipsa unei menstruații, la scurtă vreme după aceasta, este considerată ca indiciu

de graviditate. Este posibil ca substanţa să corecteze o deficienţă a hiperemiei uterine premenstruale, dacă întîrzierea menstruală este provocată de o astfel de deficienţă. În cazurile de sarcină sau de tulburare endocrină nu se produce hemoragie. Totuşi, s-au descris neconcordanţe atît ale rezultatelor pozitive, cît şi ale celor negative şi nu s-a exclus complet pericolul de a provoca avort în cazurile de graviditate. Cu toate acestea substanţa poate realiza un mijloc terapeutic util în anumite cazuri de amenoree temporară, după ce s-a eliminat posibilitatea sarcinii prin alte mijloace. Neostigmina se întrebuinţează uneori pentru *a elimina umbrele produse de gaze* înainte de examenul radiologic al abdomenului. Substanţa mai poate fi utilă ca agent adjuvant în cazurile de *megacolon* şi la bolnavii cu *acalazie şi dilataţie a esofagului*.

Neostigmina suprimă rapid efectele *blocajului ganglionar vegetativ* produs de tetraetilamoniu. Substanţa este utilă şi în caz de *supradozare a curarei*; de asemenea poate fi utilă în tratametul paraliziei muşchilor striaţi, provocată de *intoxicaţia generală* cu magneziu. Ameliorarea pretinsă în urma tratamentului cu neostigmină în *surditatea cronică şi în tinitus, în sindromul Ménière şi în crizele de migrenă* necesită o confirmare. Substanţa a mai fost întrebuinţată pentru reducerea tensiunii intraoculare în *glaucom*. Ea se instilează de obicei în sacul conjunctival sub formă de soluţie de bromură 2,5—5,0%, singură sau în asociaţie cu metacolina.

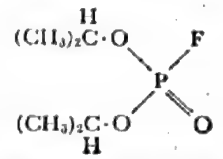
BENZPIRINIU

Această substanţă anticolinesterazică, 1-benzil-3-(dimetilcarbamiloxi) piridiniu, este strîns înrudită din punct de vedere chimic cu neostigmina, de care se deosebeşte prin aceea că are un 1-benzil piridiniu, care înlocuieşte feniltrimetilamoniul; ambele substanţe au fracţiuni dimetilcarbamate în poziţia 3 a inelelor respective. Substanţa se găseşte sub formă de *bromură de benzpiriniu (bromură de stigmonen)*, M.N.N., şi este o pulbere albă, hidrosolubilă; se difuzează sub formă de soluţie 1:2 000, în fiole de 1 ml (0,5 mg/ml). Substanţa se administrează intramuscular, doza medie pentru adult fiind de 0,5 mg; această doză poate fi repetată în mod obişnuit la fiecare 3 ore. Proprietăţile farmacologice şi toxicitatea benzpiriniului sînt în esenţă aceleaşi cu ale neostigminei şi de aceea nu justifică o prezentare aparte. Substanţa se foloseşte mai ales pentru efectele sale colinergice viscerale asupra intestinului şi asupra vezicii urinare, pentru împiedicarea şi tratarea *atoniei intestinale* şi a *reţenţiei urinare* postoperatorii; nu se utilizează pentru efectele sale asupra musculaturii striate. Datele în sensul că substanţa ar avea anumite avantaje asupra neostigminei sînt neconcludente.

DIIZOPROPILFLUOROFOSFATUL (DFP)

Istoric. Diizopropilfluorofosfatul (DFP) face parte dintr-un grup de alkil-fluorofosfaţi; descris pentru prima dată de Lange şi Krueger (1932), a fost studiat în mod amănunţit ca substanţă chimică cu potenţialităţi strategice, în cursul celui de-al doilea război mondial. Cercetătorii englezi (McCombie şi Adrian, cu colaboratorii respectivi, 1941, 1942) au observat pentru prima dată efectele colinergice ale DFP şi asemănarea proprietăţilor sale farmacologice cu ale fizostigminei, iar Mackworth (1942) a descoperit faptul că această substanţă chimică inactivează în mod ireversibil colinesteraza. Au urmat în curînd un număr impresionant de cercetări clinice şi experimentale, mai ales în Statele Unite. Ca urmare, datele de farmacologie asupra DFP sînt foarte complete, iar proprietăţile terapeutice şi limitele acţiunii acestei substanţe chimice sînt destul de bine definite.

Chimie şi preparate. Formula structurală a DFP este prezentată mai jos. Această substanţă este un lichid incolor, cu punctul de fierbere la 183° C şi cu o hidrosolubilitate de 1,54% la 25°C. Este de asemenea miscibilă cu uleiurile vegetale. DFP este foarte solubil în uleiul de soia; el îşi pierde însă

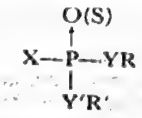


Diizopropilfluorofosfatul (DFP)

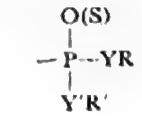
acţiunea în cîteva zile în soluţia apoasă ca rezultat al hidrolizei. DFP este înscris în Farmacopee (F.S.U.). Se livrează numai pentru utilizarea oftalmologică, în fiole de 5 ml, care conţin 1,1% din soluţia în ulei de soia.

Raportul dintre structura şi activitatea esterilor fosfatici. Raportul dintre structura şi activitatea inhibitorilor *reversibili* ai colinesterazei este prezentat la pag. 392. Inhibitorii *ireversibili* se deosebesc de cei reversibili, atît prin durata lor lungă de acţiune, cît şi prin faptul că sînt greu de apropiat din punct de vedere structural de acetilcolină. Totuşi într-un stadiu precoce reversibil al acţiunii lor, ei intră în competiţie cu anumiţi esteri ai colinei şi cu inhibitorii reversibili, care se înrudesc din punct de vedere chimic cu acetilcolina (spre exemplu, fizostigmina), dar nu intră în competiţie cu inhibitorii mai puţin specifici din punctul de vedere al formulei, cum ar fi ionul fluor. Se consideră că inhibitorii ireversibili atacă latura esterazică, ipotetică, a enzimei. Ca grup, aceste substanţe atacă în general colinesterazele nespecifice mai uşor decît acetilcolinesterazele specifice; astfel se pare că înrudirea vagă cu formula acetilcolinei poate fi mai slabă decît cu ale celorlalte substanţe, probabil mai puţin polarizate.

Substanţele din acest grup de inhibitori posedă toate formula generală de fosfonat sau tiofosfonat, după cum urmează:



R şi *R'* sînt radicali, fie alkilici, fie aromatici (sau *H*, atunci cînd *Y* şi *Y'* sînt carboni); *Y* şi *Y'* pot fi sau *O*, *S*, *N*, sau *C*; *X* poate fi şi el, fie un radical organic, fie anorganic, a cărui natură chimică sau a cărui formulă acordă o instabilitate moderată legăturii *X — P*. S-au descris 13 clase din tipul general de mai sus, iar chimia şi farmacologia lor au fost trecute în revistă (Burgen, 1949; Koelle şi Gilman, 1949; Holmstedt, 1951 şi alţii). Se consideră că legătura *X — P* se rupe în cursul formării complexului cu enzima, avînd ca rezultat faptul că radicalul ajunge să fie fixat de enzimă.



În majoritatea cazurilor, X este un radical potențial acidic, în așa fel, încît legătura $X — P$ este analogă cu legătura nestabilă dintr-o anhidridă acidă sau dintr-un acil halogenat. Spre exemplu, în DFP, X este o fluorură, iar la hidroliză se produce HF; fluorura generată nu este răspunzătoare de inhibarea enzimei. În tetraetilpirofosfat (TEPP) și în alți pirofosfați ia naștere un $P — OH$ acidic. În triortocrezilfosfat, X este gruparea ortocrezilfenolică; în mod obișnuit, aceste legături de esteri sînt relativ stabile, însă interferarea sterică printr-o grupare ortometil pune în tensiune legătura și o face întrucîtva labilă. Anumiți substituenți ciclici, cum ar fi para-nitro, pot activa de asemenea legătura. S-a emis ipoteza unei reactivități optime a legăturii $X — P$ (Burgen, 1949; Hobbiger, 1951; Aldridge și Davison, 1952). Legătura cedează ușor forțelor polarizante ale enzimei, dar mai puțin ușor altor agenți mai comuni de perturbare; dacă reactivitatea este prea mare, substanța reacționează cu alte substanțe disponibile într-o măsură atît de mare, încît duce la scăderea cantității disponibile pentru enzimă sau la pierderea specificității.

Printre inhibitorii în care Y și Y' sînt formați de oxigen, puterea este maximă la congenerii cu lanț scurt ramificat (Mackworth și Webb, 1948 și alții); durata acțiunii tinde însă să crească o dată cu dimensiunea lui R și R' ceea ce poate explica faptul că durata acțiunii DFP este considerabil mai lungă decît aceea a TEPP, a hexaetiltetrafosfatului (HETP), p-nitrofenildietiltionofosfatului (parationului) și a altor esteri etilici. Există deosebiri între diferitele colinesteraze în privința duratei inhibiției, iar diferențele nu par să fie paralele pentru diversele substanțe. Faptul că există deosebiri în privința duratei arată că termenul de „ireversibil" are o semnificație mai mult relativă decît absolută.

Substanțele în care Y sau Y' este un azot amidic, se deosebesc în raport cu faptul că ambii sau numai unul dintre ei este azot. Spre exemplu, octametilpirofosforamida (OMPA) (vezi mai jos), în care, atît Y, cît și Y', sînt atomi de azot, nu inhibează colinesteraza *in vitro* și trebuie transformată în organism într-o substanță activă; spre deosebire de OMPA, dietil-bis - (dimetilamido) - pirofosfatul simetric, în care Y este oxigen și Y' este azot amidic, este activ *in vitro*. Pe de altă parte, bis-(dimetilamido)-fluorofosfatul este activ *in vitro* în așa fel, încît pare probabil să intervină și factori de altă natură decît Y și Y'.

Hidro- și liposolubilitățile explică probabil selectivitatea inhibitorilor ireversibili pentru diferitele colinesteraze și pentru sediile anatomice ale acțiunilor respective. S-a emis ipoteza (Riker, 1953) că hidrosolubilitatea scăzută a anumitor inhibitori organofosfatici ai colinesterazei explică efectele lor neuro-musculare slabe. Triortocrezilfosfatul, foarte liposolubil, pare să posede o selectivitate deosebită pentru colinesteraza nespecifică din substanța albă a creierului și a măduvei (Earl și alții, 1952, 1953), iar efectele sale demielinizante pronunțate pot fi atribuite probabil acestei selectivități; totuși, Davison (1953) nu a reușit să coreleze selectivitatea anticolinesterazică cu acțiunea demielinizantă. Într-adevăr, activitatea anticolinesterazică a substanței poate fi datorită unei impurități.

Căi de administrare și posologie. DFP s-a administrat pe cale bucală în capsule de gelatină, sub forma unei soluții de 1,0% în ulei de arahide; o soluție de 0,1% sterilă în ulei de arahide poate fi injectată intramuscular; pentru instilare în sacul conjunctival se utilizează o soluție de DFP, 0,01—0,1% în ulei de arahide. Doza intramusculară pentru adulți este de 2—3 mg; doza pe cale bucală este de 10—15 mg.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. DFP se absoarbe suficient din tractul gastro-intestinal și din sediile de injectare parenterală. Se mai absoarbe, de asemenea, din plămîni, atunci cînd este inhalat sub formă de vapori și într-o foarte mică măsură din conjunctiva ochiului, atunci cînd se aplică local. Substanța este detoxifiată de o enzimă din țesuturi, care nu se înrudește cu fosfataza, colinestereza sau esteraza și care se găsește în plasmă, în hematii și în diferite organe, cuprinzînd rinichii și ficatul; această enzimă hidrolizează DFP în acid dialkilfosforic, hidrogen și ioni de fluor, mai ales în ficat. Aproximativ 60—70% din DFP injectat la om se elimină în urină, sub formă de diizopropilfosfat, în primele 10 zile. Retenția în țesuturi a P^{32} provenit din DFP marcat nu este legată de activitatea colinesterazică a țesutului (Mazur, 1946; Cohen și alții, 1954).

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Acțiunile farmacologice ale DFP se datoresc în mod predominant, dacă nu integral, inactivării colinesterazei. Ca urmare se poate prevedea că această substanță chimică va manifesta, în comun cu fizostigmina și neostigmina, multe din acțiunile muscarinice și nicotinice ale acetilcolinei.

Inactivarea colinesterazei. Inactivarea colinesterazelor sîngelui și țesuturilor de către DFP, *in vitro* și *in vivo*, a fost studiată de numeroși cercetători. Există deosebiri de specie și de țesut în privința sensibilității colinesterazelor la inhibarea de către DFP. În general, simptomele colinergice (la iepuri și maimuțe), cum ar fi tremurăturile mușchilor striați, mioza, salivația și diareea, se însoțesc de o activitate scăzută a colinesterazei eritrocitare (specifice) și a colinesterazei cerebrale (specifice), moartea producîndu-se la o activitate zero a acesteia din urmă. Totuși, datorită sensibilității sale extreme față de DFP, colinesteraza serică (mai ales nespecifică) poate fi redusă (la maimuțe și om) la valori extrem de scăzute (1% din cele normale) cu efecte generale ușoare sau îndoielnice. De aceea, concentrațiile colinesterazei din țesuturi și nu ale aceleia din ser, sînt semnificative pentru interpretarea efectelor colinergice ale DFP. Un caracter foarte important al inhibării colinesterazei de către DFP este *ireversibilitatea* sa. Aceasta se deosebește net de inhibiția reversibilă produsă de fizostigmină și neostigmină. După un contact scurt cu DFP, enzima nu mai poate fi readusă la activitate prin dializă, diluție sau alte mijloace obișnuite. Spre exemplu, persistența unor activități colinesterazice scăzute în ser, eritrocite și creier la iepuri, pe intervale de 5, 10 și respectiv 60 de zile și a unor valori scăzute ale enzimei serice, la maimuțe și la om, pe intervale de cel puțin 1—2 săptămîni, sugerează cu tărie caracterul ireversibil al inhibiției. Valorile normale ale colinesterazei se restabilesc numai prin sinteza unei noi enzime. Colinesteraza serică se regenerează într-un ritm concordant cu acela al celorlalte proteine serice. Colinesteraza eritrocitară se regenerează într-un ritm caracteristic pentru ciclul de viață al hematiei (120 de zile la om). Colinesteraza cerebrală poate necesita 50 de zile sau mai multe pentru o regenerare completă. Capacitatea DFP de a inactiva colinesteraza în mod ireversibil face din aceasta un instrument unic pentru cercetări biologice, mai ales pentru acelea din domeniul transmiterii chimice a impulsurilor nervoase și cele de farmacologie a mușchiului striat. Există mai multe *sinergisme* și *antagonisme* interesante între DFP și alte anticolinesterazice, care reprezintă mai ales expresii ale competiției dintre diferitele anticolinesterazice pentru enzimă. Expunerea prealabilă a colinesterazei din creierul de șobolan la fizostigmină și neostigmină *in vitro* apără enzima împotriva inactivării ireversibile de către DFP. După cît se pare, eficiența protectoare a unei anumite substanțe depinde, nu numai de puterea sa anticolinesterazică, dar și de capacitatea sa de a intra în competiție cu DFP pentru un grup activ specific al moleculei de enzimă. O doză mică de fizostigmină apără animalele

Scanned with OKEN Scanner

(pisicile), împotriva unei doze ulterioare letale de DFP; spre deosebire de aceasta, DFP provoacă o creştere de lungă durată a sensibilităţii la acţiunea letală a fizostigminei administrată ulterior (Bodansky, 1946; Comroe şi alţii, 1946; Koster, 1946; Koelle şi Gilman, 1946, 1949 şi alţii).

Efecte farmacologice la animale. La o serie de animale de laborator, doze suficiente de DFP provoacă următoarele efecte generale: agitaţie, zvîcnituri ale musculaturii striate, tremurături, ataxie, slăbiciune, contracţia muşchilor pilomotori, stimularea respiraţiei, bronhoconstricţie, salivaţie, defecaţie, diaree, bradicardie, convulsii, depresiune respiratorie şi moartea prin insuficienţă respiratorie şi circulatorie. Este clar că efectele DFP se datoresc, atît acţiunilor sale muscarinice, cît şi celor nicotinice, în organism. Atropina suprimă reacţiile muscarinice, reduce sau suprimă efectele excitante centrale şi realizează o protecţie considerabilă împotriva acţiunii letale a DFP; magneziul suprimă contracţiile fasciculare ale musculaturii striate. Utilizarea simultană a atropinei şi a magneziului oferă o protecţie mult mai activă împotriva DFP decît se realizează prin fiecare în parte. *Intoxicaţia cronică cu DFP* se caracterizează printre alte elemente prin paralizie spastică, evidentă îndeosebi la nivelul trenului posterior şi prin dilataţia esofagului, provocată probabil de spasmul cardiei; cauza obişnuită a morţii este inaniţia prin disfagie. Efectele centrale ale DFP se manifestă prin hiperexcitabilitate şi convulsii tonico-clonice. Este stimulat întregul ax cerebrospinal. După DFP devin evidente descărcări anormale pe electroencefalogramă; ele pot fi suprimate aproape complet cu atropină, care înlătură de asemenea fenomenele convulsive observate la unele specii. *Acţiunea ganglionară vegetativă* a DFP se manifestă prin creşterea presiunii sanguine (descărcarea simpatico-suprarenală) provocată de esterii colinei la animalele atropinizate după tratamentul cu anticolinesterazice. Efectele DFP asupra *muşchilor striaţi* au o importanţă deosebită din cauza aplicării clinice a acestei substanţe şi congenerilor săi în miastenia gravă. După administrarea cronică a DFP, muşchiul striat se deosebeşte de cel normal prin faptul că este mai sensibil la acetilcolină, că este incapabil să menţină un tetanos provocat prin stimularea nervului şi manifestă o creştere bruscă, trecătoare, a tensiunii, atunci cînd se injectează acetilcolina intraarterial în timpul unui tetanos. DFP injectat în artera unui muşchi determină contracţii fasciculare neorganizate, după o perioadă de latenţă de 2 pînă la 5 minute, spre deosebire de răspunsul imediat provocat de neostigmină; DFP se mai deosebeşte de neostigmină prin aceea că nu provoacă nici o reacţie contractilă în muşchiul striat denervat. Astfel, DFP acţionează asupra musculaturii striate exclusiv în virtutea proprietăţii sale anticolinesterazice şi a acumulării consecutive de acetilcolină. Acţiunea *d*-tubocurarinei asupra muşchiului striat este neutralizată de dozele corespunzătoare de DFP, iar prin aceasta creşte doza letală de curară; totuşi, dozele mici repetate provoacă o inhibiţie curariformă şi slăbiciune musculară, permiţînd acumularea unor cantităţi excesive de acetilcolină (vezi Modell şi colab., 1946; McNamara şi alţii, 1946; Wescoe şi alţii, 1948; Brown şi alţii, 1948; Koelle şi Gilman, 1949; Wescoe şi Riker, 1951; Chennels şi alţii, 1951; Riker, 1953).

Efecte farmacologice la om. Acţiunile DFP la om se aseamănă din punct de vedere calitativ cu cele exercitate la animale; ele se aseamănă cu cele provocate de neostigmină, însă sînt mult mai prelungite. Doze intramusculare izolate (2—3 mg) n-au un efect semnificativ, afară de o scădere pronunţată a colinesterazei plasmatice şi de o uşoară scădere a colinesterazei eritrocitare. Dozele mari sau repetate provoacă simptome de natură predominant gastro-intestinală (greţuri, dureri epigastrice, vărsături, crampe abdominale, exagerare a peristaltismului şi diaree). Dozele repetate de atropină împiedică sau suprimă efectele gastro-intestinale ale DFP numai la un număr mic de cazuri. Simptomele care pot fi puse pe seama sistemului nervos central sînt mai puţin frecvente. Acestea constau din ameţeli, tendinţă la tremurături, labilitate emotivă, creşterea tensiunii psihice, visuri exagerate şi coşmaruri. S-au comunicat electroencefalograme care indicau o creştere a activităţii neuronale; atropina readuce rapid disritmiile cerebrale la normal. Transpiraţia şi salivaţia sînt neglijabile sau absente. Uneori se produce disurie. Administrarea cronică a DFP nu tulbură funcţiile renale, hepatice, hematopoetice şi cardiace. Dozele moderate de neostigmină după DFP nu produc vreo potenţare evidentă a efectelor, însă administrarea prealabilă a neostigminei reduce sau împiedică acţiunile DFP (Comroe şi alţii, 1946; Grob şi alţii, 1947; Koelle şi Gilman, 1949 şi alţii).

Efectele DFP asupra *muşchiului normal sau miastenic la om* au fost cercetate în amănunţime (Harvey şi alţii, 1947). Injectarea intraarterială (la braţ) a 1,5 mg provoacă la indivizii normali o slăbiciune musculară pronunţată şi numeroase contracţii fasciculare spontane, care prezintă caracteristicile obişnuite ale activităţii unei singure unităţi motorii. Nu se produc nici un fel de modificări ale voltajului potenţialului de acţiune musculară ca răspuns la un singur stimul nervos, însă reacţia capătă un caracter repetitiv. Reacţia la al doilea din 2 stimuli nervoşi se reduce ca voltaj. Efectele DFP sînt maximale la 30—40 de minute şi persistă timp de cel puţin 5 zile. Prin contrast pronunţat cu aceasta, DFP injectat intraarterial la bolnavii *miastenici* provoacă o creştere localizată izbitoare a puterii musculare, care poate fi pusă în evidenţă timp de zile de-a rîndul; contracţiile fasciculare nu se observă, iar înregistrările electromiografice anormale se normalizează. Efectele salutare ale DFP sînt blocate prin administrarea prealabilă a neostigminei.

Efectele DFP asupra *ochiului* uman sînt importante, datorită utilizării terapeutice a acestei substanţe în glaucom. Instilat local în ochiul normal, DFP (soluţie 0,1% în apă sau în ulei de arahide) provoacă o mioză care poate dura mai multe zile, hiperemie conjunctivală, spasm ciliar, miopie falsă şi scăderea tensiunii intraoculare. O soluţie de DFP 1% provoacă o mioză mai promptă şi mai prelungită decît o soluţie de neostigmină 5%. Efectul asupra pupilei este în întregime rezultatul inactivării colinesterazei şi nu se produce asupra irisului cu parasimpaticul denervat (la pisici). Concentraţiile mici de DFP suprimă cicloplegia provocată de atropină şi congenerii săi. Administrarea prealabilă de fizostigmină împiedică mioza intensă şi prelungită provocată de DFP. La oameni se poate produce o absorbţie generală minimă în urma instilării conjunctivale a substanţei, aşa cum reiese dintr-o scădere uşoară a colinesterazei serice; simptomele generale — dacă apar — se produc rareori atunci cînd se utilizează concentraţii terapeutice. Cercetătorii care lucrează cu DFP pot prezenta efecte oculare în urma expunerii la vaporii acestei substanţe (Leopold şi alţii, 1946, 1953; Scholz şi Wallen, 1946; Stone, 1950 şi alţii).

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

DFP a fost supus unei verificări clinice în tratamentul simptomatic al *glaucomului*, al *miasteniei grave* şi al *ileusului intestinal postoperator*, însă valoarea sa a fost confirmată numai pentru glaucom.

Glaucomul. DFP este mioticul cel mai puternic şi cel mai persistent cunoscut şi s-a dovedit că este util în tratamentul simptomatic al glaucomului. El se utilizează de obicei sub formă de soluţie 0,01—0,1% în ulei de arahide. O picătură instilată în sacul conjunctival la intervale care variază de

Scanned with OKEN Scanner

la o zi pînă la o săptămînă provoacă în mod obișnuit o scădere satisfăcătoare a tensiunii intraoculare. Intervalul prelungit dintre tratamente constituie o îmbunătățire binevenită pentru bolnavii obișnuiți cu instilările colorlalte miotice, de 3—6 ori pe zi. DFP exercită adesea un efect salutar chiar la nivelul ochilor, pentru care pilocarpina, fizostigmina sau o combinație a lor au rămas fără efect în prealabil. Rezultatele cele mai bune se obțin în glaucomul simplu cronic și în glaucomul care urmează operației de cataractă. Efectele secundare nocive cele mai frecvente sînt cefaleea, durerile supraorbitare, fotofobia și vederea tulbure din cauza spasmului ciliar; unul sau mai multe din aceste simptome pot fi atît de neplăcute pentru unii bolnavi (aproximativ 20%), încît trebuie întrerupt tratamentul cu DFP. Efectele generale datorite aplicației oftalmologice locale sînt rare, iar iritația locală a ochiului este puțin frecventă. Uneori presiunea intraoculară crește în loc să scadă, mai ales în glaucomul cu unghi îngust, însă aceasta se poate întîmpla și cu alte miotice. Se pot produce precoce o injectare pericorneană și o irită congestivă, însă ele tind să dispară o dată cu continuarea aplicării DFP. Evident, DFP nu trebuie utilizat la întîmplare; doza trebuie stabilită și reglată cu îngrijire, iar bolnavul trebuie observat îndeaproape. Dacă tensiunea nu scade în mod perceptibil în decurs de 48 de ore după începutul tratamentului cu DFP trebuie să se recurgă la alte mijloace.

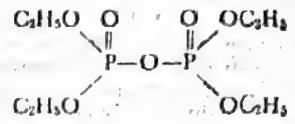
Miastenia gravă. DFP a fost utilizat pentru tratamentul simptomatic al miasteniei grave, însă rezultatele nu sînt atît de constante și bune ca acele obținute cu neostigmină. Încercările de a ameliora răspunsul prin creșterea dozei de DFP provoacă grețuri pronunțate și vărsături (chiar după atropină), cît și simptome neplăcute explicabile prin excitația sistemului nervos central. În ciuda faptului că activitatea colinesterazei serice se reduce la zero sub acțiunea DFP, nu se poate obține o ameliorare musculară maximă; aceasta arată că valorile colinesterazei serice sînt fără importanță pentru scopul de a măsura intensitatea acțiunii terapeutice a DFP. Totuși, substanța se poate injecta intramuscular de 1—2 ori pe săptămînă, în doze de 2—3 mg, ca supliment pentru tratamentul cu neostigmină. Anumiți bolnavi beneficiază în urma acestui procedeu și atunci sînt suficiente doze mai mici de neostigmină, evitîndu-se necesitatea de a lua substanța în cursul nopții. Importanța actuală a congenerilor DFP în miastenia gravă este prezentată mai jos (Harvey și alții, 1947; Wilson și alții, 1951).

Ileusul intestinal postoperator. DFP a fost încercat pentru prevenirea și tratamentul ileusului intestinal postoperator și al distensiei abdominale fără obstrucție. Totuși, rezultatele n-au fost mai bune decît acelea obținute cu neostigmină și cu alte substanțe; efectele secundare nocive sînt frecvente și sînt necesare măsuri speciale de precauție (Grob și alții, 1947).

CONGENERII DFP: INSECTICIDELE ANTICOLINESTERAZICE

S-au sintetizat un mare număr de congeneri ai DFP și au fost cercetați pentru activitatea lor anticolinesterazică. Numai puțini dintre ei merită o mențiune specială. Nici unul nu reprezintă un agent terapeutic confirmat, însă cîteva sînt utilizate ca insecticide. Raportul dintre structura și activitatea lor este prezentat în legătură cu DFP.

Tetraetilpirofosfatul (TEPP). Această substanță a fost preparată pentru prima dată cu un secol în urmă. Formula sa este următoarea:



Tetraetilpirofosfatul (TEPP)

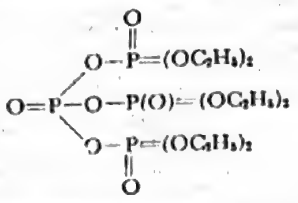
Această substanță chimică este un lichid incolor, siropos, higroscopic, solubil și nestabil în apă. TEPP nu este înscris în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Pentru utilizarea ca insecticid în agricultură, TEPP este livrat în mod obișnuit în soluție sau emulsie (în solvenți organici).

Acțiunile farmacologice ale TEPP sînt foarte asemănătoare cu alte DFP și pot fi explicate aproape în întregime pe baza inhibării colinesterazei. Deosebirile care există pot fi atribuite diferențelor de solubilitate, vitezei de hidrolizare și detoxifiere, intensității activității anticolinesterazice și reversibilității inhibării enzimei. TEPP manifestă toate acțiunile muscarinice, nicotinice și stimulante centrale ale acetilcolinei. El este mai puternic decît DFP ca inhibitor al colinesterazei; provoacă efecte nicotinice mai pronunțate decît congenerul său și efecte asupra sistemului nervos central mai puțin pronunțate decît el. Stimularea ganglionilor vegetativi, a mușchilor striați și a sistemului nervos central este urmată de o inhibiție; oprirea respirației provocată de paralizia joncțiunilor neuro-musculare striate și din cauza paralizării centrului respirator bulbar duc la moarte. Intoxicația cu TEPP se produce de obicei prin ingerarea sa accidentală sau prin manipulare neglijentă în cursul utilizării sale ca insecticid. S-au comunicat cazuri mortale. Atropina este antidotul principal și neutralizează efectele centrale, cît și cele muscarinice. Trebuie utilizată respirația artificială pentru a asigura schimburi respiratorii suficiente (Salerno și Coon, 1949; Chennells și alții, 1949; Grob și Harvey, 1949; Douglas și Matthews, 1952; Douglas și Paton, 1954 și alții).

TEPP a fost verificat terapeutic în *miastenia gravă*. Intervalul dintre dozele toxice și terapeutice este îngust, simptomele de supradozare sînt destul de frecvente, iar substanța este nestabilă și greu de preparat pentru administrare. Atropina trebuie dată concomitent. Supradozarea duce rapid la stări de slăbiciune. Unii bolnavi manifestă o creștere mai pronunțată a rezistenței fizice și o ameliorare mai persistentă a puterii musculare decît în tratamentul prin neostigmină. Alți bolnavi nu pot tolera substanța. Doza zilnică medie pe cale bucală pentru adulți este de 10—15 mg fracționată în 2—3 părți. Dacă neostigmina se utilizează concomitent, TEPP trebuie administrat cu o oră sau mai mult înainte. TEPP a fost încercat ca substanță miotică la bolnavii cu glaucom. El se administrează local sub formă de soluție 0,05—0,1% în ulei de arahide. Substanța nu are avantaje importante asupra DFP și tinde să provoace o sensibilizare conjunctivală. Una din utilizările neobișnuite ale TEPP este în tratamentul *pediculozei ciliare (palpebrale)*.

Hexaetiltetrafosfatul (HETP). Acest congener al DFP este o altă substanță anticolinesterazică. El se utilizează mai

ales ca insecticid în agricultură, însă a suferit şi o verificare clinică trecătoare. Formula sa structurală este următoarea:

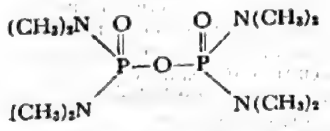


Hexaetiltetrafosfatul (HETP)

Este un lichid iritant, higroscopic, solubil în apă şi în diferiţi solvenţi organici (cu excepţia petrolului lampant). În soluţie apoasă hidrolizează rapid în alcool etilic şi acid fosforic. Această substanţă chimică nu este înscrisă în Farmacopee şi nici în Colecţia medicamentelor noi şi neoficiale. Se găseşte sub formă de emulsie în toluen pentru utilizări insecticide. Adesea este impurificat cu TEPP.

HETP prezintă acţiunile farmacologice caracteristice ale DFP şi TEPP datorită faptului că este un inhibitor foarte puternic al colinesterazei. Această substanţă este mai puternică decît DFP şi mai puţin puternică decît TEPP. Ca şi în cazul TEPP, moartea se produce prin insuficienţă respiratorie. Atropina realizează o protecţie considerabilă împotriva efectelor muscarinice şi centrale ale HETP însă nu neutralizează acţiunile neuro-musculare şi acţiunile ganglionare; respiraţia artificială este de importanţă esenţială în tratamentul intoxicaţiei grave. Substanţa a provocat o intoxicaţie gravă la oamenii care au venit în contact cu ea. Deşi HETP a fost încercat în tratamentul *miasteniei grave*, nu completează atît de eficient neostigmina ca DFP şi ceilalţi congeneri (Salerno şi Coon, 1949; Burgen şi alţii, 1949; Chennells şi alţii, 1949 şi alţii).

Octometilpirofosforamida (OMPA). Această substanţă este un alt congener al DFP. Formula sa chimică este următoarea:



Octometilpirofosforamida (OMPA)

OMPA este un lichid vîscos, incolor, destul de instabil, solubil în apă şi în majoritatea solvenţilor organici. Această substanţă chimică nu este înscrisă în Farmacopee şi nici în Colecţia medicamentelor noi şi neoficiale. Se utilizează ca insecticid general pentru plante, fiind absorbit de ele fără efecte fitotoxice perceptibile.

OMPA este relativ ineficient *in vitro*; *in vivo* însă, se transformă în ficat într-un metabolit neidentificat, care constituie un inhibitor puternic al colinesterazei din ser şi din ţesuturi, cu excepţia creierului; de aceea, efectele farmacologice sînt asemănătoare cu ale DFP, cu excepţia stimulării sistemului nervos central, care lipseşte (DuBois şi alţii, 1950). Efectele colinergice ale supradozării acute se pot pune în legătură mai ales cu tractul gastro-intestinal, cu sistemul cardio-vascular şi musculatura striată; excitaţia centrală şi convulsiile lipsesc. Atropina neutralizează efectele colinergice viscerale, însă nu şi acţiunile asupra musculaturii striate (contracţii fasciculare, slăbiciune).

OMPA a fost supus unei verificări preliminare în tratamentul *miasteniei grave* (Gregory şi alţii, 1952; Wilson şi alţii, 1952; Schulman şi alţii, 1953 şi alţii). Este mai util decît DFP şi TEPP. Doza completă pe cale bucală pentru adulţi este de 5—15 mg, de 2 ori pe zi, la care se ajunge după o perioadă de mai multe zile; dacă doza zilnică totală de 30 mg nu realizează o ameliorare optimă, trebuie părăsită OMPA în favoarea neostigminei. Se administrează concomitent atropină. Avantajele OMPA constau în administrarea la intervale de 12 ore, o acţiune uniformă prelungită, lipsa efectelor neurologice centrale şi, la anumiţi bolnavi, o ameliorare mai pronunţată a puterii musculare decît aceea care se poate obţine cu neostigmină. Neajunsurile sînt: instalarea lentă a acţiunii, efectele secundare nocive care se produc mai ales în timpul trecerii de la tratamentul cu neostigmină la OMPA, procesul lent al reglării iniţiale a dozei şi lipsa de flexibilitate pe care o oferă acţiunea rapidă şi reversibilă a neostigminei. Cazurile grave care nu s-au ameliorat cu doze foarte mari de neostigmină adesea nu mai beneficiază ulterior nici de tratamentul cu OMPA. Gravitatea efectelor secundare nocive de tip muscarinic produse de OMPA nu poate fi utilizată ca indice de supradozare; de aceea, slăbiciunea musculară provocată de un exces de substanţă („criza colinergică" provocată de acumularea unei concentraţii paralitice de acetilcolină la nivelul joncţiunilor neuro-musculare) se distinge cu greutate de slăbiciunea provocată de un tratament insuficient. Într-adevăr, tipul anterior de slăbiciune poate apărea brusc în timpul tratamentului cu OMPA şi poate progresa rapid pînă la o paralizie generalizată care poate duce la moarte. În ciuda neajunsurilor şi lipsurilor tratamentului cu OMPA substanţa poate fi utilă la anumiţi bolnavi cu miastenie moderată, care nu reacţionează bine la neostigmină. În marea majoritate a cazurilor, ea nu reprezintă un înlocuitor al acesteia. OMPA este un medicament relativ nou şi va fi necesară o experimentare clinică suplimentară pentru a preciza locul său corect în tratamentul miasteniei grave. Fabricarea substanţei este riscantă şi din această cauză, difuzarea sa în Statele Unite a fost suspendată.

Alţi alkilfosfaţi anticolinesterozici. Printre numeroasele toxice utilizate în agricultură, insecticidele pe bază de fosfor organic ocupă un loc important. Ele prezintă pericolul constant al unei boli grave sau al morţii pentru cei care vin în contact cu ele, mai ales dacă nu se aplică măsuri corecte de precauţie pentru a împiedica pătrunderea lor în organism pe cale pulmonară, digestivă sau cutanată. Trei dintre aceste insecticide (TEPP, HETP, OMPA) au fost prezentate mai sus numai pentru faptul că s-au utilizat şi ca agenţi terapeutici. O descriere a multor altora depăşeşte scopul acestei lucrări. Ele sînt livrate sub numeroase nume comerciale, iar medicul trebuie să fie prevenit asupra sinonimelor celor mai frecvente în aşa fel, încît să recunoască repede natura adevărată a substanţei chimice atunci cînd se prezintă o urgenţă cu intoxicaţie acută. Pentru a cita numai un exemplu, *paralionul* (dietil-*p*-nitrofeniltiofosfatul) se mai numeşte şi tiofos, niran, afamit, genition, macotion, alkron, corotion, penfos, foskil, vapofos, plantion, E-605, compusul 3 422, DNTP, AAT şi DPP (vezi Raportul Consiliului — 1953 — pentru lista a numeroase paraziticide cît şi pentru numele şi sinonimele lor comerciale). Toţi membrii acestei clase de substanţe chimice sînt inhibitori puternici, de obicei ireversibili ai colinesterazei. Ei produc efectele muscarinice, nicotinice şi stimulatoare ale sistemului nervos central descris în legătură cu fizostigmina, neostigmina şi DFP. *Tratamentul* intoxicaţiei se centrează pe menţinerea bolnavului complet atropinizat atîta vreme cît este necesar, pe decontaminare, îndepărtarea oricărei cantităţi de toxic ingerat, respiraţie artificială (cu oxigen şi cu presiune pozitivă la nevoie) spitalizare, îngrijire constantă şi atenţie permanentă din par

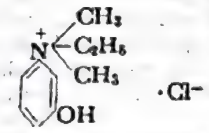
Scanned with OKEN Scanner

tea medicului și personalului ajutător. Din fericire, profesiunea medicală a fost pusă în gardă asupra riscurilor insecticidelor anticolinesterazice printr-o literatură vastă privind pericolele și accidentele mortale datorită utilizării lor (DuBois și alții, 1949 și următorii; Grob și alții, 1950; Hamblin și Marchand, 1952; Sumerford și alții, 1953; Raportul Consiliului, 1953 și alții).

EDROFONIUL (TENSILON)

Edrofoniul a fost descoperit ca antagonist al curarei în urma unei analize sistematice a acțiunilor farmacologice a substanțelor pe bază de amoniu cuaternar, înrudite ca formulă cu acetilcolina și neostigmina. Deși a fost cercetat ceva mai puțin decît congenerii săi, edrofoniul a fost introdus ca substanță terapeutică datorită acțiunii sale selective asupra joncțiunii neuro-musculare din musculatura striată.

Chimie și preparate. Clorura de edrofoniu, clorura de 3-hidroxifenildimetiletilamoniu, are următoarea formulă structurală:



Clorura de edrofoniu

Este o pulbere cristalizată, albă, inodoră, ușor solubilă în apă, formînd o soluție ușor acidă. Substanța se poate obține pentru administrarea intravenoasă în soluție sterilă în fiole de 10 ml pentru mai multe doze care conțin 10 mg/ml. Edrofoniul se mai cunoaște și sub numele de *tensilon*; nu este înscris în Farmacopee, însă se găsește în Colecția medicamentelor noi și neoficiale.

Acțiuni farmacologice. Atît la animale, cît și la om, acțiunile farmacologice ale edrofoniului se aseamănă calitativ cu ale aceticolinei (Randall, 1951; Wescoe și Riker, 1951; Simposion, 1951). Totuși, comparat cu esterul colinei, acțiunile sale asupra musculaturii striate sînt mai pronunțate decît asupra ganglionilor vegetativi sau asupra receptorilor viscerali colinergici.

Injectarea intraarterială a unor doze mici apropiate în timp de edrofoniu la *animalele de laborator* provoacă o contracție a musculaturii striate și o facilitate trecătoare a efectelor stimulării submaximale a nervilor motori. Stimularea musculaturii striate de către edrofoniu poate fi pusă în evidență și după degenerarea nervilor motori. Pe lîngă această dovadă a unei acțiuni directe a substanței asupra musculaturii striate, ea mai are și o acțiune indirectă prin inhibarea acetilcolinesterazei. Dozele mari provoacă un blocaj neuro-muscular al musculaturii striate; moartea se produce prin paralizarea periferică a musculaturii respiratorii. Edrofoniul neutralizează rapid blocajul neuro-muscular provocat de curară și de alcaloizii înrudiți, cît și de galamina. El nu neutralizează paralizia musculaturii striate provocate de benzochinoniul și poate intensifica paralizia provocată de C10 și de succinilcolina. Dozele de edrofoniu care facilitează transmiterea neuro-musculară a impulsului lor în musculatura striată și care neutralizează curara au efecte minime asupra ganglionilor vegetativi și asupra neuroefectorilor colinergici postganglionari; totuși, dozele mari determină efecte asemănătoare cu ale acetilcolinei la nivelul acestor sedii.

Administrarea intravenoasă a 10 mg edrofoniu la *omul normal* provoacă contracții fasciculare trecătoare în mușchiul striat. Modificările forței musculare, ale presiunii arteriale și ale frecvenței bătăilor inimii sînt minime. Se observă în mod obișnuit efecte muscarinice ușoare și trecătoare, cum sînt tulburările vederii, lăcrimarea și transpirația, cît și amețeli cu o senzație de slăbiciune și căldură. Aceeași doză administrată *unui bolnav cu miastenie gravă* crește în mod rapid puterea musculară de obicei fără a provoca contracții fasciculare ale musculaturii striate. Se pot observa de asemenea efecte muscarinice slabe. Administrată *unui bolnav parțial curarizat* substanța ameliorează rapid volumul respirator pe minut. Efectele edrofoniului devin maxime după 1—10 minute și dispar în bună parte în interval de o oră. Comparativ cu neostigmina, acțiunile neuro-musculare ale edrofoniului apar mai rapid și sînt de durată mai scurtă.

Edrofoniul nu este hidrolizat de colinesteză și totuși intră în competiție cu acetilcolina pentru această enzimă. Cu toate acestea, acțiunea sa anticolinesterazică reprezintă numai 1/10—1/100 din acțiunea substanțelor de tipul neostigminei, fizostigminei și DFP. Efectele edrofoniului asupra musculaturii striate par să fie rezultatul, atît al acțiunii directe asupra plăcii motorii terminale, cît și al acțiunii sale anticolinesterazice. N-a fost precizată contribuția relativă a acestor 2 componente ale acțiunii pentru efectul anticurarizant al substanței.

Mod de administrare și măsuri de precauție. Doza intravenoasă obișnuită de edrofoniu, utilizată ca test de diagnostic la bolnavul *adult* cu *miastenie gravă*, este de 10 mg. Testul poate fi repetat la intervale de o oră. Dozele intravenoase de 10—20 mg repetate după necesități pentru a menține ameliorarea schimburilor respiratorii au fost utilizate pentru *neutralizarea substanțelor curariforme*; unii clinicieni preferă administrarea unor doze de 5 mg substanță la intervale scurte. Întrucît cantitățile excesive de edrofoniu provoacă totodată și un blocaj neuro-muscular și întrucît acțiunea asupra schimburilor respiratorii este singurul indiciu corect al acțiunii edrofoniului la bolnavii curarizați, substanța nu trebuie administrată dacă există apnee. Întrucît edrofoniul poate intensifica paralizia produsă de C10 și de succinilcolină, el nu trebuie aplicat în asociație cu aceste substanțe. Edrofoniul poate să nu crească ventilația pulmonară la bolnavul profund curarizat. Dacă respirația nu s-a ameliorat după administrarea a 30—40 mg, o creștere ulterioară a dozei este de obicei lipsită de eficiență și poate provoca un blocaj neuromuscular suplimentar. În nici un caz nu trebuie recurs exclusiv la edrofoniu cu renunțarea la respirația artificială cu oxigen și presiune pozitivă, dacă schimburile respiratorii ale bolnavului curarizat sînt insuficiente.

Efectele secundare nocive în cursul administrării edrofoniului sînt trecătoare, de obicei nu sînt îngrijorătoare și au mai ales un caracter muscarinic. Cel mai adesea se notează tulburări vizuale, lăcrimare, transpirație, o ușoară stimulare a tractului gastro-intestinal, amețeli, ușoară hipotensiune și bradicardie; ele se pot suprima în mod obișnuit prin atropinizare. S-au descris neregularități ale ritmului cardiac, nerezolvate de atropină, la bolnavii care au primit edrofoniu drept antagonist al curarei, după tratamentul prin electroșoc. La bolnavii cu astm s-au observat bronhospasm și bronhoree. Pînă la obținerea de date suplimentare, substanța trebuie aplicată cu prudență la bolnavii avînd în anamneză o afecțiune cardiacă sau un astm.

Întrebuințări terapeutice. Utilizările terapeutice ale edrofoniului sînt limitate la acțiunea sa asupra musculaturii striate (Artusio și alții, 1951; Simposion, 1951; Faulconer și alții, 1952; Osserman și alții, 1953 și alții). Substanța este un *antagonist eficient al curarei*. Deși necesitatea ajutorării manuale a respirației poate fi amînată, nici o substanță antagonistă din punct de vedere farmacologic față de substanțele curariforme nu au înlocuit suficient respirația artificială cu oxigen, cu presiune pozitivă. Edrofoniul a servit ca instrument util în diagnostic,

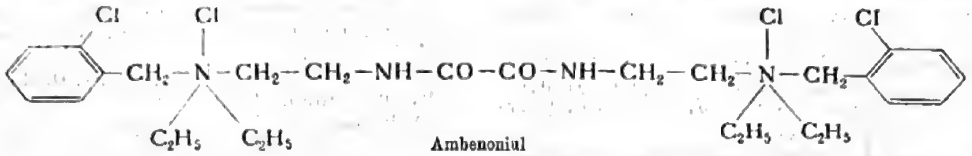
Scanned with OKEN Scanner

pentru urmărirea tratamentului în *miastenia gravă*. Dacă tratamentul este *insuficient* (criza miastenică), administrarea edrofoniului crește forța musculară. Dacă tratamentul este *suficient* bolnavul miastenic răspunde ca și individul normal și poate prezenta contracții musculare fasciculare, fără o ameliorare suplimentară a puterii musculare. Dacă tratamentul este *excesiv* (așa-numita „criză colinergică"), administrarea edrofoniului provoacă o slăbiciune suplimentară a musculaturii striate și devin evidente efectele muscarinice ale substanței. Așa cum se utilizează în mod obișnuit, doza test de 10 mg edrofoniu se administrează la 2 ore după tratamentul cu neostigmină sau la 12 ore după ultima doză a unei substanțe anticolinesterazice cu acțiune de durată mai lungă, cum ar fi OMPA. Avantajul edrofoniului asupra unei doze-test asemănătoare de neostigmină dată intravenos este acțiunea sa de durată scurtă, care permite mai multe probe în aceeași zi. Într-adevăr, unii experți au constatat că este posibilă utilizarea unor serii de teste cu edrofoniu la intervale de o oră, fără întreruperea tratamentului, în scopul de a aprecia rapid reacția la tratamentul respectiv. Deși edrofoniul realizează o ameliorare promptă a slăbiciunii la bolnavii cu *miastenie gravă*, durata acțiunii sale este prea scurtă pentru a face util medicamentul în tratamentul de întreținere. Totuși, perfuzia intravenoasă continuă a substanței poate fi folositoare în cursul unei crize miastenice acute.

Edrofoniul și congenerii săi au folosit ca instrumente experimentale în studiile fiziologice și farmacologice asupra joncțiunii neuro-musculare în musculatura striată. Îndeosebi, acțiunile acestor substanțe au subliniat importanța posibilă a stimulării directe a plăcii terminale în comparație cu efectul anticolinesterazic drept mecanism al acțiunii anticurarizante (Riker, 1953).

AMBENONIUL*

Clorura de ambenoniu (milelaza) este, din punct de vedere chimic, biclorură de N,N',bis (2-dietilaminoetil)-oxamid-bis-2-clorbenzil, cu următoarea formulă structurală:



Ambenoniul

Acțiuni farmacologice. Din datele farmacologice publicate pînă în prezent rezultă că clorura de ambenoniu exercită efecte puternice constante și prelungite de inhibare a colinesterazelor, cu consecințele biologice cunoscute. Dintre acestea cea mai importantă are loc la nivelul plăcii neuro-musculare. Efectele muscarinice reprezentate de stimularea peristalticii și secreților exocrine sînt mai slabe și dispar după atropină.

Întrebuințări clinice. Proprietățile anticolinesterazice ale clorurii de ambenoniu sînt utilizate în tratamentul miasteniei grave.

Doza terapeutică este de 10 mg, administrată bucal, de 3 ori pe zi. Doza maximă pentru 24 de ore poate atinge 100 mg.

Ca accidente se citează fenomene de anxietate și de predominanță vagală (bradicardie, spasme intestinale, diaree etc.).

BIBLIOGRAFIE

Acheson, G. H., Langohr, J. L., J.B. Stanbury. Sensitivity of skeletal muscle to intra-arterial acetylcholine in normal and myasthenic man. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 439—445.

Adrian, E. D., Feldberg, W., B. A. Kilby. The cholinesterase inhibiting action of fluorophosphonates. *Brit. J. Pharmacol.*, 1947, **2**, 56—58.

Aeschlimann, J. A., M. Reinert. Pharmacological action of some analogues of physostigmine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1931, **43**, 413—444.

Aldridge, W. N., A. N. Davison. The inhibition of erythrocyte cholinesterase by tri-esters of phosphoric acid. 2. Diethyl *p*-nitrophenyl thionphosphate (E605) and analogues. *Biochem. J.*, 1952, **52**, 663—671.

Anderson, H. K. The paralysis of involuntary muscle. Part III. On the action of pilocarpine, physostigmine, and atropine upon the paralysed iris. *J. Physiol.*, 1905, **33**, 414—438.

Argyll-Robertson, D. The Calabar bean as a new agent in ophthalmic practice. *Edinburgh M. J.*, 1863, **8**, 815—820.

Artusio, J. F., Jr., Marbury, B. E., Marjorie A. Crews. A quantitative study of d-tubocurarine, tri-(diethylaminoethoxy) 1,2,3 benzene (flaxedil) and a series of tri-methyl and dimethylethylammonium compounds in anesthetized man. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1951, **54**, 512—529.

Brown, G. L., Burns, B. D., W. Feldberg. The effects of diisopropyl fluorophosphonate on neuromuscular transmission in cats. *J. Physiol.*, 1948, **107**, 346—354.

Burgen, A. S. V. The mechanism of action of anticholinesterase drugs. *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, **4**, 219—228.

Burgen, A. S. V., Keele, C. A., D. Slome. Pharmacological actions of tetraethylpyrophosphate and hexaethyltetraphosphate. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **96**, 396—409.

Calma, I. Observations on the action of prostigmine on the spinal cord of the cat. *J. Physiol.*, 1949, **108**, 282—291.

Chennells, Mary, Floyd, W. F., S. Wright. Action of condensed alkyl phosphates on the nerve-muscle preparation and the central nervous system of the cat. *J. Physiol.*, 1949, **108**, 375—397.

———. The action of di-isopropylfluorophosphonate on the central nervous system of the cat. *Ibid.*, 1951, **114**, 107—118.

Christioson, R. On the properties of the ordeal bean of Old Calabar. *Month. J. Med., London*, 1855, **20**, 193—204.

Cohen, J. A., Mia G. P. J. Warringa. The fate of P^{32} labelled diisopropylfluorophosphonate in the human body and its use as a labelling agent in the study of the turnover of blood plasma and red cells. *J. Clin. Investigation*, 1954, **33**, 459—467.

Comroe, Y. H., Jr., Todd, J., Gammon, G. D., Leopold, I. H., Koelle, G. B., Bodansky, O., A. Gilman. The effect of diisopropyl-fluorophosphate (DFP) upon patients with myasthenia gravis. *Am. J. M. Sc.*, 1946, **212**, 641—651.

Comroe, J. H., Jr., Todd, J., G. B. Koelle. The pharmacology of di-isoprophyl-fluorophosphate (DFP) in man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 281—290.

Daniell, W. F. On the natives of Old Calabar, West Coast of Africa. *Edinburgh New Philosophical J.*, 1846, **40**, 318—319.

* Completare aparținînd Editurii medicale.

Homburger, F. Changes in the thymus with special reference to myasthenia gravis. Observations in a series of six thousand autopsies. *Arch. Path.*, 1943, **36**, 371—380.

Hunt, C. C. The effect di-isopropyl fluorophosphate on neuromuscular transmission. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **91**, 77—83.

Jolly, F. Pseudoparalysis myasthenica. *Neurol. Centralbl.*, 1895, **14**, 34.

———. Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch.*, 1895, **25**, 249.

Julian, P. L., J. Pikl. Studies in indole series: V. Complete synthesis of physostigmine (eserine). *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 755—757.

Kabat, H., M. E. Knapp. The use of prostigmine in the treatment of poliomyelitis. *J. Am. M. A.*, 1943, **122**, 989—995.

Koelle, G. B. Protection of cholinesterase against irreversible inactivation by di-isopropyl fluorophosphate in vitro. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 232—237.

Koelle, G. B., A. Gilman. The relationship between cholinesterase inhibition and the pharmacological action of di-isopropyl fluorophosphate (DFP). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 421—434.

———. The chronic toxicity of di-isopropyl fluorophosphate (DFP) in dogs, monkeys and rats. *Ibid.*, 1946, **87**, 435—448.

Koster, R. Synergisms and antagonisms between physostigmine and di-isopropyl fluorophosphate in cats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 39—46.

Kremer, M. Action of intrathecally injected prostigmine, acetylcholine, and eserine on the central nervous system in man. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 1942, **31**, 337-358.

Kuffler, S. W. Specific excitability of the endplate region in normal and denervated muscle. *J. Neurophysiol.*, 1943, **6**, 99—110.

Lange, W., G. V. Krueger. Über Ester der Monofluorphosphorsäure. *Ber. d. deutsch. chem. Ges.*, 1932, **65**, 1598—1601.

Laqueur, L. Ueber Atropin and Physostigminin ihre Wirkung auf den intraocularen Druck. Ein Beitrag zur Therapie des Glaucoms. *Arch. f. Ophth.*, 1877, **23**, 149—176.

Leopold, I. H., A. F. Cleveland. Di-isopropyl fluorophosphate (DFP) (0.01 per cent) in chronic wideangle glaucoma. *Am. J. Ophth.*, 1953, **36**, 226—231.

Leopold, I. H., J. H. Comroe, Jr. Effect of neostigmine (prostigmin) and physostigmine upon the denervated iris of the cat. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1945, **60**, 382—384.

———. Use of diisopropyl fluorophosphate („DFP") in treatment of glaucoma. *Arch. Ophth.*, 1946, **36**, 1—16.

———. Effect of di-isopropyl fluorophosphate on the normal eye. *Ibid.*, 1946, **36**, 17—32.

McCombie, H., B. C. Saunders. Alkyl fluorophosphonates: preparation and physiological properties. *Nature*, 1946, **157**, 287—289.

Mackworth, Jane F. Cited by Bodansky (1946).

Mackworth, Jane F., E. C. Webb. The inhibition of serum cholinesterase by alkyl fluorophosphonates. *Biochem. J.*, 1948, **42**, 91—95.

McNamara, B. P., Koelle, G. B., A. Gilman. The treatment of di-isopropyl fluorophosphate (DFP) poisoning in rabbits. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 27—33.

Mazur, A. An enzyme in animals tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J. Biol. Chem.*, 1946, **164**, 271—289.

Modell, W., S. Krop. Antidotes to poisoning by di-isopropyl fluorophosphate in cats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 34—38.

Modell, W., Krop, S., Hitchcock, P., W. K. Riker, Jr. General systemic actions of di-isopropyl fluorophosphate (DFP) in cats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 400—413.

Osserman, K. E., Kaplan, L. I., G. Besson. Studies in myasthenia gravis; edrophonium chloride (tensilon) test as a new approach to management. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1953, **20**, 165—172.

Paton, W. D. M., W. L. M. Perry. The relationship between depolarization and block in the cat's superior cervical ganglion. *J. Physiol.*, 1953, **119**, 43—57.

Randall, L. O. Synthetic curare-like agents and their antagonists. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1951, **54**, 460—474.

Report to the Council. Use and abuse of generic (coined common) names for pesticides. *J. Am. M. A.* 1953, **152**, 818—821.

Riker, W. F., Jr., W. C. Wescoe. The direct action of prostigmine on skeletal muscle; its relationship to the choline esters. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 58—66.

Rodin, F. H. Eserine: its history in the practice of ophthalmology (physostigmine): physostigma venenosum (Balfour): (Calabar bean). *Am. J. Ophth.*, 1947, **30**, 19—28.

Salerno, P. R., J. M. Coon. A pharmacologic comparison of hexaethyl tetraphosphate (HETP) and tetraethyl pyrophosphate (TEPP) with physostigmine, neostigmine and DFP. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **95**, 240—255.

Scholz, R. O., L. J. Wallen. The effect of di-isopropyl fluorophosphate on normal human eyes. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 238—245.

Schulman, S., Rider, J. A., R. B. Richter. Use of octamethyl pyrophosphoramide in the treatment of myasthenia gravis; further observations. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 1707—1711

Schwab, R. S., W. P. Chapman. Clinical uses of neostigmine *M. Clin. North America*, 1947, **31**, 1238—1260.

Schwab, R. S., H. R. Viets. The prostigmin test in myasthenia gravis. *New England J. Med.*, 1938, **219**, 226—228.

———. Roentgenoscopy of the pharynx in myasthenia gravis before and after prostigmine injection. *Am. J. Roentgenol.*, 1941, **45**, 357—359.

Schweitzer, A., Stedman, E., S. Wright. Central action of anticholinesterases. *J. Physiol.*, 1939, **96**, 302—336.

Soskin, S., Wachtel, H., O. Hechter. Treatment of delayed menstruation with prostigmine; therapeutic test for early pregnancy. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 2090—2091.

Stedman, E. Studies on relationship between chemical constitution and physiological action; position isomerism in relation to miotic activity of synthetic urethanes. *Biochem. J.*, 1926, **20**, 719—734.

———. III. Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action. Part II. The miotic activity of urethanes derived from the isomeric hydroxybenzyldimethylamines. *Ibid.*, 1929, **23**, 17—24.

Stedman, E., G. Barger. Physostigmine (eserine). Part III. *J. Chem. Soc.*, 1925, **127**, 247—258.

Stedman, E., Ellen Stedman. The methylurethanes of the isomeric *a*-hydroxyphenyl-etyldimethylamines and their miotic activity. *J. Chem. Soc.*, 1929, **132**, 609—617.

———. Studies on relationship between chemical constitution and physiological action. III. The inhibitory action of certain synthetic urethanes on the activity of liver esterase. *Biochem. J.*, 1931, **25**, 1147—1167.

Stone, W. C. Use of di-isopropyl fluorophosphate (DFP) in treatment of glaucoma. *A.M.A. Arch. Ophth.*, 1950, **43**, 36—42.

Scanned with OKEN Scanner

Sumerford, W. T., Hayes, W. J., Jr., Johnston, J. M., Walker, K., Janet Spillane. Cholinesterase response and symptomatology from exposure to organic phosphorus insecticides. *A.M.A. Arch. Indust. Hyg.*, 1953, **7**, 383—398.

Viets, H. R. Diagnosis of myasthenia gravis in patients with dysphagia. *J. Am. M. A.*, 1947, **134**, 987—992.

Walker, Mary B. Case showing effect of prostigmine on myasthenia gravis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1935, **28**, 759—761.

Weigert, C. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erb'schen Krankheit. *Neurol. Centralbl.*, 1901, **20**, 597—601.

Wescoe, W. C., Green, R. E., McNamara, B. P., S. Krop. The influence of atropine and scopolamine on the central effects of DFP. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **92**, 63—72.

Wescoe, W. C., W. F. Riker, Jr. The pharmacology of anticurare agents. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1951, **54**, 438—459.

Willis, T. De anima brutorum. R. Davis, London, 1672.

Wilson, A., Maw, G. A., H. Geoghegan. Cholinesterase inhibition and signs and symptoms in myasthenia gravis. *Quart. J. Med.* 1951, N.S. **20**, 21—31.

Wilson, A., H. B. Stoner. The effect of the injection of acetylcholine into the brachial artery of normal subjects and patients with myasthenia gravis. *Quart. J. Med.*, 1947, N.S. **16**, 237—243.

Wilson, C. W. Williams, J. W., D. H. Miller. The hazard of cholinergic crisis during treatment of myasthenia gravis with octamethyl pyrophosphoramide. *Ann. Int. Med.*, 1952, **37**, 574—579.

Monografii și referate generale

Bodansky, O. Cholinesterase. *Am. New York Acad. Sc.*, 1946 **47**, 521—547.

Feldberg, W. Present views on the mode of action of acetylcholine in the central nervous system. *Physiol. Rev.*, 1945, **25**, 596—642.

Grob, D., A. M. Harvey. Abnormalities in neuromuscular transmission, with special reference to myasthenia gravis. *Am. J. Med.*, 1953, **15**, 695—709.

Hunt, C. C., S. W. Kuffler. Pharmacology of the neuromuscular junction. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 96—120 (171 indicații bibliografice).

Koelle, G. B., A. Gilman. Anticholinesterase drugs. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 166—216 (322 indicații bibliografice).

Riker, W. F., Jr. Excitatory and anticurare properties of acetylcholine and related quaternary ammonium compounds at the neuromuscular junction. Pharmacol. Rev., 1953, 5, 1—86 (271 indicații bibliografice).

———: Some aspects of the pharmacology of neuromuscular function. *Am. J. Med.*, 1953, **15**, 231—249.

Rosenblueth, A. The transmission of nerve impulses at neuroeffector junctions and peripheral synapses. John Willey & Sons, Inc., New York, 1950.

Symposium. (Numeroși autori.) Curare and anti-curare agents. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1951, **54**, 297—530.

Symposium. (Numeroși autori.) The physico-chemical mechanism of nerve activity. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1946, **47**, 375—602.

Toman, J. E. P., Jean P. Davis. The effects of drugs upon the electrical activity of the brain. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 425—492 (349 indicații bibliografice).

Wikler, A. Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 435—506 (379 indicații bibliografice).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 22

SUBSTANȚELE CARE STIMULEAZĂ FORMAȚIUNILE INERVATE DE NERVII COLINERGICI (SUBSTANȚELE PARASIMPATICOMIMETICE) *(continuare)*

III. PILOCARPINA, ARECOLINA ȘI MUSCARINA

PILOCARPINA

Istoric și origine. Pilocarpina este alcaloidul principal obținut din frunzele unor tufe din America de Sud, cunoscute și sub numele de *Pilocarpus jaborandi* și *Pilocarpus microphyllus*. Hardi a izolat alcaloidul în 1871. Deși indigenii știau de multă vreme că amestecarea frunzelor de *Pilocarpus* provoacă salivație, primele experiențe au fost efectuate în 1874 de un medic brazilian numit Coutinhou. Utilizînd un extract de pilocarpină, el a arătat că substanța provoacă și transpirație pronunțată. Weber a descris în 1876 acțiunile pilocarpinei asupra pupilei, cît și asupra glandelor sudoripare și salivare. Au urmat rapid numeroase alte contribuții la farmacologia acestui alcaloid.

Chimie, preparate și posologie. Pilocarpina bazică este un ulei incolor, viscos, care formează ușoare săruri cu acizii minerali. Soluțiile acestor săruri sînt dextrorotatoare. Ele există sub formă de clorhidrat și nitrat. *Clorhidratul de pilocarpină*, F.S.U., constă din cristale translucide, incolore, foarte higroscopice. *Nitratul de pilocarpină*, F.S.U., constă din cristale incolore strălucitoare, foarte solubile în apă și cu gust ușor amar. Acesta este preparatul utilizat cel mai adesea în terapeutică. Doza medie pe cale bucală sau subcutanată de nitrat de pilocarpină este de 5—10 mg pentru adulți. Formula desfăcută a pilocarpinei este prezentată în tabelul 20.

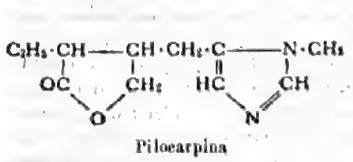
Mecanism de acțiune. Reacțiile vegetative la pilocarpină se datoresc acțiunii foarte selective a acestui alcaloid asupra celulelor inervate de nervii colinergici postganglionari. Această acțiune este directă asupra substanței reactive, producîndu-se și după degenerarea completă a nervilor. Alcaloidul acționează astfel printr-un mecanism diferit de acela al fizostigminei. Pilocarpina este asemănătoare cu muscarina și arecolina în privința proprietăților sale farmacologice și manifestă majoritatea acțiunilor de tip muscarinic ale acetilcolinei. Proprietățile nicotinice manifestate de majoritatea esterilor colinei și de anticolinesterazice nu sînt pronunțate după administrarea pilocarpinei. Spre exemplu, doze mari de pilocarpină (10 mg/kilocorp) injectată la pisicile sau cîinii atropinizați și ezerinizați nu provoacă nici o creștere a presiunii arteriale, iar substanța nu are un efect semnificativ asupra musculaturii striate. Totuși, Marrazzi (1939), înregistrînd potențialuri din nervi simpatici postganglionari, a putut arăta că pilocarpina crește reacția ganglionară la stimularea fiziologică și la cea electrică (preganglionară) și că atropina neutralizează aceste efecte ale pilocarpinei asupra ganglionilor. El a emis ipoteza că există deosebiri mai mult cantitative decît calitative între substanțele care provoacă o stimulare ganglionară de tip nicotinic și între acelea clasificate în mod obișnuit ca avînd proprietăți exclusiv muscarinice. Ambache (1949) de asemenea a arătat la pisici că pilocarpina poate stimula ganglionii vegetativi (ganglionul cervical superior inervat și denervat), iar Feldberg și colaboratorii (1934) au observat că alcaloidul stimulează eliberarea de adrenalină din medulara suprarenală, acțiune pe care o suprimă atropina. S-a mai arătat că pilocarpina, ca și neostigmina mărește tonicitatea musculaturii striate la caprele cu miotonie congenitală. Atropina constituie antagonistul farmacologic al pilocarpinei și împiedică sau neutralizează toate reacțiile vegetative față de această substanță într-o proporție destul de constantă de 1 la 10.

PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

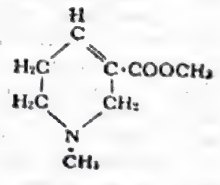
Pilocarpina stimulează mușchiul neted și glandele endocrine inervate de nervii colinergici postganglionari. Sînt indeosebi reactive la pilocarpină glandele sudoripare și cele salivare. Celelalte acțiuni ale alcaloidului în organism, cu excepția

Tabelul 20

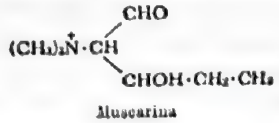
Formulele structurale ale diferitelor substanțe parasimpaticomimetice



Pilocarpina



Arecolina



Muscarina

miozei, au rareori importanță terapeutică și constituie de obicei efectele secundare nedorite. Din acest motiv, pilocarpina nu se bucură pe scară largă de utilitatea pe care o au anticolinesterazicele și esterii colinei. Alcaloidul are puține întrebuințări clinice și nu pare să fie indispensabil în medicină. De aceea nu este necesar să se discute în amănunt reacțiile tuturor formațiunilor cu inervație vegetativă postganglionară, față de această substanță.

Glandele sudoripare. Timp de mai mulți ani, acțiunea pilocarpinei asupra glandelor sudoripare a fost considerată ca o anomalie, deoarece glandele sînt lipsite de o inervație parasimpatică clasică. Se știe azi că fibrele nervoase care inervează majoritatea glandelor sudoripare, deși sînt simpatice din punct de vedere anatomic, sînt în realitate colinergice, iar acest tip de inervație explică reactivitatea lor, atît la pilocarpină, cît și la atropină (cap. 19). Pilocarpina (10—15 mg) provoacă o diaforeză pronunțată la om atunci cînd se administrează subcutanat; se pot secreta 2—3 l sudoare. Această sudoare conține, nu numai electroliții lichidului extracelular, dar și azot, sub formă de uree. Dacă azotul neproteic al sîngelui este crescut, cum se întîmplă în nefrită, transpirația exagerată provocată de pilocarpină poate permite o eliminare extrarenală considerabilă de uree, ajungînd uneori pînă la 8 g azot. Dozele diaforetice de pilocarpină produc totuși și acțiuni secundare neplăcute, cum ar fi sughițul, salivația, greturile, vărsăturile, slăbiciunea și uneori colapsul.

Reacția sudorală a omului la pilocarpină și la esterii colinei este în esență asemănătoare și are o oarecare valoare de diagnostic pentru punerea în evidență a naturii leziunilor nervoase periferice. După simpatectomia preganglionară, cum se întîmplă în tipul Smithwick de rezecție simpaticotoracică preganglionară, zonele subcutanate simpatectomizate secretă sudoare ca răspuns la pilocarpina administrată parenteral, în orice moment începînd la 2 zile pînă la cel puțin 2 ani după operație. Spre deosebire de aceasta, glandele sudoripare denervate la nivelul postganglionar nu reacționează nici chiar la injectarea intracutanată a substanțelor diaforetice (cum ar fi pilocarpina și acetilcolina), în ciuda reactivității lor la căldură locală intensă. Ar fi de așteptat ca celulele efectoare denervate să reacționeze în mod excesiv la mediatorii neurochimici și la substanțele strîns înrudite cu ei, însă glandele sudoripare colinegrice par să reprezinte o excepție. Motivul acestei excepții nu este limpede, însă nu se datorește degenerării glandelor sudoripare însăși. Degenerarea nervului senzitiv al unei zone cutanate este asociată cu o reacție secretoare scăzută față de substanțele de tipul pilocarpinei, probabil datorită leziunilor din cuprinsul patului vascular. Injecția intradermică a unei soluții de pilocarpină sau acetilcolină în pielea normal inervată provoacă o transpirație locală cu vasodilatație; atropina injectată în aceeași zonă provoacă o întrerupere promptă a ambelor reacții. Transpirația care urmează injectării intracutanate de acetilcolină, dar nu și pilocarpină, se prelungește prin injectarea locală prealabilă de ezerină, care împiedică distrugerea hidrolitică a acetilcolinei de către colinesterază în piele. Aceasta arată că pilocarpina nu stimulează terminațiile nervoase să elibereze acetilcolina și constituie o dovadă în plus a acțiunii directe din partea substanței asupra glandelor sudoripare. Comportarea anormală a reacțiilor sudorale provocate de substanță la om în diferite tipuri de leziuni nervoase periferice sau de rezecții necesită cercetări suplimentare. Trebuie avute în vedere mai ales deosebirile dintre transpirația de termoreglare și cea provocată de substanțe; de asemenea, evidențierea faptului că există glande sudoripare cu inervație adrenergică la om, cît și descoperirea faptului că injectarea intracutanată de acetilcolină provoacă un tip de transpirație prin reflex de axon, care depinde de integritatea fibrelor simpatice postganglionare (Wilson, 1934; List și Peet, 1938; Coon și Rothman, 1941; Netsky, 1948; Janowitz și Grossman, 1950 și mulți alții).

Alte glande. Multe glande care primesc fibre colinergice postganglionare și eliberează secreții externe sînt stimulate în grade diferite de pilocarpină. Acestea cuprind glandele salivare, lacrimale, gastrice, pancreatice și intestinale, cît și celulele mucoase ale căilor respiratorii. Administrarea unor doze terapeutice de pilocarpină este urmată de *salivație* abundentă. La om se pot secreta pînă la 350 ml salivă în timp de 2 ore, ca răspuns la 10 mg substanță. Saliva normală este unul din puținele lichide hipotonice pe care le elaborează organismul și este totodată unicul care conține o cantitate mai mare de potasiu decît lichidul extracelular din care provine; după pilocarpină, compoziția salivei tinde să se apropie de aceea a unui ultrafiltrat de ser.

Glandele gastrice sînt stimulate în sensul secretării unui suc bogat în acid, însă deosebit de bogat în pepsină și mucină, care seamănă cu acela produs prin stimularea vagală. Numai anumiți esteri ai colinei depășesc pilocarpina în această proprietate de a stimula secreția de pepsină. O trecere în revistă a literaturii (Hollander, 1944), privind efectele pilocarpinei asupra secreției gastrice, pune în evidență multe discrepanțe; rezultatele cercetărilor pe animale nu sînt concordante, iar experiențele la om sînt de obicei fără valoare, datorită faptului că saliva este înghițită. Concepția acceptată în mod curent după care pilocarpina stimulează direct celulele secretoare de mucus este probabil greșită; într-adevăr, inervația vagală a acestor celule gastrice n-a fost demonstrată în mod satisfăcător. Hollander și Stein (1943), utilizînd cîini cu diferite tipuri de buzunare gastrice, au arătat în mod concludent că pilocarpina determină producerea unor cantități de acid clorhidric și de lichid asemănătoare cu cele produse de histamină. Fluxul considerabil de mucus gastric este provocat, nu de pilocarpină ci de stimularea mecanică a celulelor epiteliale superficiale, rezultată din activitatea musculară intensă pe care o determină substanța în stomac.

Efectele pilocarpinei asupra secreților *pancreatice*, *intestinale* și *hepato-biliare* nu sînt pronunțate. Alcaloidul activează glandele căilor *respiratorii*. Dozele mari pot produce o secreție bronșiolară suficientă pentru a determina edem pulmonar.

Ochiul. Pilocarpina, atunci cînd se aplică local în ochi, provoacă o contracție a pupilei, spasm de acomodare și o creștere trecătoare a presiunii intraoculare, urmată de o scădere mai persistentă. Mioza durează de la mai multe ore pînă la o zi, însă fixarea cristalinului pentru vederea de aproape dispare în aproximativ 2 ore.

Alte acțiuni. Din punct de vedere teoretic, toate formațiunile care primesc o inervație colinergică postganglionară sînt stimulate de pilocarpină, însă această generalizare nu este valabilă pentru inimă. Încetinirea bătăilor inimii este vagă și nesigură. La om, ritmul cardiac poate fi chiar crescut de dozele terapeutice ale substanței, se poate produce oarecare *vasodilatație periferică* însă aceasta este mai puțin pronunțată decît cea observată după acetilcolină; de aceea, *presiunea arterială* nu scade și de fapt poate crește întrucîtva îndeosebi presiunea sistolică (Wilson, 1934). *Debitul de sînge coronar* crește sub acțiunea pilocarpinei (inima de om reanimată, izolată). La pisicile la care se face perfuzie continuă cu ioni de tetraetilamoniu, reacția vasodepresoare obișnuită la pilocarpină, administrată intravenos, se transformă într-o reacție presoare pronunțată, neinfluențată de suprarenalectomie, însă care este împiedicată de atropină sau de substanțele de blocaj adrenergic (Root, 1951); mecanismul reacției anormale nu este clarificat. Pilocarpina stimulează musculatura netedă a *tractului intestinal*, crescînd prin aceasta tonicitatea

motilitatea; dozele mari provoacă un spasm pronunţat şi tenesme. *Musculatura bronşică* este de asemenea stimulată de pilocarpină. Bolnavii cu astm reacţionează în mod uniform la substanţă printr-o scădere a capacităţii vitale şi poate fi precipitată apariţia unei crize tipice de astm (Curry şi Leard, 1948). Tonicitatea şi motilitatea *uterului*, *vezicii urinare*, *veziculei biliare şi căilor biliare* sînt, de asemenea, intensificate de pilocarpină. *Bronhiolele* se contractă sub efectul substanţei, iar această acţiune, asociată cu activitatea secretoare crescută a glandelor bronşice, duce la o stare care simulează astmul bronşic. *Splina* se contractă datorită stimulării musculaturii sale capsulare; aceasta constituie probabil baza *leucocitozei şi creşterii numărului de eritrocite* observate după administrarea substanţei.

Atunci cînd se injectează la om în *ventriculii cerebrali* dozele mici de pilocarpină (2,5 mg) provoacă o vasodilataţie intensă, transpiraţie, vărsături şi o creştere a temperaturii corpului (Cushing, 1932). S-au notat efecte asemănătoare în urma instilării intraventriculare a substanţei retrohipofizare, iar fenomenul a fost interpretat drept o stimulare vegetativă centrală, cu caracter predominant parasimpatic. La iepuri, injectarea de pilocarpină în ventriculii cerebrali duce la dilataţie pupilară, exoftalmie, hipertermie şi activitate motorie generalizată, datorită pe cît se pare stimulării locale a nucleilor hipotalamici paraventriculari (Light şi alţii, 1933). Aceste reacţii excitatoare centrale nu se observă după administrarea pilocarpinei pe cale bucală sau subcutanată; de fapt, dozele mari provoacă o depresiune centrală.

Intoxicaţia cu pilocarpină. Intoxicaţia datorită pilocarpinei este rară. Simptomele simulează pe cele provocate de muscarină, cu care substanţa se înrudeşte strîns din punct de vedere farmacologic. Se intensifică mult salivaţia şi lăcrimarea. Sînt pronunţate greţurile, vărsăturile, tenesmele şi diareea. Vederea obiectelor îndepărtate este tulburată, iar pupilele sînt foarte contractate. Respiraţia poate fi îngreunată datorită spasmului bronşiolar, iar edemul pulmonar datorit secreţiei excesive poate deveni mortal. Frecvenţa pulsului poate fi rapidă sau lentă, iar presiunea sanguină scade. Se produc: slăbiciune musculară, tremurături, ameţeli, stări de confuzie, depresiune marcată şi în cele din urmă colaps. Moartea se datoreşte de obicei, fie edemului pulmonar, fie insuficienţei respiratorii centrale, şi se poate produce în intervalul de cîteva ore. *Doza letală* este necunoscută; însă doza de 100 mg poate fi considerată drept cantitate periculoasă. *Tratamentul* constă din administrarea parenterală de atropină şi măsuri simptomatice destinate să susţină respiraţia şi circulaţia, neutralizînd edemele pulmonare.

Metabolism intermediar şi excreţie. Pilocarpina se distruge parţial în organism, însă majoritatea se excretă prin urină sub formă combinată.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Ochiul. Pilocarpina se întrebuinţează pentru a provoca mioza. Ea poate fi administrată sub formă de soluţie apoasă de 0,5—3% sau sub formă de unguent sau lamele de gelatină. Acţiunea miotică a pilocarpinei este utilă pentru suprimarea midriazei provocată de atropină, cît şi în stările glaucomatoase. În *glaucomul* cu unghi larg, substanţa are efect în stadiile precoce, însă realizează rareori ameliorări în cazurile înaintate. Se poate produce sensibilizarea locală a pleoapelor şi conjunctivei faţă de alcaloid, însă în majoritatea cazurilor aceasta poate fi suprimată prin trecerea la altă sare sau prin utilizarea unor soluţii corect tamponate. Pilocarpina este mai puţin eficientă la numeroşi bolnavi decît DFP. Alternînd cu substanţe midriatice, pilocarpina se utilizează pentru a desface aderenţele dintre iris şi cristalin.

Diaforeza. Practica mai veche de a utiliza pilocarpina pentru provocarea transpiraţiei în scopul de a elibera organismul de lichidele de edem sau de substanţele azotoase a fost părăsită în prezent; utilizarea dozelor diaforetice este însoţită de acţiuni secundare severe. Există metode mai lipsite de nocivitate şi mai eficiente pentru tratamentul insuficienţei renale acute. Pilocarpina, aşa cum s-a afirmat, a fost utilizată pentru cercetarea tulburărilor mecanismului transpiraţiei, provocate de leziuni nervoase periferice. Doze mici de alcaloid au fost utilizate pentru reducerea *pruritului* generalizat, cum se întîmplă în ciroza portală. Mecanismul ameliorării poate fi pus în legătură cu transpiraţia sau uşoare modificări ale circulaţiei cutanate.

Întrebuinţări diverse. Pilocarpina poate fi întrebuinţată pentru producerea *salivaţiei* atunci cînd xerostomia devine un simptom neplăcut, cum se întîmplă în supradozarea atropinei sau în botulism. La bolnavii cu *retenţie urinară* şi cu incontinenţă permanentă, rezultată din leziuni transversale ale măduvei spinării, substanţa a fost utilizată pentru a accelera instalarea micţiunii automate spontane. Pilocarpina se încorporează uneori în mixturi pentru tuse, datorită acţiunii sale *expectorante* care rezultă din stimularea secreţiilor bronşice. Pilocarpina are o utilitate limitată în *intoxicaţia cu atropină*, întrucît neutralizează efectele vegetative periferice; în schimb, caracterele grave ale intoxicaţiei, provocate de acţiunile centrale ale atropinei, rămîn neinfluenţate de pilocarpină.

ARECOLINA

Arecolina este alcaloidul principal din nucile de *Areca*, seminţele plantei *Areca catechu*. Această nucă se mai cunoaşte sub numele de *nuca „betel"*, deoarece a fost consumată ca euforetic de mult de indigenii din Indiile Orientale într-un amestec masticator cunoscut drept „betel" şi compus din *Areca*, cenuşă de cochilii şi frunze de *Piper betle*, o specie cătărătoare de piper. Amestecul înnegreşte dinţii. Utilizarea nucii de betel ca vermifug era cunoscută de chinezi încă din secolul al VI-lea, iar nuca se mai utilizează în acest scop în China.

Chimie şi preparate. Arecolina este un derivat tetrahidropiridinic, cu o formulă relativ simplă, prezentată în tabelul 20. Nu există nici o bază chimică aparentă pentru asemănarea acţiunilor arecolinei, pilocarpinei şi muscarinei. *Areca (nuca de Areca, nuca de betel)*, F.N., este sămînţa coaptă şi uscată a plantei. *Bromhidratul de arecolină*, F.N., este o pulbere cristalizată, albă, hidrosolubilă, disponibilă în tablete oficiale.

Acţiuni. Arecolina are în comun cu pilocarpina şi muscarina numeroase din acţiunile lor farmacologice prin aceea că stimulează pe baza unei acţiuni directe muschii netezi şi celulele glandulare exocrine inervate de fibrele nervoase colinergice postganglionare. În toate privinţele, seamănă din punct de vedere calitativ prin acţiunile sale muscarinice cu pilocarpina, însă este mai puternică. În plus, arecolina posedă proprietăţi de tip nicotinic manifestate printr-o stimulare a musculaturii striate, o creştere a presiunii sanguine după atropinizare şi o stimulare a corpusculului carotidian; acţiunile de tip nicotinic sînt de prevăzut pe baza structurii piperidinice, care explică probabil acţiunea euforică a nucii betel (Euler şi Domeij, 1945).

Întrebuinţări. Deşi arecolina este înscrisă în anumite farmacopei şi se întrebuinţează ca diaforetic, sialogog şi vermifug în unele părţi ale lumii, ea nu se prescrie în terapeutica modernă. Arecolina se utilizează uneori în medicina veterinară pentru a trata infestaţiile cu viermi plaţi sau cu viermi cilindrici; este probabil că eliminarea viermilor nu se realizează

Scanned with OKEN Scanner

prin stimularea pronunțată a peristaltismului pe care o provoacă substanța, așa cum s-a afirmat de obicei, ci mai mult prin acțiunea nicotinică a acesteia asupra viermelui însuși. Cărbunele vegetal obținut din areca este foarte tare și se încorporează uneori în pastele de dinți.

MUSCARINA

Muscarina este o substanță care, deși nu se utilizează în clinică, prezintă o importanță istorică și experimentală considerabilă. Efectele toxice ale anumitor specii de ciuperci sînt cunoscute de multă vreme; totuși, faptul că proprietățile substanței pot fi cercetate sistematic s-a descoperit numai după ce Schmiedeberg a izolat alcaloidul muscarinei din *Amanita muscaria*. Schmiedeberg și Koppe au efectuat primele cercetări farmacologice amănunțite asupra muscarinei, în 1869. Asemănarea strînsă dintre reacțiile la stimularea vagală și la muscarină l-au condus pe Dixon să emită ipoteza că o substanță de tip muscarinic ar putea să fie agentul chimic prin care sînt mediate impulsurile vagale.

Chimie. Muscarina este o bază cuaternară de amoniu cu formula prezentată în tabelul 20 (Kögl și alții, 1931). Apropierea sa chimică strînsă de colină, un alt constituent din *Amanita muscaria*, și de esterii colinei poate fi observat prin compararea cu formulele prezentate în tabelul 18.

Acțiuni. Muscarina stimulează prin acțiunea directă musculatura netedă și celulele glandelor endocrine inervate de nervii colinergici postganglionari. Astfel are proprietăți farmacologice comune cu pilocarpina și îndeosebi cu acetilcolina, deoarece, ca și această substanță, provoacă rărirea bătăilor cardiace și vasodilatație periferică. Reacțiile sînt atît de asemănătoare la nivelul inimii, musculaturii striate, și glandelor între muscarină și acetilcolină, încît termenul de „muscarinic" se întrebuințează pentru a desemna acțiunea acetilcolinei asupra acestor formațiuni, spre deosebire de acțiunea „nicotinică" a acetilcolinei asupra ganglionilor vegetativi și asupra musculaturii striate. Deși se poate arăta că muscarina posedă anumite proprietăți nicotinice, este sigur că acestea nu sînt pronunțate. Așa cum se poate prevedea, efectele principale ale muscarinei în organismul mamiferelor sînt rărirea bătăilor cardiace, scăderea presiunii sanguine, vasodilatația, creșterea peristaltismului, mioza, constricția bronșică, salivația și transpirația. Dozele mici de atropină împiedică total sau suprimă aceste reacții la muscarină.

Întrebuințări. Muscarina n-are nici o utilizare terapeutică; ea are mai mult un interes de laborator ca instrument farmacologic. Substanța este destul de greu de obținut sub formă pură și n-a fost sintetizată pînă în prezent.

INTOXICAȚIA CU CIUPERCI (MICETISMUL)

Intoxicația cu ciuperci a fost cunoscută de secole. Poetul grec Euripide (secolul al V-lea î.e.n.) și-ar fi pierdut soția și 3 copii din această cauză. Ciupercile au fost utilizate de otrăvitorii de profesie în antichitate. Frecvența mare a micetismului în timpul crizelor economice poate fi atribuită ingerării necontrolate a ciupercilor sălbatice ca izvor alimentar.

Genul de ciuperci *Amanita* este responsabilă de aproape toate cazurile de intoxicație de acest tip în Statele Unite, iar specia delicioasă însă mortală *phalloides* provoacă peste 90% din decese. Uneori, *Amanita muscaria* poate provoca moartea. Aceste 2 specii sînt frecvente în America de Nord. Ciupercile otrăvitoare pot fi deosebite de cele comestibile numai prin caracteristicile lor botanice și nu prin teste laice nesigure, cum ar fi înnegrirea obiectelor de argint puse în vasele de bucătărie. Medicul practician are rareori ocazia să identifice tipul de ciupercă responsabilă de intoxicație și de aceea trebuie să se bazeze pe anamneză și simptome, în scopul de a pune diagnosticul. În Statele Unite se produc 2 tipuri de intoxicație prin ciuperci: una *rapidă* și una *întîrziată*.

Tipul *rapid* (micetismul nervos) este provocat de *Amanita muscaria*, care conține alcaloidul *muscarina*. Simptomele se datoresc îndeosebi muscarinei și încep la cîteva minute pînă la 2 ore după ingerarea ciupercii. Ele sînt asemănătoare cu cele descrise la intoxicația cu pilocarpină și cuprind lăcrimare pronunțată, salivație, transpirație, mioză, dispnee, dureri abdominale puternice, scaune adesea apoase și dureroase, colaps cardio-vascular, amețeli, slăbiciune, confuzie mintală, comă și uneori convulsii. În cazurile mortale decesul se produce în interval de cîteva ore. Atropina constituie un antidot specific, iar prognosticul este bun chiar în cazurile grave, dacă această formă de intoxicație este recunoscută și se administrează atropina.

Forma *întîrziată* (micetismul holeriform) se datorește *Amanitei phalloides*, care conține probabil 2 toxine; *phalloidina* și *amanitina*, care nu au fost identificate încă definitiv din punct de vedere chimic (Wieland și Hallermayer, 1941). Simptomele apar în 6—15 ore de la ingerarea ciupercii și sînt prevestite de instalarea bruscă a unor dureri abdominale, de grețuri, vărsături și diaree. Scaunele și vărsăturile sînt adesea brăzdate de sînge. Deshidratarea este pronunțată, iar setea este extremă. Evoluția intoxicației este prelungită. Icterul apare în 2—3 zile, ca urmare a modificărilor degenerative grave ale ficatului. Se poate produce și o atrofie galbenă acută a acestora. Parenchimul renal este de asemenea alterat și urmează oligurie sau anurie. Cianoza, hipotensiunea arterială și scăderea puterii de contracție a inimii reprezintă consecința alterării întinse a capilarelor și a acțiunii toxice directe asupra miocardului. Starea de prostrație progresivă se termină prin comă, care se datorește probabil în mare parte alterării celulare directe din sistemul nervos central provocată de toxinele din *Amanita phalloides*. Prognosticul este grav. Frecvența mortalității este de cel puțin 50% și adesea se apropie de sută la sută. Moartea se produce în 5—8 zile de la ingerarea ciupercilor. Tratamentul este pur simptomatic și de susținere, cuprinzînd repaus prelungit la pat, opiacee împotriva durerii și tratamentul stării de șoc atunci cînd este indicat. Valoarea serurilor antitoxice n-a fost dovedită în cazurile de intoxicație cu *Amanita phalloides*.

Pentru clasificare și detalii asupra intoxicațiilor cu ciuperci se recomandă cercetarea îndeosebi a lucrărilor lui Ford (1923) și Vander Veer și Farley (1935). Caracteristicile botanice ale acestor ciuperci pot fi găsite în textele de botanică și farmacognozie.

BIBLIOGRAFIE

Ambache, N. The nicotinic action of substances supposed to be purely smooth-muscle stimulating (B). Effect of $BaCl_2$ and pilocarpine on the superior cervical ganglion. *J. Physiol.*, 1949, **110**, 164—172.

Coon, J. M., S. Rothman. The sweat response to drugs with nicotine-like action. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941 **73**, 1—11.

Curry, J. J., S. E. Leard. The action of pilocarpine on the lungs in normal and asthmatic subjects. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1948, **33**, 585—594.

Scanned with OKEN Scanner

Cushing, H. Papers relating to the pituitary body, hypothalamus and parasympathetic nervous system. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1932.

Euler, U. S., B. Domelj. Nicotine-like actions of arecoline. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1945, **1**, 263—269.

Feldberg, W., Minz, B., H. Tsudzimura. The mechanism of the nervous discharge of adrenaline. *J. Physiol.*, 1934, **81**, 286—304.

Ford, W. W. A new classification of mycetismus (mustroom poisoning). *Tr. A. Am. Physicians*, 1923, **38**, 225—229.

Hollander, F. The secretion of gastric mucus and hydrochloric acid in response to pilocarpine. A review of the literature. *Gastroenterology*, 1944, **2**, 201—211.

Hollander, F., J. Stein. Mucus, acid and water secretion in the stomach following the injection of pilocarpine. *Am. J. Physiol.*, 1943, **140**, 136—147.

Janowitz, H. D., M. I. Grossman. The response of the sweat glands to some locally acting agents in human subjects. *J. Invest. Dermat.*, 1950, **14**, 453—458.

Kögl, F., Duisberg, H., H. Erxleben. Untersuchungen über Pilzgifte. I. Über das Muscarin. *Ann. d. Chem.*, 1931, **489**, 156—192.

Light, R. U., Bishop, C. C., L. G. Kendall. The response of the rabbit to pilocarpine administered into the cerebrospinal fluid. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1933, **47**, 37—45.

List, C. F., M. M. Peet. Sweat secretion in man. I. Sweating responses in normal persons. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1938, **39**, 1228—1237.

———. Sweat secretion in man. II. Anatomic distribution of disturbances in sweating associated with lesions of sympathetic nervous system. *Ibid.*, 1938, **40**, 27—43.

———. Sweat secretion in man. III. Clinical observations on sweating produced by pilocarpine and mecholyl. *Ibid.*, 1938, **40**, 269—290.

———. Sweat secretion in man. IV. Sweat secretion of the face and its disturbances. *Ibid.*, 1938, **40**, 443—470.

Marrazzi, A. S. Electrical studies on the pharmacology of autonomic synapses. I. The action of parasympathomimetic drugs on sympathetic ganglia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **65**, 18—35.

Netsky, M. G. Studies on sweat secretion in man. I. Innervation of the sweat glands of the upper extremity; new methods of studying sweating. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1948, **60**, 279—287.

Root, Mary A. Certain aspects of the vasopressor action of pilocarpine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 1951, **101**, 125—131.

Vander, Veer, J. B., D. L. Farley. Mushroom posoning (mycetismus); report of 4 cases. *Arch. Int. Med.*, 1935, **55**, 773—791.

Wieland, H., R. Hallermayer. Amanita toxins. VI. Amanitine, the principal poison of deadly Amanita. *Ann. Chem.*, 1941, **548**, 1—18.

Wilson, W. C. Some aspects of sweat secretion in man: with special reference to the action of pilocarpine. *Brain*, 1934, **57**, 422—442.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 23

SUBSTANŢELE CARE STIMULEAZĂ FORMAŢIUNILE INERVATE DE NERVII ADRENERGICI (SUBSTANŢELE SIMPATICOMIMETICE)

I. ADRENALINA ŞI LEVARTERENOLUL

Se cunosc numeroase substanţe simpaticomimetice, dintre care multe se utilizează pe scară largă în terapeutică. Deşi ele se aseamănă între ele în numeroase privinţe, multe posedă proprietăţi aparte, care au adesea valoare pentru scopuri clinice speciale. În general, aminele simpaticomimetice provoacă în organism reacţii asemănătoare celor provocate de stimularea nervilor adrenergici, însă adesea se deosebesc mult între ele în privinţa amănuntelor şi intensităţilor de acţiune. În plus, multe dintre aceste substanţe provoacă efecte pronunţate asupra sistemului nervos central. Substanţele din această categorie au astfel o serie de întrebuinţări clinice şi de aceea este necesar pentru medic, nu numai să înţeleagă farmacologia generală a grupului în întregime, ci să cunoască şi modul în care se deosebesc diferiţi membri. În prezentarea următoare se acordă o atenţie specială substanţelor mai vechi din acest grup — adrenalina, efedrina şi amfetamina; numeroasele asemănări sau deosebiri care există între aceste substanţe vor servi ca bază pentru descrierea substanţelor introduse ulterior. Totuşi, din cauză că levarterenolul (noradrenalina) este atît de strîns înrudită cu adrenalina, prin structura chimică, cît şi prin funcţiile sale fiziologice, cele 2 substanţe sînt prezentate în acest capitol. Celelalte amine simpaticomimetice sînt expuse în capitolul următor.

ADRENALINA

Origine şi istoric. Adrenalina, substanţa activă principală din medulo-suprarenală, a fost primul hormon izolat sub formă cristalizată. Adrenalina se găseşte împreună cu substanţele care se aseamănă cu glicozizii cardiaci în secreţiile glandelor de broaşte; glandele parotide ale broaştei de Jamaica *(Bufo marinus)* conţin de peste 4 ori cantitatea de hormoni existentă într-o pereche de glande suprarenale de om. Totuşi, în feocromocitoame pot exista cantităţi uriaşe din aceşti hormoni; spre exemplu, o astfel de tumoare a conţinut 2,3 g adrenalină. Căile metabolice ale formării adrenalinei şi noradrenalinei în organism şi interrelaţia dintre aceşti 2 mediatori adrenergici sînt prezentate în capitolul 19.

În 1895, Oliver şi Schäfer au cercetat acţiunile extractelor de medulosuprarenală asupra sistemului cardio-vascular şi au observat că după injectarea intravenoasă a extractelor la animale se produceau creşteri marcate ale presiunii sanguine. În acel moment nu se cunoştea nici o substanţă vasopresoare atît de puternică, iar experienţele lor au iniţiat cercetări farmacologice active, care au dus în curînd la clarificarea structurii chimice a principiului activ prin eforturile lui Abel (1897, 1899), von Fürth (1900), Takamine (1901), Aldrich (1905) şi alţii. Adrenalina a fost sintetizată apoi în mod independent de Stolz (1904) şi de Dakin (1905), iar izomerii săi optici au fost izolaţi de Flächer (1908). Istoricul izolării şi identificării adrenalinei a fost trecut în revistă de Hartung (1931).

Barger şi Dale (1910) au cercetat o serie mare de amine sintetice înrudite, au stabilit legătura dintre structura chimică şi activitatea farmacologică şi au introdus termenul de „simpaticomimetic" pentru a descrie tipul de acţiune manifestată de întregul grup. Amănuntele asupra contribuţiei lor, devenită în prezent clasică, sînt prezentate mai jos. La începutul anului 1920, cercetările lui Loewi şi Cannon, împreună cu ale colaboratorilor respectivi, au pus în evidenţă importanţa unei substanţe de tipul adrenalinei, pentru transmiterea procesului excitator iniţiat de impulsurile nervilor adrenergici la nivelul joncţiunilor neuro-musculare şi neuro-glandulare. Amănuntele şi semnificaţia acestor descoperiri şi dezvoltarea cunoştinţelor noastre asupra adrenalinei şi noradrenalinei ca mediatori chimici ai impulsurilor nervoase adrenergice sînt prezentate în mod complet în capitolul 19.

Chimia adrenalinei şi relaţia dintre structura şi activitatea aminelor simpaticomimetice [1]. Clarificarea structurii adrenalinei a dus repede la cercetări asupra acţiunilor farmacologice ale substanţelor înrudite din punct de vedere chimic. Cercetările clasice ale lui Barger şi Dale (1910) au stimulat interesul, nu numai pentru cercetarea relaţiei dintre structura şi activitatea substanţelor simpaticomimetice, dar şi a altor clase de substanţe. Unele substanţe pe care le-au cercetat Barger şi Dale au atras atenţia numai recent. Lucrările lor au fost extinse mult de către alţi autori şi multe

1 Denumirile scrise cu litere cursive în acest capitol se referă la substanţele din tabelul 21, care au aplicaţie clinică.

dintre substanţe au fost introduse în terapeutică. Aici pot fi prezentate numai caracterele generale ale acestui domeniu interesant (Barger şi Dale, 1910; Chen şi alţii, 1929); Hartung, 1931; Tainter, 1933; Beyer, 1946; Bacq, 1949; Lands şi alţii 1949; Blaschko, 1952; Lands şi Tainter, 1953; Nickerson şi Nomaguchi, 1953 şi numeroşi alţii).

Adrenalina poate fi considerată ca fiind compusă din 2 constituenţi majori (tabelul 21). Porţiunea aromatică a moleculei constă din 1,2-dihidroxibenzen (catecol); porţiunea alifatică este formată din etanolamină. β-feniletilamina poate fi considerată drept o substanţă înrudită; pentru a forma adrenalina, se operează substituiri la nivelul inelului benzenic (3,4-dihidroxi), la nivelul carbonului β(OH) şi la nivelul grupării aminice (CH_3); numai carbonul α rămîne fără nici o substituire. Astfel, structura chimică a *adrenalinei* oferă un cîmp fecund de cercetare a relaţiei dintre structură şi activitate, îndeosebi de cînd aceasta implică numeroase acţiuni farmacologice impresionante.

Acţiunea presoare a substanţelor simpaticomimetice a fost cercetată mai mult decît celelalte proprietăţi. Totuşi, reacţiile presoare sînt complexe şi pot cuprinde un număr de factori care acţionează între ei; ca urmare nu se poate aştepta ca aceste reacţii să evolueze strict paralel cu alte răspunsuri excitatoare adrenergice. Însă diferitele efecte excitatoare nevasculare nu sînt modificate totdeauna în mod paralel, atunci cînd se modifică structura. De aceea, reacţia presoare poate servi drept prototip al acţiunilor excitatoare tot atît de bine ca şi alte proprietăţi mai puţin studiate. O lipsă asemănătoare de uniformitate caracterizează şi diferitele proprietăţi inhibitoare adrenergice. Din aceste motive, cît şi din cauza reactivităţii variabile a diferitelor sisteme biologice complexe există excepţii importante la numeroasele generalizări care urmează.

Aminele alifatice. Substanţele cele mai simple care posedă proprietăţi presoare sînt aminele alifatice. Printre alkilaminele primare normale, activitatea apare, pentru prima dată, în mod brusc la butilamină, atinge un punct optim la hexilamină şi scade progresiv, pe măsură ce lanţul carbonic se lungeşte mai mult. Atunci cînd gruparea aminică este legată de al doilea atom de carbon în loc de primul, atît puterea, cît şi durata acţiunii sînt crescute, mai ales atunci cînd transpunerea este realizată pe un lanţ cu lungimea optimă; de asemenea, apare eficacitatea în administrarea pe cale orală. Toate cele 4 amine alifatice utilizate în clinică sînt de tipul 2-amino (tabelul 21). Ramificarea lanţului afectează în mod variabil activitatea presoare şi cea asupra cordului, în raport cu gradul şi locul ramificării, cu poziţia grupării aminice şi cu lungimea lanţului. Puterea presoare a *metilhexanaminei* este mai mare decît aceea a izomerilor săi α şi β; pe de altă parte, înlocuirea cu un metil la oricare carbon al tuaminoheptanului reduce activitatea presoare. Nesaturarea scade în mod invariabil acţiunea.

Substanţele aliciclice, de tipul *ciclopentaminei* şi *propilhexedrinei* sînt în general mai puternice ca substanţe presoare şi midriatice şi au o durată de acţiune întrucîtva mai lungă decît congenerii lor cu lanţ drept sau ramificat. Acţiunea presoare optimă apare atunci cînd gruparea aminică este legată în poziţia 2 a lanţului lateral şi cînd intervalul dintre gruparea aminică şi inel este de 2 atomi de carbon. Există o diferenţă mică de acţiune între compuşii aliciclici ciclopentil şi ciclohexil. Nesaturarea parţială a acestor inele nu afectează în mod apreciabil puterea de acţiune. Acţiunea stimulantă centrală a substanţelor aliciclice este în general mai mare decît aceea a substanţelor cu lanţ deschis, însă este considerabil mai slabă decît acţiunea congenerilor aromatici.

Este greu de efectuat o generalizare privind acţiunile cardiace ale aminelor alifatice. Majoritatea lor provoacă tahicardie la cîini, în doze care uneori depăşesc uşor pe cele presoare, alteori reprezentînd un multiplu al acestora; puterea de contracţie a miocardului creşte în general, însă poate rămîne nemodificată sau poate scădea. Unele amine alifatice, cum ar fi *tuaminoheptanul* şi ciclopentiletilamina, sensibilizează miocardul la ciclopropan, în timp ce norpropilhexedrina nu pare să facă aceasta. Efectele inhibitoare asupra musculaturii netede sînt de asemenea inconstante, însă sînt în general destul de slabe în comparaţie cu efectele presoare; unele amine alifatice determină spasme la nivelul anumitor organe, care în mod normal sînt relaxate de adrenalină.

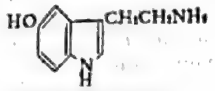
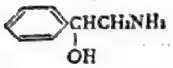
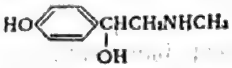
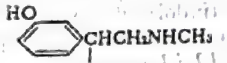
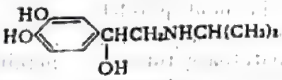
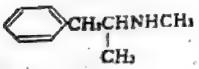
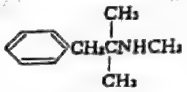
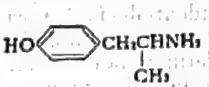
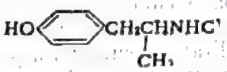
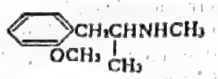
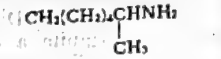
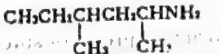
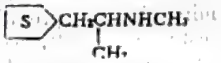
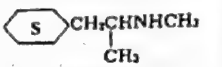
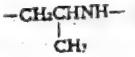
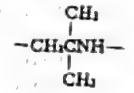
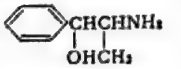
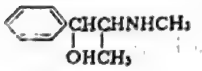
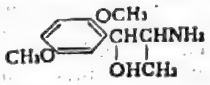
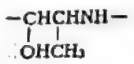
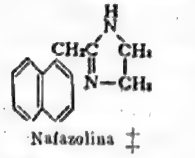
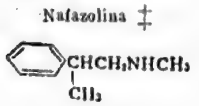
Alkilaminele aromatice. Noţiunea curentă după care inelul aromatic ar creşte mult activitatea, necesită o confirmare. Aminele aromatice simple au o putere presoare întrucîtva mai mare decît congenerii corespunzători aliciclici. Astfel, *metamfetamina* şi *amfetamina* sînt aproximativ numai de 2 ori mai puternice decît *propilhexedrina* şi decît norcongenerul său. Creşteri apreciabile ale puterii presoare apar numai atunci cînd inelul aromatic conţine anumiţi substituenţi importanţi. Alte inele aromatice pot înlocui inelul benzenic, de exemplu inelul α-naftalen (în *nafazolină*). Triptamina şi 5-hidroxitriptamina conţin nucleul benzopirolic (indol); deşi sînt substanţe presoare, este puţin probabil ca ele să fie efectiv simpaticomimetice.

Fenilalkilaminele nesubstituite. Ca şi la aminele aliciclice, puterea simpaticomimetică maximă se manifestă atunci cînd 2 atomi de carbon despart inelul de grupul amino. Cu cîteva excepţii, această regulă se aplică independent de inel, de lanţ sau de substituenţii azotaţi, cît şi independent de faptul că se utilizează drept criterii acţiunile excitatoare sau inhibitoare, sau cele asupra cordului. Astfel, β-feniletilamina este mai puternică prin majoritatea acţiunilor sale decît benzilamina sau decît γ-fenilpropilamina. Prelungirea lanţului lateral pînă la butil sau mai departe suprimă aproape complet acţiunea presoare şi creşte considerabil toxicitatea. Feniletilamina este întrucîtva mai puternică în calitate de substanţă presoare şi ca midriatică decît ciclohexiletilamina, iar acţiunea sa adrenergică inhibitoare este considerabil crescută. Totuşi are numai 1/100—1/200 din puterea presoare a adrenalinei, iar acţiunile sale inhibitoare sînt relativ mai slabe. Ca stimulant central este aproximativ de 10 ori mai eficientă decît ciclohexiletilamina.

Feniletilaminele substituite. 1. *Substituirea la nivelul lanţului lateral alifatic.* În majoritatea cazurilor substituirile la nivelul lanţului lateral alifatic s-au făcut cu grupări metil şi hidroxil. Substituirea cu grupare metil la carbonul β duce în general la o reducere a acţiunilor adrenergice. *Fenilpropilmetilamina* conţine o grupare β-metil; acţiunile sale cardio-vasculare şi centrale sînt slabe, însă substanţa are o eficacitate vasoconstrictoare locală. Dacă substituirea cu o grupare metil, are loc la nivelul carbonului α, activitatea presoare şi celelalte proprietăţi stimulatoare pentru muşchiul neted pot fi crescute, reduse sau nemodificate. De exemplu, *amfetamina* este aproximativ la fel de activă ca feniletilamina, dar α-metil-*dl*-noradrenalina (cobefrina) are mai puţin din a patra parte a acţiunii *dl*-noradrenalinei, iar α-metiladrenalina are numai circa 1/40 din activitatea *adrenalinei*. Acţiunea inhibitoare este de asemenea redusă, dar nu atît de mult ca acţiunea presoare; astfel, sub acest aspect, α-metiladrenalina are aproximativ 1/3 pînă la 1/15 din activitatea *adrenalinei*. Capacitatea de a creşte glicemia este influenţată în mod neînsemnat. Grupările etilice la carbonul α scad, atît acţiunea presoare, cît şi pe cea inhibitoare, acţiunea presoare fiind mai influenţată în sens negativ. Astfel, α-etiladrenalina şi α-etilnoradrenalina au fost propuse drept substanţe vasodilatatoare şi bronhodilatatoare, relativ specifice, însă *izoproterenolul* este superior în această privinţă.

Tabelul 21

Formulele și înrudirile chimice ale substanțelor simpaticomimetice importante

NUCLEUL AROMATIC			ALIFATIC	LANȚUL LATERAL ALKILAMINIC
Nesubstituit	Monosubstituit	Bisubstituit		
Feniletilamina	Tiramina  5-hidroxitriptamina	Epinina		
 Feniletanolamina	 Sinefrina  Fenilefrina *	Levarterenol * Adrenalina *  Izoproterenol *		
Amfetamina * Dextroamfetamina *  Metamfetamina *  Mefentermina*	 Hidroxiamfetamina *  Paredrinol  Metoxifenamina ‡		 Tuaminoheptan ‡  Metilhexanamina ‡  Ciclopentamina ‡  Propilhexedrina ‡	 
 Fenilpropanolamina *  Efedrina * Pseudoefedrina +		 Metoxamina *		
 Nafazolina ‡  Fenilpropilmetilamina ‡				

* F.S.U. + F.N. ‡ M.N.N.

Substanţele α-metilice, ca *amfetamina*, *efedrina* şi altele, sînt distruse mai puţin rapid în organism; ca urmare, ele se absorb pe cale bucală şi au o acţiune prelungită. De asemenea, prezenţa α-metilului favorizează acţiunea excitatoare centrală, multe din aceste substanţe fiind utilizate în primul rînd pentru stimularea sistemului nervos central.

Substituirea cu o grupare OH la nivelul carbonului β modifică numai uşor activitatea presoare, face să crească în general acţiunile asupra cordului, dar nu în toate cazurile, intensifică mult acţiunea inhibitoare şi capacitatea hiperglicemiantă, scăzînd acţiunile centrale. Substituirea cu un OH la nivelul carbonului β din formula tiraminei scade activitatea presoare, în timp ce la feniletilamină şi la *amfetamină* (pentru a forma *fenilpropanolamină)* activitatea presoare este puţin modificată, dar activitatea centrală scade. Gruparea β-OH face din efedrină un agent presor mai puternic însă mai puţin stimulant pentru sistemul nervos central decît *metamfetamina*. Îndepărtarea grupării β-OH din *noradrenalină (levarterenol)* şi din *adrenalină* (pentru a forma epinina) scade în mod pronunţat activitatea presoare şi inhibitoare. Înlăturarea grupării β-OH din *izoproterenol* îi conferă o acţiune presoare. Se poate introduce la carbonul β în loc de un OH o grupare aminică, însă substanţele rezultate sînt de obicei mai puţin active. Introducerea grupării OH la nivelul carbonului β sau la nivelul inelului benzenic scade volatilitatea unei amine; astfel ea devine mai puţin utilă ca substanţă de inhalare pentru descongestionarea nasului. Totuşi, absorbţia locală nu este influenţată în sens negativ; spre exemplu, *efedrina* este un midriatic local eficient.

2. *Substituirea la nivelul nucleului aromatic.* Substituirea de grupări OH în nucleul aromatic afectează puterea simpaticomimetică în raport cu numărul şi poziţia grupărilor introduse, cît şi cu configuraţia lanţului lateral; în general, cu excepţia unei scăderi a acţiunilor centrale, puterea simpaticomimetică este crescută. Totuşi substituirea în poziţia orto creşte rareori puterea presoare şi mai adesea o scade, însă acţiunile inhibitoare pot fi intensificate. Parahidroxifeniletilamina (tiramina) şi izomerul meta cu aceeaşi putere, întrec de mai multe ori acţiunea presoare a feniletilaminei. În prezenţa unui β-OH, izomerul meta este cel mai activ; el este de asemenea distrus mai greu în organism. Astfel, *fenilefrina* şi norderivatul său sînt mai puternice şi se absorb mai uşor pe cale bucală decît sinefrina şi tiramina. Totuşi, anumite acţiuni inhibitoare, şi, pînă la un anumit punct acţiunile asupra inimii, sînt intensificate mai mult de substituirea de tip para decît de tip meta. Efectele cardiace şi presoare nu sînt intensificate în mod egal; astfel *fenilefrina* poate creşte presiunea arterială fără să crească în mod apreciabil frecvenţa bătăilor inimii sau debitul cardiac.

Două grupări OH în inelul benzenic ca în *adrenalină* şi *levarterenol*, conferă o activitate simpaticomimetică optimă, dacă sînt în poziţiile meta şi para, indiferent de tipul substituenţilor din lanţul lateral sau de indicatorul simpaticomimetic utilizat. De asemenea, efectele centrale şi durata acţiunii sînt mult reduse. Totuşi, acţiunea inhibitoare a anumitor substanţe poate fi crescută atît de mult, încît acţiunile presoare şi celelalte efecte excitatoare asupra musculaturii netede să fie greu de pus în evidenţă.

S-au făcut substituiri cu alte grupări decît OH la nivelul inelului benzenic; acestea cuprind substituenţii amino, nitro, halo, alkil şi alkoxi. Acţiunea este aproape totdeauna mai slabă decît aceea a compusului hidroxi corespunzător, mai ales în privinţa acţiunilor inhibitoare şi cardiace.

Totuşi, substanţa conţinînd gruparea metoxi, *metoxifenamina*, manifestă o acţiune presoare slabă în comparaţie cu acţiunile sale inhibitoare.

3. *Substituirea la nivelul grupării aminice.* Efectul substituirii cu un alkil la nivelul azotului aminic este variabil; el depinde în parte de ceilalţi substituenţi din moleculă, însă mai ales de dimensiunea şi numărul grupărilor alkil legate de azot.

N-metilarea aminelor alifatice nu afectează mult puterea presoare, însă puterea inhibitoare şi cea glicogenolitică sînt crescute, iar efectele spasmogene (vezi mai sus) scad. Printre substanţele aromatice, N-metilarea feniletilaminei, tiraminei sau fenilpropilaminei (pentru a forma *fenilpropilmetilamina)* nu afectează mult, nici acţiunile presoare, nici cele inhibitoare, însă creşte moderat efectele cardiace. N-metilarea *fenilpropanolaminei* (pentru a forma *efedrina*) şi aceea a *levarterenolului* (pentru a forma *adrenalina)* scade puterea presoare în ultimul caz, mai ales ca rezultat al creşterii acţiunii vasodilatatoare şi mai puţin ca rezultat al scăderii acţiunii vasoconstrictoare. Acţiunile cardiace comparative ale *levarterenolului* şi *adrenalinei* nu sînt încă ferm stabilite; totuşi se pare că la om, spre deosebire de unele specii, *levarterenolul* este mai slab în ceea ce priveşte afectarea frecvenţei şi forţei bătăilor cardiace. *Levarterenolul* poate sensibiliza miocardul faţă de ciclopropan, aşa cum o face cu uşurinţă adrenalina. N-metilarea *levarterenolului* pentru a forma *adrenalina* creşte acţiunea hiperglicemiantă, cît şi acţiunea centrală. O creştere în lungime a grupării alkil cu absenţa eventuală a grupului etil scade efectele excitatoare adrenergice şi intensifică acţiunile vasodilatatoare, bronhodilatatoare, cardiace şi excitatoare centrale; efectele intestinale pot să nu fie mult modificate. Astfel, *izoproterenolul* este cel mai puternic vasodepresor şi cel mai puternic stimulant cardiac din clasa simpaticomimeticelor, deşi pare să nu sensibilizeze mult miocardul faţă de ciclopropan; efectul hiperglicemiant este mai slab decît acela al adrenalinei, iar efectul inhibitor asupra intestinului este numai întrucîtva mai mare. Propilul normal este mai puţin eficient decît izopropilul, iar grupările mai mari sînt cu mult mai puţin active. Două grupări metilice la nivelul azotului aminic reduc în general acţiunea simpaticomimetică; o grupare de azot cuaternar conferă proprietăţi de tip nicotinic.

Izomerismul optic. Substituirea în orice punct al lanţului de carbon, cu excepţia grupărilor penultime metil din aminele alifatice, duce la izomeri optici. Printre substanţele cu α-substituire activitatea presoare a *d-amfetaminei (dextroamfetaminei)* şi *metamfetaminei (d-dezoxiefedrinei)* la om şi la cîini neanesteziaţi este aproximativ cu 50% mai mare decît puterea formelor respective levo; la animalele anesteziate sau spinale, deosebirile sînt mai puţin evidente sau chiar inversate. Pentru compuşii ciclohexilici corespunzători, cum ar fi *propilhexedrina*, formele levo sînt mai active ca substanţe presoare. Acţiunile excitatoare centrale sînt complexe; formele *dextro* ale substanţelor aromatice sînt în general, dar nu în toate cazurile, mai puternice. Totuşi, formele levo tind să aibă o durată mai lungă de acţiune. Formele levo, care iau naştere prin substituirea cu grupări β-metil sau β-hidroxi sînt substanţe presoare mai eficiente decît izomerii dextro. Formele naturale ale *adrenalinei* şi ale *noradrenaline (levarterenolului)* sînt de 7—20 de ori mai puternice decît izomerii dextro artificiali. Izomerii levo sînt de asemenea mai activi ca substanţe inhibitoare. Prin substituirea α şi β rezultă 2 atomi de carbon asimetrici şi ambele centre de asimetrie determină proprietăţile optice şi farmacologice. Atît *efedrina* levogiră, cît şi pseudoefedrina dextrogiră posedă aceeaşi configuraţie a carbonului α, iar prin dehidroxilare eliberează amîndouă *d-metamfetamină*; astfel, deosebirea dintre cele 2 substanţe trebuie să se găsească în configuraţia carbonului β. Dacă configuraţia carbonului α al *efedrinei*, pseudoefedrinei sau *fenilpropanolaminei* se inversează, scad

Scanned with OKEN Scanner

acțiunile presoare și aceea de stimulare a musculaturii netede. Totuși, configurația celor 2 atomi de carbon asimetrici unul față de altul pare să fie mai importantă pentru determinarea activității farmacologice, decît configurația absolută a fiecărui atom. Spre exemplu, imaginile în oglindă ale *efedrinei* și *fenilpropanolaminei* levogire *(propadrinei)* sînt, respectiv, mai puternice decît pseudoefedrinele sau pseudopropadrinele. Ordinea activității hiperglicemiante a izomerilor efedrinei este aproape inversă, comparativ cu ordinea acțiunii presoare.

Mecanism de acțiune. Toate datele curente arată că adrenalina acționează direct asupra celulelor efectoare. Ea stimulează anumite formațiuni vegetative din organism și inhibează altele. Pe cît se pare, natura chimică a substanțelor receptoare din celula efectoare determină caracterul amplificator sau inhibitor al reacției, însă aceasta nu s-a stabilit încă în mod ferm. Denervarea organelor efectoare care primesc nervi adrenergici intensifică mult sensibilitatea lor la adrenalină, fenomen de importanță clinică considerabilă pentru bolnavii cu simpatectomii postganglionare. Adrenalina și noradrenalina sînt mai stabile decît acetilcolina în organism, semnificația acestui fapt în organizarea funcțională a sistemului nervos vegetativ fiind subliniată anterior. Nu există în țesuturi o enzimă absolut specifică pentru adrenalină de tipul celei care distruge acetilcolina (colinesteraza). Influența diferitelor substanțe, îndeosebi a *substanțelor de blocaj adrenergic*, a *cocainei* și a *sărurilor de potasiu*, asupra acțiunilor adrenalinei, sînt prezentate în legătură cu expunerea acestor substanțe. Amănunte asupra mecanismului de acțiune al adrenalinei și noradrenalinei, rolul lor fiziologic în menținerea economiei interne a organismului, funcțiile lor de mediatori chimici ai impulsurilor nervoase adrenergice și reacțiile pe care le determină în organele denervate sînt prezentate în capitolul 19.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

În general, reacțiile la adrenalină se aseamănă cu cele produse de stimularea nervilor adrenergici. Astfel, după injectarea acestei substanțe la om, se observă majoritatea reacțiilor enumerate în tabelul 16. Totuși, nu se produc sudorația, reacțiile pilomotorii și midriaza, cu excepția unor condiții speciale. Deosebit de pronunțate sînt acțiunile substanței asupra inimii, vaselor sanguine și anumitor mușchi netezi. Aceste acțiuni oferă substratul utilizării terapeutice principale a substanței. Literatura farmacologică și fiziologică privind aproape fiecare aspect al numeroaselor modificări provocate de adrenalină în funcțiile organismului este atît de voluminoasă, încît este necesar să se limiteze prezentarea pe larg numai la acțiunile substanței la om și să se includă doar date rezumative privind rezultatele cele mai bogate obținute pe baza experiențelor la animale.

Acțiunile cardio-vasculare. Adrenalina exercită acțiuni numeroase și complexe asupra sistemului cardiovascular (tabelele 22 și 23). Unul din aspectele cele mai impresionante din toată farmacodinamia este reacția presiunii sanguine provocată de injectarea intravenoasă a unor cantități foarte mici din această substanță (fig. 26); acțiunea hipertensoare a fost aceea care a influențat foarte mult pe Oliver și Schäfer, în cercetările lor asupra extractelor de suprarenale. Frecvența bătăilor cardiace se accelerează, miocardul este stimulat, iar debitul cardiac crește; adesea se observă aritmii, iar vasele de sînge se contractă în anumite zone, dilatîndu-se în altele. În plus, reacțiile sînt modificate de reflexele compensatoare provocate prin sistemul presoceptorilor aortici și carotidieni, care tind să readucă modificările cardio-vasculare la normal. Aceasta cuprinde o activitate crescută a mecanismelor cardioinhibitoare și vasodilatatoare, cu o scădere a activității mecanismelor cardioacceleratoare și vasoconstrictoare adrenergice. De asemenea, întrucît adrenalina manifestă, atît acțiuni excitatoare, cît și acțiuni inhibitoare, mărimea dozei și calea de administrare pot face ca vasodilatația să predomine asupra vasoconstricției. În sfîrșit, bolile, medicamentele, anestezia, simpatectomia și numeroși alți factori modifică reacțiile obținute. Astfel, nu este de mirare că datele experimentale asupra acțiunilor adrenalinei sînt uneori contradictorii.

Presiunea arterială. Adrenalina este una dintre cele mai puternice substanțe hipertensoare cunoscute. Dacă se administrează intravenos la animale se produce un tip caracteristic de reacție tensională. Atît presiunea sistolică, cît și cea diastolică urcă rapid pînă la maxim, care este proporțional cu doza administrată, și scad apoi rapid la normal. La punctul maxim al creșterii, pulsul, accelerat la început, poate fi mult încetinit datorită inhibiției vagale compensatoare. Această bradicardie este blocată de atropină sau de secționarea vagilor. Atunci cînd presiunea arterială a revenit la normal, administrările ulterioare ale aceleiași doze de adrenalină provoacă reacții presoare egale, în contrast net cu efectul unor doze repetate de efedrină. Creșterea tensională este atît de strîns legată de cantitatea de adrenalină injectată, încît reacția presoare la cîinii atropinizați este utilizată pentru testarea ei oficială după normele Farmacopeei (F.S.U.). Mecanismul creșterii presiunii arteriale provocate de adrenalină este triplu: o stimulare miocardică directă, o creștere a frecvenței bătăilor inimii și o vasoconstricție periferică a arteriolelor mici din numeroase paturi vasculare ale organismului.

Scanned with OKEN Scanner

După ce a trecut reacţia presoare la adrenalină, presiunea sanguină nu rămîne la nivelul iniţial; urmează o scurtă perioadă de *hipotensiune*. Această fază din acţiunea adrenalinei are o importanţă clinică, precum şi una teoretică. S-au propus diferite explicaţii pentru lămurirea acţiunii *difazice* a substanţei asupra circulaţiei (Swan, 1951; Whelan, 1952 şi alţii). Explicaţia cea mai plauzibilă şi una pentru care există dovezi colaterale este aceea că adrenalina manifestă, înte crescută. Întrucît scăderea presiunii sistolice poate predomina, s-a emis ipoteza că hipotensiunea nu ar fi determinată de vasodilataţia periferică, ci aceasta s-ar datori mai curînd vasodilataţiei pulmonare, cu stagnarea sîngelui în plămîni, sau unei creşteri a capacităţii aortei şi ramurilor sale mari. La om, adrenalina administrată subcutanat provoacă, în mod constant, o scădere a presiunii *diastolice*, ca urmare a unei vasodilataţii generale periferice (vezi mai jos).

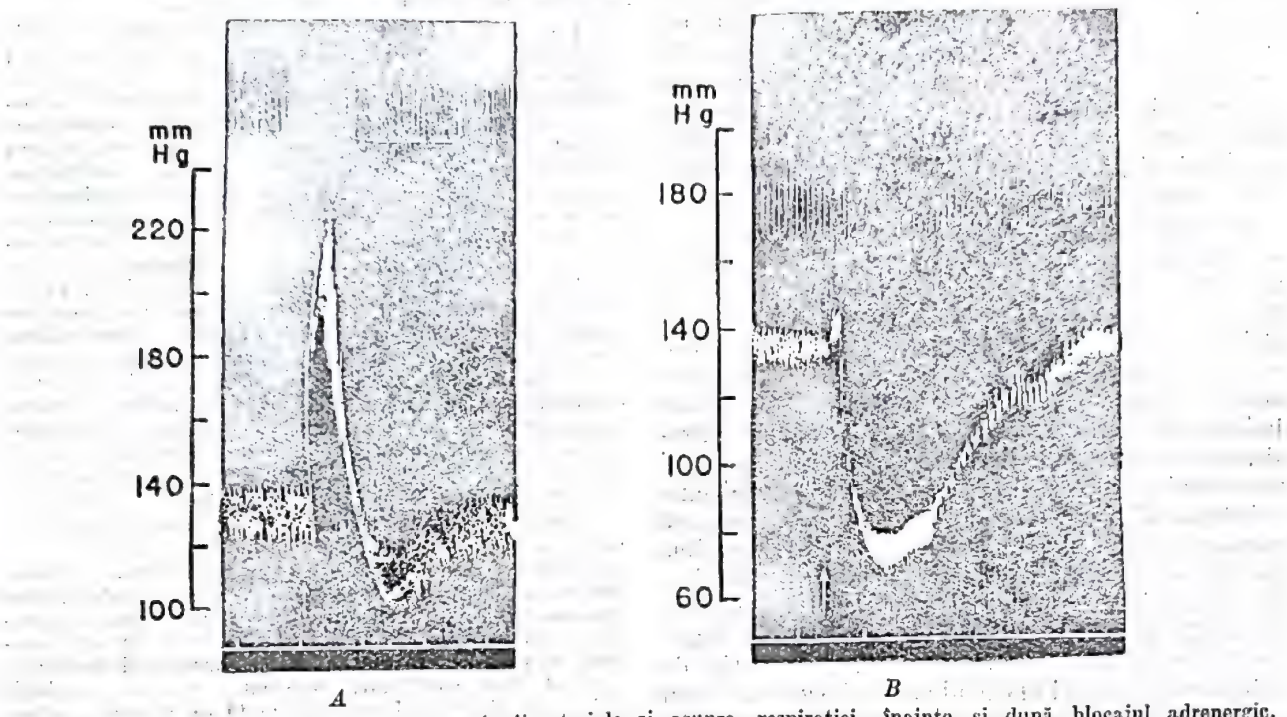


Fig. 26 — Acţiunea adrenalinei asupra presiunii arteriale şi asupra respiraţiei, înainte şi după blocajul adrenergic.

Cîine anesteziat cu pentobarbital sodic, 35 mg/kilocorp administrat intraperitoneal, pregătit pentru înregistrarea respiraţiei (înscrierea de sus) şi pentru măsurarea presiunii arteriale la nivelul carotidei, cu un manometru cu capsulă de sticlă de tip Anderson (înscrierea de jos). Timpul marcat la intervale de un minut (linia de la bază).

A — Săgeata marchează injectarea intravenoasă a clorhidratului de adrenalină, 5 μg/kilocorp. De observat apneea imediată, însă trecătoare, creşterea bruscă a presiunii arteriale, modificările presiunii pulsului la punctul maxim al răspunsului presor, caracterul trecător al hipertensiunii şi faza hipotensivă consecutivă. La punctul maxim al creşterii presiunii arteriale provocate de adrenalină are loc de asemenea o bradicardie compensatoare şi uneori extrasistole ventriculare.

Între *A* şi *B* s-a administrat intravenos cîinelui o substanţă de blocaj adrenergic, clorhidratul de dibenamină, 15 mg/kilocorp, şi s-au lăsat să treacă 45 de minute.

B — Săgeata marchează injectarea intravenoasă a aceleaşi doze de adrenalină, ca în punctul *A*. De observat că se produce o reacţie pur hipotensoare (inversarea acţiunii adrenalinice). Totuşi, apneea adrenalinică este neinfluenţată.

Pentru explicaţii şi amănunte a se consulta textul; vezi şi fig. 21 şi 32 (după Nickerson şi Goodman, 1948. Prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Federation Proceedings*).

atît proprietăţi excitatoare, cît şi inhibitoare; componenta excitatoare provoacă constricţia, iar componenta inhibitoare provoacă relaxarea vaselor sanguine. Acţiunea vasodilatatoare a adrenalinei este mai slabă, însă este provocată de o concentraţie mai mică decît aceea necesară pentru vasoconstricţie. Astfel, efectele sale sînt, la început, mascate de contracţia arteriolară pronunţată; totuşi, atunci cînd a trecut acţiunea excitatoare poate să mai existe o concentraţie suficientă de adrenalină pentru a provoca vasodilataţia. În anumite condiţii, componenta inhibitoare este predominantă. Astfel, atunci cînd se injectează intravenos doze foarte mici de adrenalină, se poate produce o scădere iniţială a presiunii sanguine, îndeosebi dacă tonicitatea vasculară a fost mai înaCongestia secundară observată la nivelul mucoaselor după dispariţia vasoconstricţiei provocate de aplicarea locală a adrenalinei se explică în parte prin acţiunea vasodilatatoare a substanţei. În sfîrşit, fenomenul de *inversare adrenalinică* de către substanţele de blocaj adrenergic constituie o dovadă că adrenalina poate produce vasodilataţie şi o scădere a presiunii arteriale, atunci cînd condiţiile sînt propice (fig. 26); acest fenomen este descris pe larg în capitolul 26.

Efectele cardiace. Adrenalina stimulează inima printr-o acţiune directă asupra miocardului, independent de modificările funcţionale cardiace secundare efectelor adrenalinei asupra circulaţiei peri-

ferice. Frecvența bătăilor este accelerată și adesea se produc aritmii. Sistola cardiacă se scurtează și este mai puternică, debitul cardiac se amplifică, iar lucrul mecanic al inimii și consumul de oxigen al miocardului cresc în mod pronunțat. Aceste modificări, relatate de numeroși cercetători care au utilizat tehnici experimentale foarte diferite, nu lasă aproape nici o îndoială asupra faptului că substanța este un stimulant puternic al inimii. Spre exemplu, efectele primare ale adrenalinei asupra mușchiului papilar izolat al pisicii include creșteri ale forței contractile (efect inotrop pozitiv), ale automatismului, ale excitabilității și consumului de oxigen (Greiner și Garb, 1950; Garb, 1953).

Pe lîngă tahicardia provocată de adrenalină, se observă adesea semne de creștere a excitabilității miocardice. Substanța tinde să scurteze perioada refractară a mușchiului atrial, accelerează conducerea atrio-ventriculară, diminuează gradul de bloc atrio-ventricular produs de boli, medicamente sau de stimularea vagală și excită automatismul ventricular la bolnavii cu bloc cardiac complet. Se produc extrasistole de origine ventriculară și acestea pot prevesti forme mai grave de aritmie ventriculară. Atunci cînd există și alți factori care măresc excitabilitatea cardiacă cum ar fi anestezicele sau diferite boli, adrenalina are o deosebită tendință de a declanșa aritmii ventriculare (extrasistolia, tahicardia și chiar fibrilația ventriculară). Pericolele și măsurile de precauție, legate de eliberarea endogenă a adrenalinei, respectiv de utilizarea substanței în cursul anesteziei generale, sînt prezentate în amănunt în alt loc. Substanțele de blocaj adrenergic nu modifică efectele cronotrope și inotrope pozitive ale adrenalinei asupra inimii de mamifere, însă împiedică efectiv aritmiile grave provocate de substanță. Spre exemplu, dibenamina este deosebit de eficientă pentru prevenirea aritmiilor cardiace provocate de adrenalină la cîini sub anestezie cu ciclopropan; mecanismul acestei protecții este legat, în parte, de prevenirea creșterii presiunii arteriale (care sensibilizează miocardul la ritmurile ectopice provocate de adrenalină), în parte de o acțiune directă a dibenaminei asupra miocardului (Nickerson și Smith 1949; Nickerson și Nomaguchi, 1949).

Efectul adrenalinei asupra *electrocardiogramei* a atras în mod deosebit atenția. Spre exemplu, la pisicile neanesteziate, injectate intramuscular cu această substanță, se observă supra- sau subdenivelări importante ale segmentului $S—T$; aceste modificări pot fi suprimate prin administrarea de nitroglicerină. Atunci cînd se injectează adrenalina în vena safenă, sau direct în artera coronară a cîinilor, efectul minim observat este o scădere a amplitudinii undei T; modificările mai pronunțate constau din: T inversat sau difazic, deviere a segmentului $S—T$ de la linia izoelectrică, extrasistole ventriculare, uneori fibrilație ventriculară.

Întrucît măsurătorile directe arată că debitul coronar crește în cursul perioadei în care adrenalina modifică electrocardiograma se poate trage concluzia că modificările electrice, asemănătoare celor întîlnite la bolnavii cu angină pectorală, se datoresc unei anoxii miocardice relative provocate de cererea crescută de oxigen a miocardului stimulat de adrenalină. Această concluzie concordă cu creșterea consumului de oxigen al miocardului și cu creșterea lucrului mecanic al inimii, care apar, după cum se știe, după adrenalină.

Efectele vasculare. Acțiunea vasculară principală a adrenalinei se exercită asupra arteriolelor mici, deși capilarele, venele și vasele mari răspund și ele la substanță. Diferite paturi vasculare reacționează în mod diferit. Arteriolele și capilarele pielii și mucoaselor se contractă; aceasta, este evident, după injectarea sau aplicarea locală, cît și după administrarea sa parenterală. Vasoconstricția cutanată provocată de adrenalina eliberată endogen din medulo-suprarenală, în cursul reacțiilor de fugă sau de luptă, explică expresiile de „alb de frică" și „palid de furie". Paloarea care urmează după injecția de adrenalină este dovada unei acțiuni a substanței asupra plexurilor venoase subpapilare. Fluxul de sînge din mîini și picioare scade în mod pronunțat sub acțiunea adrenalinei, mai ales datorită vasoconstricției cutanate. Vasele de sînge ale *mușchilor striați* se dilată sub acțiunea a diferite concentrații de adrenalină, fapt important în economia organismului, atunci cînd devine necesară fuga sau lupta. S-a spus că acțiunea vasodilatatoare a adrenalinei asupra mușchiului striat de om este una directă, independentă de efectele cardiace sau de reflexele centrale, producîndu-se și la nivelul extremităților simpatectomizate.

Efectele adrenalinei asupra *dinamicii circulației cerebrale* depind de administrarea substanței în doze suficiente pentru a provoca o hipertensiune generală. Dacă se administrează intravenos în perfuzie la persoane adulte normale în doze presoare (de 19—73 μg/min.), adrenalina provoacă o creștere a presiunii arteriale medii și a debitului de sînge cerebral, cît și o creștere importantă a consumului de oxigen cerebral, fără modificarea rezistenței vasculare cerebrale (King și alții, 1952). Rezultatele arată că adrenalina, administrată parenteral în doze cuprinse în limitele toleranței nu provoacă o vasoconstricție cerebrală la om și că, în opoziție cu concepțiile unor cercetători, poate să facă să crească metabolismul său cerebral. Efectul general al adrenalinei asupra circulației este de așa natură, încît *presiunea vasculară pulmonară* crește, atît cea arterială, cît și cea venoasă; s-ar părea că vasoconstricția pulmonară primară, provocată de substanță, este în parte răspunzătoare de aceasta însă mecanismul modificărilor observate este încă în discuție. Perfuzia intravenoasă cu adrenalină la oamenii normali (0,1 μg/kilocorp/min.) crește considerabil *debitul de sînge hepatic* și *scade rezistența vaselor splanhnice*, concomitent cu o revărsare importantă de glucoză din ficat și cu o creștere a consumului de oxigen măsurat în patul vascular splanhnic (Bearn și alții, 1951).

S-au consacrat multe lucrări experimentale influenței sistemului nervos simpatic și mediatorilor adrenergici asupra rinichilor. Nu se pot trece în revistă aici decît efectele adrenalinei exogene asupra *dinamicii și funcției vaselor renale ale omului*. Datorită numeroșilor factori care intervin (doză, cale de administrare, efecte vasculare renale sau generale etc.), nu este surprinzător faptul că rezultatele sînt întrucîtva discordante; totuși la om, tipul general al modificărilor este relativ clar (Koza și alții, 1951; Smythe și alții-1952 și alții). În doze care măresc presiunea sistolică a sîngelui cu 20—40 mmHg (10—40 μg/min., administrate intravenos, sau 0,5—1,0 mg, administrate subcutanat ori intramuscular) adrenalina crește în mod apreciabil rezistența

Scanned with OKEN Scanner

vasculară a rinichiului. Debitul de sînge renal poate scădea pînă la 50%, în ciuda creşterii debitului cardiac şi a presiunii sanguine. Întrucît filtrarea glomerulară este modificată puţin şi inconstant, creşte mult fracţia de filtrare. Eliminarea sodiului, potasiului şi clorurii scade; volumul de urină se modifică în mod variabil. Capacităţile maxime de resorbţie tubulară (*Tm* glucoză) şi de excreţie tubulară (*Tm* diodrast) nu se modifică. Dovezi indirecte arată că toate segmentele patului vascular al rinichiului contribuie la creşterea rezistenţei vasculare. Rămîne să se stabilească dacă modificările excreţiei de apă şi electroliţi, care se produc fără o modificare a filtrării glomerulare, rezultă exclusiv din modificările vasculare renale sau reprezintă acţiunea directă (tubulară)sau indirectă (spre exemplu hipotalamo-retrohipofizară) asupra transportului prin tubii renali. Denervarea patului vascular al rinichiului la om nu duce, după observaţiile făcute, la o creştere a sensibilităţii faţă de adrenalină.

Reacţia *arterelor coronare* la adrenalină, ca şi la stimularea nervilor simpatici cardiaci a fost elucidată suficient, ca rezultat al aplicării tehnicilor experimentale perfecţionate. Fluxul de sînge coronar este crescut, atît de adrenalină, cît şi de stimularea nervilor simpatici, ca urmare a 2 factori: primul factor este o vasodilataţie directă, datorită substanţei; deşi această acţiune nu este pronunţată, existenţa sa reiese din faptul că debitul de sînge coronar este crescut înaintea unei creşteri a frecvenţei bătăilor inimii, ori a presiunii sanguine sau fără aceste modificări; al doilea factor este creşterea lucrului mecanic şi metabolismului inimii.

Creşterea circulaţiei coronare este secundară în mare măsură creşterii puterii de contracţie a miocardului, cît şi creşterii metabolismului cardiac; metabolitii care iau naştere local şi anoxia locală relativă (discrepanţa dintre nevoia de oxigen a miocardului şi cantitatea disponibilă) se asociază pentru a produce vasodilataţia coronară. Dacă presiunea arterială din aortă creşte, iar timpul diastolic pe minut creşte de asemenea (datorită scurtării sistolei), aceşti 2 factori mecanici contribuie de asemenea la mărirea fluxului de sînge coronar (*vezi* Green şi colaboratorii, 1942; Echenhoff şi colaboratorii, 1947, cît şi referatele generale amănunţite ale lui Gregg, 1950 şi Wégria, 1951).

Reacţiile cardio-vasculare la om. Reacţiile cardio-vasculare ale omului, observate după administrarea adrenalinei pe diferite căi, au fost cercetate de numeroşi autori. Atunci cînd se injectează subcutanat adrenalina (0,5—1,0 mg), frecvenţa bătăilor inimii se accelerează de obicei, presiunea sistolică creşte moderat, însă *presiunea diastolică scade*; ca urmare, presiunea pulsului poate creşte în mod pronunţat. Debitul sanguin creşte, ca şi fluxul sîngelui periferic, după cum reiese din măsurarea timpului de circulaţie braţ-inimă, şi anume adesea cu un plus de 100%. Rezultatele obţinute de Starr şi colaboratorii (1937), într-o cercetare privind acţiunile comparativ ale adrenalinei şi efedrinei, sînt prezentate în tabelul 22. Adrenalina creşte în mod semnificativ frecvenţa pulsului, debitul cardiac pe minut şi pe bătaie, ca şi lucrul

Tabelul 22

Efectele cardio-vasculare, respiratorii şi metabolice ale adrenalinei şi efedrinei, la om, în condiţii bazale.

Funcţia	Clorhidrat de adrenalină* (0,7 mg, subcutanat)		Sulfat de efedrină* (53 mg, subcutanat)	
	scădere la %	creştere la %	scădere la %	creştere la %
Frecvenţa pulsului		21,0		9,7
Presiunea sistolică		4,8		14,8
Presiunea diastolică	14,5			5,2
Debitul cardiac		51,7		27,0
Debitul pe bătaie		22,7		15,7
Lucrul mecanic al ventriculului stîng pe minut		52,4		41,2
Lucrul mecanic al ventriculului stîng pe bătaie		26,2		32,7
Volumul cardiac	4,0		1,0	
Nivelul metabolismului bazal		30,4		14,2
Diferenţa arterio-venoasă a oxigenului	13,3		8,6	
Frecvenţa respiraţiei		26,0		9,2
Debitul respirator		42,0		19,4
Rezistenţa circulatorie periferică	35,1		12,9	

(După Starr, Gamble, Margolies, Donal, Joseph şi Eagle, 1937. Prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Journal of Clinical Investigation*.)

* Rezultate medii la 6 bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

mecanic al ventriculului stîng pe minut și pe bătaie. Presiunea sistolică se mărește întrucîtva, este însă de notat îndeosebi *scăderea* presiunii diastolice, cît și scăderea rezistenței vasculare periferice. Aceste fapte arată că adrenalina este un stimulant puternic al inimii la om, însă că după injectarea ei subcutanată presiunea diastolică scade de obicei, ca rezultat al vasodilatației. Pe cît se pare, atunci cînd este absorbită lent din sediile subcutanate de injectare, adrenalina provoacă un grad de vasodilatație în anumite paturi vasculare, care predomină asupra vasoconstricției din alte teritorii.

Constatările lui Starr și ale colaboratorilor săi au fost confirmate în esență și au fost extinse de numeroși alți cercetători. Spre exemplu, în experiențele lui Ranges și Bradley (1943), adrenalina (0,5—1,5 mg) a fost injectată *intramuscular* sau *subcutanat* la 9 persoane adulte, iar reacțiile au fost comparate cu acelea obținute după doze obișnuite de efedrină și paredrinol. Debitul cardiac a fost măsurat prin balistocardiografie (cu corecțiile corespunzătoare), presiunea sanguină din artera femorală a fost măsurată cu manometre optice, iar presiunea din atriul drept, prin cateterizare directă. De regulă, s-a produs o scădere sau nici o modificare a presiunii diastolice, concomitent cu o scădere a rezistenței periferice; uneori presiunea diastolică a crescut o dată cu mărirea rezistenței periferice. Debitul cardiac a crescut în toate cazurile. Debitul pe bătaie a manifestat de obicei numai modificări reduse. Presiunea din atriul drept a crescut, probabil ca rezultat al unei măriri a volumului de sînge circulant, provocată de descărcarea sîngelui din depozite, deși tonicitatea venoasă crescută și tonusul muscular crescut al musculaturii striate puteau să reprezinte factorii ajutători în acest sens. Întrucît tipul de reacție hemodinamică la adrenalină reflectă răspunsurile însumate ale tuturor paturilor vasculare, sînt de așteptat variații de la un individ la altul (fig. 27). În mod obișnuit, efectul vasodilatator al adrenalinei domină tabloul circulator, iar reacția presoare se datorește în mare parte unei creșteri a debitului cardiac. Reacțiile cardio-vasculare la adrenalină și la efedrină au fost găsite cu totul asemănătoare între ele și diferite de acelea provocate de paredrinol.

Atunci cînd se *perfuzează adrenalina lent, pe cale intravenoasă,* la indivizi normali, (0,15—0,3 μg/kilocorp/min.), presiunea sistolică crește în mod pronunțat, presiunea diastolică numai ușor sau de loc, rezistența periferică totală scade brusc, pulsul nu se modifică sau crește numai moderat, presiunea arterială medie pulmonară crește în mod semnificativ, iar debitul cardiac se mărește mult (Goldenberg și alții, 1948); în aceste condiții, acțiunea generală a medicamentului este

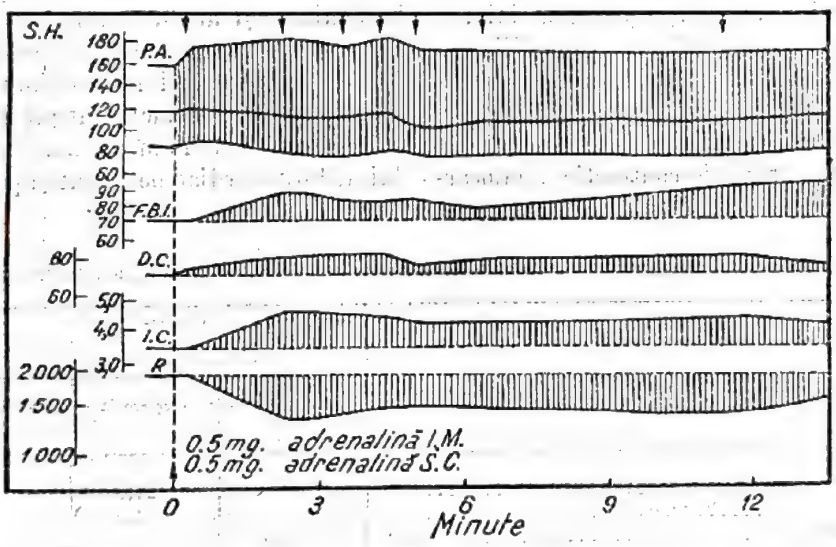


Fig. 27 — Modificări cardio-vasculare provocate de injectarea subcutanată de adrenalină, la om.

S. H., bărbat, adult convalescent. S-a injectat în momentul indicat 1 mg de adrenalină (0,5 mg intramuscular și 0,5 mg subcutanat). Presiunea arterială (P.A.) s-a măsurat direct în artera femorală, cu manometrul optic de tip Hamilton și s-a înregistrat în mm Hg; aceasta a reacționat printr-o creștere moderată a presiunii sistolice, cu o ușoară scădere a celei diastolice, crescînd astfel presiunea pulsului. Presiunea arterială medie (linia mijlocie din cuprinsul zonei hașurate corespunzătoare presiunii pulsului), s-a determinat prin măsurarea planimetrică a zonei situate dedesuptul curbei pentru presiunea pulsului; ea nu s-a modificat în mod semnificativ. Frecvența bătăilor inimii (F.B.I.) a fost crescută, iar debitul pe bătaie (D.C.) înregistrat în mililitri a fost mărit. Debitul cardiac, respectiv indexul cardiac (I.C.), măsurat balistocardiografic, corectat pentru diferența dintre această metodă și metoda directă a lui Fick la om, și înregistrat sub formă de litri pe metru pătrat de suprafață corporală și pe minut, a crescut în mod pronunțat. Rezistența periferică totală (R.), calculată în unități absolute, după formula derivată din legea lui Poiseuille și înregistrată în dine pe cm-5 și pe secundă, s-a redus în mod semnificativ, arătînd o vasodilatație periferică. Săgețile situate în partea de sus a figurii arată momentele în care s-au făcut determinările. De notat duratele relative ale multiplelor efecte hemodinamice ale adrenalinei. Unele persoane prezintă variații importante față de tipul de răspuns reprezentat aici. Aceste variații sînt discutate în text (după Ranges și Bradley, 1943; prin bunăvoința redacției revistei *Journal of Clinical Investigation*).

aceea de a realiza o stimulare pronunţată cardiacă, precum şi o vasodilataţie periferică (cu excepţia teritoriilor cutanate, în care predomină vasoconstricţia) (tabelul 23).

Tabelul 23

Compararea efectelor determinate de perfuzia intravenoasă de adrenalină şi de levarterenol la om[1]

Indici urmăriţi	Adrenalină	Levarterenol
Inima		
Frecvenţa bătăilor	+	−×
Debitul pe bătaie	++	++
Debitul cardiac	+++	0,−
Aritmii	+++++	+++++
Debitul de sînge coronar	++	+++
Presiunea arterială		
Presiunea arterială sistolică	+++	+++
Presiunea arterială medie	+	++
Presiunea diastolică	+,0,−	++
Presiunea pulmonară medie	++	++
Circulaţia periferică		
Rezistenţa periferică totală	−	++
Debitul sanguin cerebral	+	0,−
Debitul sanguin muscular	++	0,−
Debitul sanguin cutanat	−−	+,0,−
Debitul sanguin renal	−	−
Debitul sanguin splanhnic	++	0,+
Efecte metabolice		
Consumul de oxigen	++	0,+
Glicemia	+++	0,+
Lactacidemia	+++	0,+
Răspunsul eozinopenic	+	0
Sistemul nervos central		
Respiraţia	+	+
Senzaţii subiective	+	0,+

(După Goldenberg, Aranow, Smith şi Faber — decembrie 1950. Prin bunăvoinţa redacţiei revistei *A.M.A. Archives of Internal Medicine.*)

1 0,1—0,4μg/kilocorp/min.
\+ Creştere
0 Nici o modificare
— Scădere
× După atropină, +

Atunci cînd se injectează la om doze obişnuite de adrenalină *în mod rapid, pe cale intravenoasă*, cresc în mod pronunţat presiunea sistolică şi cea diastolică. Într-adevăr, înregistrările cu manometre optice arată că presiunea arterială atinge uneori niveluri de 400/300 mmHg, pentru o scurtă perioadă de timp. De aceea trebuie atenţie pentru a evita injectarea accidentală a adrenalinei intravenos, atunci cînd se intenţionează injectarea subcutanat; în urma acestei erori s-au produs hemoragii cerebrale. Pe lîngă creşterea presiunii arteriale generale, creşte presiunea venoasă, cît şi ventilaţia pulmonară (precedată uneori de o scurtă perioadă de apnee); paloarea şi palpitaţiile sînt pronunţate, iar bătăile inimii se accelerează după o bradicardie trecătoare.

În cursul primului minut de la injecţia de adrenalină, apar, de obicei, extrasistole din focare ventriculare multiple (ritm de prefibrilaţie) şi se observă adesea o tahicardie ventriculară paroxistică, care ia naştere din diferite focare, alternînd uneori ca tip (tip bidirecţional). După 1—2 minute de la apariţia lor, efectele asupra ventriculului dispar, urmînd tahicardia atrială paroxistică, asociată uneori cu bloc atrio-ventricular. La om, aritmia ventriculară provocată de adrenalină poate fi împiedicată de metacolină, chinidină şi îndeosebi de dibenamină şi de substanţele adrenolitice înrudite îndeaproape cu această ultimă substanţă.

Modificările *electrocardiografice* provocate de adrenalină la om au fost cercetate de numeroşi autori. La indivizii normali, adrenalina scade amplitudinea undei *T* în toate conducerile. Perioada refractară a nodului atrio-ventricular este uşor prelungită sub acţiunea acestei substanţe. În cursul asocierii adrenalinei cu stimularea colinergică există tendinţa de producere a fibrilaţiei atriale. Adrenalina poate suprima oprirea inimii produsă la unii bolnavi prin comprimarea sinusului carotidian; substanţa stimulează un nou centru de formare a impulsurilor în ventriculi.

Este bine cunoscut faptul că bolnavii cu angină pectorală manifestă tendinţă la *crize anginoase* tipice după injecţia de adrenalină; pe această bază s-a propus adrenalina într-un test de diagnostic pentru angina pectorală, la bolnavi la care diagnosticul era nesigur. Totuşi, durerea precordială poate fi produsă de adrenalină şi la persoane normale, iar bolnavii cu angină pot să nu prezinte durere după administrarea substanţei. Deşi modificarea cea mai caracteristică electrocardiografică, produsă de adrenalină la bolnavii cu angină, este subdenivelarea segmentului *S — T*, asemănătoare cu cea observată în cursul crizelor spontane, această modificare nu este constantă, producîndu-se şi la persoanele fără angină. De aceea, nici producerea durerii de către adrenalină, nici modificările electrocardiografice, nu sînt patognomonice pentru sindrom; testul nu poate fi recomandat şi din cauza reacţiilor grave care se pot produce.

Efectele asupra respiraţiei. Adrenalina nu are acţiunea stimulatoare intensă asupra centrului respirator, caracteristică altor amine simpaticomimetice şi, ca urmare, nu este utilă ca stimulant respirator în cazurile de intoxicaţie cu substanţe inhibitoare centrale. Atunci cînd se administrează adrenalină intravenos, la animale sau la om, poate urma o perioadă de apnee („apnee adrenalinică") (fig. 26). Mecanismul acestei apnei nu este complet clarificat; ea a fost atribuită de unii cercetători unei inhibiţii trecătoare a reflexelor chemoceptoare de la nivelul glomusului carotidian, iar de alţii, unei inhibiţii directe trecătoare a centrului respirator bulbar. Adrenalina poate influenţa respiraţia în alte moduri decît pe cale centrală, mai ales prin relaxarea musculaturii bronşice, şi, în oarecare măsură, prin intermediul vasoconstricţiei pulmonare. Acţiunea antispastică este net evidentă în cazul cînd musculatura bronşică se găseşte într-o stare de spasm provocat de stimularea vagală ori de substanţe (pilocarpină, esterii colinei, histamina etc.) sau de o afecţiune, cum este astmul bronşic. În plus, adrenalina poate creşte capacitatea vitală prin reducerea congestiei vasculare a mucoasei bronşice. În ciuda considerentelor teoretice pentru care

atropina ar trebui să fie perfectă în neutralizarea spasmului bronșic provocat de stimularea vagală, adrenalina este considerabil superioară, provocînd o relaxare imediată și eficientă. Adrenalina este una din cele mai puternice substanțe bronhodilatatoare la îndemîna medicului practician. Deși adrenalina este probabil substanța cea mai puternică (la o greutate echivalentă) pentru neutralizarea bronhoconstricției histaminice la animalele de experiență și la om, ea nu are specificitatea de acțiune a substanțelor antihistaminice. Adrenalina realizează o protecție rapidă și completă împotriva efectelor bronhoconstrictoare ale histaminei injectate experimental la bolnavii cu astm (vezi fig. 36). La anumite specii, dozele mortale de adrenalină provoacă un edem pulmonar grav și o împiedicare a schimburilor respiratorii care duc la moarte; în această situație, respirația artificială cu presiune pozitivă poate fi salvatoare; la alte specii, adrenalina provoacă moartea printr-o oprire a respirației, secundară creșterii pronunțate a presiunii arteriale; în acest caz, viața poate fi salvată, fie prin respirație artificială, fie prin administrarea substanțelor de blocaj adrenergic, care împiedică hipertensiunea (Nickerson și colaboratorii, 1950).

Volumul respirator poate crește în mod pronunțat sub acțiunea injecției de adrenalină, chiar atunci cînd bolnavii nu suferă inițial de tulburări ale schimburilor respiratorii. Astfel, Starr și colaboratorii au observat în experiențele lor (vezi mai sus) că minut-volumul respirator crește cu o medie de 42% la injecția *subcutanată* de adrenalină și că frecvența respirației creștea cu 26% (tabelul 22). Whelan și Young (1953) au observat că adrenalina, ca și noradrenalina, perfuzate *intravenos* la persoane normale (10—20 μg/min.), creșteau considerabil volumul curent și minut-volumul respirator, reduceau tensiunea bioxidului de carbon alveolar și de obicei creșteau frecvența respirației; efectele tindeau să dispară, atunci cînd se continua perfuzia. Într-o cercetare asupra capacității pulmonare totale și asupra subdiviziunilor sale la bolnav, în timpul *crizelor acute de astm bronșic*, înainte și imediat după injecția subcutanată de adrenalină (0,75 mg), Hurtado și Kaltreider (1934), confirmînd și lărgind rezultatele cercetătorilor anteriori, au observat că scăderea valorii absolute și relative a capacității vitale și creșterea pronunțată a capacității medii și a aerului rezidual, care caracterizează perturbarea respiratorie acută din astmul bronșic, erau corectate rapid sub acțiunea substanței injectate, iar prin aceasta se ameliorau simptomele. Aceste efecte ale adrenalinei sînt prezentate în mod grafic în fig. 28.

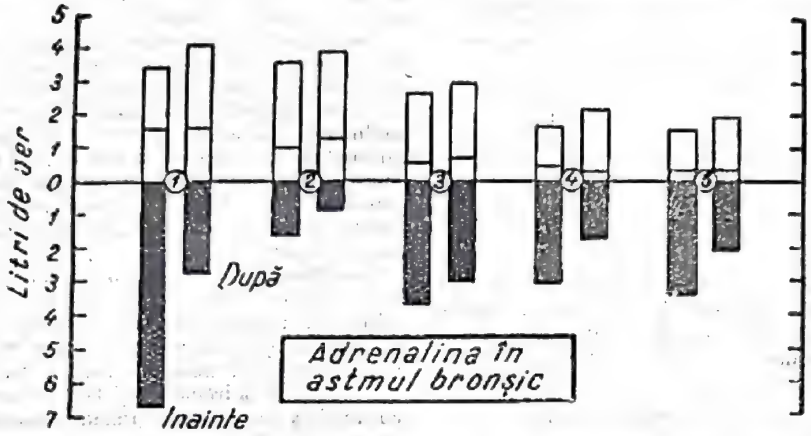


Fig. 28 — Efectul acțiunii bronhodilatatoare a adrenalinei asupra capacității pulmonare totale și asupra subdiviziunilor sale, la bolnavi, în timpul paroxismului dispneic din astmul bronșic.

Scara ordonatelor arată volumul de aer în litri. Sînt reprezentate 5 cazuri; coloana din stînga a fiecărei perechi arată situația înainte de *tratament*, iar coloana din dreapta, situația la scurtă vreme *după* ce s-a obținut ameliorarea, prin injectarea subcutanată a 0,75 ml dintr-o soluție 1: 1 000 de clorhidrat de adrenalină (cazul 4 a primit 0,5 ml). Zonele inferioare negre ale fiecărei coloane reprezintă aerul rezidual; spațiul alb de deasupra reprezintă capacitatea vitală. Linia care împarte capacitatea vitală reprezintă nivelul capacității medii. La punctul maxim al crizei acute de astm se produce o scădere a valorii absolute și relative a capacității vitale cît și o creștere pronunțată a capacității medii și a aerului rezidual. La cîteva minute după administrarea adrenalinei, capacitatea vitală crește și se produce o scădere pronunțată a capacității medii, și a aerului rezidual, aceste modificări fiind legate de o ameliorare sau dispariție a paroxismului dispneic caracteristic crizei de astm (după Hurtado și Kaltreider, 1934; prin bunăvoința redacției revistei *Journal of Clinical Investigation*).

După *inhalarea* unei soluții pulverizate de adrenalină de către bolnavii cu astm și cu emfizem, s-a comunicat o ameliorare a funcției pulmonare, așa cum reiese din creșterea capacității vitale, a capacității respiratorii maxime și a vitezei de deplasare a aerului respirator îndeosebi în faza expiratorie.

Efectele metabolice. Întrucît adrenalina este hormonul principal al medulosuprarenalei, nu este surprinzător faptul că s-a acordat multă atenție influenței sale asupra multor procese biochimice din organism. Substanța aceasta manifestă o serie de efecte metabolice importante, ușor de pus în evidență la animale și la om. Nu se pot descrie aici decît cele principale. Adrenalina crește *glicemia* și *lactacidemia*, scăzînd conținutul în glicogen al ficatului și al mușchilor striați. Rareori se observă glicozurie. Creșterea glicemiei și a lactacidemiei este provocată mai

ales de accelerarea glicogenolizei, provocată de adrenalină la nivelul ficatului şi muşchilor; o scădere a asimilării periferice a glucozei în muşchi şi în ficat contribuie însă şi ea la hiperglicemie (vezi Walaas şi Walaas, 1950; Somogyi, 1951). Astfel, adrenalina poate corecta hipoglicemia insulinică, cu condiţia ca depozitele hepatice de glicogen să fie suficiente. Ea stimulează glicoliza anaerobă din muşchi, cu formarea consecutivă de acid lactic.

Principalele aspecte ale modificărilor metabolismului glucidic au mai fost puse în evidenţă şi la oameni la care s-au obţinut biopsii din muşchi şi din ficat în timpul unei perfuzii intravenoase cu adrenalină (Hildes şi alţii, 1949). Hiperglicemia provocată de adrenalină poate fi împiedicată de dozele mari din substanţele de blocaj adrenergic şi există unele dovezi obţinute *in vitro* după care dibenzilina poate suprima glicogenoliza hepatică (Harvey şi alţii, 1952). Deşi adrenalina provoacă o creştere a *potasiului* seric (arterial) pentru care este necesară prezenţa ficatului, concentraţia potasiului din sîngele venos de obicei scade. *Colesterolul* seric creşte sub acţiunea perfuziei cu adrenalină, iar concentraţia *fosfatului* anorganic seric scade. *Acţiunea calorigenă* a adrenalinei este bine cunoscută de mulţi ani; s-a arătat că ea se produce la om, ca şi la animale, precum şi în organe izolate sau în felii de ţesuturi. Consumul de oxigen al omului creşte cu 20—30% sub acţiunea dozelor obişnuite de adrenalină. Mecanismele care intervin sînt complexe şi incomplet clarificate, depăşind scopul acestei prezentări (vezi referatul general al lui Griffith, 1951). *Temperatura corpului* creşte întrucîtva, sub acţiunea adrenalinei, în parte ca rezultat al vasoconstricţiei cutanate.

Dozele mari de adrenalină acţionează ca un stimul stressant *nespecific* şi astfel pun în acţiune *sistemul hipofizo-corticosuprarenal*; nu există însă nici o dovadă clinică sau de laborator convingătoare în sprijinul faptului că: 1) eliberarea endogenă a adrenalinei (pe calea descărcării simpatico-suprarenale) este universală, ori reprezintă mecanismul major prin care este pusă în funcţiune acţiunea reglatoare a sistemului hipofizo-corticosuprarenal în situaţiile de *stress*, sau pentru faptul că 2) numeroasele efecte metabolice şi hematopoetice ale adrenalinei administrate exogen sînt mediate prin eliberarea de ACTH şi prin secreţia consecutivă a hormonilor corticosuprarenali (vezi capitolul 71 şi referatul amănunţit al lui Sayers, 1950).

Acţiunea asupra musculaturii netede. Efectele adrenalinei asupra musculaturii netede şi asupra vaselor sanguine şi bronhiilor au mai fost prezentate. Ea relaxează musculatura *tractului gastro-intestinal* şi de regulă contractă musculatura sfincterelor piloric şi ileo-cecal. Tonicitatea intestinului scade, iar frecvenţa şi amplitudinea undelor peristaltice se reduc; totuşi, sfincterele pot reacţiona într-un mod variabil la adrenalină, aşa cum reacţionează şi faţă de celelalte substanţe vegetative şi faţă de impulsurile nervoase vegetative, în raport cu nivelul activităţii lor funcţionale din momentul respectiv (pag. 471). Efectul inhibitor al adrenalinei asupra motilităţii tractului digestiv al omului nu are nici un fel de aplicaţii terapeutice, deoarece se produce, de obicei, numai cu doze care provoacă reacţii cardio-vasculare pronunţate şi deoarece are un caracter trecător şi inconstant.

Adrenalina contractă musculatura *capsulei splenice*. Reducerea consecutivă a dimensiunilor splinei explică în parte creşterea numărului de globule roşii, creşterea cantităţii de hemoglobină şi a viscozităţii sîngelui, observate în sîngele periferic după administrarea substanţei la anumite specii de animale, la care eliberarea endogenă de adrenalină poate reprezenta un mecanism fiziologic pentru creşterea cantităţii de hemoglobină circulantă în cursul anoxiei, hemoragiei, stărilor de excitaţie acută etc. *Muşchiul detrusor* al vezicii urinare este relaxat de adrenalină, care contractă *trigonul* şi *sfincterul* acesteia. Adrenalina stimulează *ureterele* şi creşte frecvenţa, cît şi amplitudinea undelor peristaltice; efectul este însă inconstant şi de scurtă durată.

Musculatura uterului manifestă reacţii variabile la adrenalină, în raport cu numeroşi factori: specia cercetată, doza utilizată, faza ciclului sexual şi starea de gestaţie. La anumite specii (spre exemplu la pisică, oaie), reacţia uterului negravid este opusă reacţiei uterului gravid; spre exemplu, relaxarea uterului la adrenalină se observă la pisică numai în afara graviditătii. Reacţia uterului *uman* la adrenalină este importantă din cauza utilizării acestei substanţe la bolnave în cursul graviditătii şi naşterii. Majoritatea experienţelor efectuate *in vitro* pe felii de muşchi uterin uman arată că adrenalina provoacă o contracţie în orice concentraţie eficientă. Totuşi, rezultatele obţinute *in situ* sînt contradictorii. Spre exemplu, Brown şi Wilder (1943) au constatat că adrenalina, administrată la femei în cursul naşterii sau la mai multe zile după naştere, provoacă o contracţie a uterului; ei contraindică utilizarea substanţei în cazul de distocii datorită inelelor Bandl, inelelor de retracţie etc. Spre deosebire de aceasta, Woodbury şi Abreu (1944) au injectat adrenalină la bolnave în cursul lunii a IX-a de sarcină normală şi au constatat că uterul era inhibat de dozele mici şi era stimulat numai de dozele mari. Kaiser şi Harris (1950) au comunicat rezultate asemănătoare; ei au studiat efectul adrenalinei la femei gravide înaintea perioadei de naştere, cît şi la femei în cursul naşterii, şi au constatat că dozele mari sînt ocitocice, în timp ce dozele mici inhibează tonicitatea uterului şi contracţiile, perturbînd ritmicitatea lor.

Sistemul nervos central. Adrenalina în doze terapeutice obişnuite are un efect stimulator foarte slab asupra sistemului nervos central. Astfel, această substanţă nu este utilă ca analeptic sau ca stimulant central respirator sau vasomotor, aşa cum sînt anumiţi congeneri ai săi. Oricum, substanţa poate produce agitaţie, stare de teamă, cefalee şi tremurături la anumite persoane. La animalele de experienţă, dozele mari de adrenalină administrate intravenos sau cantităţile mai mici injectate în artera carotidă provoacă o stare de agitaţie, vărsături, reflexe rotuliene exagerate, spasticitate şi chiar convulsii. La bolnavii cu boală Parkinson, adrenalina creşte rigiditatea şi exagerează în mod pronunţat tremurătura; efectul este de natură centrală, însă nu se cunoaşte mecanismul (Barcroft şi alţii, 1952).

Scanned with OKEN Scanner

Rolul funcțional probabil al adrenalinei în *transmiterea sinaptică centrală* este discutat în alt loc (cap. 19)

Electroencefalograma. Adrenalina (0,5 mg administrate intravenos) produce la om o creștere generală a voltajului și o deplasare pronunțată a undelor electroencefalografice către frecvențele rapide, modificările electroencefalografice fiind asemănătoare celor provocate de atenție, însă mai pronunțate decît cele provocate de cafeină sau amfetamină (Gibbs și Maltby, 1943).

Analgezia. Se știe de multă vreme că persoanele care încearcă o emoție puternică în cursul căreia are loc o descărcare adrenalinică pot prezenta o hipoalgezie sau chiar analgezie. Într-adevăr, adrenalina a fost încercată în mod sporadic ca analgezic, mai ales la bolnavii cu lepră. Weber (1904) a arătat efectul analgezic al adrenalinei la pisici, iar mai recent Kiessig și Orzechowski (1941) au observat la cîini faptul că amfetamina, efedrina, sinefrina, paredrinolul și metamfetamina puteau crește pragul pentru durere. Ivy și colaboratorii (1944) au stabilit, într-o cercetare la oameni și la cîini, faptul că adrenalina poate crește în mod pronunțat timp de 90—120 de minute pragul pentru durerea dentară. (Sensibilitatea cutanată dureroasă a rămas nemodificată la om.) Mecanismul acțiunii analgezice a adrenalinei rămîne să fie clarificat, însă pare să fie fără legătură cu modificările de circulație cerebrală sau cu starea de excitație corticală. Efectul analgezic este foarte variabil, atunci cînd substanța se injectează subcutanat la om, caracter care face ca utilizarea sa clinică pentru analgezie să fie nesatisfăcătoare. Efectul de creștere a pragului pentru durere pe care-l exercită efedrina și amfetamina, mai ales în asociație cu substanțele narcotice, este prezentat în alt loc.

Acțiuni diverse. Omul diferă de anumite alte animale prin aceea că nu are rezerve de sînge sau de hematii disponibile pentru mobilizare în cazuri de urgență, mai ales din depozitele splenice. De aceea, injecția de doze de adrenalină active din punct de vedere farmacologic nu modifică semnificativ *volumul plasmatic* sau volumul eritrocitar total la indivizii normali (Parson și alții, 1948). Este controversat faptul dacă substanța crește volumul de sînge circulant în condiții de hipotensiune, anestezie, șoc și hemoragie. Modificările *numărului de leucocite* și ale formulei leucocitare, provocate de adrenalină, sînt asemănătoare, fără să fie identice cu acelea provocate de ACTH și de hormonii corticosuprarenali. Întrucît aceleași modificări se produc la bolnavii cu boală Addison și la persoanele normale, utilizarea reacției leucocitare la adrenalină drept test pentru funcția hipofizo-corticosuprarenală este dubioasă (Gabrilove și alții, 1949).

Efectele adrenalinei asupra glandelor *secretoare* sînt neglijabile, secreția fiind de obicei inhibată ca rezultat al vasoconstricției asociate (tabelul 16). La om, după administrarea adrenalinei *parenteral* nu se observă transpirația și efectul pilomotor; totuși, atît adrenalina, cît și noradrenalina, injectate *intradermic* în soluții foarte diluate, provoacă reacție pilomotorie caracteristică și sudorație, efecte împiedicate de substanțele de blocaj adrenergic, de tipul dibenaminei. Aceasta constituie una din dovezile indirecte a existenței la om a unui mecanism sudoripar adrenergic.

Midriaza nu se produce ușor la animale sau la om prin instilarea adrenalinei în sacul conjunctival al ochiului normal. Totuși, după denervarea simpatică postganglionară a fibrelor mușchiului radiar al irisului se obține cu ajutorul acestei substanțe o midriază maximă, deși există deosebiri după specie. La bolnavii în comă diabetică, cu hipertensiune renală cronică sau cu hipertiroidism, cît și în anumite cazuri de glaucom, adrenalina, aplicată local la nivelul ochiului, provoacă midriază. *Presiunea intraoculară* este modificată de adrenalină, în același sens ca presiunea sanguină.

Oboseala *musculaturii striate*, provocată de o stimulare electrică, repetată la scurt interval, este imediat suprimată de adrenalină, iar reactivitatea mușchiului este restabilită într-o măsură egală cu restabilirea observată după o oră sau mai mult de odihnă completă (Luco, 1939). Adrenalina intensifică, de asemenea, reacția musculaturii striate față de ezerină și neostigmină (Bülbring și Burn, 1942; Bülbring, 1946). Atunci cînd se injectează intraarterial la bolnavii cu miastenie gravă, adrenalina produce o creștere foarte netă a puterii musculare la nivelul extremității în care s-a injectat și care durează 30 de minute sau mai mult; ameliorarea puterii musculare nu se apropie însă de aceea observată după neostigmină (Harvey și Lilienthal, 1941). Mușchii striați ai bolnavilor cu hipocalcemie sînt hipersensibili la adrenalină, așa cum arată tetania locală imediată provocată de injectarea intraarterială a acesteia (Harvey și Lilienthal, 1942). Nu se cunoaște bine mecanismul acțiunilor descrise mai sus ale adrenalinei. Rolul funcțional al mediatorilor adrenergici în *transmiterea neuro-musculară* a impulsurilor este prezentat în altă parte (cap. 19). Efectele adrenalinei asupra *ganglionilor vegetativi* și asupra *transmiterii impulsurilor prin nervii periferici* sînt prezentate în capitolul 19; dovada faptului că adrenalina înlesnește transmiterea ganglionară a impulsurilor este contestată de experiențele asupra ganglionilor simpatici, care arată o acțiune inhibitoare primară a substanței (Marrazzi și Marrazzi, 1947; Lundberg, 1952 și alții).

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. *Absorbția.* Adrenalina nu se absoarbe prin mucoasa intestinală în cantități active din punct de vedere farmacologic, deoarece se distruge la nivelul tractului gastro-intestinal, fiind conjugată și oxidată rapid în ficat. Absorbția se produce de la nivelul țesuturilor subcutanate și poate fi accelerată prin masaj la sediul injecției. Absorbția este considerabil întîrziată prin înglobarea substanței într-un ulei. Întrucît adrenalina contractă vasele cutanate și le dilată pe acelea ale musculaturii striate, ea se absoarbe mai repede după injectarea intramusculară decît după cea subcutanată. Atunci cînd se pulverizează și se inhalează soluții concentrate (de 1%), acțiunile substanței sînt în mare parte limitate la căile respiratorii; deși după inhalarea substanței se pot produce reacții generale, ele sînt de obicei moderate, afară de cazul cînd se utilizează cantități mari.

Metabolismul intermediar și excreția. Modul de inactivare a unei amine presoare anumite depinde de structura sa chimică și decide dacă substanța va fi eficientă pe cale bucală sau dacă va avea acțiuni farmacologice trecătoare ori prelungite. Din această cauză s-a acordat multă atenție corelației dintre structura moleculară și mecanismul inactivării. În ciuda a numeroase cercetări experimentale, metabolismul intermediar al adrenalinei și al aminelor simpaticomimetice înrudite, în organism, nu este complet clarificat încă. Faptul că substanța este mai activă atunci cînd se injectează în vena jugulară decît

Scanned with OKEN Scanner

în vena portă sugerează că ficatul participă la procesul de descompunere; experienţele *in vitro* susţin de asemenea concluzia că ţesutul hepatic distruge adrenalina. Totuşi, substanţa este rapid inactivată de alte ţesuturi, aşa cum reiese din viteza cu care dispare la animalele hepatectomizate. Ligaturarea vaselor renale nu prelungeşte durata de acţiune a adrenalinei; ea apare în urina indivizilor normali numai în cantităţi neglijabile. Spre deosebire de aceasta, bolnavii cu feocromocitoame, excretă în urină cantităţi mari de adrenalină şi de noradrenalină eliberate endogen.

Adrenalina este descompusă în organism prin 2 mecanisme activate pe cale enzimatică: *conjugarea* şi *oxidarea*. Deşi rolul relativ al fiecărui proces este neprecizat, dovezi suficiente sugerează că procesul *conjugării* este cel mai important din punct de vedere cantitativ. Atunci cînd se administrează adrenalina în doze mari pe cale bucală la om şi la anumite specii animale, ea se elimină prin urină, în mare parte sub formă de substanţe inactive din punct de vedere farmacologic, conjugate cu acidul glicuronic şi sulfuric. Conjugarea se produce la nivelul oxidrililor fenolici. Această cale de inactivare este independentă din punct de vedere calitativ de calea pe care se administrează. Sediile principale de conjugare sînt ficatul şi intestinul. Anumite amine simpaticomimetice fenolice înrudite sînt inactivate în mod asemănător. Atunci cînd produşii de conjugare din urină sînt hidrolizaţi se restabileşte acţiunea adrenalinică. Fenolii şi alte substanţe care intră în competiţie cu adrenalina pentru sistemele de conjugare enzimatică prelungesc durata de acţiune a substanţei în organism.

Problema *oxidării* enzimatice a adrenalinei şi a congenerilor săi are mai puţin interes clinic, dar cu o considerabilă valoare teoretică. Selectivitatea de acţiune a unui sistem enzimatic anumit depinde de structura moleculară a aminei simpaticomimetice care formează substratul. Grupările fenolice din moleculă pot fi oxidate de mai multe sisteme enzimatice, iar lanţul lateral poate suferi o dezaminare oxidativă, mai ales sub acţiunea aminooxidazei. S-a acordat o atenţie specială rolului *aminooxidazei* pentru inactivarea adrenalinei *in vitro* şi *in vivo*. Într-adevăr capacitatea anumitor amine presoare strîns înrudite (efedrina, amfetamina), de a inhiba aminooxidaza, a fost propusă drept bază pentru acţiunea lor simpaticomimetică în organism (pag. 438). Oxidarea enzimatică a adrenalinei duce la o pierdere simultană, atît a acţiunii excitatoare, cît şi a celei inhibitoare a moleculei. Rolurile relative jucate de dezaminarea oxidativă, de oxidarea pînă la adrenocrom şi de conjugare sînt greu de apreciat în procesul inactivării adrenalinei. Metabolismul intermediar al cantităţilor mici de hormoni eliberate fiziologic în organism poate fi întrucîtva diferit de acela al cantităţilor mari de substanţă administrată exogen. De asemenea, există deosebiri importante de specie. Spre exemplu, cercetările cu adrenalină marcată cu C^{14}, arată că la şobolani aproximativ 50% din adrenalina administrată se inactivează prin pierderea metilaminei, probabil prin acţiunea aminooxidazei (Schayer şi colaboratorii, 1952, 1953). Spre deosebire de aceasta, conjugarea pare să fie un mecanism mai important la om.

Problema complexă a metabolismului intermediar şi a excreţiei adrenalinei, cît şi a aminelor simpaticomimetice, precum şi a relaţiei dintre structura chimică şi procesul inactivării lor, a fost trecută în revistă pe larg de autori ca: Beyer (1946), Hartung (1946), Bacq (1949) şi Blaschko (1952).

Preparate. Există o serie de preparate de adrenalină la îndemîna medicului practician, iar terminologia utilizată duce adesea la confuzie. *Epinefrina* este denumirea înscrisă în F.S.U.; *adrenalina* este termenul din Farmacopeea britanică (F.B.).

În limbajul medical uzual se utilizează în mod sinonim cu adrenalina anumite denumiri neoficiale (spre exemplu „suprarenina").

Adrenalina, F.S.U., este forma levogiră a β-(3,4-dihidroxifenil) - α - metilaminoetanol. Ea este o pulbere microcristalizată, albă sau uşor brună, fără miros, care se întunecă la culoare prin expunerea la aer. Substanţa este foarte puţin solubilă în apă şi în alcool; este insolubilă în eter şi cloroform, cît şi în uleiuri fixe sau volatile. Farmacopeea nu specifică originea substanţei levogire, care poate fi obţinută din medulosuprarenala animalelor domestice sau preparată pe cale sintetică printr-una din multele metode existente şi apoi purificată. Adrenalina naturală, F.S.U. (de la bovine), conţine aproximativ 20% noradrenalină. Adrenalina formează cu acizii săruri hidrosolubile. Substanţa este nestabilă în soluţie alcalină datorită oxidării pînă la adrenocrom. Substanţele oxidante schimbă culoarea adrenalinei în roşu, roz sau violet, care apoi trece în brun. Substanţa şi soluţiile sale trebuie păstrate în recipiente închise ermetic şi apărate de lumină. În clinică se utilizează numai adrenalina levogiră. Forma sintetică *dl* (racemică) are numai 1/2, iar forma dextrogiră numai 1/18 parte din activitatea presoare a adrenalinei levogire.

Adrenalina injectabilă, F.S.U., este o soluţie sterilă 1:1 000 de clorhidrat de adrenalină în apă distilată, pentru administrare pe cale parenterală. Soluţia este aproape incoloră şi uşor acidă; ea rezistă o scurtă perioadă de timp la fierbere şi se menţine destul de bine cînd nu este diluată şi cînd este sterilă. Se schimbă progresiv spre culori întunecate prin expunerea la aer şi lumină, alterîndu-se în cîteva ore dacă este diluată. Soluţia trebuie aruncată dacă s-a schimbat culoarea sau dacă s-a format un precipitat. În mod obişnuit se adaugă un conservant adecvat (0,5% clorobutanol sau 0,1% bisulfit de sodiu). Soluţia se distribuie de regulă în fiole sterile care conţin 1 ml (1 mg); se găsesc de asemenea fiole de 5, 10 şi 30 ml. Farmacopeea Statelor Unite impune testarea soluţiei cu ajutorul reacţiei tensionale la cîinele atropinizat. *Soluţia de adrenalină*, F.S.U., este un preparat de clorhidrat de adrenalină (1:1 000) identic cu adrenalina injectabilă, cu excepţia faptului că nu este sterilă.

Adrenalina pentru inhalare, F.S.U., este o soluţie apoasă de clorhidrat de adrenalină 1%. Ea este un preparat nesteril, destinat pentru inhalare pe cale orală *(nu nazală)* în tratamentul simptomatic al astmului bronşic. Preparatele existente conţin soluţie de clorură de sodiu 0,9% ca substanţă diluantă şi se distribuie de obicei în fiole de 5 ml. *Trebuie multă atenţie pentru a nu se confunda această soluţie 1:100 cu soluţia de 1:1 000, utilizată pentru injecţia parenterală.* Injectarea soluţiei de 1:100 a dus la moarte.

Adrenalina se administrează de obicei sub forma soluţiilor apoase ale sărurilor sale solubile. Totuşi, adrenalina cristalizată bazică a fost încorporată sub formă de suspensie de ulei de arahide sau în ulei de sesam. Astfel, *adrenalina injectabilă în soluţie uleioasă*, F.S.U., în concentraţie de 2 mg/ml (1:500), se găseşte în fiole de 1 ml pentru injecţie intramusculară atunci cînd se urmăresc efecte generale prelungite. Admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrarea subcutanată poate duce la reacții locale, datorită iritației determinate de ulei și trebuie evitată. Preparatul trebuie resuspendat corect, prin încălzirea soluției la temperatura corpului și printr-o agitare viguroasă înainte de utilizare, în scopul de a evita reacții datorite adrenalinei. Trebuie folosite o seringă și un ac uscate, iar calibrul acului trebuie să fie mic (numărul 23—25) pentru a reduce la minimum traumatizările vaselor sanguine. Injecția trebuie executată lent. Uneori uleiul poate provoca dureri locale sau bolnavul poate prezenta o reacție alergică față de el. *Trebuie luate măsuri de precauție pentru evitarea injectării intravenoase a adrenalinei încorporate în ulei*. Suspensia uleioasă este denumită uneori „adrenalină lentă". Totuși, corectitudinea acestui termen a fost contestată de majoritatea datelor clinice și experimentale, care arată că viteza de instalare a acțiunii adrenalinei în ulei poate fi egală în multe cazuri cu aceea a soluțiilor apoase.

Clorhidratul de adrenalină este înscris în Farmacopee numai sub forma soluțiilor apoase descrise. Oricum există și alte preparate pentru uzul curent. Colecția medicamentelor noi și neoficiale cuprinde tablete *hipodermice* de adrenalină, fiecare conținînd 0,33—1,0 mg, în așa fel, încît adăugarea a 0,33 ml, respectiv 1,0 ml apă, realizează o soluție de 1:1 000. *Bitartratul de adrenalină*, F. S. U., se găsește sub forma unui unguent oftalmic oficial, precum și sub forma unei soluții. *Bitartratul de adrenalină*, ca și boratul de adrenalină, se livrează și sub formă de tablete, cît și în soluție. Clorhidratul de adrenalină se găsește în soluții mai diluate decît cele din Farmacopee. Clorhidratul de adrenalină se livrează sub forma unei *soluții pentru inhalații* (1:1 000 în glicerină) unui *unguent* (1:1 000 într-o bază corespunzătoare) și unor *supozitoare* (1:1 000 în unt de cacao).

Căi de administrare și posologie. Adrenalina este fără acțiune cînd se administrează pe *cale bucală*; ea se utilizează pe această cale, numai atunci cînd se urmăresc efecte locale asupra mucoasei gastrice. Calea *subcutanată* este cea mai frecvent utilizată. Se întrebuințează o soluție 1:1 000 (0,1%). Doza obișnuită pentru adulți se situează între 0,1—0,5 ml (0,1—0,5 mg). Adrenalina în ulei (soluție de 0,2 %) se injectează pe cale *intramusculară*. Doza pentru adulți este de 0,2—1,5 ml (0,4—3,0 mg), injectate la fiecare 8—16 ore. Doza inițială nu trebuie să depășească 0,5 ml și trebuie o atenție deosebită cînd se utilizează doze mai mari de 1,0 ml. Avantajele acestui preparat sînt prezentate în legătură cu utilizarea sa în tratamentul astmului. *Calea intravenoasă* se întrebuințează rareori. Dacă se administrează intravenos o soluție de adrenalină, ea trebuie diluată suficient și injectată *foarte încet*. Dozele diferă după rezultatele urmărite, însă de obicei nu depășesc 0,25 mg. Injecția *intracardiacă* se utilizează uneori în cazurile de urgență extremă, în scopuri de reanimare. Adrenalina prin *inhalație pe cale bucală* este folositoare în anumite afecțiuni în care se administrează sub formă de soluție apoasă 1%. Aparatul pentru pulverizare sau aerosoli trebuie să realizeze o dispersie fină sub formă de ceață lipsită de picături mari (vezi mai jos). Medicul trebuie să instruiască bolnavul asupra modului de utilizare corectă a preparatului și să-l prevină asupra pericolelor utilizării sale neatente. Doza este prezentată în legătură cu utilizarea sa terapeutică. Adrenalina poate fi aplicată *local* pe mucoase sau pe suprafețe de abraziune sub forma unei soluții apoase, a unei soluții de tipul celei utilizate pentru inhalații, sub formă de supozitoare sau unguent, folosind în general o concentrație de 1:1 000.

Toxicitate, măsuri de precauție și contraindicații. În urma administrării adrenalinei pot apărea anumite reacții nocive moderate. Acestea constau din teamă, anxietate, senzație de tensiune psihică, agitație, cefalee, tremurături, slăbiciune, amețeli, paloare, dificultate în respirație și palpitație. Efectele dispar repede prin repaus, liniște, clinostatism și calmarea bolnavului; este bine ca bolnavul să fie prevenit asupra acestor reacții. Persoanele cu hipertiroidie și hipertensivii sînt deosebit de sensibili la reacțiile presoare și la cele secundare nocive observate după adrenalină. La persoanele cu psihonevroze, simptomele existente sînt adesea agravate în mod pronunțat sub acțiunea adrenalinei. Utilizarea prelungită a acesteia la nivelul mucoaselor poate duce la edeme și inflamație.

Accidentele mai grave constau din hemoragii cerebrale și aritmii cardiace. Întrebuințarea unor *doze mari* sau injectarea *intravenoasă* accidentală a adrenalinei poate duce la hemoragie cerebrală prin creșterea pronunțată a presiunii arteriale. Totuși s-au comunicat, atît hemoragii subarahnoidiene, cît și hemiplegii la adulți tineri după injectarea *subcutanată* a 0,5 ml dintr-o soluție 1:1 000 de adrenalină. Spre deosebire de aceasta, doze de 5—20 mg injectate dintr-o eroare nu au produs nici un fel de efecte patologice permanente.

Pentru neutralizarea acțiunii hipertensive pronunțate a dozelor mari de adrenalină, trebuie utilizate substanțe vasodilatatoare de tipul nitriților. Probabil că substanțele de blocaj adrenergic cu o instalare rapidă a acțiunii sînt mai folositoare.

Administrarea adrenalinei poate fi urmată de aritmii ventriculare. Dacă se instalează fibrilația ventriculară, ea este de obicei mortală; această aritmie se produce îndeosebi dacă se utilizează substanța în mod nejudicios în cursul anesteziei prin inhalație (mai ales cu ciclopropan sau cloroform), sau la persoanele cu afecțiuni cardiace organice. Bolnavii cu astm bronșic de lungă durată și cu emfizem de intensitate pronunțată, care au ajuns la vîrsta la care predomină cardiopatiile degenerative, trebuie să primească adrenalină numai cu deosebită prudență. La bolnavii șocați substanța poate agrava tulburările circulatorii.

La bolnavii cu angină pectorală, adrenalina determină dureri anginoase, probabil datorită creșterii

Scanned with OKEN Scanner

pronunțate a lucrului inimii, care accentuează insuficiența circulatorie coronariană.

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Adrenalina are o serie largă de utilizări importante în medicină și în chirurgie. În general, acestea se bazează pe acțiunile sale asupra vaselor sanguine, asupra inimii și musculaturii bronșice.

Utilizarea clinică a efectelor vasculare. *Oprirea hemoragiilor.* Acțiunea vasoconstrictoare a adrenalinei este utilă pentru sistarea hemoragiilor superficiale la nivelul pielii și mucoaselor. Substanța poate fi întrebuințată în soluții preparate extemporaneu în concentrații mergînd de la 1:50 000 pînă la 1:2 000 și aplicate direct pe suprafețele hemoragice accesibile, sub forma unei pulverizări, sau pe comprese de vată ori tifon. Ea este utilă în operațiile asupra nasului, faringelui și laringelui, obținîndu-se astfel lumină în cîmpul operator prin reducerea hemoragiei și prin retractarea mucoaselor. Acțiunea hemostatică locală a adrenalinei este eficientă numai împotriva hemoragiilor din arteriolele mici și din capilare; hemoragiile din vasele mai mari sau hemoragiile difuze din vene nu sînt sistate ușor. Este evident că nu există nici o rațiune pentru administrarea parenterală a adrenalinei în hemoragiile interne. Substanța a fost administrată pe cale bucală în hemoragiile gastrice; acțiunea, dacă există vreuna, este limitată local la mucoasă. Afară de cazul cînd hemoragia se produce din vasele foarte mici ale mucoasei, ameliorarea care se poate obține este foarte discutabilă. Totuși, soluția de adrenalină a fost administrată pe cale bucală pentru ameliorarea vărsăturilor prelungite datorite gastritei, ca în tipul bilios de malarie pernicioasă. Ameliorarea se datorește probabil retractării mucoasei gastrice congestionate și hiperemice, ca rezultat al vasoconstricției locale.

Congestia mucoasei nazale. Adrenalina provoacă o vasoconstricție pronunțată și paloare atunci cînd soluțiile sale sînt aplicate pe mucoasa nazală. Ea este astfel utilă în tratamentul congestiilor mucoasei, care însoțesc febra de fîn, rinita alergică, coriza acută, sinuzitele etc. Soluțiile uleioase de adrenalină au o acțiune mai persistentă și sînt mai puțin iritante, însă au neajunsuri în ceea ce privește activitatea ciliilor și posibilitatea pneumoniilor prin inhalație grăsoasă. Acțiunea vasoconstrictoare a adrenalinei este utilă și în numeroase manevre, cum ar fi irigațiile sinusurilor; ea este utilă pentru tratament sau pentru vizualizare în folosirea metodei Proetz. Adesea se produce o fază de congestie secundară atunci cînd dispare efectul vasoconstrictor al adrenalinei; rămîne să se explice mecanismul acestui fapt. Utilizarea prelungită a adrenalinei ca vasoconstrictor nazal poate duce la o *rinită medicamentoasă*. Durata scurtă de acțiune și tendința de a provoca o congestie secundară limitează valoarea adrenalinei pentru descongestionarea mucoasei nazale. S-au găsit alți agenți simpaticomimetici mai utili pentru acest scop. Totuși, adrenalina are avantajul de a nu fi iritantă. Astfel, soluțiile sale sînt folositoare pentru suprimarea congestiei vasculare pronunțate a mucoasei conjunctivale.

Utilizări în asociație cu anestezicele locale. Adrenalina se utilizează pe scară largă în soluțiile anestezice locale. Provocînd vasoconstricție, substanța limitează absorbția anestezicului local și astfel prelungește durata anesteziei, reduce cantitatea de anestezic necesar și reduce pericolul intoxicației generale. Mai mult, hemoragia datorită intervențiilor chirurgicale este redusă la nivelul zonei de infiltrație. Totuși, vasoconstricția în cîmpul operator poate îngreuna hemostaza chirurgicală corectă, deoarece vasele mici hemoragice contractate de adrenalină pot scăpa nedescoperite. Adrenalina este indicată îndeosebi în cazul cînd se injectează procaină sau alte substanțe sintetice înrudite, deoarece, spre deosebire de cocaină, aceste anestezice sînt lipsite de o acțiune vasoconstrictoare. Se incorporează concentrații de adrenalină de la 1:100 000 pînă la 1:20 000 în soluție anestezică. Concentrațiile mai mari pot provoca o ischemie gravă a țesuturilor. Cantitatea totală de adrenalină injectată cu o soluție anestezică locală nu trebuie să depășească 1 mg. Cantități mici de adrenalină pot fi adăugate și soluțiilor anestezice injectate intrarahidian pentru anestezia rahidiană. Substanța întîrzie absorbția generală a anesteziculuí local și provoacă o intensificare impresionantă, cît și o prelungire a anesteziei. Adrenalina a mai fost administrată în perfuzie lentă intravenoasă pentru susținerea presiunii sanguine în cursul anesteziei rahidiene. Amănuntele suplimentare pentru utilizarea combinată a adrenalinei și a anestezicelor locale sînt prezentate în capitolul 18.

Stările de șoc. Adrenalina are un loc restrîns în tratamentul șocurilor. Într-adevăr, ea poate agrava sindromul prin creșterea suplimentară a gradului de anoxie a țesuturilor, prin contractarea arteriolelor și prin stimularea excesivă a miocardului. Există mijloace mult mai lipsite de pericole și mult mai eficiente decît utilizarea substanțelor vasopresoare pentru tratamentul stărilor de șoc caracterizate prin reducerea volumului de sînge circulant. Valoarea *noradrenalinei* în anumite tipuri de șoc este prezentată în alt loc.

Utilizarea clinică a efectelor cardiace. *Blocul cardiac cu accese sincopale.* În *boala Stokes-Adams*, adrenalina poate înlătura accesele sincopale și poate realiza o ameliorare simptomatică datorită proprietății sale cardioacceleratoare. Înainte de întrebuințarea adrenalinei la bolnavii cu disociație atrio-ventriculară completă trebuie ca medicul să se asigure că accesele sincopale se datoresc perioadelor de asistolie, sau unei bradicardii pronunțate mai curînd decît unor perioade scurte de aritmie ventriculară de tipul prefibrilației, în care administrarea adrenalinei poate precipita o fibrilație ventriculară mortală. Trebuie de asemenea prudență la bolnavii cu boală hipertonică, cu arterioscleroză pronunțată sau cu alte leziuni cardio-vasculare organice. Doza obișnuită este de 0,3—0,6 ml dintr-o soluție 1:1 000 injectată subcutanat și repetată la intervale, în raport cu necesitățile. Se pot întrebuința doze întrucîtva mai mari de adrenalină în ulei, pentru efecte mai prelungite. Dozele mai mari decît cele care realizează ameliorarea nu duc la o accelerare mai pronunțată a ritmului idioventricular. Injectarea intravenoasă a adrenalinei nu trebuie folosită poate cu excepția cazurilor cînd moartea pare să fie iminentă. În aceste condiții substanța poate fi salvatoare (vezi mai jos). Efectele favorabile ale tratamentului cu adrenalină pot persista mai multe ore, iar frecvența bătăilor cardiace poate fi menținută peste 30 pe minut, uneori pînă la 50 sau 60, timp de zile întregi. Adrenalina accelerează frecvența bătăilor ventriculare, fie prin reducerea gradului de bloc atrio-ventricular, fie, mai frecvent, prin stimularea automatismului idio-ventricular. De regulă, blocul nu este suprimat deși în rare cazuri poate fi restabilit un ritm sinusal normal.

Atît ritmul atrial, cît și cel ventricular sînt accelerate de adrenalină în blocul cardiac complet. În timp ce efectul substanței asupra ritmului atrial nu are nici o legătură cu ritmul atrial inițial, există o corespondență directă între accelerarea provocată de substanță la nivelul ventriculului și ritmul idio-ventricular inițial. Cu cît este mai lent ritmul ventricular inițial, cu atît este mai pronunțat efectul accelerator al adrenalinei. Atunci cînd ritmul inițial este ridicat, adrenalina are o acțiune suplimentară redusă asupra sa. Aceasta reprezintă situația exact inversă celei obținute prin utilizarea atropinei în blocul cardiac complet și ilustrează

Scanned with OKEN Scanner

din nou faptul că reacțiile inimii și ale celorlalte organe față de substanțe sînt condiționate adesea de nivelul activității funcționale existente în momentul respectiv.

Reanimarea în cazurile de oprire a inimii. Adrenalina este considerată prea adesea drept o substanță eficientă pentru reanimarea bolnavilor cu moarte aparentă prin înec, electrocutare, accidente anestezice etc. Deși este adevărat că substanța produce uneori rezultate spectaculoase, mult mai adesea ea rămîne fără efect. Aceasta se datorește, fie faptului că inima oprită este imposibil de reanimat, fie precipitării de către adrenalină a unei fibrilații ventriculare. Dacă se mai aud zgomotele inimii, se pot dilua cantități mici de substanță (0,05—0,2 ml într-o soluție 1:1 000) și se injectează foarte lent intravenos. Dacă nu se pot obține zgomotele cardiace, se poate executa injectarea a 0,2—0,3 ml dintr-o soluție 1:1 000 (diluată de 10 ori), preferabil în atriul drept sau în vena jugulară dreaptă. Dacă inima este nedescoperită, se poate încerca masajul inimii prin torace și prin peretele abdominal. Dacă inima este descoperită și nu se găsește în fibrilație ventriculară, se poate infiltra adrenalina direct în miocardul ventricular. Dacă se produce asistolia în cursul anesteziei prin inhalație este foarte posibil să existe o fibrilație ventriculară și atunci este de așteptat un rezultat mediocru de la injectarea adrenalinei, care prin ea însăși nu oprește fibrilația (vezi cap. 4). Masajul direct al inimii descoperite (dacă este posibil) trebuie utilizat împreună cu respirația artificială, cu oxigen 100%, înțepături cu ace ale atriului drept și alte măsuri de urgență. Dacă inima descoperită este în fibrilație ventriculară trebuie încercată defibrilarea electrică, cu condiția să fie la îndemînă aparatura corespunzătoare. Lape și Maison (1953), Wégria și colaboratorii (1953) și alții au clarificat pe cale experimentală utilitatea și limitările contrașocului electric, ale masajului cardiac, ale adrenalinei și ale celorlalte mijloace pentru reanimarea ventriculului în fibrilație.

Insuficiența cardiacă acută. Adrenalina a fost utilizată uneori ca stimulant de urgență în tratamentul insuficienței cardiace acute. Totuși, cel mai deseori, insuficiența circulatorie este de natură periferică, intră în categoria șocurilor și nu este datorită insuficienței primare a miocardului. În aceste condiții trebuie aplicate mijloacele întrebuințate în tratamentul șocului. Cu toate acestea, mecanismul insuficienței cardiace acute este adesea complicat, așa cum se întîmplă în tipul care se produce în cursul unei boli infecțioase acute, și poate exista un factor net de decompensare miocardică, precum și o paralizie vasomotorie sau o dilatație capilară datorită substanțelor toxice. Dacă, după ce s-au instituit mijloacele obișnuite în colapsul circulator, ne hotărîm să utilizăm și adrenalina ca stimulant miocardic, ea trebuie administrată subcutanat (0,25—0,5 ml dintr-o soluție 1:1 000). Uneori s-a adăugat adrenalina în cantități foarte mici soluțiilor intravenoase folosite pentru restabilirea volumului sanguin. Este nevoie de o prudență deosebită în stabilirea faptului dacă adrenalina este necesară în cazurile de urgență de acest fel și trebuie cîntărit cu grijă rolul pe care poate să-l joace în insuficiența circulatorie acută decompensarea miocardului în comparație cu rolul factorilor circulatori periferici avînd în minte faptul că „cei care se fac bine sînt mai numeroși decît cei vindecați".

Astmul cardiac. În astmul cardiac (dispnee datorită insuficienței ventriculare stîngi), tratamentul este menit să restabilească compensarea miocardului și să înlăture efortul la care este supus ventriculul stîng. În formele acute ale afecțiunii, cum ar fi crizele grave de dispnee paroxistică nocturnă, adrenalina poate fi utilizată uneori cu prudență ca adjuvant, pe lîngă morfină, aminofilină, nitroglicerină, glicozizi cardiaci, glucoză administrată intravenos în soluție hipertonică, flebotomie și celelalte măsuri terapeutice etc. Rezultatul poate fi favorabil mai ales în cazurile în care pare să existe un element suplimentar de spasm bronșic, care contribuie la dispnee și la respirația astmatiformă. Se pot injecta subcutanat 0,2—0,3 ml dintr-o soluție 1:1 000. Substanța este net contraindicată la bolnavii cu tromboză coronariană și cu angină pectorală. Deși afecțiunile cardio-vasculare hipertensive reprezintă de obicei sindroamele generatoare ale astmului cardiac, utilizarea judicioasă a adrenalinei nu poate să crească mai mult presiunea arterială și se poate produce chiar o scădere paradoxală, cu ameliorarea astmului. Totuși, trebuie afirmat categoric că adrenalina are o valoare inferioară comparativ cu mijloacele mai obișnuite și mai eficiente enumerate mai sus. Este de așteptat o ameliorare datorită ei numai atunci cînd se întrebuințează în mod judicios și numai în cazurile în care astmul bronșic se suprapune peste o congestie vasculară pulmonară de bază provocată de insuficiența ventriculară stîngă. Aplicarea adrenalinei poartă cu ea contraindicații precise la bolnavii cu afecțiuni cardiace; substanța poate deveni nocivă în cazurile de edem pulmonar franc.

Bolile alergice. *Astmul bronșic.* Adrenalina este una din cele mai puternice substanțe cu acțiune antispastică bronșică dintre substanțele existente și ocupă un loc important printre cele utilizate în tratamentul simptomatic al astmului bronșic. Mecanismul prin care se realizează ameliorarea a fost prezentat. Modificările ventilației pulmonare produse de injectarea substanței în cursul crizelor acute de astm sînt prezentate în fig. 28. Independent de modul în care se administrează adrenalina, trebuie utilizată doza eficientă cea mai redusă, deoarece bolnavii cu astm bronșic manifestă uneori o *creștere a toleranței* pentru ea, dacă se utilizează prea des. În aceste cazuri poate deveni necesară aplicarea unor doze progresiv mai mari pentru a realiza ameliorarea, iar acestea pot provoca efecte secundare nocive pronunțate. *Rezistența la adrenalină* este destul de frecventă în cazurile grave prelungite și în *crizele subintrante de astm.* Deși se instalează o creștere reală a toleranței față de acțiunea antispastică bronșică a adrenalinei, nu se observă toxicomanie.

Se poate produce totuși obișnuință, iar bolnavul devine anxios la suprimarea substanței, de teama revenirii crizelor de astm. Adrenalina este rezervată pentru înlăturarea paroxismelor acute, iar pentru crizele moderate și pentru tratamentul preventiv se utilizează celelalte mijloace.

Adrenalina poate fi administrată în moduri diferite. *Soluția apoasă* de clorhidrat (1:1 000) poate fi injectată *subcutanat.* Doza depinde de gravitatea crizei, de vîrsta bolnavului și de reacția la tratamentul anterior cu adrenalină. Doza obișnuită pentru adulți variază de la 0,2 la 0,5 ml (la copii 0,1—0,3 ml). Aceasta poate fi repetată după necesități la 15—30 de minute interval, pînă ce se obține ameliorarea, rezultatul favorabil apărînd de obicei în interval de la 3—5 minute după injecție. Dozele mai mici administrate în mod precoce în cursul unei crize sînt mai eficiente și realizează o ameliorare de durată mai lungă decît dozele mari administrate în faza maximă a simptomelor. Tremurăturile și nervozitatea prevestesc adesea apropierea sfîrșitului paroxismului. Deoarece substanța împiedică propria sa absorbție din țesutul subcutanat, datorită vasoconstricției, un masaj viguros la sediul injecției poate înlătura uneori revenirea dispneei, prin stimularea absorbției adrenalinei reținute local. Uneori această manevră este eficientă într-o măsură redusă, chiar la o oră sau mai mult după injecție. Bolnavul cu astm cronic poate fi instruit să-și administreze singur injecțiile. Se utilizează prin rotație diferite sedii de injectare.

În astmul subintrant, *injecția intravenoasă* a soluției apoase de clorhidrat de adrenalină 1:1 000 poate fi utilizată atunci cînd bolnavul nu a răspuns la substanța administrată pe cale

Scanned with OKEN Scanner

subcutanată. Tehnica este următoarea: se injectează *foarte lent* intravenos o doză despre care se știe că nu produce simptome neplăcute pe cale subcutanată. Apoi se administrează creșteri suplimentare de cîte 0,05—0,1 ml la fiecare sfert de minut pînă la un minut, în raport cu reacția bolnavului, pînă cînd se obține înlăturarea crizelor. Injecțiile pot fi continuate după necesități timp de 15 minute sau mai mult. Unii autori pretind că acest tratament este urmat în mod invariabil de suprimarea crizelor. Bolnavul cade apoi într-un somn adînc, care constituie adesea primul său repaus după zile de suferință. Totuși, ar părea mai sigur să se utilizeze alte mijloace la bolnavii refractari (vezi mai jos).

Adrenalina în ulei poate fi utilizată în locul soluției apoase. Suspensia trebuie administrată pe cale intramusculară (în deltoizi sau în regiunea fesieră), cu măsurile de precauție menționate anterior. La unii bolnavi cu accese paroxistice grave poate fi necesară injectarea subcutanată preliminară a soluției apoase datorită instalării, uneori tardive, a acțiunii adrenalinei în ulei (15—30 de minute). Este inutil să se administreze adrenalina în ulei, dacă soluția apoasă nu a înlăturat crizele. Doza obișnuită pentru adulții cu *astm acut* este de 0,2—1,5 ml; pentru copii este de 0,1—0,75 ml. Doza nu trebuie repetată pînă cînd nu au dispărut efectele injecției anterioare. Acțiunea adrenalinei în ulei persistă mult mai mult decît aceea a soluțiilor apoase. Remisiunea crizelor persistă de la 4 pînă la 24 de ore, de obicei de la 8 pînă la 16 ore, în timp ce soluțiile apoase realizează adesea o suprimare de numai 1—2 ore. În mod evident, avantajul preparatului este acțiunea sa prelungită, datorită ritmului său lent de absorbție, comparativ cu efectul adesea fugitiv al soluției apoase, care necesită injecții repetate la intervale scurte de timp. Reacțiile generale (hiperglicemia, hipertensiunea etc.) față de adrenalina în ulei sînt de obicei mai moderate, însă mai prelungite decît reacțiile față de soluția de clorhidrat de adrenalină. Adrenalina în ulei este deosebit de folositoare la bolnavii cu *astm cronic* care de obicei răspund bine la acest preparat, prezintă mai puține crize și necesită un număr redus de injecții. O doză de 1 ml permite adesea un somn de o noapte întreagă, lipsit de crize. Măsurile de precauție și contraindicațiile legate de utilizarea adrenalinei în ulei cuprind, pe lîngă cele menționate anterior, pe cele care se aplică utilizării parenterale a soluțiilor apoase ale substanței.

Adrenalina mai poate fi administrată prin *inhalare pe cale bucală* (nu prin inhalare pe cale nazală) pentru ameliorarea astmului bronșic. Este evident avantajul pe care îl prezintă pentru bolnav inhalația față de injecție; tehnica aplicării directe a substanței la nivelul mucoasei bronșice în astm nu este nouă, fiind încercată pentru prima dată de Ephraim în 1910. Totuși, nu s-au întrebuințat soluții mai concentrate decît cele obișnuite de 1:1 000 pînă în 1935, cînd Graeser și Rowe au comunicat rezultatele lor în astm cu o soluție apoasă de 1:100 adrenalină clorhidrică. Soluțiile mai slabe (1:200) sînt mai puțin eficiente, iar soluția 1:50 dă rareori o ameliorare mai pronunțată decît soluția de 1:100 și provoacă mai frecvent efecte generale, cum ar fi tremurăturile, palpitațiile și cefaleea. Este nevoie de un pulverizator sau un aparat de aerosoli confecționate în întregime din *sticlă* sau *material plastic*, deoarece trebuie evitat contactul cu metalul; este nevoie de o practică îndelungată pentru utilizarea corectă a aparaturii. Piesa bucală se așează în interiorul gurii și se îndreaptă către faringe. Se comprimă para de cauciuc în așa fel, ca să se realizeze sincronizarea cu inspirația și astfel dispersia fină să fie inhalată și repartizată corect în plămîni. Există măști speciale pentru inhalație, baloane de respirație în circuit închis și alte aparate pentru administrarea soluțiilor sub formă de aerosoli. Aceste dispozitive înlătură necesitatea manevrării unei pere de cauciuc manuale, permit inhalarea continuă a soluțiilor bronhodilatatoare vaporizate, fără efort din partea bolnavului și realizează o ameliorare importantă în tratamentul copiilor sau adulților grav bolnavi și epuizați. Se poate administra oxigen cu ajutorul unui astfel de aparat, cu inhalare simultană a unui antibiotic. Pentru rezultate optime este nevoie de o pulverizare foarte densă, cu picături cît mai mici (cu dimensiuni ca de ceață; majoritatea particulelor cu diametrul mai mic de 1 μ). Numeroase eșecuri sînt determinate tocmai de neglijarea acestor factori tehnici.

Doza exactă de adrenalină pentru inhalație nu poate fi precizată. Poate fi nevoie de mai multe inhalații pentru a obține înlăturarea crizelor, atunci cînd se întrebuințează dispozitivul cu pară manuală. Ameliorarea se realizează de obicei în decurs de 1 minut, după 5—6 inhalări; dacă aceasta nu se produce, tratamentul trebuie repetat după cîteva minute. Aparatura obișnuită emite aproximativ 0,01 mg adrenalină la fiecare comprimare a perei manuale. Cu tehnicile de inhalație continuă, menționate anterior, un tratament izolat pentru astmul grav constă de obicei în inhalarea a 0,5 ml soluție pe o perioadă de 3—10 minute. Ameliorarea se produce de obicei tot atît de repede ca după injectarea subcutanată a soluției apoase și anume înainte ca efectele asupra sistemului cardio-vascular sau nervos să devină pronunțate. Bolnavul trebuie convins de necesitatea de a evita supradozarea. Înghițirea soluției de adrenalină poate provoca dureri epigastrice; de aceea bolnavul trebuie să-și clătească gura și faringele după utilizarea pulverizatorului; după inhalație se poate observa o culoare roz a mucozităților expectorate. Aceasta se datorește unei schimbări a culorii substanței și nu trebuie confundată cu sîngele. Întrebuințarea prea frecventă poate duce la uscăciunea faringelui și la o iritație traheală și bronșică. Tratamentul prin inhalație trebuie suspendat în acest caz pentru mai multe zile. Datorită numeroaselor amănunte tehnice care trebuie respectate pentru a se obține o ameliorare optimă cu efecte secundare minime, tratamentul trebuie instituit numai sub supravegherea unui medic, iar bolnavul trebuie prevenit de pericolele unei utilizări neatente sau excesive.

Status astmaticus. Bolnavul cu *status astmaticus rezistent la adrenalină* reprezintă o problemă terapeutică deosebită. Se utilizează o serie de substanțe și alte mijloace terapeutice cuprinzînd teofilina administrată parenteral, izoproterenolul, heliul și oxigenul, tratamentul prin inhalație continuă cu presiune pozitivă, soluția de dextroză hipertonică administrată intravenos, sedativele alese corect (printre care meperidina, datorită acțiunii sale antispastice asupra bronhiilor), antibioticele pentru infecțiile asociate, expectorantele, aspirația bronhoscopică a secrețiilor reținute, ACTH, hormonii corticosuprarenali, anestezia generală cu tribromoetanol sau cu eter în ulei administrat pe cale rectală etc. S-au propus diferite scheme și regimuri terapeutice, însă toate sînt destinate să întrerupă ciclul de crize astmatice grave și să restabilească, pe cît posibil la normal, funcțiile cardio-vasculare și respiratorii. Aceasta se poate realiza în mod obișnuit printr-o terapie complexă, care are drept scop să realizeze o *relazare bronșică progresivă*. O dată ce aceasta s-a realizat, sensibilitatea la dozele mici de adrenalină și de alte amine simpaticomimetice este de obicei refăcută. Caracterele principale ale *fiziopatologiei astmului bronșic* sînt redate în fig. 29. Cei care se interesează de amănuntele utilizării adrenalinei și celorlalte substanțe bronhodilatatoare în astm, cît și de tratamentul medical complet al acestui sindrom important, pot consulta numeroasele publicații de specialitate în acest domeniu.

Tulburări alergice diverse. Adrenalina ocupă un loc important în terapeutica unui număr de tipuri diverse de tulburări alergice acute. Ea realizează o ameliorare simptomatică în numeroase cazuri de *urticarie, reacții*

scrice, boală a serului, supradozări cu alergene, febră de fîn, edeme angio-neurotice etc. Atunci cînd edemele angio-neurotice amenință cu sufocarea, datorită interesării laringelui, substanța poate fi salvatoare. Inhalarea adrenalinei a fost utilizată și ea cu succes în acest sindrom. Adrenalina realizează înlăturarea neplăcerilor provocate de prurit, de urticarie, de tumefierea buzelor, pleoapelor și limbii etc.; ameliorează și celelalte simptome ale sindromului, enumerate mai sus.

de la un individ la altul nu putem fi siguri cînd utilizăm adrenalină în această situație de urgență. Se poate administra o singură injecție subcutanat de 0,5 mg, însă aceasta nu trebuie repetată în cazul cînd a fost fără efect. În reacțiile *sincopale* de tip vagal și depresor, datorite *sensibilității anormale a sinusului carotidian*, adrenalina poate avea oarecare efect favorabil. Ea a fost întrebuințată pentru a produce o relaxare rapidă și suficientă a *distociilor prin inel contractat.*

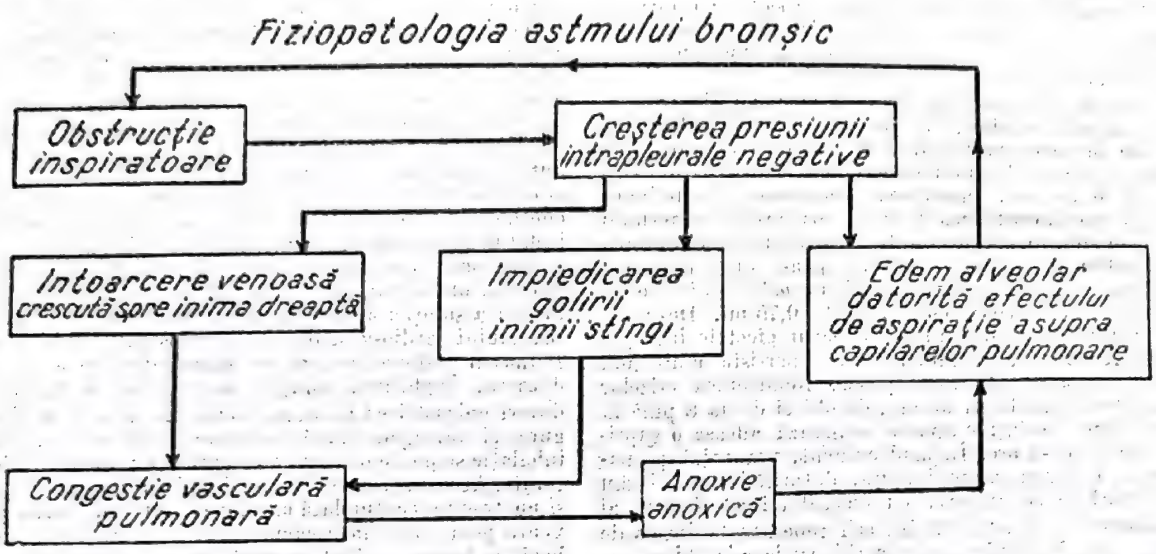


Fig. 29. — Reprezentarea schematică a caracterelor fiziopatologice principale ale astmului bronșic grav.

Deși bolnavul în criză de astm prezintă dispnee, atît inspiratoare, cît și expiratoare, în schema de mai sus, atenția este concentrată asupra factorului de obstrucție inspiratoare, ca punct de plecare pentru prezentarea modificărilor funcționale care caracterizează cercul vicios al astmului bronșic grav. Obstrucția inspiratoare poate fi datorită asocierii a numeroși factori: bronhoconstricția, congestia inflamatoare și edemul mucoasei bronșice, acumularea de secreții viscoase și rezistente, emfizemul și pierderea elasticității pulmonare, cît și alte modificări funcționale și organice. Un tratament echilibrat este menit să amelioreze obstrucția inspiratoare (substanțe bronhodilatatoare, vasoconstrictoare ale mucoasei, aspirare bronhoscopică); el trebuie să înlăture anoxia și hipercapnia, să permită pătrunderea oxigenului în plămîni cu toată obstrucția și să combată edemul pulmonar, dacă există (tratament cu oxigen și heliu, cu presiune pozitivă); el trebuie să asigure odihnă intelectuală și fizică (sedative, anestezie generală); de asemenea, să combată sau să înlăture sensibilizarea la alergene, și rezultatele sale nocive, cît și orice infecție asociată (substanțe antihistaminice, ACTH, hormoni cortico-suprarenali, desensibilizare, chimioterapie). Rațiunea utilizării heliului, oxigenului și presiunii pozitive în tratament este prezentată în capitolul 39.

Substanța poate da o ameliorare simptomatică și în anumite forme de *dermatită eczematoasă*. Atunci cînd se execută *teste cutanate* pentru hipersensibilitatea la diferite alimente, polenuri și alte alergene, adrenalina trebuie să fie totdeauna la îndemînă pentru sistarea reacțiilor nocive acute. Atunci cînd se utilizează *testul conjunctival pentru hipersensibilitatea la ser*, neplăcerile reacțiilor pozitive sînt suprimate rapid cu cîteva picături de soluție adrenalinică instilate în sacul conjunctival.

Indicații diverse. Adrenalina are o valoare considerabilă pentru sistarea *crizelor nitritoide* și ale fenomenelor angio-neurotice asociate, care se produc în cursul tratamentului arsenical. Instalarea crizelor de *malarie prin inoculare*, dacă întîrzie în mod neobișnuit, poate fi accelerată prin injectarea intramusculară a 0,5 mg adrenalină. O cantitate asemănătoare se poate injecta în eventualitatea întreruperii spontane a crizelor de malarie înainte de completarea tratamentului. Mecanismul acțiunii constă din contracția rezervoarelor de sînge și eliberarea în circulație a hematiilor care conțin plasmodiile malariei. În *hipoglicemia* gravă datorită hiperinsulinismului sau unei supradozări insulinice, adrenalina poate fi întrebuințată ca măsură de urgență pentru creșterea glicemiei pînă la administrarea de glucide. Substanța este fără efect dacă ficatul nu conține suficient glicogen. Din această cauză și din pricina faptului că reacția diferă considerabil

S-a emis ipoteza că lipsa relativă de sensibilitate a bolnavilor cu tumori medulo-suprarenale funcționale, față de acțiunile cardio-vasculare ale adrenalinei, poate servi drept bază pentru un *test diagnostic util în feocromocitoame*. Adrenalina mai poate fi folosită pentru a neutraliza multe din efectele farmacologice ale *blocajului ganglionilor vegetativi, provocat cu substanțe medicamentoase*. Doza administrată trebuie să fie mică, deoarece pot apărea reacții presoare exagerate datorită faptului că reflexele vasculare depresoare compensatoare sînt blocate la nivelul sediilor ganglionare. Neostigmina constituie un antidot mai specific și mai complet pentru acele substanțe gangliolitice care produc blocajul prin creșterea pragului față de acetilcolină. Adrenalina aplicată pe piele, într-un unguent corespunzător, a fost utilizată pentru a înlătura *pruritul* la bolnavii cu diferite forme de dermatită. Prin consultarea „indexului" se pot găsi celelalte întrebuințări ale sale.

LEVARTERENOLUL

Levarterenolul (*l*-arterenolul, *l*-norepinefrina, *l*-noradrenalina) a fost izolat sub formă chimică pură din extractele de medulo-suprarenală de bovine și a fost identificat din punct de vedere chimic și farmacologic în țesuturile a numeroase

specii, printre care şi omul. El reprezintă amina presoare principală care se găseşte în nervii adrenergici postganglionari şi poate constitui pînă la 97 % din conţinutul de catecolamine al feocromocitoamelor şi 10—18% din catecolaminele medulo-supreranalei. Prezenţa sa în alte ţesuturi pare să fie legată de nervii adrenergici ai ţesuturilor respective. La stimularea nervilor adrenergici se eliberează la animale un amestec de levarterenol şi adrenalină. Rolul noradrenalinei şi adrenalinei ca mediatori chimici ai impulsurilor nervoase adrenergice este prezentat în amănunt în capitolul 19.

Stoltz (1904) şi Dakin (1905) au sintetizat în mod independent arterenolul racemic, iar Barger şi Dale (1910) au comparat proprietăţile sale farmacologice cu cele ale adrenalinei şi cu efectele stimulării nervilor adrenergici. Numeroşi cercetători au confirmat observaţiile acestor autori şi au reluat ipoteza lor, după care levarterenolul poate servi drept mediator nervos adrenergic. Totuşi, numai în 1948, o dată cu izolarea izomerilor optici, s-a putut obţine demonstrarea definitivă a acestei ipoteze. Recunoaşterea semnificaţiei fiziologice a levarterenolului a reînoit în curînd interesul pentru proprietăţile sale farmacologice şi a dus la verificarea sa ca substanţă presoare în anumite tipuri de şoc.

Chimie şi preparate. *Levarterenolul*, 1-2-amino-1-(3,4-dihidroxifenil)-etanolul, se deosebeşte de adrenalină numai prin absenţa unui metil la nivelul grupării aminice. Prefixul *nor* din denumirea de noradrenalină şi norepinefrină rezultă din prescurtarea în limba germană: *Nitrogen ohne Radikal*. Formula sa desfăcută este dată în tabelul 21. Amănuntele raportului dintre structura şi activitatea sa sînt redate la pag. 414. Proprietăţile farmacologice ale *d*-arterenolului sînt asemănătoare din punct de vedere calitativ cu ale levarterenolului, însă izomerul dextrogir este mult mai puţin activ. Toate acţiunile arterenolului racemic pot fi atribuite conţinutului său în levarterenol.

Bitartratul de levarterenol, F.S.U., este o sare cristalizată monohidratată, fără culoare şi fără miros; ea este uşor solubilă în apă. Ca şi în cazul adrenalinei trebuie evitat contactul cu sărurile de fier, cu substanţele alcaline şi cu substanţele oxidante. *Bitartratul de levarterenol injectabil*, F.S.U., este prezentat în soluţie izotonică, sterilă conţinînd 0,2% bisulfit de sodiu drept conservant. Soluţia se găseşte în fiole conţinînd 4 ml bitartrat de levarterenol 0,2% (echivalent cu 0,1% levarterenol bazic); acesta este destinat perfuziei intravenoase, după o diluare corespunzătoare.

Acţiuni farmacologice. După disocierea arterenolului racemic, s-au publicat numeroase comparaţii ale acţiunilor farmacologice ale levarterenolului şi a adrenalinei, atît *in vitro* cît şi *in vivo*. În prezentarea de faţă se va pune accentul pe efectele substanţei la om. Reacţiile ţesuturilor izolate faţă de levarterenol seamănă din punct de vedere calitativ cu ale congenerului său metilat. Pe majoritatea testelor biologice, levarterenolul este mai puţin activ decît adrenalina; deosebirile cantitative cele mai pronunţate se găsesc de obicei între acţiunile inhibitoare şi metabolice ale celor 2 amine. Acţiunile levarterenolului *in vivo* se desfăşoară de asemenea paralel cu ale adrenalinei, cu excepţia cazului cînd se cercetează fenomene complexe, cum ar fi presiunea arterială şi frecvenţa bătăilor inimii. La animalul intact, reacţiile cardio-vasculare nu sînt pronunţate. Ca şi adrenalina, levarterenolul acţionează direct asupra celulelor efectoare. Reacţiile faţă de ambele amine sînt modificate în mod asemănător prin denervare şi prin administrarea prealabilă a unor substanţe de tipul cocainei şi substanţelor de blocaj adrenergic.

Efectele cardio-vasculare. Atunci cînd se administrează levarterenolul la om (0,1—0,4 mg/kilocorp/min.), în perfuzie *intravenoasă lentă* (Goldenberg şi alţii 1948), creşte presiunea sistolică şi diastolică.

Presiunea pulsului creşte de obicei şi ea. Întrucît debitul cardiac rămîne nemodificat sau scade uşor, rezistenţa periferică totală creşte. Frecvenţa pulsului se reduce printr-un reflex vagal compensator, iar această încetinire acoperă acţiunea cronotropă pozitivă a substanţei; volumul pe bătaie creşte. Aceste fapte arată că reacţia presoare la levarterenol rezultă mai ales din vasoconstricţia periferică şi că efectele cardiace sînt mascate de bradicardia vagală compensatoare. Numeroşi cercetători au confirmat şi extins aceste constatări (Barcroft şi Konzett, 1949; Barnett şi colaboratorii, 1950; Goldenberg şi colaboratorii, 1950; Bearn şi colaboratorii, 1951; King şi colaboratorii, 1952 şi alţii). Rezistenţa periferică creşte în majoritatea paturilor vasculare; debitul de sînge periferic cu excepţia celui din rinichi şi creier este menţinut la nivelul constant prin creşterea presiunii arteriale medii. King şi colaboratorii (1952) au subliniat posibilitatea ca, în cazul cînd se produc efecte cardio-vasculare de acelaşi tip la bolnavii hipotensivi, incapacitatea substanţei de a produce o reacţie presoare semnificativă să poată fi pusă în legătură cu scăderea fluxului de sînge cerebral şi renal. Nu s-a stabilit dacă intensificarea fluxului de sînge coronar constituie un rezultat al vasodilataţiei coronare sau este secundară exclusiv celorlalte modificări cardio-vasculare. Substanţele de blocaj adrenergic pot suprima hipertensiunea provocată de levarterenol, fără să determine o inversare; aceasta este în concordanţă cu concluzia după care administrarea dozelor obişnuite din această amină provoacă o vasodilataţie redusă. Filtrarea glomerulară se menţine nemodificată, afară de cazul cînd scăderea fluxului de sînge renal este foarte pronunţată; consumul de oxigen cerebral nu este modificat în timpul perioadei de scădere a fluxului sanguin din creier. Modificarea electrocardiografică observată cel mai frecvent este bradicardia sinusală, cu sau fără prelungirea intervalului *P-R*. S-a observat de asemenea ritmul nodal, disociaţia atrio-ventriculară, bigeminismul, cît şi perioade scurte de tahicardie şi de fibrilaţie ventriculară.

Alte efecte. Celelalte reacţii ale omului la levarterenol nu sînt pronunţate. Substanţa poate provoca o *hiperglicemie* şi alte efecte metabolice, asemănătoare cu cele determinate de adrenalină, însă sînt necesare doze mari. Deşi se notează de obicei o uşoară creştere a *minut-volumului respirator*, levarterenolul nu este util ca analeptic respirator. Celelalte efecte asupra sistemului nervos central sînt întrucîtva mai slabe decît cele obţinute după administrarea adrenalinei. La om injecţia intradermică a unor doze suficiente provoacă o *sudoraţie* care nu este blocată de atropină. S-a observat creşterea frecvenţei contracţiilor *uterului gravid uman*, însă acţiunile asupra musculaturii netede nu sînt pronunţate.

Cele mai importante efecte ale dozelor obişnuite de levarterenol la om sînt comparate cu cele ale adrenalinei în tabelul 23.

Metabolism intermediar şi excreţie. Ca şi adrenalina, levarterenolul este inactivat repede în organism. Deşi urina bolnavilor cu feocromocitoame poate conţine cantităţi mari din ambele amine, în urina persoanelor normale se găsesc numai cantităţi neglijabile din aceste substanţe şi după o perfuzie intravenoasă poate fi recuperată în urină mai puţin de 5% din substanţa administrată. Levarterenolul este inactivat prin aceleaşi procese care distrug activitatea adrenalinei; rămîne să fie stabilită importanţa relativă a conjugării, hidrolizei şi oxidării (pag. 426).

Posologie şi mod de administrare. Levarterenolul se administrează de obicei în perfuzie intravenoasă continuă. Se diluează 4 ml din soluţia existentă în farmacii în 1 000 ml glucoză 5% sau în soluţie de clorură de sodiu 0,9%, pînă la o concentraţie finală de 4 μg levarterenol bazic/ml. După ce s-a constatat răspunsul cardio-vascular la o doză test de 1—2 μg din această bază la 10 kg greutate corporală, se adaptează

Scanned with OKEN Scanner

nalin on the circulating red cell volume. *Am. J. Physiol.*, 1948, **155**, 239—241.
Ranges, H. A., S. E. Bradley. Systemic and renal circulatory changes following the administration of adrenine, ephedrine, and paredrinol to normal man. *J. Clin. Investigation*, 1943, **22**, 687—693.
Schayer, R. W., Rosa L. Smiley. The metabolism of epinephrine containing isotopic carbon. III. *J. Biol. Chem.*, 1953, **202**, 425—430.
Schayer, R. W., Smiley, Rosa L., E. H. Kaplan. The metabolism of epinephrine containing isotopic carbon. II. *J. Biol. Chem.*, 1952, **198**, 545—551.
Smythe, C. McC., Nickel, J. F., S. E. Bradley. The effect of epinephrine (USP), *l*-epinephrine, and *l*-norepinephrine on glomerular filtration rate, renal plasma flow, and the urinary excretion of sodium, potassium, and water in normal man. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 499—506.
Somogyi, M. Mechanism of epinephrine-hyperglycemia. *Endocrinology*, 1951, **49**, 774—781.
Starr, I., Gamble, C. J., Margolies, A., Donal, J. S., Jr., Joseph, N., E. Eagle. Clinical study of the action of 10 commonly used drugs on cardiac output, work and size; on respiration, on metabolic rate and on electrocardiogram. *J. Clin. Investigation*, 1937, **16**, 799—823.
Stolz, F. Ueber Adrenalin und Alkylaminoacetobrenzcatechin. *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, 1904, **37**, 4149—4154.
Swan, H. J. C. Observations on a central dilator action of adrenaline in man. *J. Physiol.*, 1951, **112**, 426—437.
Tainter, M. L. Comparative actions of sympathomimetic compounds: phenyl and substituted phenyl derivatives. Nonphenylic ring compounds, and aliphatic amines. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1933, **46**, 192—232.
Takamine, J. The blood-pressure-raising principle of the suprarenal glands: a preliminary report. *Therap. Gaz.*, 1901, **27**, 221—224.
von Fürth, O. Zur Kenntnis der brenzkotechinähnlichen Substanz in dem Nebennieren. *Ztschr. f. pysiol. Chem.*, 1900, **29**, 105.
———. Zur Kenntnis des Suprarenins (Adrenalins). *Monatschr. f. Chemie*, 1903, **24**, 261—263.
Walaas, O., Eva Walaas. Effect of epinephrine on rat diaphragm. *J. Biol. Chem.*, 1950, **187**, 769—776.
Weber, H. Ueber Anästhesie durch Adrenalin. *Verhandl. d. Kong. f. inn. Med.*, 1904, **21**, 616—619.
Wégria, R., Frank, C. W., Wang, H.-H., Misrahy, G., Miller, R., P. Kornfeld. A study of the usefulness and limitations of electrical countershock, cardiac massage, epinephrine and procaine in cardiac resuscitation from ventricular fibrillation. *Circulation*, 1953, **8**, 1—14.
Whelan, R. F. Vasodilatation in human skeletal muscle during adrenaline infusions. *J. Physiol.*, 1952, **118**, 575—587.
Whelan, R. F., I. Maureen Young. The effect of adrenaline and noradrenaline infusions on respiration in man. *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, **8**, 98—102.
Woodbury, R. A., B. E. Abreu. Influence of epinephrine upon the human gravid uterus. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1944, **48**, 706—708.

Monografii și referate generale

Baeq, Z. M. The metabolism of adrenaline. *Pharmacol. Rev.* 1949, **1**, 1—26 (221 indicații bibliografice).
Barger, G., H. H. Dale. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J. Physiol.*, 1910, **41**, 19—59.
Beyer, K. H. Sympathomimetic amines. The relation of structure to their action and inactivation. *Physiol. Rev.*, 1946, **26**, 169—197.
Blaschko, H. Amine oxidase and amine metabolism. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 415—458. (190 indicații bibliografice.)
Gregg, D. E. Coronary circulation. Lea & Febiger, Philadelphia, 1950.
Griffith, F. R., Jr. Fact and theory regarding the calorigenic action of adrenaline. *Physiol. Rev.*, 1951, **31**, 151—187. (460 indicații bibliografice.)
Hartung, W. H. Epinephrine and related compounds: influence of structure on physiological activity. *Chem. Rev.*, 1931, **9**, 389—465.
———. Inactivation and detoxication of pressor amines. *Ann. Rev. Biochem.*, 1946, **15**, 593—616.
Lands, A. M. The pharmacological activity of epinephrine and related dihydroxyphenylalkylamines. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 279—309. (260 indicații bibliografice.)
———. Review of the structural requirements for sympathomimetic drug action. First Symposium on Chemical-Biological Correlation, 1951, 77—123.
Lands, A. M., M. L. Tainter. The effect of changes in molecular configuration on inhibitory sympathomimetic action. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1953, **219**, 76—90.
Sayers, G. The adrenal cortex and homeostasis. *Physiol. Rev.*, 1950, **30**, 241—320. (519 indicații bibliografice.)
Wégria, R. Pharmacology of the coronary circulation. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 197—246 (190 indicații bibliografice).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 24

SUBSTANŢELE CARE STIMULEAZĂ FORMAŢIUNILE INERVATE DE NERVII ADRENERGICI (SUBSTANŢELE SIMPATICOMIMETICE) *(continuare)*

II. EFEDRINA, AMFETAMINA ŞI ALTE SUBSTANŢE SIMPATICOMIMETICE

EFEDRINA

Origine şi istoric. Efedrina este un alcaloid care există în diferite plante aparţinînd genului *Ephedra*, o gimnospermă înrudită cu coniferele din genurile *Pinus* şi *Abies (Pinus Sylvestris, Picea excelsa* etc.). Acest gen este originar din zonele de latitudine temperată şi subtropicală ale Europei, Asiei şi Americii şi creşte mai ales în China nordică şi vestică, în India de nord şi în Spania. În Statele Unite, plantele de *efedra* cresc de-a lungul Munţilor Stîncoşi, însă majoritatea tipurilor existente în natură în această ţară nu dau alcaloidul efedrina. Trunchiurile plantei conţin pînă la aproximativ 1% alcaloid şi izomerii săi. Conţinutul creşte în cursul primăverii şi verii, devenind maxim puţină vreme înaintea îngheţului; astfel se verifică vechiul obicei chinezesc de a culege planta pentru utilizări medicale în timpul toamnei.

Planta chinezească avînd efedrină şi denumită *ma huang* (galben astringent) a fost întrebuinţată în mod empiric de medicii indigeni timp de 5 000 de ani. Se presupune că împăratul Shen Nung (anul 2 760 î.e.n.) a gustat *ma huang*, ca şi toate celelalte substanţe din Farmacopee, şi le-a situat în „clasa medie". Formularul terapeutic chinezesc (Pentsao Kang Mu) scris în 1569 de Shih-Cheng Li, menţionează faptul că substanţa este utilă ca antipiretic, diaforetic, stimulator al circulaţiei şi sedativ pentru tuse. Efedrina a devenit un ingredient al mai multor prescripţii indigene favorite. Planta este întrebuinţată de asemenea pe scară largă în Rusia, de multe secole, mai ales pentru tulburările respiratorii şi în reumatism. Indienii şi spaniolii din Statele Unite sud-vestice utilizau plantele care conţineau efedrină pentru diferite scopuri medicinale, mai ales în bolile venerice.

Principiul activ a fost izolat pentru prima dată de Yamanashi, în 1885, din *ma huang*. Doi ani mai tîrziu, Nagai a obţinut alcaloidul sub formă pură şi l-a denumit *efedrină*. Cercetările farmacologice ale autorilor japonezi au arătat că substanţa este toxică, însă se foloseau doze mari. Totuşi, proprietăţile sale midriatice au fost observate de Miura (1887) şi încă din 1888, Takahashi şi Miura au ajuns la concluzia că substanţa provoacă dilatarea pupilei prin stimularea nervilor simpatici. Efedrina s-a bucurat atunci de o modă trecătoare ca substanţă midriatică, cu mai mulţi ani înainte de izolarea adrenalinei. Oamenii de ştiinţă japonezi au continuat cercetările lor asupra alcaloidului, au observat proprietăţile sale simpaticomimetice şi le-au utilizat în tratamentul astmului.

Interesul pentru efedrină a fost provocat în medicina occidentală de cercetările clasice ale lui Chen şi Schmidt, care au început în 1923, ca rezultat al afirmaţiei unui farmacist chinez, că *ma huang* este într-adevăr o substanţă activă. Aceşti cercetători au comunicat efectele cardio-vasculare ale alcaloidului, asemănarea sa cu adrenalina şi absorbţia sa din tractul intestinal (Chen şi Schmidt, 1924). Curînd au urmat numeroase cercetări clinice şi experimentale, iar utilizarea efedrinei s-a răspîndit atît de repede, încît se consumă în prezent anual mai multe tone din acest alcaloid. Efedrina sintetică (racemică) a fost preparată pentru prima dată în 1927 şi a fost difuzată sub denumirea de *efetonină*. Amănunte istorice interesante şi date privind farmacognozia efedrinei se pot găsi în referatul cuprinzător întocmit de Chen şi Schmidt (1930).

Chimie. Efedrina se deosebeşte din punct de vedere chimic de adrenalină prin 2 aspecte importante şi anume: este lipsită de grupări oxidrilice la nivelul inelului benzenic şi conţine un al treilea atom de carbon la nivelul lanţului alifatic sub forma unui grup metil (tabelul 21). Aceste două deosebiri de structură explică numeroasele proprietăţi farmacologice ale efedrinei, care se deosebesc de ale adrenalinei, îndeosebi prin stabilitatea mai mare, eficacitatea pe cale bucală şi stimularea sistemului nervos central. Descoperirea efedrinei a accelerat cercetările privitoare la celelalte amine simpaticomimetice avînd un lanţ alifatic cu 3 atomi de carbon, care posedă avantaje faţă de adrenalină; din această cercetare s-au obţinut mai multe substanţe terapeutice importante, mai ales amfetamina, hidroxiamfetamina şi fenilpropanolamina.

Întrucît efedrina conţine 2 atomi de carbon asimetrici, sînt posibile 6 substanţe. Toate 6 au fost preparate sintetic şi sînt denumite *l-*, *d-*, şi *dl-* efedrină, respectiv *l-*, *d-* şi *dl-* pseudoefedrină. În plante se găsesc numai 2 din cei 6 alcaloizi

și anume *l*-efedrina (înscrisă în F.S.U.) și *d*-pseudoefedrina; ele sînt mai active din punct de vedere farmacologic decît celelalte 4. Pseudoefedrina se deosebește de efedrină prin proprietățile fizice și întrucîtva prin acțiunea farmacologică. Diferența chimică reiese din raportul dintre —OH la nivelul carbonului α și din gruparea —NHCH$_3$ la nivelul carbonului β, grupările fiind apropiate între ele în efedrină și depărtate între ele în pseudoefedrină (Chen și alții, 1929).

Raportul dintre structură și activitate. Această problemă importantă este prezentată în alt capitol (pag. 414), iar trimiterile bibliografice pot fi găsite la sfîrșitul capitolului 23. În tabelul 24 este reprezentată clar influența structurii chimice asupra puterii și duratei de acțiune vasopresoare a efedrinei și a mai multor amine simpaticomimetice înrudite.

Mecanism de acțiune. Teoriile mai vechi privitoare la modul de acțiune al efedrinei, revăzute pe larg de Chen și Schmidt (1930) preced concepțiile mai noi asupra mediației chimice a impulsurilor nervoase și astfel necesită o revizuire pentru a le coordona cu cunoștințele moderne privitoare la mecanismele de acțiune ale substanțelor vegetative (vezi capitolul 19). Din cauza faptului că efedrina și aminele simpaticomimetice înrudite seamănă atît de mult cu adrenalina în privința proprietăților farmacologice, este de presupus că mecanismul lor de acțiune este identic cu acela al hormonului medularei suprarenale și anume, că acționează direct asupra celulelor efectoare vegetative. Cel puțin în cazul efedrinei, această presupunere nu poate fi însă acceptată atît de ușor, deoarece substanța are anumite proprietăți farmacologice care nu se pot pune ușor în concordanță cu teoria unei acțiuni celulare directe. Efedrina se deosebește de adrenalină prin aceea că nu provoacă reacții intensificate la nivelul anumitor organe efectoare după administrarea cocainei sau după denervarea simpatică. Într-adevăr, cocainizarea și denervarea pot reduce considerabil acțiunea efedrinei. În timp ce administrarea repetată a adrenalinei la intervale scurte nu duce la nici o scădere a reacției vasopresoare față de substanță, efectul efedrinei scade cu fiecare doză succesivă (tahifilaxie). Mai mult, acțiunea vasopresoare a adrenalinei, dar nu și aceea a efedrinei, este ușor inversată de substanțele de blocaj adrenergic, iar componenta vasodilatatoare din acțiunea efedrinei nu poate fi pusă ușor în evidență. În plus, efedrina nu este tot atît de activă ca adrenalina pe țesuturile izolate. În sfîrșit, în anumite condiții experimentale, dozele mari de efedrină tind să neutralizeze sau chiar să inverseze acțiunile adrenalinei.

Este greu de văzut modul în care numeroasele deosebiri dintre acțiunile efedrinei și adrenalinei pot fi explicate corect printr-o singură interpretare. Oricum, multe din deosebiri au fost interpretate pe baza faptului că efedrina exercită un efect inhibitor asupra unei enzime care oxidează adrenalina, și anume asupra *aminooxidazei*. Această enzimă distruge adrenalina, dar nu și efedrina (p. 427), fapt care explică în parte stabilitatea mai mare a efedrinei în organism. Pe baza acestor fapte, Gaddum și Kwiatkowski (1938) au emis ipoteza că întocmai cum ezerina apără acetilcolina eliberată la nivelul terminațiilor colinergice împotriva distrugerii enzimatice, efedrina poate apăra mediatorul adrenergic eliberat la nivelul terminațiilor nervilor simpatici (Gaddum, 1938). În cazul în care mediatorul adrenergic nu este eliberat, cum se întîmplă la nivelul formațiunilor denervate sau în țesuturile izolate, efedrina nu poate să-și manifeste proprietățile simpaticomimetice, întocmai cum ezerina este inactivată în condiții identice. Totuși, atunci cînd se adaugă cantități mici de adrenalină, acțiunea efedrinei se restabilește întocmai cum adăugarea acetilcolinei permite ezerinei să-și manifeste acțiunea sa. Într-adevăr, experiențele a numeroși cercetători arată că efedrina poate potența efectele adrenalinei sau cele determinate de stimularea nervilor simpatici, într-o serie de condiții și că atunci cînd situația experimentală este de așa natură încît efedrina devine inactivă, adăugarea unor cantități minime și altfel inactive, de adrenalină, permite efedrinei să-și manifeste acțiunile sale caracteristice. Teoria de mai sus a mai fost utilizată și pentru explicarea faptului că dozele mari de efedrină neutralizează, atît efectele excitatoare, cît și cele inhibitoare ale adrenalinei, ca și efectele stimulării nervilor simpatici în anumite condiții; aceeași teorie poate explica faptul că administrarea repetată la intervale scurte a unor doze de efedrină provoacă reacții descrescînde (tahifilaxie). Se presupune că efedrina se combină cu aceeași substanță chimică receptoare din celulele efectoare cu care se combină adrenalina, însă că efedrina nu provoacă nici un răspuns cînd este combinată astfel în celule. În modul acesta receptorii sînt blocați de efedrină în așa fel, încît adrenalina și mediatorii adrenergici nu-i mai pot influența. Totuși rămîn multe probleme nerezolvate și sînt necesare date suplimentare pentru a verifica valoarea teoriei. Oricum, ipotezele lui Gaddum și Kwiatkowski sînt stimulatoare și au realizat baza unor experiențe suplimentare, din care au reieșit numeroase fapte interesante (Beyer, 1946; Bacq, 1949; Blaschko, 1952 și alții).

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Efedrina este o substanță simpaticomimetică activă, care prin acțiunile sale periferice provoacă răspunsuri ce simulează reacțiile obținute prin stimularea nervilor adrenergici. De aceea, datele tabelului 16 arată, într-un mod general, rezultatele care pot fi obținute ca urmare a administrării acestei substanțe. Efedrina crește presiunea sanguină,[2] stimulează miocardul,[3] contractă arteriolele,[4] relaxează musculatura netedă a bronhiilor și tractului gastro-intestinal,[5] dilată pupila,[6] crește nivelul metabolismului bazal etc. Totuși, are în plus o acțiune stimulantă puternică asupra sistemului nervos central.

Deosebirile farmacologice principale dintre efedrină și adrenalină. Deosebirile farmacodinamice cu *interes teoretic* între efedrină și adrenalină au fost prezentate în paragraful asupra mecanismului de acțiune. Aici pot fi rezumate anumite deosebiri privitoare la *importanța terapeutică*. Datorită stabilității sale, efedrina poate fi administrată pe cale bucală. Mai mult, durata sa de acțiune este mai mare decît aceea care se

Scanned with OKEN Scanner

poate obține de obicei cu adrenalină. Efectul constrictor al efedrinei asupra arteriolelor este mai puțin pronunțat decît al adrenalinei, însă efedrina este lipsită de componenta vasodilatatoare care explică în cazul adrenalinei scăderea presiunii diastolice și congestionarea secundară a mucoaselor observată după aplicarea sa locală. Efedrina, repetată prea des poate să nu mai exercite reacțiile caracteristice. Substanța posedă și o acțiune midriatică utilă în oftalmologie. Efedrina stimulează de asemenea sistemul nervos central, acțiune utilă în tratamentul intoxicației cu substanțe inhibitoare centrale, în tratamentul simptomatic al narcolepsiei etc. În sfîrșit, efedrina exercită efecte favorabile asupra slăbiciunii musculaturii striate în miastenia gravă, proprietate pe care n-o posedă adrenalina.

Acțiuni cardio-vasculare. Efectele observate asupra sistemului cardio-vascular după administrarea pe cale bucală sau parenterală a efedrinei sînt asemănătoare cu cele descrise pentru adrenalină; presiunea sanguină crește, ritmul bătăilor inimii se accelerează, debitul cardiac se mărește, iar vasele periferice se contractă. Totuși, instalarea reacției presoare este mai lentă, iar hipertensiunea este mult mai susținută. Spre exemplu, o doză dată de adrenalină produce o reacție presoare de 100—200 de ori mai intensă decît cea provocată de aceeași cantitate (la aceeași greutate) de efedrină, însă efectul efedrinei persistă de 7—10 ori mai mult (tabelul 24). Bradicardia compensatoare caracteristică observată la punctul maxim al reacției presoare după injecția intravenoasă de adrenalină este mai puțin pronunțată sau absentă după efedrină, datorită faptului că hipertensiunea se instalează mai lent. Chiar dozele cele mai mici, eficiente, de efedrină sînt vasopresoare, spre deosebire de vasodilatația provocată de cantitățile foarte mici de adrenalină, iar după efedrină nu urmează o fază de hipotensiune atunci cînd acțiunea sa presoare a dispărut. Blocajul adrenergic scade, însă nu inversează cu ușurință hipertensiunea provocată de efedrină (Nickerson și Nomaguchi, 1953). Efedrina acționează în mod mai pronunțat asupra inimii decît asupra vaselor periferice și efectele sale miocardice directe constituie factorii principali în reacțiile cardio-vasculare. Așa cum s-a arătat mai înainte, atunci cînd se administrează doze repetate de efedrină la intervale dese, stimularea cardiacă devine din ce în ce mai puțin pronunțată, în cele din urmă putîndu-se produce o depresiune cardiacă (Chen și Schmidt, 1930). Dozele foarte mari de efedrină pot provoca uneori depresiune miocardică fără semne de stimulare prealabilă. Acest fapt impune precauție în utilizarea unor doze excesive de alcaloid la bolnavii cu afecțiuni cardio-vasculare și în cazul injectării intracardiace a substanței în situații de urgență.

Tabelul 24

Puterea și durata relativă a acțiunii presoare manifestată de congenerii adrenalinei [1]

						Acțiunea adrenalinei = 1,0	
						Acțiunea presoare	Durata acțiunii presoare
β-feniletilamina	H	H	H	H	H	0,005—0,0125	3—4
Tiramina	OH	H	H	H	H	0,01 —0,05	2
Sinefrina	OH	H	OH	H	CH_3	0,01 —0,04	4
Fenilefrina	H	OH	OH	H	CH_3	0,2	2
Levarterenolul	OH	OH	OH	H	H	1,5	2
Adrenalina	OH	OH	OH	H	CH_3	1,0	1,0
Amfetamina	H	H	H	CH_3	H	0,002—0,01	5—10
Fenilpropanolamina	H	H	OH	CH_3	H	0,003—0,017	7
Efedrina	H	H	OH	CH_3	CH_3	0,005—0,01	7—10
Paredrinolul	OH	H	H	CH_3	CH_3	0,033	10

[1] După Gaddum (1939) și Gunn (1939), modificat.

Acțiunea vasoconstrictoare a efedrinei se manifestă mai ales asupra arteriolelor, capilarele fiind afectate numai în mică măsură. Constricția nu este atît de pronunțată ca aceea provocată de adrenalină și astfel substanța nu este prea utilă în soluțiile anestezice locale. Totuși, acțiunea sa este mai prelungită, iar aplicarea locală pe mucoase a unor soluții cu efedrină, duce la o ameliorare satisfăcătoare a congestiei vasculare, neînsoțită de dilatație ulterioară. Efedrina dilată arterele *coronare* într-un mod asemănător cu adrenalina și astfel crește fluxul de sînge coronarian (Wégria, 1951). Această acțiune este destul de pronunțată, în așa fel, încît efedrina, atunci cînd se utilizează în doze adecvate, contracarează vasoconstricția coronară și depresiunea cardiacă consecutivă provocate de dozele mari de hormoni retrohipofizari, fapt important în utilizarea combinată a efedrinei și a retrohipofizei în scopuri vasopresoare. Vasele sanguine ale musculaturii striate se dilată moderat sub acțiunea efedrinei, însă efectul nu este atît de pronunțat ca după adrenalină.

Efedrina, ca și adrenalina, poate perturba conducerea ventriculară și poate produce ritmuri ventriculare de tipul extrasistolelor, tahicardiei și fibrilației. Totuși, aritmiile sînt mult mai puțin frecvente după efedrină decît după adrenalină. Spre exemplu, este greu sau imposibil de precipitat fibrilația ventriculară prin injectarea efedrinei la pisicile slab anestezate cu cloroform, fapt care se produce aproape cor-

Scanned with OKEN Scanner

stant dacă se utilizează adrenalina. Mai mult, efedrina nu produce aritmii cardiace în cazul anesteziei cu eter sau ciclopropan (Orth și alții, 1939), așa cum fac adrenalina și celelalte amine simpaticomimetice strîns înrudite (pag. 85).

Oricum, la bolnavii cu afecțiuni cardiace organice grave sau la persoanele tratate cu digitală, efedrina poate provoca tulburări secundare nocive ale ritmului cardiac. Faptul că efedrina poate stimula formarea impulsurilor la nivelul ventriculului reiese evident din aceea că în doze mari suprimă oprirea inimii, provocată la unii bolnavi prin comprimarea sinusului carotidian, și înlătură accesele sincopale în anumite cazuri de bloc cardiac.

Reacțiile cardio-vasculare la om. Reacțiile cardio-vasculare observate după administrarea la om a dozelor complete de efedrină se caracterizează în general printr-o creștere a presiunii sistolice, printr-o tahicardie moderată, printr-un debit cardiac pe bătaie întrucîtva crescut sau nemodificat, printr-o creștere a debitului cardiac pe minut și prin modificări variabile ale rezistenței periferice. Se poate observa o bradicardie la punctul maxim al creșterii presiunii arteriale la bolnavii tratați cu efedrină în injecții; aceasta are un caracter compensator și se realizează prin mijlocirea sistemului presoceptor carotidian și aortic. Hipertensiunea poate persista 6—8 ore, iar administrarea repetată a substanței la intervale de timp, corect distanțate, duce la o creștere susținută a presiunii sanguine pe perioade lungi de timp.

Starr și colaboratorii (1937) au efectuat cercetări mai aprofundate asupra reacțiilor cardio-vasculare ale omului la efedrină, rezultatele lor fiind prezentate în tabelul 22, în care se compară efedrina cu adrenalina. La 6 persoane s-au injectat 50 mg sulfat de efedrină subcutanat și s-au făcut determinări la punctul maxim al acțiunii substanței, adică după 15 pînă la 45 de minute. Deși persoanele se deosebeau întrucîtva în privința răspunsului, rezultatele medii arată o creștere semnificativă a frecvenței pulsului, a presiunii sanguine sistolice, a debitului cardiac și a lucrului mecanic al inimii. Tipul seamănă în general cu al adrenalinei, însă rezistența periferică nu scade atît de mult; inima este mai puțin stimulată, iar presiunea diastolică nu scade. Presiunea sanguină crescută se datorește exclusiv creșterii debitului cardiac. Scăderea rezistenței periferice este în mare parte compensatoare, deoarece efedrina nu are o acțiune vasodilatatoare directă, semnificativă, asupra vaselor de sînge. Electrocardiograma tuturor persoanelor, cu excepția uneia, a prezentat o scădere a înălțimii undelor *T* după efedrină.

Constatările lui Starr și ale colaboratorilor au fost confirmate și extinse de experiențele lui Ranges și Bradley (1943) pe adulți în convalescență care au primit 75 mg efedrină intramuscular. S-au efectuat determinările descrise în legenda figurii 27; în plus s-a măsurat presiunea din atriul drept prin cateterizare. După efedrină, presiunea sistolică a crescut totdeauna. Presiunea diastolică nu s-a modificat semnificativ; debitul cardiac a crescut în toate cazurile; debitul pe bătaie a fost crescut sau nemodificat; frecvența cardiacă n-a prezentat vreo schimbare semnificativă. Rezistența periferică a manifestat modificări variabile; presiunea din atriul drept a crescut de asemenea, fie datorită unei creșteri a volumului de sînge circulant (secundară descărcării sîngelui din depozite), fie creșterii tonusului venos. Reacțiile hemodinamice față de efedrină au fost găsite foarte asemănătoare cu cele față de adrenalină (pag. 421) (fig. 27) și deosebite de acelea determinate de paredrinol. Spre deosebire de adrenalină, efedrina are la om efecte neglijabile asupra *mecanismelor vasculare renale*. Dozele mari terapeutice (35—75 mg, intramuscular) nu provoacă modificări semnificative ale filtrării glomerulare ale fluxului plasmatic renal, ale raportului de extracție a PAH și ale diferenței arterio-venoase la nivelul rinichiului (Maxwell și alții) (1951).

Efecte respiratorii. Efedrina influențează respirația în 2 moduri: prin dilatarea bronhiolelor, datorită acțiunii simpaticomimetice periferice, într-un mod asemănător cu adrenalina, și printr-o stimulare directă a centrului respirator. Stimularea efedrinică este îndeosebi pronunțată atunci cînd există o depresiune respiratorie medicamentoasă; astfel, alcaloidul este util în tratamentul intoxicației cu inhibitori ai sistemului nervos central. Chiar la persoanele normale, efedrina poate crește debitul respirator pe minut (tabelul 22). Bronhodilatația după efedrină este mai puțin pronunțată, însă mai susținută decît cea observată după adrenalină, efedrina fiind utilă numai în formele moderate de astm sau în cazurile cronice care necesită un tratament continuu. În experiențe făcute pe persoane cu astm, spasmul bronșic și scăderea capacității vitale, provocate de metacolină și histamină pot fi contracarate în mod eficient de efedrină (Curry, 1946). Rezultatele obținute cu efedrină (30 mg intramuscular) în neutralizarea histaminei sînt în esență asemănătoare cu acelea obținute cu adrenalină prezentate în fig. 36. Protecția realizată de efedrină are totuși o instalare mai lentă dar mai susținută decît cu adrenalină. Cercetările clinice ale lui Whitfield și colaboratorii (1950) arată că efedrina administrată pe cale bucală are un efect redus asupra volumului pulmonar total sau asupra subîmpărțirilor sale la persoanele normale sau la cele cu emfizem fără spasm bronșic; totuși, la bolnavii cu astm substanța realizează o ameliorare subiectivă și obiectivă a deficienței respiratorii, crește capacitatea vitală, aerul complementar și aerul de rezervă, scăzînd aerul rezidual funcțional, fără o modificare a volumului pulmonar total.

Efecte centrale. Pe lîngă acțiunea sa asupra centrului respirator, efedrina este un stimulant vasomotor central puternic. Substanța mai stimulează scoarța cerebrală și centrii subcorticali. Aceste acțiuni explică insomnia, nervozitatea, tremurăturile și agitația motorie, care se produc după dozele exagerate, realizînd totodată baza utilizării substanței

în *narcolepsie* şi cataplexie precum şi ca *analeptic* în cazurile de intoxicaţie datorită anestezicelor sau celorlalte substanţe inhibitoare centrale.

Măduva spinării. Efedrina stimulează măduva spinării şi intensifică reflexele rahidiene. La cîinii decerebraţi, efedrina înlesneşte instalarea unui grad de extremă rezistenţă la flectarea pasivă a membrelor (Hinsey şi alţii, 1931). Atunci cînd primesc efedrină şi cînd sînt corect echilibraţi pe membrele posterioare, aceşti cîini pot sta pe picioare şi îşi pot susţine greutatea corpului pe intervale considerabile de timp; ei sînt mai vioi şi mai reactivi decît martorii care nu au primit injecţia. La maimuţele spinale, efedrina provoacă o creştere a excitabilităţii reflexelor spinale pe preparatele acute şi accelerează revenirea din „şocul" spinal acut (Jacobsen şi Kennard, 1933). Pe preparatele cronice, efedrina provoacă de asemenea o creştere a excitabilităţii reflexe. Este probabil că rezultatele descrise se datoresc unui efect excitator direct al efedrinei asupra centrilor motori medulari mai degrabă decît modificărilor de irigaţie sanguină la nivelul măduvei spinării. Injectată intrarahidian la om (50 mg în 2 ml lichid cefalorahidian), efedrina provoacă o oarecare paralizie senzitivă, însă această acţiune nu este suficient de sigură pentru a justifica utilizarea clinică a substanţei ca anestezic rahidian.

Analgezia. Efedrina are o acţiune analgezică la animale şi la om asemănătoare cu a adrenalinei şi a amfetaminei. Literatura clinică asupra efedrinei conţine referinţe sporadice privitoare la proprietatea efedrinei de a reduce durerea, însă acţiunea a fost considerată mai curînd de origine circulatorie decît centrală. Totuşi, Kiessig şi Orzechowski (1941) au arătat în mod concludent capacitatea efedrinei şi anumitor alte amine simpaticomimetice (sinefrina, amfetamina, metamfetamina şi paredrinolul) de a creşte pragul pentru durere la cîini. Metamfetamina a fost cea mai eficientă. Această problemă şi posibilităţile sale terapeutice par să necesite o cercetare mai amănunţită.

Acţiuni asupra musculaturii netede. Acţiunile efedrinei asupra musculaturii *vaselor sanguine* şi ale *bronhiilor* au fost prezentate. Acţiunea substanţei asupra muşchiului radiar al *irisului* produce midriază, efect care nu se observă în general după adrenalină. Midriaza apare atît după aplicarea locală a efedrinei la nivelul ochiului, cît şi după administrarea parenterală. Reflexul fotomotor şi acomodarea nu sînt suprimate, nu se produce cicloplegie, iar presiunea intraoculară nu se modifică la normali. În cazul unei inflamaţii oculare, substanţa nu este utilă, fiind mai eficientă în cazul ochilor cu irisul de culoare deschisă. Efedrina este astfel un midriatic eficient pentru caucazieni, dar nu pentru chinezi şi negri (Chen şi Poth, 1929). Baza enzimatică pentru eficienţa mai mare a midriaticelor simpaticomimetice pentru ochii de culoare deschisă decît pentru cei hiperpigmentaţi a fost cercetată de Angenent şi Koelle (1953) care au constatat la iepure că adrenalina este oxidată mult mai activ de irisul şi corpii ciliari pigmentaţi, decît de cei nepigmentaţi datorită unei activităţi superioare a dihidroxifenilalanin(DOPA)-oxidazei. Aceşti cercetători sugerează posibilitatea ca mediatorul nervos adrenergic pentru muşchiul dilatator al irisului să fie distrus mai repede în ochiul pigmentat, cu rezultatul că muşchiul sfincterian inervat colinergic este echilibrat în mod mai puţin eficient. Astfel, substanţele midriatice, fie simpaticomimetice, fie parasimpaticolitice, provoacă o dilataţie pupilară mai slabă în ochii hiperpigmentaţi decît în acei de culoare deschisă. Denervarea şi cocainizarea nu sensibilizează irisul faţă de acţiunea midriatică a efedrinei, aşa cum se întîmplă în cazul adrenalinei; într-adevăr, la anumite specii, aceste metode împiedică midriaza efedrinică.

Efectul efedrinei asupra *tractului gastro-intestinal* este în esenţă de relaxare a musculaturii şi de inhibare a peristaltismului.

Timpul de golire a stomacului poate fi considerabil prelungit; spre exemplu, administrarea pe cale bucală a 65 mg efedrină la adulţii tineri normali, la 20 de minute înaintea unui prînz standard, creşte timpul de golire aproape la dublu (Van Liere şi alţii, 1936).

Deşi efedrina acţionează asupra musculaturii *vezicii urinare* în general într-un mod asemănător cu acela al adrenalinei şi al stimulării nervilor adrenergici, după administrarea sa, relaxarea muşchiului *detrusor* nu este pronunţată. Totuşi, tonicitatea *trigonului* şi a *sfincterului* vezical creşte în mod net. Ca urmare a utilizării efedrinei a fost observat, spasmul sfincterian vezical, iar bolnavii care primesc doze terapeutice complete se pot plînge de dificultate şi durere la micţiune. La bărbaţii cu prostatism se produce destul de uşor retenţia urinară. Creşterea tonicităţii sfincterului vezical provocată de adrenalină constituie baza utilizării sale la bolnavii cu enurezis nocturn sau cu incontinenţă datorită unei tonicităţi insuficiente a sfincterului. Efedrina stimulează *ureterul* excizat (la porc şi la cîine). Ea stimulează în mod obişnuit *uterul* izolat, indiferent de reacţia manifestată faţă de adrenalină. La femeile normale, ca şi la bolnavele cu dismenoree, efedrina (25—50 mg, intramuscular) scade activitatea uterină sau transformă contracţiile dezorganizate în contracţii organizate şi reduce durerea datorită dismenoreei (Child şi alţii, 1948). La parturiente efedrina injectată intramuscular (50 mg) are un efect puţin însemnat asupra activităţii fundului uterin, însă se intensifică mişcările fătului şi creşte frecvenţa bătăilor inimii sale (Andros şi Miller, 1951).

Acţiuni diverse. Efectul efedrinei asupra *secreţiilor* nu este pronunţat. După administrarea sa la om se produce *sudoraţie*, care nu este însă evidenţiabilă la animale. Secreţiile tractului gastro-intestinal sînt de obicei inhibate. Efedrina scade debitul de *suc pancreatic* şi s-a emis ipoteza că substanţa poate fi utilă în tratamentul bolnavilor cu fistulă pancreatică. Efectele metabolice ale efedrinei sînt în general asemănătoare cu ale adrenalinei. Astfel, substanţa produce *hiperglicemie*, însă, acţiunea nu este nici atît de pronunţată, nici

atît de constantă ca după adrenalină; într-adevăr la animale s-a arătat că efedrina produce blocajul hiperglicemiei adrenalinice. *Metabolismul bazal* crește la om (tabelul 22) însă nu în mod pronunțat. Modificările observate la nivelul elementelor figurate ale *sîngelui* după administrarea efedrinei sînt în general asemănătoare cu cele notate după adrenalină, fiind îndeosebi rezultatul contracției splinei și a celorlalte rezervoare de sînge.

Efedrina exercită acțiuni interesante, însă incomplet explicate asupra *musculaturii striate*. Ea contractă mușchiul striat izolat; aceasta arată că efectul observat este independent de acțiunile substanței asupra sistemului vascular sau asupra celui nervos central. Numeroase cercetări au stabilit proprietatea efedrinei, adrenalinei și substanțelor înrudite de a ameliora transmiterea neuro-musculară a impulsurilor inhibată de curara și de a mări tensiunea mușchiului striat obosit, atît a celui normal cît și a celui denervat. Spre exemplu, Burn (1939) a arătat la cîini că efedrina provoacă o creștere pronunțată și prelungită a tensiunii la nivelul mușchiului striat obosit prin stimulare repetată a nervului sciatic. În această privință, tiramina a fost de 2 ori mai activă, iar dihidroxifeniletilamina, de 20 de ori mai activă decît efedrina, iar influența asupra mușchiului striat a depășit cu mult în timp acțiunea vasopresoare. În miastenia gravă, efedrina provoacă o creștere reală, însă moderată, a forței musculare. Prin injectarea substanței în artera humerală, Harvey și Lilienthal (1941) au putut arăta că ameliorarea forței musculare este localizată la extremitatea injectată. Trebuie reamintit faptul că adrenalina poate potența efectele acetilcolinei, anticolinesterazicelor și impulsurilor nervoase colinergice la nivelul musculaturii striate; efedrina intensifică aceste efecte ale adrenalinei (Bülbring și Burn, 1942). Mecanismul exact prin care efedrina influențează contracția musculaturii striate rămîne necunoscut. Efectul său asupra *ganglionilor vegetativi* a fost cercetat îndeosebi de Marrazzi (1939), care a observat că dozele mai mari decît acelea care influențează celulele receptoare vegetative periferice provoacă inhibarea transmiterii ganglionare a impulsurilor.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. *Absorbția.* Efedrina este absorbită suficient și rapid din tractul intestinal, inclusiv din rect. Ea pătrunde rapid în circulație și după injectarea subcutanată sau intramusculară. Efedrina administrată parenteral se absoarbe mai repede decît adrenalina, probabil datorită faptului că n-are un efect constrictor marcat asupra capilarelor.

Metabolismul intermediar și excreția. S-a stabilit de mult că prezența grupului metil la nivelul carbonului α al β-feniletilaminelor (ca în efedrină și amfetamină) conferă substanței respective capacitatea de a trece prin peretele intestinal și prin sistemul portal, fără să fie inactivată și de a produce efecte generale de lungă durată după administrarea pe cale bucală; efedrina nu este oxidată de aminooxidază sau de fenoloxidază (Beyer, 1941, 1946); într-adevăr, substanța inhibează aminooxidaza, iar acest fapt a servit drept bază pentru teoria mecanismului său de acțiune (vezi mai sus). La om, efedrina este eliminată nemodificată prin rinichi; 60—75% din doza administrată se elimină în 12 ore, iar aproximativ 100% în 24 de ore (Richter, 1938). La șobolani s-a pus în evidență faptul că substanța se elimină, atît sub formă liberă, cît și sub formă hidrolizabilă legată, recuperarea fiind mai amplă cu 40% atunci cînd urina se fierbe cu acid clorhidric (Snyder și alții, 1946); aceasta sugerează cu tărie faptul că efedrina este conjugată la nivelul grupării aminice. La cîine, 80% din efedrină apare în urină sub formă de norefedrină (fenilpropanolamina), demetilarea producîndu-se rapid; prin urmare, la această specie este probabil că reacția vasopresoare la efedrină să fie mijlocită de norefedrină (Axelrod, 1953). Este astfel clar că tipul de descompunere metabolică a efedrinei diferă mult în raport cu specia animală.

Preparate. Atît efedrina, cît și sărurile sale, sînt înscrise în publicațiile oficiale și există o serie întreagă de preparate.

Efedrina, F.N. Alcaloidul efedrină, înscris în listele oficiale, este levogir și poate fi obținut din *Ephedra equisetina* Bunge, *Ephedra sinica* Stapf și alte specii de *Ephedra* sau poate fi produs pe cale *sintetică*. Baza de efedrină este o substanță solidă, aproape incoloră, unsuroasă sau cristalizată, albă sau granuloasă. Ea este solubilă în apă, cu care dă o soluție alcalină; este de asemenea solubilă în alcool și în ulei de parafină, însă această din urmă soluție se tulbură dacă efedrina nu este uscată. Baza de efedrină se găsește sub formă anhidră pentru prepararea soluțiilor în ulei de parafină. Efedrina și sărurile sale se descompun progresiv prin expunerea la lumină.

Clorhidratul de efedrină, F.N., și *sulfatul de efedrină*, F.S.U. Aceste 2 săruri sînt pulberi sau cristale fine, albe, fără miros; ele sînt levogire. Clorhidratul este solubil în proporție de 1/3 în apă; sulfatul este foarte solubil în apă. Soluțiile apoase sînt foarte stabile și nu se descompun prin expunerea la lumină, aer sau căldură. Se găsesc pentru uz pe cale bucală capsule și tablete care conțin 15, 25, 30 sau 50 mg substanță. Pentru utilizare parenterală se găsesc soluții sterile din ambele săruri în fiole. Efedrina pentru aplicarea locală la nivelul mucoaselor se distribuie în flacoane; *soluția de sulfat de efedrină*, F.N., conține 3% substanță în soluție de 0,36% clorură de sodiu și este diluată cu un volum egal de ser fiziologic, înainte de utilizare. Se mai găsesc următoarele preparate; *gelul de sulfat de efedrină*, F.N. (soluție 1% în apă, cu salicilat de metil, cu eucaliptol, cu ulei din ace de brad pitic, glicerină și tragacanta); *siropul de sulfat de efedrină*, F.N. (16 mg într-o doză de 4 ml); *efedrina pentru pulverizare*, F.N. (1% efedrină bazică și salicilat de metil în ulei ușor de parafină); *efedrina compusă pentru pulverizare*, F.N. (efedrină bazică 1%, camfor, mentol și ulei de *Thymus vulgaris* în ulei ușor de parafină). Formularul național mai cuprinde *clorhidratul de racefedrină (efedrină racemică sintetică)* ale cărei acțiuni și întrebuințări sînt asemănătoare cu ale sării levogire.

Posologie și căi de administrare. Administrarea pe *cale bucală* este preferată atunci cînd se urmăresc efecte generale. Doza pentru adulți pe cale bucală diferă de la 15 la 50 mg, în raport cu rezultatele urmărite. Atunci cînd este necesar un tratament cro-

Scanned with OKEN Scanner

nic se dau de obicei doze mai mici la intervale de 3—4 ore. Efedrina se prescrie în mod obişnuit sub forma sărurilor sale şi poate fi luată în capsule, tablete sau soluţie. Efedrina mai poate fi administrată prin *injecţie* subcutanată sau intramuscular, doza fiind asemănătoare cu cea utilizată pe cale bucală. Se mai poate injecta intravenos cu atenţie. Absorbţia în cazul administrării subcutanate nu este cu mult mai rapidă decît din tractul intestinal. Pentru *aplicarea locală* a picăturilor sau pentru pulverizaţii pe mucoase se întrebuinţează soluţii apoase sau uleioase cu concentraţie variabilă de la 0,5 la 2% sau se poate aplica substanţa sub formă de gel ori unguent. Trebuie utilizată o soluţie de cel puţin 3% pentru a produce o midriază suficientă.

Reacţii toxice şi măsuri de precauţie. Majoritatea bolnavilor trataţi cu doze suficient de mari de efedrină prezintă nervozitate, insomnii, tremurături, ameţeli, cefalee, tahicardie, palpitaţii, sudoraţie şi o senzaţie de căldură. Totuşi, aceste simptome diferă considerabil de la un individ la altul. Unii bolnavi se plîng de greţuri, vărsături şi anorexie. S-a menţionat dificultatea la urinare, datorită spasmului sfincterului vezical. Unii bolnavi prezintă durere precordială. Se pot produce după această substanţă aritmii cardiace. Efectele secundare nocive datorite acţiunilor sale centrale se neutralizează corect şi complet cu sedative de tipul barbituricelor. Atunci cînd este necesar un tratament cronic pentru alte acţiuni decît cele centrale, se recurge uneori la utilizarea asociată a efedrinei cu un barbituric, la bolnavii la care efedrina provoacă nervozitate şi insomnii. Uneori, unii bolnavi pot manifesta o hipersensibilitate faţă de acest alcaloid şi atunci se poate produce o dermatită de contact, în urma aplicării locale a soluţiilor sale. Prin utilizarea nejudicioasă sau prelungită a efedrinei ca descongestionant al mucoasei nazale se poate provoca o *rinită medicamentoasă*.

Atunci cînd se prescrie efedrina, trebuie respectate aceleaşi măsuri de precauţie şi aceleaşi contraindicaţii menţionate pentru adrenalină. Trebuie acordată o deosebită atenţie bolnavilor cu afecţiuni cardiace organice sau cu decompensare cardiacă, cu hipertiroidism, hipertensiune şi angină pectorală, cît şi la persoanele tratate cu digitală. Utilizarea prelungită a efedrinei poate produce uneori un sindrom cu aspectul unei stări de anxietate. Rareori, la copiii foarte mici, substanţa poate determina sedaţie, fenomen observat uneori după nafazolină. Faţă de efedrină se instalează un anumit grad de creştere a toleranţei, dar nu se produce eufomanie; întreruperea temporară a tratamentului restabileşte sensibilitatea iniţială faţă de substanţă.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Efedrina are acelaşi cîmp general de utilizare clinică pe care îl posedă adrenalina. În plus, efedrina poate fi întrebuinţată adesea acolo unde adrenalina nu poate aduce servicii, deoarece poate fi luată pe cale bucală şi are o durată mai lungă de acţiune. Substanţa este de asemenea utilă ca stimulant central, cît şi în miastenia gravă.

Utilizările clinice ale acţiunilor cardio-vasculare. *Anestezia rahidiană.* Acţiunea vasopresoare prelungită a efedrinei permite substanţei să fie utilizată pentru menţinerea presiunii sanguine în timpul anesteziei rahidiene (cap. 18). Scăderea presiunii este preîntîmpinată prin administrarea subcutanată a 35—50 mg efedrină, cu 30—45 de minute înainte de anestezie. Această întrebuinţare a alcaloidului permite ca anestezia rahidiană să fie executată la bolnavii hipertensivi sau hipotensivi, la care intervenţia ar fi altfel contraindicată. Bolnavii cu hipotensiune sînt uneori rezistenţi la efectele substanţei şi de aceea trebuie să li se administreze o doză de probă pentru a se stabili dacă sînt destul de reactivi pentru a suferi anestezia ulterioară. Efedrina ameliorează de asemenea respiraţia şi reduce hemoragia periferică. Dacă presiunea sanguină începe să scadă în cursul operaţiei, efedrina poate fi repetată. Atunci cînd este necesar să se combată rapid o scădere continuă a presiunii sanguine se injectează intravenos cu prudenţă 25 mg efedrină. Dacă aceasta nu reuşeşte să oprească scăderea, poate deveni necesar să se recurgă la adrenalină sau la noradrenalină. Uneori se încorporează efedrina în soluţiile anestezice locale, folosite pentru anestezia rahidiană; prin întîrzierea absorbţiei anesteziculuí, efedrina poate prelungi şi intensifica anestezia; ea este mult mai puţin eficientă şi mai puţin sigură decît adrenalina şi decît fenilefrina pentru acest scop (Sergent şi Dripps, 1949).

Stările de hipotensiune cronică. Efedrina oferă o ameliorare simptomatică a multor persoane care suferă de stări hipotensive cronice, mai ales în cazurile de *hipotensiune posturală*. Crizele cu caracter sincopal care se produc în hipotensiunea posturală sînt rezultatul unei tulburări a sistemului nervos simpatic, caracterizată prin lipsa reacţiilor reflexe compensatoare normale cardioacceleratoare şi vasoconstrictoare, la trecerea în poziţia ortostatică sau la efort (hipotensiunea asimpaticotonă). Efedrina poate realiza o ameliorare izbitoare. Chiar dacă uneori presiunea arterială nu este influenţată în mod pronunţat de tratamentul cu efedrină, bolnavul se simte adesea mai bine şi prezintă o dispariţie a simptomelor. Aceasta sugerează că ameliorarea se datoreşte în parte efectelor substanţei asupra centrilor nervoşi superiori, concepţie susţinută de eficacitatea amfetaminei în anumite cazuri. Spre exemplu, ameţelile pot fi suprimate chiar dacă presiunea sanguină scade la acelaşi nivel redus atunci cînd bolnavul trece în ortostatism. Cînd la baza acestei afecţiuni se găseşte una din afecţiunile neurologice de tipul tabesului dorsal, siringomieliei etc. sau atunci cînd leziunea neurologică s-a produs din cauza unei hipotensiuni prelungite, este evident că substanţa nu poate realiza nimic mai mult decît o ameliorare simptomatică. Se întîlnesc unii bolnavi care pot întrerupe efedrina după mai multe luni, fără o revenire a simptomelor. Substanţa se administrează pe cale bucală, ori de cîte ori este necesar, de obicei luîndu-se 25—50 mg la fiecare 2—4 ore. Prima doză din fiecare zi se ia cu o oră înainte de sculare.

Stările de şoc. Ameliorarea care se poate obţine prin utilizarea efedrinei în stările de şoc nu este nici izbitoare, nici sigură, iar substanţa poate fi nocivă. Într-adevăr,

Scanned with OKEN Scanner

în stadiile tardive ale șocului, efedrina este net contraindicată. Îndeosebi dozele mari pot fi nocive și pot duce la inhibiție miocardică, urmată de o scădere a presiunii arteriale.

Blocul cardiac complet. Efedrina s-a dovedit utilă pentru tratamentul simptomatic al blocului cardiac complet, cu accese de tip sincopal (sindromul Stokes-Adams). Întrucît este nevoie de un tratament cronic, administrarea pe cale bucală a efedrinei oferă un avantaj net asupra injecțiilor subcutanate de adrenalină. Trebuie prescrisă doza minimă eficientă de efedrină, de obicei 15—30 mg de 3 ori pe zi. Dozele mai mari decît cele necesare pot avea efecte secundare nocive, deoarece majoritatea bolnavilor cu acest sindrom au afecțiuni cardiace grave. Efedrina accelerează ritmul idioventricular și prin aceasta împiedică bradicardia pronunțată și asistolia, care constituie cauza obișnuită a crizelor sincopale. Totuși, așa cum s-a subliniat în prezentarea adrenalinei, este de o importanță esențială să se stabilească, pe cît posibil, etiologia exactă a crizelor sincopale, deoarece efedrina este contraindicată atunci cînd ele sînt provocate de paroxisme trecătoare de prefibrilație ventriculară.

Boli alergice. *Astmul bronșic.* Fiziopatologia astmului bronșic și obiectivele tratamentului sînt prezentate în alt capitol (cap. 23) (fig. 29). Efedrina realizează o ameliorare simptomatică într-un mod asemănător cu acela descris pentru adrenalină; efedrina, ocupă un loc bine definit în tratamentul bolnavilor cu astm. Întrucît poate fi administrată pe cale bucală și are o acțiune de lungă durată, efedrina poate fi întrebuințată pentru prevenirea crizelor de astm. Într-adevăr, valoarea sa profilactică este mai mare decît valoarea terapeutică. În episoadele acute grave, adrenalina și izoproterenolul constituie medicamentele simpaticomimetice de elecție, deoarece sînt mai puternice și acționează mai rapid decît efedrina. Episoadele moderate cedează adesea la efedrină, iar alcaloidul poate întrerupe sau preveni crizele atunci cînd este dat suficient de precoce sau poate reduce numărul și gravitatea lor atunci cînd este dat în mod continuu. Doza se situează între 20 și 50 mg pentru adulți, administrată pe cale bucală sau subcutanat, după necesitățile cazului. Atunci cînd se aplică un tratament continuu pot fi necesare sedative pentru suprimarea efectelor centrale ale efedrinei și pentru a permite somnul. Pentru astmul cu crize nocturne repetate care tulbură somnul se pot administra tablete keratinizate de efedrină, care se descompun la 4—5 ore de la ingestie; ele se dau cu cîtva timp înainte de culcare, în așa fel, încît acțiunea substanței să coincidă cu momentul anticipat al crizelor. În tratamentul astmului, efedrina se poate asocia cu succes cu aminofilina sau cu substanțele antihistaminice.

Febra de fîn. Un procent important al victimelor care suferă de febra de fîn poate obține o oarecare ameliorare simptomatică prin aminele simpaticomimetice, iar unele persoane pot obține chiar o înlăturare completă a simptomelor. Aceste substanțe pot fi asociate în mod eficient cu tratamentul antihistaminic. Efedrina se administrează de obicei pe cale bucală, însă o pulverizare suplimentară pe cale nazală poate crește ameliorarea bolnavului. Punctele enumerate privind dozele și utilizarea efedrinei pentru bolnavii cu astm se aplică și în aceste cazuri. Bolnavii care sînt supuși unor tipuri diferite de teste cutanate pentru sensibilitatea la alergenele specifice nu trebuie să primească efedrină timp de 12 ore înaintea acestor teste, deoarece ar putea fi împiedicată apariția reacțiilor pozitive.

Congestia mucoaselor. În *coriza acută, rinita vasomotorie, sinuzita acută, febra de fîn* etc. efedrina oferă o ameliorare considerabilă simptomatică a congestiei mucoasei nazale și se întrebuințează pe scară largă de profani în acest scop. Durata lungă de acțiune și lipsa de congestie secundară sau de ischemie intensă reprezintă avantaje nete ale efedrinei asupra adrenalinei. După aplicarea locală, se instalează rapid vasoconstricția (cîteva secunde pînă la 1 minut) iar acțiunea asupra vaselor mucoasei poate persista timp de 2 ore sau mai mult. Faptul dacă efedrina și substanțele înrudite sînt contraindicate în prezența unei infecții acute a căilor nazale sau a sinusurilor nazale accesorii constituie o problemă controversată. Unii oto-rino-laringologi contraindică utilizarea substanțelor vasoconstrictoare și afirmă că acest tratament împiedică hiperemia de protecție, scade rezistența locală și încalcă principiile curente ale tratamentului inflamațiilor acute. Totuși, oricare ar fi situația, nimeni nu poate pune la îndoială ameliorarea importantă legată de retractarea cornetelor tumefiate și de restabilirea permeabilității căilor respiratorii superioare, cît și de deschiderea orificiilor blocate ale sinusurilor nazale accesorii cu favorizarea consecutivă a drenajului. În sfîrșit, infecția respiratorie superioară, care caracterizează răceala obișnuită, reprezintă de obicei o afecțiune cu evoluție benignă și pînă cînd se va dovedi că utilizarea judicioasă a substanței vasoconstrictoare aplicate local este într-adevăr nocivă, acest tratament va continua, fără îndoială, să fie recomandat pe scară largă de către medicii practicieni.

Au fost prezentate diferitele preparate disponibile pentru aplicația locală. Se pot utiliza gelurile, picăturile sau soluțiile pulverizabile, iar ultimele 2 pot fi preparate în ulei sau în soluție apoasă. Pentru aplicarea unor substanțe vasoconstrictoare la nivelul mucoasei nazale, picăturile nazale sînt net mai puțin eficiente decît pulverizările sau inhalațiile. Concentrația de efedrină poate varia între 0,5 și 2,0%. Soluțiile apoase sînt mai puțin iritante cînd au fost preparate cu ser fiziologic. Picăturile nazale se administrează cu maximum de eficiență atunci cînd bolnavul se găsește în decubit lateral cu capul situat jos. Soluțiile în uleiuri medicinale pot încetini activitatea cililor; utilizarea lor la nou-născuți cuprinde riscul unei pneumonii cu substanțe lipidice. Utilizarea prelungită sau nejudicioasă a efedrinei poate provoca o rinită medicamentoasă. Soluțiile pentru utilizarea nazală trebuie să fie ușor acide (pH 6,5 pînă la 6,5), pentru a corespunde secrețiilor nazale normale (Fabricant, 1953).

Întrebuințări ca midriatic. Avantajele efedrinei ca substanță midriatică sînt acțiunea de scurtă durată, lipsa cicloplegiei și tendința minimă de a crește presiunea intraoculară. Astfel, substanța este îndeosebi utilă pentru dilatarea pupilei în scopul examinării fundului de ochi. Aplicarea locală a unei soluții apoase 3—5% produce de obicei în decurs de 30 de minute pînă la o oră o midriază satisfăcătoare, care durează mai multe ore. Întrucît concentrațiile atît de mari de efedrină pot deveni iritante, se poate întrebuința o asociere de homatropină 0,1% cu o soluție mai slabă de efedrină; cu această combinație se poate obține dilatarea pupilei fără cicloplegie. Efedrina poate să nu exercite efectul său midriatic la bolnavii cu irisul de culoare închisă (vezi mai sus); de asemenea substanța este adesea fără efect în prezența unei irite sau a unei iridociclite.

Antidot pentru intoxicațiile medicamentoase. Efedrina este o substanță utilă în cazurile de intoxicații cu inhibitori ai sistemului nervos central de tipul morfinei, al substanțelor barbiturice etc. Ea nu numai că stimulează centrii respiratori și vasomotori bulbari, dar exercită și un efect analeptic asupra centrilor cerebrali superiori, tinzînd să reducă gradul de depresiune. Dozele de efedrină și intervalele dintre administrări diferă în raport cu gravitatea intoxicației și cu răspunsul bolnavului. La adulți se pot întrebuința 50 mg ca doză inițială, în administrare intramusculară.

Scanned with OKEN Scanner

Narcolepsia. Stimularea centrală selectivă realizată de efedrină își găsește o aplicație aproape specifică în tratamentul bolnavilor cu narcolepsie. Doyle și Daniels, în 1930, au introdus în Statele Unite efedrina pentru tratarea simptomatică a narcolepsiei, concomitent cu cercetătorii din Anglia și Cehoslovacia și independent de ei. Faptul că efedrina produce insomnie, așa cum se știe, și neutralizează anestezia cu barbiturice, a sugerat folosirea sa în narcolepsie, un sindrom caracterizat prin nevoia irezistibilă de a dormi. Lipsa unor cunoștințe amănunțite privind patogenia narcolepsiei ca și fiziologia somnului normal face să nu se poată preciza mecanismul exact prin care acționează efedrina în narcolepsie. Doza întrebuințată pentru adulți variază între 10 și 50 mg sau mai mult, luată pe cale bucală, de 3 ori pe zi. La început se utilizează doze mici, care se măresc progresiv, pînă se găsește cantitatea optimă, care nu provoacă efecte secundare neplăcute. Bolnavii hipertensivi pot lua adesea substanța fără o creștere suplimentară a presiunii arteriale. Copiii tolerează destul de bine alcaloidul. Pentru a asigura somnul de noapte, care este adesea tulburat la bolnavii cu narcolepsie, ultima doză din fiecare zi se administrează cel mai tîrziu la ora 17; se poate instala un anumit grad de creștere a toleranței față de efedrină, după utilizarea sa vreme îndelungată. Deși efedrina nu realizează o vindecare, ea oferă o ameliorare simptomatică, atît a crizelor de narcolepsie, cît și a celor de cataplexie, care sînt fie suprimate, fie reduse ca număr și intensitate. Se restabilește somnul normal de noapte, fără coșmaruri, iar halucinațiile hipnagogice încetează. Amfetamina și metamfetamina sînt de asemenea eficiente în acest sindrom.

Miastenia gravă. Fiziopatologia miasteniei grave și tratamentul său simptomatic cu neostigmină și cu anumite substanțe adjuvante sînt prezentate în amănunt în alt capitol (cap. 21). Înainte de apariția neostigminei, efedrina reprezenta substanța cea mai utilă pentru ameliorarea simptomatică a miasteniei grave. Valoarea sa actuală este aceea a unui adjuvant care poate fi prescris paralel cu neostigmina la anumiți bolnavi care beneficiază mai mult de această asociație decît de neostigmina singură. Eficiența efedrinei în miastenia gravă a fost descoperită accidental de dr. Harriet Edgeworth, ea însăși o victimă a acestei afecțiuni și care în 1930 a descris rezultatele obținute în propriul său caz. Mecanismul de acțiune al efedrinei pentru creșterea forței musculaturii striate în miastenia gravă este necunoscută, însă ipotezele în această direcție au mai fost prezentate.

Doza de efedrină nu poate fi precizată în mod categoric și trebuie adaptată la necesitățile fiecărui bolnav în parte. Atunci cînd se prescrie neostigmină se poate da un supliment de 10—20 mg efedrină, de 2—3 ori pe zi, în scopul de a intensifica și prelungi durata ameliorării. Dozele mari pot fi evitate, deoarece pot agrava slăbiciunea. Deși unii bolnavi s-au restabilit dintr-o invaliditate completă la o existență relativ normală printr-o utilizare exclusivă a efedrinei, rezultatele sînt rareori atît de spectaculoase ca acelea obținute cu neostigmină.

Întrebuințări diverse. La unii bolnavi cu *urticarie cronică*, mai ales cînd se asociază cu edeme *angio-neurotice*, tratamentul cu efedrină poate îndepărta simptomele morbide și determina perioade de remisiune, în cursul cărora tratamentul poate fi complet întrerupt. Efedrina a fost folosită pentru ameliorarea acceselor de tuse în formele mai ușoare de *tuse convulsivă*. La bolnavii cu *emfizem obstructiv*, efedrina poate crește capacitatea vitală, poate scădea presiunea intrapleurală și poate ușura respirația. Rezultatele favorabile sînt limitate la cazurile care au o secreție bronșică abundentă, adică la emfizemele asociate cu astm sau cu bronșită cronică. S-a constatat că musculatura bronhiilor mici ale acestor bolnavi cu exsudate abundente este îngroșată și că mucoasa lor este hipertrofică și infectată. Efedrina realizează probabil ameliorări prin scăderea tonusului musculaturii bronșice îngroșate, dilatînd astfel căile aeriene. La bolnavii cu *reacții sincopale* de tip vagal sau depresor, datorite sensibilității anormale a sinusului carotidian, tratamentul cu efedrină poate avea un oarecare efect favorabil. Substanța se poate dovedi utilă în tratamentul sindromului de *petit mal*, care nu răspunde la trimetadionă. La bolnavii cu *enurezis* nocturn cu micțiune imperioasă și frecventă sau cu tonicitate deficitară a sfincterului vezical, efedrina poate realiza o ameliorare simptomatică, probabil prin creșterea tonicității trigonului și a sfincterului intern. Ea se poate asocia în acest scop cu beladonă. Efedrina se încorporează adesea în amestecuri medicamentoase pentru *dismenoree*; s-a prezentat mai sus justificarea posibilă pentru această metodă. S-a observat faptul că efedrina este deosebit de utilă pentru împiedicarea reacțiilor toxice față de dimercaprol (BAL), administrîndu-se în acest scop 25—50 mg pe cale bucală, la jumătate de oră înainte de injectarea dimercaprolului. Această observație interesantă necesită o confirmare și o explicație.

AMFETAMINA

Amfetamina, o altă amină simpaticomimetică importantă, seamănă cu efedrina printr-o serie de aspecte, însă se deosebește de ea mai ales prin aceea că posedă o capacitate mai mare de stimulare a centrilor nervoși superiori, îndeosebi a scoarței. Ea se bucură de o largă utilizare terapeutică; unele dintre utilizări nu sînt comune cu ale celorlalte substanțe simpaticomimetice.

Istoric. Cercetările inițiale asupra amfetaminei au fost comunicate de Piness și colaboratorii (1930), care au descris la cîini și la om reacția vasopresoare la această substanță. Hartung și Munch (1931) utilizînd cîini au observat de asemenea răspunsul presor la această substanță și au comparat puterea sa cu aceea a fenilpropilaminelor izomere. Alles (1933) a constatat că amfetamina posedă aproximativ 1/100—1/200 din puterea presoare a adrenalinei, însă că efectele cardio-vasculare au durată mai lungă; el a observat de asemenea că substanța prezintă proprietăți bronhodilatatoare, analeptice și de stimulare a respirației. Tainter (1933) printr-o cercetare vastă asupra a 44 de amine simpaticomimetice, a observat că reacția presoare la amfetamină scădea prin injectarea repetată a substanței și sub acțiunea cocainei, cît și faptul că ergotamina nu inversa creșterea presiunii arteriale; în aceste privințe, amfetamina seamănă cu efedrina. Răspîndirea amfetaminei pentru uzul general a accelerat cercetările experimentale și clinice, care au îmbogățit repede datele privitoare la această substanță și la valoarea sa terapeutică. În mod regretabil, reclama irațională privitoare la acțiunea stimulatoare centrală a amfetaminei a dus la numeroase abuzuri, mai ales în primii ani ai folosirii sale.

Chimia și raportul dintre structura chimică și acțiunile farmacologice. Amfetamina, β-fenilizopropilamina racemică, este strîns înrudită ca formulă chimică îndeosebi cu efedrina, cu fenilpropanolamina, cu metamfetamina și cu hidroxiamfetamina. Asemănă-

rile și deosebirile dintre aceste substanțe sînt prezentate în tabelul 21.

Deosebirile farmacologice dintre amfetamină și adrenalină se datoresc îndeosebi faptului că prima substanță posedă un α-metil de substituție și nu are grupări hidroxilice de tip fenolic. Formula amfetaminei îi conferă rezistența la distrugerea enzimatică în organism; ca rezultat al acestui fapt, ea este activă după ingestia pe cale bucală și are o durată prelungită de acțiune, cît și capacitatea de a stimula în mod pronunțat sistemul nervos central. Raportul dintre structura și activitatea ei sînt prezentate și la capitolul 23.

Datorită prezenței unui atom de carbon asimetric în moleculă, β-fenilizopropilamina există sub 3 forme, și anume: *d*-, *l*- și *dl*-β-fenilizopropilamina. Numele de *amfetamină* se referă la substanța racemică dacă nu se precizează altceva.

Pe baza testelor clinice efectuate la indivizii normali și la bolnavii cu narcolepsie, cu boala Parkinson postencefalitic și cu hipotensiune posturală, reiese că forma dextrogiră *(dexedrina*, vezi mai jos) este aproximativ de 2 ori mai puternică decît forma racemică. Forma levogiră este cea mai puțin activă dintre toate 3. Aceasta este deosebit de interesant, deoarece în majoritatea cazurilor substanțele levogire posedă o acțiune farmacodinamică mult mai pronunțată decît dextroizomerii sau formele racemice.

Mecanism de acțiune. Este foarte probabil ca efectele simpaticomimetice periferice ale amfetaminei să fie rezultatul unei acțiuni directe a substanței asupra receptorilor din celulele musculare și glandulare inervate de nervii adrenergici, așa cum se întîmplă în cazul adrenalinei. Totuși prezintă dificultăți de interpretare anumite deosebiri dintre acțiunile amfetaminei și adrenalinei. Amfetamina se deosebește de adrenalină prin aceea că manifestă tahifilaxie (reacție descrescîndă la o administrare repetată) și nu determină o activitate mai intensă după cocaină sau denervare. Amfetamina potențează intens reacția presoare la adrenalină, fenomen caracteristic și pentru efedrină, iar în doze mari scade sau suprimă acțiunile adrenalinei. Amfetamina este chiar un inhibitor mai puternic al aminooxidazei decît efedrina și de aceea teoria lui Gaddum și Kwiatkowski (1938) (pag. 438), privitoare la mecanismul de acțiune al efedrinei s-a aplicat și la amfetamină; conform acestei teorii, amfetamina ar acționa prin împiedicarea oxidării adrenalinei de către aminooxidază și prin intrarea în competiție cu adrenalina la nivelul substanței receptoare din celulele efectoare. Totuși, există numeroase probleme nerezolvate care împiedică acceptarea totală a acestei teorii și, ca și în cazul efedrinei, este nevoie de cercetări suplimentare pentru a clarifica mecanismul de acțiune simpaticomimetică al amfetaminei. Substanța se deosebește de asemenea de adrenalină și prin lipsa unei componente vasodilatatoare în acțiunea ei. Spre exemplu, nu se produce vasodilatație secundară cînd se aplică amfetamina pe suprafața unor mucoase hiperemice; stadiul terminal al reacției vasopresoare față de substanță nu se caracterizează prin hipotensiune, iar ergotoxina și dibenamina nu inversează acțiunea sa presoare.

Mecanismul stimulării centrale produse de amfetamină nu a fost elucidat, deși baza structurală chimică pentru această acțiune este foarte bine clarificată. Substanța nu are de loc proprietatea de a crește respirația creierului inhibată de substanțele anestezice sau de a crește consumul de oxigen al țesutului cerebral normal; efectul stimulator al amfetaminei asupra creierului normal și asupra celui anesteziat rămîne neexplicat; este îndoielnic faptul că acțiunile periferice ale amfetaminei asupra formațiunilor adrenergice pot fi corelate cu succes, în prezent, cu efectele excitatoare ale substanței asupra sistemului nervos central.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Amfetamina are în comun cu adrenalina și efedrina capacitatea de a stimula organele efectoare inervate de nervii adrenergici și de aceea, o examinare a tabelului 16 va arăta într-un mod general reacțiile care se pot aștepta în urma administrării substanței. Presiunea arterială crește, vasele periferice se contractă, miocardul este stimulat, se relaxează musculatura bronșică și intestinală, pupilele se dilată ș.a.m.d. În plus, ca și efedrina, amfetamina stimulează axul cerebro-spinal, îndeosebi trunchiul cerebral și scoarța.

Acțiunile asupra sistemului nervos central. Amfetamina este una din cele mai puternice amine simpaticomimetice în ceea ce privește stimularea sistemului nervos central. Această proprietate constituie baza anumitor aplicații terapeutice unice. S-au efectuat numeroase cercetări experimentale și clinice asupra proprietăților analeptice și excitatoare centrale ale substanței. S-au făcut încercări de măsurare cantitativă a acțiunii sale ca stimulent central, comparativ cu congenerii săi și cu alte substanțe analeptice, îndeosebi cu stricnina, picrotoxina, pentilentetrazolul, niketamida și cafeina. Rezultatele diferă după cercetători, după specia și dozele utilizate, după indicele de restabilire ales, cît și după substanțele inhibitoare, față de care s-a măsurat analepticul.

Totuși există puține îndoieli asupra faptului că amfetamina este un stimulant puternic al centrului respirator bulbar, reducînd gradul inhibiției centrale, provocată de substanțele anestezice, narcotice și hipnotice și că exercită o acțiune stimulantă asupra axului cerebro-spinal normal. Animalele care primesc doze suficient de mari de amfetamină manifestă tremurături, neliniște, activitate motorie crescută, agitație și insomnii, într-o măsură neobservată după efedrină. Aceste efecte se consideră rezultatul stimulării corticale de către substanță, însă pot fi în parte urmarea excitației substanței reticulate activatoare a trunchiului cerebral și a mecanismelor de trezire. Spre deosebire de pentilentetrazol și de alte analeptice, amfetamina nu produce accese convulsivante sau disritmii subconvulsive la animalele normale. Într-adevăr, substanța poate reduce descărcarea maximă a accesului convulsiv obținut prin electrosoc și prelungește perioada restabilirii după aceste accese; aceste proprietăți pot fi corelate cu utilitatea amfetaminei, în anumite cazuri de epilepsie (vezi mai jos); *d*-izomerul (*dexedrina*) este de 3—4 ori mai puternic decît *l*-izomerul și este o dată și jumătate pînă la de două ori mai puternic decît substanța racemică (Prinzmetal și Alles, 1940).

Scanned with OKEN Scanner

Efectele centrale la om. Amfetamina este un puternic *stimulant* al *sistemului nervos central* la om. Dovada acestui fapt reiese din numeroase cercetări experimentale şi clinice. Acţiunea *analeptică* pronunţată a substanţei se evidenţiază prin faptul că anestezia produsă de injectarea intravenoasă a 0,5 g amobarbital sodic poate fi suprimată cu 10—30 mg amfetamină injectată intravenos. Efectele *psihice* ale amfetaminei au fost cercetate foarte amănunţit. Reacţiile provocate depind de starea mintală şi de personalitatea bolnavului, cît şi de doza administrată. Rezultatele principale observate după administrarea pe cale bucală a 10—30 mg substanţă sînt următoarele: insomnie şi vioiciune psihică; creşterea iniţiativei şi îmbunătăţirea dispoziţiei; creşterea siguranţei, euforie şi exaltare; scăderea senzaţiei de oboseală; creşterea activităţii motorii şi verbale; creşterea capacităţii de concentrare. Efectul asupra activităţii psihomotorii este de aşa natură, încît se poate efectua un volum mai mare de lucru, însă numărul de erori nu scade în mod necesar. Substanţa întăreşte pe individ pentru o perioadă prelungită de efort mintal, însă nu ameliorează randamentul; iniţiativa creşte mai mult decît capacitatea de muncă intelectuală. Dozele care produc efectele de mai sus sînt mai mici decît acelea care provoacă reacţii simpaticomimetice pronunţate (vezi referatul general al lui Ivy şi Krasno, 1941).

Amfetamina nu determină totdeauna efectele psihice descrise mai sus. Efectele utile sau agreabile pot fi inversate de o supradozare sau de o administrare repetată. Mulţi bolnavi pot prezenta cefalee, palpitaţii, ameţeli, tulburări vasomotorii, agitaţie, confuzie mintală, alterarea senzaţiei de bine, anxietate, delir, depresiune sau oboseală. Dozele mari sînt urmate aproape totdeauna de oboseală şi de depresiune mintală. De aceea stimularea mintală temporară obţinută cu amfetamină la persoanele normale nu este totdeauna favorabilă şi există un pericol considerabil legat de utilizarea nejudicioasă a substanţei.

Efectele asupra oboselii. Influenţa amfetaminei asupra oboselii la om constituie obiectul a numeroase experienţe, stimulate îndeosebi de cerinţele celui de al doilea război mondial. Rezultatele nu sînt cu totul concordante şi depind de dozele utilizate, de intensitatea şi de rapiditatea instalării oboselii, de natura activităţii istovitoare şi de alternativa că substanţa s-a utilizat pentru a întîrzia oboseala sau pentru a accelera restabilirea. Se acceptă în general faptul că scăderea senzaţiei de oboseală este pur subiectivă şi de origine centrală. Stimulantele centrale par să se deosebească în privinţa modului lor de acţiune asupra sindromului de oboseală. Spre exemplu s-a afirmat că amfetamina nu dă posibilitate persoanelor care efectuează rapid o muncă istovitoare, s-o efectueze timp mai îndelungat sau să-şi revină mai repede, în timp ce metamfetamina (dezoxiefedrina) şi cafeina permit acelor persoane să lucreze mai multă vreme, iar cafeina accelerează restabilirea atunci cînd se administrează unor indivizi istoviţi. Alţi cercetători au constatat că amfetamina împiedică producerea oboselii (activităţile monotone de precizie, marşurile lungi, insomnia experimentală prelungită, capacitatea de lucru la ergometru etc.) şi restabileşte randamentul persoanelor obosite, deşi nu-l readuce la nivelul iniţial. Întrucît pot apărea variaţii largi ale reacţiei la amfetamină, substanţa nu trebuie utilizată fără discernămînt la grupuri mari de persoane, cum ar fi forţele armate (Ivy şi Krasno, 1941; Alwall, 1943; Cuthbertson şi Knox, 1947; Tyler, 1947 şi mulţi alţii).

Analgezia. Este stabilit în prezent în mod ferm faptul că anumite amine simpaticomimetice exercită prin acţiunea lor centrală un efect analgezic direct. Prima cercetare referitoare la efectul analgezic al amfetaminei pare să fie aceea a lui Kiessig şi Orzechowski (1941) care au comunicat o creştere a pragului pentru durerea provocată pe cale electrică la cîinii care au primit substanţa; dintre substanţele simpaticomimetice testate, metamfetamina a fost cel mai activ analgezic. Eficacitatea analgezică a amfetaminei la animalele de laborator a fost confirmată şi extinsă la oamenii normali (Goetzl şi alţii, 1944). Atunci cînd se asociază cu morfina, s-a constatat că *d*-amfetamina intensifică şi prelungeşte acţiunea analgezică a morfinei la om şi scade somnolenţa, ameţelile şi slăbiciunea provocate de aceasta din urmă. Forma *d*- este mai analgezică decît izomerul *l*-. S-a arătat că amfetamina potenţează acţiunea analgezică a meperidinei la oameni, crescînd pragul pentru durerea profundă provocată prin cufundarea mîinii în apă la temperatura gheţei; dar amfetamina elimină în mare măsură acţiunea analgezică a protoxidului de azot (Nickerson, 1950). Sînt aşteptate cu interes ultimele aplicaţii terapeutice ale acestor constatări.

Electroencefalograma. În general, amfetamina accelerează şi desincronizează electroencefalograma. La om substanţa provoacă o deplasare către frecvenţele mari ale traseului electroencefalografic aşa cum s-a întîmplat în cursul procesului de atenţie, însă într-un mod mai puţin pronunţat. Sub acţiunea amfetaminei, undele mari δ observate în timpul somnului, care urmează după o insomnie prelungită, scad ca amplitudine şi durată. Substanţa reduce de asemenea potenţialele δ ale indivizilor cu narcolepsie. La unii copii cu *petit mal* şi cu disritmii tipice de vîrf-undă de 3 pe secundă, amfetamina poate suprima, atît accesele convulsive clinice, cît şi descărcările electroencefalografice anormale. La copiii cu tulburări de comportament şi cu electroencefalograme anormale (ritm de 6 cicli pe secundă), amfetamina poate realiza o ameliorare considerabilă a comportării cu sau fără o corectare concomitentă a disritmiei cerebrale. La maimuţe, amfetamina îndepărtează starea de confuzie şi undele lente de pe electroencefalogramă, care caracterizează faza postconvulsivă (după electroşoc). Toman şi Davis (1949) au analizat efectele acestei substanţe asupra electroencefalogramei.

Măduva spinării. Amfetamina şi dextroamfetamina facilitează transmiterea monosinaptică şi polisinaptică în măduva spinării şi intensifică rigiditatea de decerebrare. Acest efect stimulator este pus în evidenţă de mişcările de redresare şi de activitatea posturală determinate de injecţia de amfetamină la pisicile spinale acute; o activitate excitatoare asemănătoare, însă mai complexă, se observă la pisicile decorticate şi decerebrate, efectul general fiind o ameliorare a activităţii reflexe şi o restabilire a reacţiilor (spre exemplu, reacţiile corective de punere în poziţie plantară la animalele decerebrate cronic) care altfel nu se restabilesc (Maling şi Acheson, 1946; Macht, 1950). Capacitatea amfetaminei de a corecta, într-o măsură considerabilă, deficienţele funcţionale provocate de leziunile experimentale ale sistemului nervos central se poate datori unei creşteri a activităţii neuronilor intercalari care compensează pierderea facilitării din centrii distruşi.

Efecte respiratorii. Amfetamina, ca şi efedrina, afectează respiraţia în 2 feluri: [1]stimulează centrul respirator bulbar şi [2]dilată bronhiolele. La animale, substanţa produce prin acţiunea sa centrală o creştere pronunţată a ritmului şi profunzimii respiraţiei. Dozele repetate la scurt interval provoacă răspunsuri descrescînde. Spre deosebire de acestea, dozele terapeutice provoacă la omul normal puţine modificări perceptibile ale ritmului respirator, ale debitului

Scanned with OKEN Scanner

respirator pe minut sau ale capacității vitale (Altschule și Iglauer, 1940). Totuși, atunci cînd există depresiune centrală, substanța poate stimula respirația, acțiune de valoare în tratamentul intoxicației cu anestezice și cu hipnotice. Deși amfetamina dilată bronhiile, efectul nu este pronunțat. Spre deosebire de efedrină, substanța nu este utilă în astm.

Reacțiile cardio-vasculare. Reacțiile cardio-vasculare ale animalelor la amfetamină se caracterizează printr-o variabilitate considerabilă, trăsătură neobservată în cazul efedrinei. Totuși, dozele suficiente determină de regulă o creștere a presiunii, atît sistolice, cît și diastolice, cum și o creștere a debitului și a travaliului cardiac. Efectele par să fie realizate printr-o acțiune miocardică directă și printr-o constricție periferică arteriolară. Modificările în frecvența pulsului sînt inconstante, însă la punctul maxim al reacției presoare se observă de regulă o încetinire compensatoare a ritmului inimii pe calea reflexelor sinocarotidiene. Ca și în cazul efedrinei, dozele repetate de amfetamină provoacă răspunsuri descrescînde, iar în unele cazuri se poate produce o scădere inițială a presiunii. Puterea presoare a amfetaminei este în comparație cu cea a adrenalinei (la aceeași greutate) de 1 : 100 pînă la 1 : 500 (tabelul 24). Forma *l* a amfetaminei este întrucîtva mai puternică în privința acțiunii presoare decît forma *d*. Cocaina nu potențează acțiunea presoare a amfetaminei, iar substanțele de blocaj adrenergic nu produc o inversare a acțiunii ei.

Efectele cardio-vasculare la om. Amfetamina provoacă la om reacții cardio-vasculare variabile în raport cu doza și cu căile de administrare, cu prezența sau absența unei boli și cu alți factori. Deși la persoane normale pot fi obținute efecte presoare după administrarea pe cale bucală a unor doze de numai 10 mg, în mod obișnuit sînt necesare cantități mult mai mari (20 mg sau mai mult). Atît presiunea sistolică, cît și cea diastolică cresc, însă aceasta nu în mod constant, putîndu-se produce fluctuații considerabile mai ales ale presiunii diastolice. Ca și în cazul efedrinei, nu este neobișnuită o scădere a presiunii diastolice și prin aceasta o creștere a presiunii pulsului. S-a observat, de asemenea o scădere paradoxală a presiunii arteriale și o creștere sau o scădere imprevizibilă a nivelului sistolic și diastolic, izolate sau asociate. Administrată *subcutanat* sau *intravenos*, amfetamina este mult mai constantă în privința efectelor sale presoare (fig. 30). Spre deosebire de adrenalină, la persoanele normale, dozele terapeutice de amfetamină nu cresc debitul cardiac și nu accelerează viteza fluxului sanguin. După cîteva zile se instalează adesea o creștere a toleranței față de efectele presoare ale amfetaminei, atunci cînd administrarea este prelungită; totuși, la bolnavii cu hipotensiune ortostatică nu pare să se instaleze această creștere a toleranței.

După amfetamină pot apărea uneori diferite tipuri de *aritmii* atît la indivizii normali, cît și la bolnavii cu afecțiuni cardiace. Acestea cuprind aritmii sinusale, extrasistole de origine atrială și ventriculară, tahicardii paroxistice, bradicardii pronunțate și blocuri cardiace parțiale. În imensa majoritate a cazurilor *electrocardiograma* nu este modificată. Substanța poate provoca uneori dureri precordiale și se pot observa palpitații și congestie sau paloare. La 6 din 9 persoane normale tratate cu 20 mg de sulfat de amfetamină intravenos creșterea medie a presiunii arteriale a fost însoțită de o scădere a *debitului sanguin cerebral* și *a utilizării cerebrale a oxigenului* (Abreu și alții, 1949). Amfetamina aplicată *local* pe mucoase provoacă o vasoconstricție și retractarea țesutului congestionat. Vasoconstricția mucoasei se produce într-o măsură variabilă și după administrarea parenterală, deși rezultatul nu este atît de sigur ca în cazul efedrinei. Reducerea congestiei nu este urmată de o dilatație

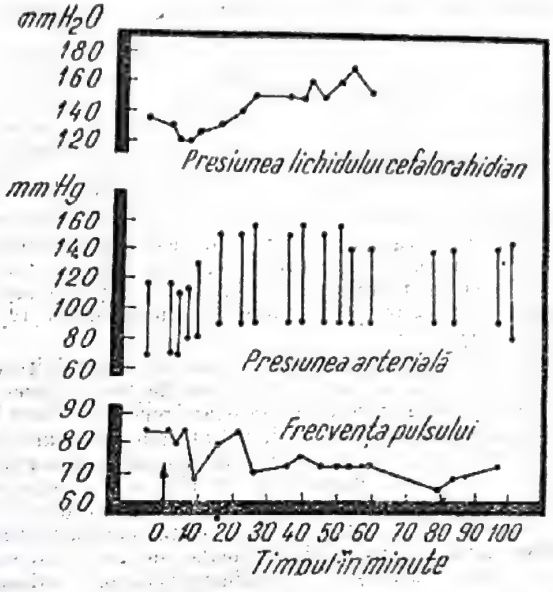


Fig. 30. — Efectul amfetaminei asupra presiunii arteriale, asupra frecvenței bătăilor inimii și asupra presiunii lichidului cefalorahidian la om.

Subiect normal, în condiții bazale. Săgeata indică injectarea subcutanată a 20 mg sulfat de amfetamină în momentul 0. Presiunile sistolice și diastolice au început să crească în decurs de 10 minute, au ajuns la un platou după 15 minute și au rămas crescute pe toată durata perioadei de observație. Frecvența pulsului a fost scăzută. S-au notat unele extrasistole, la aproximativ o oră după injecție. Presiunea lichidului cefalorahidian a crescut concomitent cu creșterea presiunii arteriale (după Myerson, Loman și Dameshek, 1936; prin bunăvoința redacției revistei *American Journal of the Medical Sciences*).

consecutivă, în această privință amfetamina asemănîndu-se cu efedrina și deosebindu-se de adrenalină.

Tractul gastro-intestinal. În literatură apar variații considerabile ale rezultatelor experimentale privind acțiunea amfetaminei asupra tractului gastro-intestinal, atît la animale, cît și la om. Cercetările clinice arată că acțiunile substanței asupra tractului gastro-intestinal al omului nu pot fi prevăzute pe baza proprietăților sale simpaticomimetice; ele sînt adesea variabile și depind de activitatea funcțională din momentul administrării sale. Pe cît se pare, stomacul normal este mai întîi stimulat în așa fel, încît prima fază a evacuării este accelerată, dar după aceea este inhibat, încît faza terminală este întîrziată. Pilorul prezintă de obicei o creștere a tonicității. Totuși este posibil ca în stările spastice să se producă o relaxare paradoxală. Acțiunea amfetaminei asupra intestinului subțire este nesigură și imprevizibilă, însă uneori substanța poate relaxa colonul spastic, mai cu seamă atunci cînd există stimuli care tind să accentueze spasmul, cum se întîmplă în cursul administrării unei

clisme baritate. Amfetamina nu influenţează în mod apreciabil aciditatea gastrică. Bolnavii care primesc această substanţă pot avea eructaţii, flatulenţă, anorexie, greţuri, crampe abdominale şi o creştere sau o scădere a motilităţii intestinale. Comunicările iniţiale sporadice asupra utilităţii amfetaminei în spasmul pilloric şi în colita spastică nu au fost confirmate.

Acţiune midriatică. Atunci cînd este instilată în sacul conjunctival la om, amfetamina produce midriază, efectul observîndu-se rareori după administrarea parenterală. O soluţie de 1%, aplicată local, provoacă dilataţia completă a pupilei într-o jumătate de oră pînă la o oră, efectul dispărînd în mai puţin de 2 ore. Avantajele amfetaminei ca substanţă midriatică constau în faptul că nu se produce nici o modificare semnificativă a presiunii intraoculare, acomodarea nefiind influenţată şi dimensiunile pupilei revenind la normal într-un interval scurt de timp. Afară de cazul cînd amfetamina se administrează în mod repetat, reflexul fotomotor nu se pierde. Midriaza nu este intensificată de cocaină. Cînd amfetamina este utilizată în acelaşi timp cu atropina sau homatropina în cantităţi proporţional reduse, permite o midriază mai rapidă, cu cicloplegie, decît midriaza care se obţine altfel, şi totodată determină o restabilire mult mai rapidă decît după alcaloizii beladonici singuri. Spre exemplu, o instilare de soluţie de homatropină 5% urmată la 2—3 minute de o soluţie de 1% amfetamină şi apoi din nou de o a doua instilare cu homatropină duce la cicloplegie, care îşi atinge punctul maxim într-o oră şi durează numai cîteva ore. Dacă se utilizează o soluţie de 1% atropină în loc de homatropină, bolnavul este capabil din nou să citească numai după 2—4 zile. S-a observat faptul interesant că amfetamina stimulează reapariţia reacţiei la lumină la bolnavii cu semnul Argyll Robertson: nu se cunoaşte explicaţia acestui fapt.

Acţiuni asupra altor muşchi netezi. Amfetamina nu influenţează mult *tractul biliar* al omului. Ea singură nu determină nici stimularea, nici inhibiţia veziculei biliare, ca reacţie primară. *Muşchiul detrusor* al vezicii urinare se relaxează sub acţiunea ei, iar *trigonul* şi muşchiul sfincterian se contractă. S-a comunicat că după administrarea substanţei se produce adesea disurie sau micţiuni imperioase. Pe baza acestui fapt, amfetamina a fost întrebuinţată pentru înlăturarea enurezisului şi incontinenţei, cu rezultate favorabile. Loman şi colaboratorii (1938), utilizînd tehnica urografiei intravenoase, au observat că 20 mg de amfetamină administrată intravenos la om provoacă o mărire a *rinichilor*, cu o creştere a vizibilităţii lor generale, cu dilataţia bazinetului şi a calicelor, cu relaxarea şi creşterea dimensiunilor *ureterelor*, cît şi cu o mărire pronunţată a *vezicii urinare*.

Aceste efecte sînt diametral opuse celor observate după metacolină. *Uterul* pare să fie contractat sub acţiunea amfetaminei. Gunn şi colaboratorii (1939) au constatat că substanţa produce contracţia uterului la toate animalele cercetate, inclusiv pisica negravidă; amfetamina se deosebeşte în această privinţă de adrenalină şi seamănă cu efedrina. Tonicitatea uterului uman izolat creşte, iar amplitudinea contracţiilor scade; uterul uman *in situ* reacţionează în mod variabil la substanţă, în ceea ce priveşte amplitudinea contracţiilor, însă tonicitatea de obicei creşte (Hundley şi alţii, 1939).

Efectele metabolice. Deşi dozele mari de amfetamină cresc în mod pronunţat consumul de oxigen la animalele de experienţă, dozele terapeutice obişnuite (10—30 mg) nu provoacă nici o modificare apreciabilă, ci determină o uşoară scădere sau o creştere moderată (10—15%) a metabolismului bazal la om. Atunci cînd se produce o creştere, aceasta nu este nici atît de constantă, nici atît de importantă ca aceea produsă de adrenalină, însă este mai susţinută. Acţiunea calorigenă aparentă la unii indivizi poate fi datorită agitaţiei provocate de substanţă. Spre deosebire de adrenalină, amfetamina nu modifică utilizarea glucidelor şi nu creşte concentraţia dextrozei, lactatului sau corpilor cetonici din sînge; nu se modifică cîtul respirator. La unii bolnavi care primesc amfetamină se poate observa o uşoară creştere a temperaturii bucale.

Pofta de mîncare şi scăderea greutăţii. Întrebuinţarea amfetaminei şi dextroamfetaminei în scopul scăderii greutăţii la persoanele obeze a concentrat atenţia asupra mecanismului acestui efect terapeutic. El a fost atribuit în mod variabil unei creşteri a metabolismului, agitaţiei şi insomniei, creşterii tonusului şi activităţii musculare, pierderii de apă prin diureză, scăderii digestiei sau absorbţiei gastro-intestinale, ori scăderii poftei de mîncare. Experienţele ample şi definitive ale lui Harris şi colaboratorii (1947) asupra cîinilor şi oamenilor, coroborate ulterior cu ale altor autori, au clarificat mecanismul pierderii de greutate provocată de amfetamină. Aceşti cercetători au arătat în mod clar că amfetamina în condiţii atent supravegheate poate produce sau înlesni o pierdere a greutăţii corporale la cîini şi la oameni obezi sau fără obezitate. Pierderea de greutate este determinată aproape în întregime de o scădere a ingestiei de hrană şi numai în mică măsură de o creştere variabilă a metabolismului energetic total. Scăderea voluntară a ingestiei de hrană se datoreşte unei reduceri a poftei de mîncare sau a dorinţei de a mînca. Faptul că această scădere se datoreşte unei acţiuni a amfetaminei asupra creierului reiese din aceea că denervarea tractului alimentar la cîini nu modifică anorexia provocată de substanţă şi din aceea că ingestia de hrană la bolnavii cu bulimie, apărută după lobotomia frontală, nu se reduce sub acţiunea dozei de amfetamină, care la persoanele normale provoacă anorexie. Substanţa este atît de activă în producerea anorexiei, încît atunci cînd se administrează la cîini cu o oră înainte de prînzul zilnic ei refuză hrana, chiar dacă se oferă timp de 45 de minute; acest procedeu repetat zilnic duce la inaniţia aproape completă a animalelor. Atunci cînd se continuă administrarea sa, se instalează un anumit grad de creştere a toleranţei faţă de acţiunea anorexigenă a amfetaminei. Experienţele la om arată că sulfatul de amfetamină pe cale bucală (10 mg) reduce acuitatea simţului olfactiv şi acuitatea simţului gustativ (pentru zaharoză). Este posibil ca eficacitatea substanţei în producerea anorexiei să poată fi corelată parţial cu capacitatea sa de a inhiba acuitatea acestor simţuri speciale (Goetzl şi Stone, 1948; Ahokas şi alţii, 1950).

Scanned with OKEN Scanner

Acțiuni diverse. Acțiunile vasculare ale amfetaminei pot duce la modificări *cutanate*, cum ar fi paloare, congestie, urticarie, dermografism și parestezii. La unii bolnavi se poate observa o *sudorație* excesivă. Reflexele sino-carotidiene hiperactive sînt reduse sub acțiunea amfetaminei, care este astfel capabilă să împiedice sincopa de tip vagal sau depresor. *Reflexele miotatice* pot fi intensificate de substanță. Se observă o reducere a slăbiciunii *musculaturii striate* din miastenia gravă. Modificările observate în privința elementelor figurate ale *sîngelui*, cum ar fi eritremia, sînt trecătoare și datorite probabil acțiunii constrictoare a amfetaminei asupra splinei și asupra celorlalte depozite de sînge. Administrarea prelungită a substanței nu duce la o modificare permanentă a tabloului sanguin. Atunci cînd amfetamina mărește presiunea arterială se observă o creștere a *presiunii lichidului cefalorahidian* (fig. 30).

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. *Absorbția.* Amfetamina se absoarbe suficient și rapid din tractul intestinal și din sediile de administrare parenterală. Atunci cînd amfetamina sau carbonatul ei volatil se inhalează pe cale nazală în cantități terapeutice pentru efect local, se notează rareori acțiuni generale importante.

Metabolismul intermediar și excreția. Aproximativ jumătate dintr-o doză de amfetamină administrată se distruge în organism prin dezaminare, iar restul se elimină nemodificată prin urină. Ficatul este un organ important pentru inactivarea substanței. Aceasta reiese din faptul că, fie după lezarea ficatului (produsă cu tetraclorură de carbon), fie după hepatectomie, eliminarea urinară a amfetaminei se apropie mult de cantitatea administrată. Substanța rezistă dezaminării oxidative catalizate de aminooxidază, ceea ce explică în parte durata sa lungă de acțiune; într-adevăr, amfetamina este un inhibitor puternic al aminooxidazei, superior efedrinei. Totuși, alte sisteme enzimatice determină dezaminarea amfetaminei, proces la care participă probabil sistemul acid ascorbic-acid dehidroascorbic și probabil fenoloxidaza. La unele specii animale, dextroamfetamina este hidroxilată în poziția para a inelului (Beyer și Skinner, 1940; Beyer, 1941, 1942 și alții).

Porțiunea din amfetamină care scapă de distrugere în organism se elimină nemodificată prin rinichi, într-un ritm mai lent decît efedrina. La om, eliminarea începe în interval de 3 ore de la administrarea pe cale bucală și în medie 43% apare în urină după 48 de ore. Eliminarea urinară a amfetaminei și dexedrinei rămîne la om relativ constantă, pe o perioadă prelungită de administrare zilnică a substanțelor, ceea ce arată că instalarea unei creșteri de toleranță nu poate fi atribuită intensificării ritmului de inactivare sau excreție. Raporturile dintre structura, inactivarea și excreția amfetaminei și aminelor simpaticomimetice înrudite au fost trecute pe larg în revistă (Beyer, 1946; Bacq, 1949; Blaschko, 1952).

Preparate. Pentru administrarea pe cale bucală și pentru prepararea soluțiilor, amfetamina se găsește sub formă de sulfat și fosfat.

Sulfatul de amfetamină, F.S.U. *(sulfatul de benzedrină*, M.N.N.), este o pulbere albă, nevolatilă, fără miros, cu solubilitate bună în apă și puțin solubilă în alcool. Se difuzează în tablete (conținînd fiecare 5—10 *mg*), sub formă de poțiune (0,5 mg/ml) și sub formă de pulbere, pentru utilizare la prepararea soluțiilor. *Dextroamfetamina*, F.S.U., se găsește sub formă de *sulfat de dexedrină (sulfat de amfetamină dextrogiră)*, în tablete care conțin 5 mg substanță și sub formă de poțiune (1 mg/ml). *Fosfatul de amfetamină (fosfatul de rafetamină)*, M.N.N., are proprietăți fizice asemănătoare cu sulfatul, însă este mai puțin solubil în apă. Se găsește în tablete administrabile pe cale bucală (5 mg), sub formă de poțiune (1,25 mg/ml) și sub formă de soluție 1%. Doza de fosfat trebuie să fie cu 20% mai mare decît aceea de sulfat, pentru a realiza aceeași cantitate de bază.

Amfetamina bazică este un lichid incolor, volatil, solubil în eter, alcool și ulei de parafină. Expusă la aer se schimbă în carbonat, care este de asemenea volatil. Amfetamina bazică s-a utilizat înainte pe scară largă sub forma de tuburi pentru inhalație în tratamentul congestiei nazale. Substanța a fost îndepărtată din aceste inhalații din cauza utilizării ei pe cale generală de către persoanele cu toxicomanie pentru amfetamină (vezi mai jos). Ca urmare, amfetamina a fost înlocuită în aceste inhalații cu *propilhexedrina (benzedrex*, M.N.N.), o amină simpaticomimetică volatilă avînd efect stimulator central minim.

Căi de administrare și posologie. *Aplicarea locală.* O soluție apoasă de 1% de sulfat sau fosfat de amfetamină se poate instila în sacul conjunctival pentru a provoca midriază. O soluție bazică de 1% în ulei ușor de parafină se poate utiliza sub formă de picături sau de pulverizare, pentru decongestionarea mucoaselor căilor respiratorii superioare.

Administrarea pe cale bucală. Sărurile de amfetamină se administrează pe cale bucală sub formă de tablete sau de poțiune. Doza medie pentru adulți variază între 5 și 20 mg, în raport cu rezultatul care trebuie obținut. Efectele substanței apar în decurs de 30 de minute pînă la o oră. Atunci cînd se utilizează un tratament îndelungat, fiecare doză este de obicei de 5—10 mg, repetată de 3—4 ori pe zi, însă pot fi necesare și cantități mai mari. Pentru a stabili sensibilitatea bolnavului față de substanță se administrează 5 mg ca doză inițială de probă. Cantități mai mici decît acestea pot produce efecte cerebrale nete. Pentru a evita perturbarea somnului, ultima doză zilnică se administrează de obicei înainte de ora 16.

Calea subcutanată. Pentru injectarea parenterală se preferă calea subcutanată. Efectele vasculare apar în cîteva minute. Cantitatea administrată se stabilește printr-o cercetare obiectivă; doza obișnuită este de 10 mg. Injecția intravenoasă nu se recomandă.

Toxicitate. *Efectele toxice acute*, produse de amfetamină, sînt de obicei depășiri ale acțiu

Scanned with OKEN Scanner

nilor terapeutice ale substanței și de regulă provin din supradozare. Printre semnele *subiective* și *obiective* de intoxicație, cele mai pronunțate sînt acelea datorite acțiunilor *cerebrale* ale amfetaminei. Sînt frecvente agitația, amețelile, intensificarea reflexelor, tremurăturile, insomnia, logoreea, creșterea tensiunii psihice și iritabilitatea. S-au observat de asemenea starea de confuzie, agresivitatea, creșterea de libido, halucinațiile, delirul, stările de anxietate, stările de panică și tendința la sinucidere sau omucidere, mai ales la bolnavii cu afecțiuni mintale. Stimularea centrală este urmată de regulă de oboseală și de depresiune. Efectele secundare nocive asupra tractului *gastro-intestinal* se traduc prin uscăciunea gurii, gust metalic, anorexie, grețuri, vărsături și diaree. Reacțiile *cardiovasculare* cuprind frisoane, paliditate sau congestie, sudorație, palpitații, hipertensiune sau hipotensiune pronunțată, cefalee, diureză, extrasistole și alte aritmii, dureri anginoase, colaps circulator și sincopă. Convulsiile și coma constituie de obicei fenomenele terminale. Hemoragiile, îndeosebi la nivelul creierului, reprezintă principalele leziuni anatomopatologice la animalele și la oamenii care mor prin intoxicație acută cu amfetamină.

Doza toxică de amfetamină este greu de apreciat. Indivizii se deosebesc în privința reacțiilor respective față de amfetamină, iar boala modifică și ea sensibilitatea față de substanță. Ca rezultat al idiosincraziei, dozele mici pot provoca uneori simptome îngrijorătoare. Efectele toxice sînt relativ rare după ingerarea unor doze izolate de 15 mg sau mai puțin. Deși s-au produs reacții îngrijorătoare după 30 mg de amfetamină, iar după ingerarea a 120 mg, într-o perioadă scurtă de timp, s-a produs moartea, cantități mult mai mari (400—500 mg) au permis supraviețuirea. Comunicările privind ingerarea unor cantități foarte mari de amfetamină zilnic, pe o perioadă lungă de timp, nu pot fi luate ca dovadă a unei lipse de nocivitate a substanței, din cauza probabilității instalării unei creșteri a toleranței; pe baza datelor de toxicitate la maimuțe, doza acută letală pentru copii ar fi de 5 mg/kilocorp; doza pentru adulți ar fi de 20—25 mg/kilocorp. *Tratamentul* intoxicațiilor acute cu amfetamină este pur simptomatic. După cum s-a arătat, se utilizează sedative, îndeosebi barbiturice. Dacă hipertensiunea este pronunțată se pot administra nitriți. Dacă substanța a fost luată cu intenția de sinucidere, după restabilire trebuie instituită psihoterapia.

Sindromul *intoxicației cronice cu amfetamină* se caracterizează prin aceleași semne subiective și obiective, care se pun pe seama sistemelor nervos central, cardio-vascular și gastro-intestinal, așa cum au fost prezentate mai sus. Totuși, fenomenele anormale mintale sînt deosebit de pronunțate, iar pierderea de greutate poate fi importantă.

Măsuri de precauție și contraindicații. Printre *măsurile de precauție* care trebuie respectate în utilizarea amfetaminei, cea mai importantă este evitarea folosirii abuzive de către profani ca mijloc de a învinge somnolența sau de a realiza o creștere a energiei și a vioiciunii. Consiliul pentru farmacie și chimie (al Asociației americane a medicilor) a emis următoarele avertismente privitoare la acest abuz (Colecția medicamentelor noi și neoficiale, 1954): „Trebuie condamnată utilizarea sulfatului de amfetamină de către unele persoane care nu se găsesc sub control medical, în scopul reducerii somnolenței și oboselei. Pericolul constă în eliminarea semnalului de alarmă al oboselii la indivizii care se surmenează, în posibilitatea creării unei obișnuințe prin întrebuințarea prelungită și în efectele circulatorii nocive. În unele cazuri de acest fel s-a produs colapsul. Cu excepția cazurilor cînd se administrează sub supraveghere strict medicală, utilizarea sa nu se recomandă pentru obținerea unei stări de euforie, de creștere a energiei și capacității de lucru; de asemenea nu se recomandă pentru o trezire instantanee, după un abuz temporar de alcool".

Contraindicațiile în utilizarea amfetaminei sînt foarte asemănătoare cu acelea enumerate pentru efedrină și adrenalină. Ele cuprind hipertonia, arterioscleroza înaintată, afecțiunile arterelor coronare, stările de agitație accentuată, de anxietate, de excitație, de depresiune agitată etc., hipertiroidismul și idiosincrazia față de substanță. Amfetamina trebuie folosită cu prudență la persoanele cu anorexie, insomnie, instabilitate vasomotorie, astenie, personalitate psihopată sau cu antecedente cuprinzînd încercări de omucidere sau de sinucidere. În urma utilizării amfetaminei se poate produce rareori o dermatită. Vîrsta înaintată nu constituie prin ea însăși o contraindicație pentru folosirea acestei substanțe.

Toxicomanie și toleranță. *Toxicomania.* Toxicomania pentru amfetamină se produce în sensul noțiunii definite (pag. 122), deși ea este probabil rară. Abuzul îndelungat de substanță se observă mai ales printre pnesionarii instituțiilor penale și printre adolescenții sau adulții tineri. În perioada în care se găseau la îndemînă inhalatoare cu amfetamină, substanța se obținea pe această cale. În cazurile cercetate s-a constatat că la baza toxicomaniei pentru amfetamină se aflau alterări ale personalității. Persoanele cu toxicomanie pentru alcool și barbiturice abuzează adesea de amfetamină. Deși starea de excitație și euforie realizată de substanță poate reprezenta un factor al toxicomaniei, numeroasele efecte secundare neplăcute, provocate de cantitățile mari, acționează ca frînă împotriva utilizării sale prelungite. Doza obișnuită, unitară, ingerată de cel cu toxicomanie este de 100—250 mg, aceasta putînd fi repetată de 1—2 ori pe zi. Aceste cantități provoacă anorexie, insomnie, neliniște, iritabilitate și agresivitate pronunțate. Se pot produce psihoze toxice, caracterizate prin agitații, halucinații auditive și vizuale (asemănătoare cu acelea din intoxicația cocainică) și delir paranoid. Atunci cînd se întrerupe brusc amfetamina nu se instalează un sindrom caracteristic de abstinență, însă s-au observat la unii indivizi

Scanned with OKEN Scanner

depresiuni, tremurături, slăbiciune și simptome gastro-intestinale. *Tratamentul* cuprinde întreruperea bruscă a substanței, sedație și tratament psihiatric (Monroe și Drell, 1947; Knapp, 1952 și alții).

Toleranța. La animale poată fi pusă în evidență o creștere a toleranței față de amfetamină, însă la majoritatea bolnavilor care primesc substanța nu are loc acest fenomen. Spre exemplu, Bloomberg (1940) a comunicat 3 cazuri de narcolepsie, în care au fost administrate zilnic timp de peste 2 ani doze mari de sulfat de amfetamină (70 mg sau mai mult), fără vreun semn de toxicomanie, obișnuință sau deviere de la starea normală, evidențiabile prin examene clinice sau de laborator. Oricum, unele persoane manifestă o scădere a sensibilității față de efectele substanței în cursul unui tratament prelungit și în acest caz trebuie utilizate doze mai mari pentru a obține răspunsul dorit, cum ar fi de exemplu ameliorarea stării psihice la bolnavii psihopați sau o scădere a apetitului la bolnavii supuși unei cure de slăbire. Întreruperea temporară a administrării amfetaminei restabilește de obicei reactivitatea inițială a bolnavilor față de ea. Faptul că se poate produce o creștere pronunțată a toleranței față de amfetamină, mai ales la bolnavii neuropsihici, este subliniat de cazul unor persoane cu obișnuință, care au ingerat doze zilnice uriașe care ar fi dus la o intoxicație gravă sau chiar mortală dacă ar fi fost luate de un bolnav fără creșterea toleranței. Spre exemplu, o persoană a luat 250 mg/zi, timp de 5 ani, dar după aceea a manifestat o halucinoză acută; o altă persoană a ingerat 700 mg/zi, timp de mai multe luni, însă în cele din urmă a avut halucinații tactile și vizuale, tremurături pronunțate, dispnee și tahicardie; totuși, somnul a rămas netulburat.

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Deși amfetamina este clasificată ca o amină simpaticomimetică, aplicațiile sale terapeutice principale rezultă din acțiunile sale *centrale*, ca în utilizarea sa pentru narcolepsie, parkinsonism, obezitate și intoxicație cu substanțe inhibitoare centrale. Din cauza acțiunii sale bronhodilatatoare slabe ea nu este utilă în astm; de asemenea, datorită efectelor sale capricioase asupra sistemului circulator, amfetamina are numai o valoare limitată în tulburările cardio-vasculare.

Aplicații terapeutice ale acțiunilor centrale. *Narcolepsia.* Prinzmetal și Bloomberg (1935) au fost primii care au comunicat utilizarea amfetaminei în tratamentul simptomatic al narcolepsiei și de atunci numeroase lucrări au stabilit în mod ferm valoarea considerabilă a substanței în acest sindrom. Aproape toți bolnavii cu narcolepsie prezintă o ameliorare considerabilă a crizelor de somn sub acțiunea amfetaminei, iar cataplexia se ameliorează adesea foarte mult. Amfetamina poate fi eficientă în cazurile în care efedrina nu realizează o ameliorare. Tratamentul continuat pe intervale lungi de timp nu pare să ducă la o scădere a eficienței. Doza variază între 10 și 20 mg, luată pe cale bucală, în 2—3 porții zilnice. Ultima doză trebuie luată înainte de sfîrșitul după amiezii, în scopul de a nu tulbura somnul de noapte. Izomerul *d (dexedrina)* este de 2 ori mai puternic decît forma racemică (la aceeași greutate), în tratamentul narcolepsiei și parkinsonismului (Prinzmetal și Alles, 1940). Efectul amfetaminei asupra undelor δ din electroencefalograma celor cu narcolepsie a mai fost menționat.

Parkinsonismul postencefalitic. Solomon și colaboratorii (1937) au fost primii care au întrebuințat amfetamina pentru parkinsonismul postencefalitic. De atunci, numeroase lucrări au arătat în mod clar valoarea amfetaminei și a dextroamfetaminei ca substanțe adjuvante, pe lîngă alcaloizii de beladonă, în tratamentul simptomatic al acestui sindrom. Deși unii bolnavi se ameliorează numai după administrarea izolată a amfetaminei, substanța este mai valoroasă cînd se întrebuințează în asociație cu atropina, scopolamina, stramoniul sau cu un medicament antiparkinsonian sintetic. Asocierea amfetaminei și scopolaminei este deosebit de utilă (cap. 25). Amfetamina realizează un ciclu mai bun de somn, o ameliorare subiectivă a puterii musculare și a rigidității; determină o senzație de creștere a energiei, o îmbunătățire a dispoziției generale și o înlăturare a simptomelor de akinezie, mai ales a *crizelor oculogire.* Aproximativ 85% dintre bolnavi prezintă o ameliorare după tratamentul cu amfetamină și chiar un procent mai mare poate manifesta îmlăturarea crizelor oculogire, pentru care substanța pare să fie aproape specifică, deoarece crizele se reduc numeric și ca gravitate sau dispar complet. Spre deosebire de scopolamină, amfetamina are o influență de mică importanță asupra tremuraturilor; rigiditatea însă scade în mod net, probabil printr-o acțiune stimulantă a substanței asupra ganglionilor bazali (Loman și alții, 1942). Parkinsonismul arterio-sclerotic este rareori ameliorat de amfetamină, iar stările psihotice însoțitoare nu sînt influențate favorabil. Rezultatele cele mai bune se notează în parkinsonismul postencefalitic și atunci cînd alterările organice sau modificările de personalitate sînt minime. Doza zilnică totală variază între 10 și 50 mg, sau mai mult.

În anumite alte afecțiuni ale sistemului extrapiramidal, cum ar fi *torticolis spasmodic* și *mișcările spasmodice ale unei extremități*, amfetamina poate produce o ameliorare simptomatică satisfăcătoare, permițînd prin aceasta diferențierea de isterie; scopolamina sau fenobarbitalul pot fi întrebuințate ca adjuvanți.

Alcoolismul. În cazurile de etilism cronic, amfetamina sau dextroamfetamina pot fi uneori favorabile ca adjuvante în psihoterapia aplicată bolnavilor pentru abstinență. Substanțele au mai fost întrebuințate și ca stimulante centrale în starea de prostrație alcoolică acută și pot scurta perioada de revenire din intoxicație. Bolnavii cu psihoză acută datorită alcoolismului pot avea o revenire accelerată, rezultatele cele mai bune obținîndu-se în cazurile de dată recentă. Stările ușoare de depresiune după beții sporadice pot fi de asemenea ameliorate.

Afecțiunile psihogene. S-a acumulat o literatură vastă și contradictorie privind utilizarea și valoarea amfetaminei și dextroamfetaminei într-o serie de boli mintale. Aceste substanțe au fost utilizate în tulburări mintale ușoare de tipul tulburărilor de dispoziție, în istoviri nervoase cronice și psihonevroze, cît și în majoritatea psihozelor, cum ar fi schizofrenia sau forma depresivă a psihozei maniaco-depresive. Rezultatele imediate pot fi cu totul satisfăcătoare în cazurile de depresiune simplă și de surmenaj cronic; în anumite cazuri, ameliorarea poate fi spectaculoasă. Rezultatele nu sînt izbitoare în psihonevroze, iar stările anxioase se pot agrava. Bolnavii cu melancolie de involuție nu reacționează bine. Există unele date care arată că amfetamina accelerează ameliorarea bolnavilor cu psihoze maniaco-depresive (forma depresivă), cît și a anumitor bolnavi cu schizofrenie. Sînt necesare cercetări suplimentare mai înainte de a se putea stabili cu precizie valoarea și pericolele aminelor simpaticomimetice cu acțiune centrală în tulburările psihogene. Întrebuințarea lor nejudicioasă la bolnavii cu boli mintale trebuie evitată.

Intoxicații medicamentoase. Amfetamina este utilă ca analeptic în anumite cazuri de intoxicație cu

Scanned with OKEN Scanner

inhibitori ai sistemului nervos central. Ea poate reduce gradul de depresiune provocată de anestezice şi hipnotice şi are, ca şi cafeina şi efedrina, capacitatea de a stimula centrul respirator deprimat. Totuşi, afirmaţiile entuziaste, emise periodic, privind eficacitatea terapeutică specifică a amfetaminei în intoxicaţia cu barbiturice nu sînt justificate. Deşi amfetamina, pentilentetrazolul sau picrotoxina pot fi uneori necesare, numeroase cazuri de intoxicaţie acută cu barbiturice nu necesită un tratament analeptic. Problema este prezentată şi în legătură cu intoxicaţia cu barbiturice (pag. 134).

Obezitatea şi scăderea greutăţii. Amfetamina şi *d*-amfetamina se utilizează pe scară largă pentru acţiunea lor anorexigenă în scopul de a scădea greutatea persoanelor cu obezitate (Williams şi alţii, 1948; Adlersberg şi Mayer, 1949 şi mulţi alţii). Întrucît cauza cea mai frecventă a greutăţii excesive este abuzul de hrană, ar părea plauzibil să se permită utilizarea judicioasă a unei amine simpaticomimetice cu acţiuni corespunzătoare, sub control medical, în scopul de a reduce pofta de mîncare, de a ajuta bolnavului să reziste unui regim de slăbire, cît şi de a învinge senzaţia neplăcută provocată de orice alte ocupaţii, în afară de mîncare. Acest tratament s-a dovedit folositor şi la bolnavii cu obezitate diabetică sau în cazul graviditătii. După mai multe săptămîni de tratament se instalează de obicei o creştere a toleranţei faţă de acţiunea anorexigenă; această stare refractară impune o creştere a dozei de substanţă sau o schimbare cu o altă amină simpaticomimetică anorexigenă. În mod evident, tratamentul cu substanţe anorexigene constituie numai un adjuvant minor al tratamentului raţional al obezităţii şi în mod regretabil se abuzează adesea de el. Amfetamina şi dextroamfetamina nu sînt lipsite de pericol la bolnavii cu obezitate care pot avea tulburări ce contraindică întrebuinţarea lor. Mecanismul prin care substanţa produce scăderea greutăţii printr-o acţiune centrală asupra apetitului a fost prezentat mai sus. Harris şi colaboratorii săi (1947) au trecut în revistă literatura clinică şi experimentală considerabilă asupra acestui subiect. Consiliul pentru farmacie şi chimie (al Asociaţiei americane a medicilor) (1947) a prezentat situaţia generală a specialităţilor difuzate ca medicamente „miraculoase" pentru obezitate.

Oboseala. Efectul amfetaminei şi al dextroamfetaminei asupra oboselii, ca şi limitările şi pericolele utilizării lor pentru a reduce somnolenţa şi surmenajul, au fost prezentate mai sus. În mod regretabil, aceste substanţe nu se utilizează totdeauna pentru aceste scopuri sub controlul medical şi de aceea se abuzează adesea de ele.

Aplicaţii terapeutice ale acţiunilor cardio-vasculare. *Vasoconstricţia locală.* Amfetamina în ulei sau o sare de amfetamină în soluţie apoasă servesc în acelaşi sens ca şi efedrina în tratamentul congestiei mucoaselor din căile respiratorii superioare. Acest tratament este aplicat astfel pe scară largă în *febra de fîn, coriza acută, sinuzitele acute, rinita vasomotorie* etc. Aspectele fiziologice ale aplicării substanţelor vasoconstrictoare şi ale celorlalte medicamente la nivelul mucoasei nazale sînt prezentate în legătură cu efedrina.

Hipotensiunea ortostatică. Amfetamina este utilă în anumite cazuri de hipotensiune ortostatică în care rezultatele par să fie cel puţin tot atît de bune ca acelea obţinute cu efedrină. Doza variază de la 50 pînă la 100 mg pe zi, administrată pe cale bucală, în porţii subîmpărţite; prima doză (15—25 mg) se ia la jumătate de oră înainte de sculare. Cantităţi mai mici se utilizează în timpul zilei la intervalele necesare pentru a împiedica simptomele. O asociere de amfetamină (sau dextroamfetamină) şi paredrinol se poate dovedi superioară fiecărei substanţe în parte, amfetamina exercitînd în special o acţiune centrală, iar paredrinolul mai ales o acţiune presoare periferică.

Întrebuinţări diverse. Amfetamina este utilă ca substanţă *midriatică*, aplicîndu-se în acest scop sub formă de soluţie apoasă 1%. Avantajele amfetaminei şi tehnica asocierii sale cu alcaloizii beladonici au fost prezentate. La bolnavii cu *sincopă* de tip vagal sau depresor, datorită unor reflexe anormale sino-carotidiene, amfetamina poate reduce numărul şi gravitatea crizelor. Deşi amfetamina poate creşte puterea musculaturii striate la anumiţi bolnavi cu *miastenie gravă* este mai puţin eficientă decît efedrina în această privinţă şi este mult inferioară neostigminei; substanţa nu are nici un rol util în tratamentul acestei boli.

În *sughiţul persistent* s-a comunicat că administrarea amfetaminei a întrerupt crizele; mecanismul acţiunii nu a fost precizat. *Acţiunea antispastică* nesigură a amfetaminei asupra tractului gastro-intestinal a fost prezentată. Deşi substanţa se poate dovedi utilă pentru bolnavii cu colite spastice şi poate fi bună pentru diagnosticul radiologic, ea nu are utilitatea antispastică generală a alcaloizilor beladonici şi a substituenţilor sintetici ai acestora. S-a comunicat că amfetamina are efect în tratamentul *incontinenţei urinare* şi al *enurezisului* la copii.

În *epilepsie*, amfetamina (sau dextroamfetamina) este utilă ca adjuvant al fenobarbitalului în *grand mal*; ea neutralizează ataxia şi somnolenţa provocate de fenobarbital şi permite să se întrebuinţeze cantităţi suficiente din această substanţă pentru înlăturarea acceselor convulsive. În *petit mal*, amfetamina (sau dextroamfetamina) poate fi utilizată pentru neutralizarea efectului sedativ al trimetadionei, dacă acesta este supărător; la unii copii, care nu au răspuns la trimetadionă, atît accesele convulsive clinice, cît şi descărcările electroencefalografice anormale, pot dispărea în mod spectaculos după administrarea exclusivă a amfetaminei. Dextroamfetamina şi amfetamina s-au dovedit folositoare în tratamentul *anumitor tulburări de comportament*, la copiii cu anomalii electroencefalografice; comportamentul este influenţat în mod favorabil, în mare parte prin modificările reacţiei emotive faţă de situaţiile neplăcute (Lindsley şi Henry, 1942; Bradley 1950, 1951 şi alţii). Dispariţia rapidă a amneziei isterice poate fi realizată prin administrarea orală combinată a amfetaminei, dextroamfetaminei sau metamfetaminei şi amobarbitalului.

S-a comunicat faptul că amfetamina poate fi utilă pentru întreruperea şi pentru prevenirea cefaleei la bolnavii cu *migrenă*; aceasta necesită o confirmare. S-a mai comunicat că amfetamina este utilă pentru prevenirea răului de mare, avion etc.; totuşi, alcaloizii beladonici şi difenhidramina sînt mult mai eficienţi. Substanţa poate fi utilă în anumite cazuri de *dismenoree esenţială*, însă nu s-a clarificat dacă mecanismul ameliorării este legat de acţiunea centrală sau periferică uterină a substanţei. S-au comunicat însă rezultate favorabile în urma asocierii morfinei şi amfetaminei în cursul *travaliului* pentru înlăturarea durerii fără deprimare respiratorie a mamei sau a fătului (Abell şi alţii, 1951); s-a arătat mai sus necesitatea unor studii suplimentare asupra valorii clinice a narcoticelor asociate cu substanţele simpaticomimetice analgezice. Dextroamfetamina a fost întrebuinţată pentru înlăturarea *grefurilor şi vărsăturilor gravidice*; rezultatele favorabile necesită o confirmare.

FENILEFRINA

Fenilefrina este o amină simpaticomimetică, activă din punct de vedere optic, care se deosebeşte din punct de vedere chimic de adrenalină numai prin aceea că la nivelul inelului benzenic are un grup oxidril în loc de două. Grupul oxidril este situat în poziţia

Scanned with OKEN Scanner

meta față de lanțul alifatic lateral (tabelul 21). Barger și Dale (1910) au cercetat acțiunile farmacologice ale aminelor simpaticomimetice monohidroxibenzenice și au ajuns la concluzia că substanțele cu metaoxidril și paraoxidril au eficiență egală. Totuși, s-a stabilit mai tîrziu că în cazul derivaților monooxidrilici, poziția *meta* conferă o activitate optimă și astfel fenilefrina (neosinefrina) a înlocuit un preparat mai vechi *sinefrina* în care oxidrilul se găsea în poziția *para*.

Acțiunile farmacologice. Acțiunile predominante ale fenilefrinei sînt asupra sistemului cardio-vascular. Keys și Violante (1942) au întreprins cercetări hemodinamice la oameni. La om dozele medii de fenilefrină cu efecte presoare satisfăcătoare sînt de 0,8 mg pe cale intravenoasă, de 5 mg pe cale subcutanată și de 250 mg pe cale bucală. Aceste doze provoacă mai întîi o creștere a presiunii diastolice și apoi a celei sistolice, cu aproximativ 20, respectiv 30 mm Hg. Reacția este mai susținută decît în cazul adrenalinei, fiind evidentă timp de 20 de minute de la injecția intravenoasă și pînă la 50 de minute de la administrarea subcutanată. Acțiunea presoare este însoțită de o bradicardie netă și pronunțată (o scădere medie a frecvenței bătăilor cardiace de la 70 la 44), a cărei instalare coincide cu creșterea presiunii diastolice. Roentgenkimogramele inimii arată o creștere atît a volumului sistolic, cît și a celui diastolic. Debitul-bătaie se mărește, dar datorită bradicardiei, debitul pe minut scade întrucîtva. Timpul de circulație se prelungește ușor, iar presiunea venoasă este puțin crescută. Singurele modificări observate pe electrocardiogramă sînt: o pozitivitate crescută a undei *T*, o scădere a amplitudinii undei *P* și o prelungire a pauzei diastolice. Rareori, după doze mari, se observă tulburări cardiace. La persoanele atropinizate, efectele presoare sînt intensificate și la punctul maxim al acțiunii presoare se observă mai curînd o tahicardie decît o bradicardie.

Keys și Violante sugerează posibilitatea ca bradicardia pronunțată, care însoțește acțiunea presoare a fenilefrinei, să fie rezultatul unei acțiuni colinergice directe a substanței. Totuși, una din caracteristicile de prim ordin ale fenilefrinei este capacitatea sa de a crește presiunea arterială, cu efecte minime asupra miocardului. Spre exemplu, Youmans și colaboratorii (1940) au arătat la animale cu inima complet denervată că este posibil să se perfuzeze fenilefrina cu o viteză care determină creșterea presiunii arteriale, fără nici o creștere a alurii cardiace. Mai mult, Orth și colaboratorii (1939) și Cranston și Bieter (1940) au arătat că la animalele sub ciclopropan și sub anestezie rahidiană, fenilefrina în doze presoare provoacă tulburări cardiace într-o măsură mai mică decît celelalte amine simpaticomimetice. Astfel bradicardia care însoțește reacția presoare față de fenilefrină poate fi atribuită stimulării vagale reflexe, bradicardia fiind mai evidentă din cauza stimulării miocardice directe minime. Totuși, nu poate fi trecută cu vederea posibilitatea unei acțiuni periferice a fenilefrinei asupra nodului sino-atrial, întrucît Bertcher și Camp (1947) au observat bradicardia la cîinii anesteziați și atropinizați sau după secționarea vagilor.

O altă caracteristică a fenilefrinei este faptul că acțiunea sa asupra sistemului nervos central este minimă. Aceasta se poate pune în evidență atît la animale (Schulte și alții, 1941), cît și la oameni (Keys și Violante, 1942); fenilefrina este capabilă, de aceea, să-și exercite acțiunile sale cardio-vasculare fără semne importante de stimulare centrală.

Preparate. *Clorhidratul de fenilefrină*, F.S.U., este cunoscut și sub denumirea de *neosinefrină* și de *izofrin*. Ea se găsește sub formă de izomer levogir, o substanță cristalizată, albă, fără miros, nehigroscopică și care posedă un gust amar. Se dizolvă ușor în apă, pentru a forma soluții neutre, rezistente la fierbere. Substanța se comercializează sub formă de soluții pentru diferite tipuri de aplicații locale (0,125; 0,25; 1,0; 2,5 și 10%); sub formă de soluții oftalmice cu tensiune superficială joasă (0,125; 2,5 și 10%); sub formă de gel (0,5%); sub formă de emulsie (1,0 și 10%); sub formă de soluție sterilă (1,0%) pentru injecții, cît și în capsule de 10 mg pentru utilizare pe cale bucală.

Căi de administrare și posologie. Fenilefrina poate fi administrată parenteral sau pe cale bucală. Doza intravenoasă este de 0,5 mg; doza subcutanată sau intramusculară este de aproximativ 5 mg. După administrarea a 20—50 mg pe cale bucală se obțin efecte presoare suficiente. Pentru aplicarea locală pe mucoase se utilizează de obicei o soluție de 0,25%, iar pentru asocierea cu anestezice locale este suficientă o concentrație de 1:2 000. Se pot administra de asemenea aerosoli de fenilefrină prin inhalație. În acest scop se utilizează o soluție de 1:100.

Întrebuințări terapeutice. Fenilefrina are numeroase aplicații terapeutice. Substanța a fost utilizată pe scară largă sub formă de soluție de 0,25% pentru *aplicații locale* la nivelul mucoasei nazale, în vederea ameliorării simptomatice a *sinuzitelor, rinitelor vasomotorii și febrei de fîn*. Fenilefrina are numeroase întrebuințări în *oftalmologie*. Soluția oftalmică de 0,125% se întrebuințează local ca decongestionant în iritațiile ușoare ale conjunctivei; soluția oftalmică de 10% sau emulsia de 10% se utilizează ca vasoconstrictoare temporare. Pentru producerea *midriazei*, preparatele de elecție sînt emulsia 1,0% sau soluția oftalmică de 2,5%. Trebuie reamintit faptul că fenilefrina și butacaina sînt incompatibile din punct de vedere chimic.

Fenilefrina este o substanță potrivită pentru *susținerea presiunii arteriale* în timpul anesteziei rahidiene, fiind superioară efedrinei prin aceea că nu afectează sistemul nervos central și nu-și pierde eficacitatea de substanță presoare la o administrare repetată. În acest scop se pot injecta 5 mg sucutanat, repetîndu-se în raport cu necesitățile. Ea s-a utilizat, de asemenea, pentru înlăturarea scăderii tensionale provocată de tribromoetanol. Substanța a mai fost întrebuințată ca *agent vasoconstrictor* în soluțiile anestezice locale, în diluția de 1:2 000. Fenilefrina s-a dovedit eficientă în tratamentul *hipotensiunii ortostatice*. În acest scop doza unică pe cale bucală este de 20—50 mg, administrată la intervale potrivite. Bradicardia reflexă provocată de dozele presoare de fenilefrină își găsește o aplicație terapeutică deosebită în tratamentul *tahicardiei paroxistice atriale sau sinusale* la persoanele fără hipertensiune (Youmans și alții, 1947). Substanța se administrează intravenos într-o doză inițială de 0,15 mg. Dacă accesul nu este jugulat se pot da cantități crescînde pînă la 0,8 mg la intervale de 10 minute, pînă ce ritmul revine la normal sau pînă ce se produce o creștere a presiunii sistolice, ajungînd pînă la 160 mm Hg. În tratamentul tahicardiei paroxistice fenilefrina are asupra substanțelor

Scanned with OKEN Scanner

parasimpaticomimetice avantajul că provoacă acțiuni secundare neplăcute minime.

Fenilefrina este eficientă prin inhalație în tratamentul *astmului bronșic*. Ea se utilizează sub formă de soluție 1% într-un pulverizator. Efectele sînt mai slabe decît acelea obținute cu adrenalină sau izoproterenol, însă nu există nici un fel de acțiuni secundare nocive.

HIDROXIAMFETAMINA

Hidroxiamfetamina este o amină simpaticomimetică sintetizată prima dată și brevetată în Germania în 1913. Substanța a atras puțin atenția în perioada în care nu fusese încă cercetată de Alles (1933) și Alles și Prinzmetal (1933), care au studiat acțiunile farmacologice ale unei serii de amine simpaticomimetice printre care se găsea și hidroxiamfetamina. La scurtă vreme după aceasta, substanța a devenit disponibilă în comerț și curînd au urmat o serie de lucrări asupra efectelor sale la om și asupra posibilității de utilizare în clinică.

Chimie. Structura chimică a hidroxiamfetaminei și raportul său cu celelalte substanțe simpaticomimetice sînt prezentate în tabelul 21. Substanța este înrudită de aproape cu tiramina, de care se deosebește numai prin faptul că posedă un atom de carbon în plus, la nivelul lanțului alifatic. Ea se aseamănă mult cu amfetamina, cu excepția faptului că are un grup oxidrilic în poziția *para* a inelului benzenic. Aceste modificări conferă substanței acțiuni deosebite care au aplicație terapeutică.

Acțiuni farmacologice. Hidroxiamfetamina este mai stabilă decît adrenalina și este practic lipsită de acțiuni asupra sistemului nervos central. Ea este utilă ca midriatic și se poate folosi ca substanță vasopresoare atunci cînd nu se urmărește efecte asupra sistemului nervos central; acțiunile sale asupra bronhiilor și tractului gastro-intestinal nu par însă să fie destul de pronunțate pentru a fi folositoare în clinică.

Sistemul cardio-vascular. Acțiunea presoare a hidroxiamfetaminei reiese evident, atît din experiențe pe animale, cît și la om. Alles (1933) a observat că după injectarea intravenoasă la cîinii anesteziați, substanța are aproximativ 1/50—1/100 din acțiunea adrenalinei, însă are un efect presor mult mai susținut. La om, hidroxiamfetamina crește presiunea arterială după administrare pe cale bucală, subcutanată sau intravenoasă, dozele echipresoare pe aceste căi diferite fiind de aproximativ 20—40 mg, respectiv 10—20 mg și 5—10 mg (Abbott și Henry, 1937; Loman și alții, 1939; Iglauer și Molle, 1943). După administrarea pe cale bucală sau subcutanată, efectul presor durează de la 90 pînă la 120 de minute. Durata răspunsului la injectarea intravenoasă este de aproximativ 20 pînă la 30 de minute. Cresc atît presiunea sistolică, cît și cea diastolică, prima crescînd uneori cu 75—100 mm Hg după dozele citate.

Creșterea presiunii arteriale pare să rezulte, atît din stimularea miocardului, cît și din vasoconstricția periferică. Pe preparatele izolate inimă-plămîn, hidroxiamfetamina accelerează frecvența bătăilor inimii, scade volumul sistolic și diastolic, și volumul pe bătaie, mărind debitul cardiac (Crismon și Tainter, 1938). La om, substanța produce modificări ale complexului ventricular pe electrocardiogramă, asemănătoare cu cele observate după adrenalină, împiedică sau suprimă oprirea inimii provocată de comprimarea sinusului carotidian, crește ritmicitatea ventriculară în blocul cardiac și susține presiunea arterială în cursul anesteziei rahidiene (Altschule și Iglauer, 1940; Iglauer și Altschule, 1940; Nathanson și alții, 1942; Galdston și alții, 1943). Deși în punctul maxim al reacției presoare la hidroxiamfetamină frecvența bătăilor inimii este de obicei redusă, aceasta se datorește reflexelor circulatorii compensatoare, iar administrarea unor doze moderate de atropină suprimă bradicardia. În timp ce numeroși cercetători n-au reușit să observe neregularități ale ritmului cardiac după hidroxiamfetamină, Abott și Henry (1937) au comunicat unele cazuri de extrasistole și de ritm bigeminat persistent, în timp ce Iglauer și Molle (1943) au observat pe electrocardiogramă deplasări ale *pacemaker*-ului și ritmuri ectopice. Aceste modificări nu au fost considerate o contraindicație pentru utilizarea substanței și ar putea fi atribuite unei stimulări vagale reflexe.

Hidroxiamfetamina prezintă unele anomalii interesante în privința acțiunilor sale asupra vaselor sanguine. Substanța nu produce vasoconstricție atunci cînd se injectează intradermic și nici nu prelungește durata de acțiune a anestezicelor locale. După administrarea pe cale parenterală a acestei substanțe, temperatura cutanată nu scade și bolnavul poate căpăta chiar un aspect congestiv. Oricum, se pare că vasoconstricția joacă un rol important în acțiunea presoare a substanței; este probabil că vasele teritoriului splanhnic răspund în mod mai pronunțat decît acelea superficiale. Totuși, explicînd efectele presoare ale hidroxiamfetaminei, Stead și Kunkel (1939) consideră că substanța poate acționa în teritoriul venos al arborelui circulator și că aceasta poate justifica în mare măsură efectul presor. Atunci cînd se aplică o soluție de 0,25% din această substanță pe o mucoasă normală se produce palidizarea ei, iar o concentrație de 1,0% este suficientă pentru a retracta mucoasele congestionate (Abbott și Henry, 1937). Hidroxiamfetamina are efecte interesante asupra anumitor paturi vasculare. Pe inima de cîine în fibrilație perfuzată, substanța provoacă o dilatație pronunțată și susținută a arterelor coronare (Elek și Katz, 1942). Cercetările asupra circulației pulmonare la cîinii dresați și neanesteziați pun în evidență o creștere a presiunilor sistolice și diastolice în artera pulmonară, probabil ca urmare a acțiunii vasoconstrictoare pulmonare (Friedberg și alții, 1943).

Căile respiratorii. Alles (1933) a comunicat faptul că hidroxiamfetamina dilată în mod eficient bronhiile, a căror musculatură prezintă o hipertonie spontană sau provocată. Totuși substanța nu are eficiență clinică pentru înlăturarea crizelor de astm bronșic, care reacționează rapid la adrenalină (Abbott și Henry, 1937).

Ochiul. Hidroxiamfetamina este un midriatic simpaticomimetic activ. O soluție de 1—3%, aplicată local la nivelul ochiului, provoacă dilatația completă a pupilei în interval de 30—45 de minute, iar efectul durează 2—3 ore (Mayer, 1939). Se produce o acțiune redusă asupra acomodării și nici un fel de modificări semnificative ale tensiunii intraoculare. O asociere de atropină sau homatropină cu hidroxiamfetamina provoacă, atît midriază, cît și cicloplegie. Administrarea unei picături din soluția de atropină 1% sau

Scanned with OKEN Scanner

din soluția de homatropină 4%, urmată după 3 minute de o picătură din soluția de hidroxiamfetamină 1%, duce în 60 de minute la o midriază maximă, cu cicloplegie. Efectele asocierii homatropinei cu hidroxiamfetamina încep să dispară în interval de 4—5 ore; literele mici de tipar pot fi citite în interval de 8 ore; bolnavul își poate relua uzul normal al vederii în interval de 18 ore. Cu asocierea formată din atropină și hidroxiamfetamină, funcția normală se restabilește după 3 zile, spre deosebire de cele 10—14 zile necesare atunci cînd se utilizează atropina singură pentru a produce o cicloplegie asemănătoare.

Sistemul nervos central. Hidroxiamfetamina nu pare să producă nici o stimulare a sistemului nervos central. Într-o cercetare comparativă asupra acțiunilor centrale ale unui grup de substanțe simpaticomimetice, Jacobsen și colaboratorii (1938) au ajuns la concluzia că numai substanțele care posedă un lanț alifatic format din 3 atomi de carbon, legat de inelul benzenic, constituie stimulante centrale. O dată cu introducerea grupărilor oxidril în inelul benzenic se pierde capacitatea de a determina excitația centrală. Aceasta ar explica efectul analeptic pronunțat al amfetaminei și lipsa acestei acțiuni în cazul hidroxiamfetaminei. Toate comunicările privitoare la utilizarea clinică a hidroxiamfetaminei subliniază lipsa acțiunii centrale.

Reacții secundare nocive. Hidroxiamfetamina provoacă puține reacții secundare nocive. Într-o serie de 574 de injecții, Abbott și Henry (1934) relatează numai 3 cazuri de reacții toxice, observate după doze neobișnuit de mari. Bolnavii se plîngeau de cefalee intensă, grețuri și vărsături. Efectele au dispărut în decurs de cîteva ore.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Hidroxiamfetamina se absoarbe sub o formă activă din tractul gastrointestinal și din locurile de administrare parenterală. Au fost prezentate mai sus duratele respective de acțiune pentru diferitele căi de administrare. Pe cît se pare, substanța provoacă o vasoconstricție locală redusă. Astfel, după injectarea subcutanată, hidroxiamfetamina ajunge în mod rapid în circulație și provoacă o reacție presoare pronunțată. Este probabil că substanța se inactivează prin conjugare în țesuturi.

Preparate. *Bromhidratul de hidroxiamfetamină*, F.S.U., este cunoscut și sub numele de *bromhidrat de paredrină*. Se găsește sub formă de soluție apoasă 1% și ca soluție oftalmologică, avînd 1% bromhidrat de hidroxiamfetamină și 2% acid boric în apă distilată.

Întrebuințări terapeutice. Hidroxiamfetamina se utilizează pe scară largă în *oftalmologie*. Ea constituie un midriatic folositor atunci cînd se utilizează singură, iar în asociere cu cantități mici de atropină sau homatropină este valoroasă pentru producerea unei cicloplegii de scurtă durată. Substanța se administrează așa cum s-a amintit mai sus și are avantaje nete, prin aceea că nu produce nici o iritație și determină o creștere minimă a tensiunii intraoculare; de asemenea chiar efectele sale maxime sînt de durată scurtă. Altschule și Gilman (1939) au comunicat utilizarea hidroxiamfetaminei pentru susținerea presiunii arteriale în cursul *anesteziei rahidiene*. S-au obținut reacții presoare mulțumitoare cu 10 sau 20 mg intramuscular, cu 5 sau 10 mg intravenos, ori cu ambele tehnici. Nu s-au observat nici un fel de reacții nocive. Nathanson (1939) a comunicat utilizarea substanței în *sindromul Stokes-Adams* și a descris un caz în care s-au ameliorat accesele cu caracter sincopal pe timp de 2 luni, prin administrarea hidroxiamfetaminei pe cale bucală în doză de 60 mg, de 3 ori pe zi. Griffith (1945) a utilizat cu succes hidroxiamfetamina pe cale bucală, în tratamentul *tahicardiei paroxistice* atriale și ventriculare. Pe cît se pare, presiunea arterială crește, iar inima este încetinită pe cale reflexă, așa cum s-a descris și în cazul fenilefrinei. Acțiunea prelungită și lipsa efectelor centrale ale hidroxiamfetaminei fac din ea o substanță utilizată în tratamentul anumitor tulburări circulatorii, care cuprind, printre altele și hipotensiunea ortostatică.

METOXAMINA

Metoxamina, cunoscută și sub numele de *vasoxil*, este o β-hidroxi-β-(2,5-dimetoxifenil)-izopropilamină. Formula structurală este prezentată în tabelul 21. Singura particularitate chimică a metoxaminei este prezența grupărilor metoxi în pozițiile 2 și 5 ale inelului benzenic.

Acțiuni farmacologice. Acțiunea principală a metoxaminei este efectul său vasopresor, care rezultă aproape exclusiv din creșterea rezistenței periferice. Substanța pare să fie practic lipsită de o acțiune inotropă și cronotropă pozitivă la animalele de experiență. Dozele care provoacă o creștere pronunțată a presiunii arteriale au un efect redus asupra alurii cardiace la cîine (Hjort și alții, 1948). Mai mult, într-o cercetare comparativă asupra dozelor echipresoare ale unei serii mari de amine simpaticomimetice, efectuată de Goldberg și colaboratorii (1953), s-a constatat că metoxamina are efectul cel mai slab asupra puterii de contracție a inimii la cîinele intact. Ea nu stimulează nici inima izolată, perfuzată (Melville și Lu, 1952). În sfîrșit, dozele presoare de metoxamină nu produc nici tahicardie, nici aritmii la nivelul inimii de cîine sensibilizată cu ciclopropan (Stutzman și alții, 1949). Cercetările la om confirmă aceste date. Acțiunea vasopresoare este asociată cu o creștere pronunțată a rezistenței periferice și nu este însoțită de o creștere a debitului cardiac. Creșterea presiunii arteriale este însoțită de o bradicardie compensatoare.

Instalarea acțiunii presoare urmează aproape imediat injectării intravenoase la om și persistă timp de 60 de minute. Reacția la injecția intramusculară se produce în interval de 15 minute și persistă 90 de minute. La animalele de experiență se produce tahifilaxie, însă aceasta nu a fost observată la om.

Metoxamina are un efect inhibitor foarte redus asupra *musculaturii bronșice*. De asemenea, ea provoacă o stimulare *centrală* slabă sau nulă. Totuși, la om, dozele presoare determină o *stimulare pilomotorie* destul de pronunțată. Se produce de asemenea nevoia de micțiune. Uneori apar amorțeli ale extremităților și o senzație de răceală după injecția intravenoasă.

Preparate, posologie și căi de administrare. *Clorhidratul de metoxamină*, F.S.U., se livrează sub numele înscris de *vasoxil*. Substanța se găsește în fiole de 1 ml, care conțin 20 mg

substanță. Calea de administrare preferată este cea intramusculară. Doza unică este de 10—20 mg. În cazuri de urgență se poate utiliza calea intravenoasă. Doza nu trebuie să depășească 10 mg.

Întrebuințări terapeutice. Metoxamina se întrebuințează exclusiv pentru acțiunea sa presoare. Ea este utilă în tratamentul *stărilor de hipotensiune*, atunci cînd se urmărește creșterea presiunii arteriale, fără o stimulare cardiacă. Pentru acest scop, experiențele pe animale arată că este superioară celorlalte amine simpaticomimetice, însă sînt necesare confirmări clinice ample. Substanța ar părea foarte potrivită pentru susținerea presiunii arteriale în cursul anesteziei rahidiene, întrucît poate învinge efectul blocării impulsurilor nervoase adrenergice fără să afecteze miocardul. Cercetările clinice susțin această constatare (King și Drips, 1950). Ea pare de asemenea să fie lipsită de nocivitate ca substanță presoare, utilizată în cursul anesteziei cu ciclopropan. Verificările clinice la bolnavii în stare de șoc arată că metoxamina are același cîmp de utilizare ca și levarterenolul. Avantajul metoxaminei constă în efectul prelungit al unei singure injecții intramusculare; avantajul levarterenolului constă din controlul de fiecare moment care poate fi făcut prin corectarea ritmului de perfuzie al unei substanțe cu acțiune de scurtă durată.

MEFENTERMINA

Mefentermina este N-metilfenilbutilamina *terțiară*, a cărei formulă structurală este prezentată în tabelul 21. Ea este singura amină simpaticomimetică utilizată în mod curent în practica medicală, care are gruparea amino fixată de un carbon terțiar. De aceea nu conține nici un atom de carbon asimetric și nu are activitate optică.

Acțiuni farmacologice. Acțiunile hemodinamice ale mefenterminei au fost cercetate pe larg de Brofman și colaboratorii (1952). La om, administrarea intravenoasă a 20 mg duce la o creștere a presiunilor sistolică și diastolică, cît și la creșterea presiunii pulsului. Aceasta se însoțește de modificări reduse ale debitului cardiac, ale frecvenței cardiace sau ale electrocardiogramei. De aceea se consideră că reacția presoare rezultă în mod predominant din vasoconstricția periferică. La cîini s-au obținut rezultate asemănătoare. Totuși Goldberg și colaboratorii (1953) au comparat efectele inotrope ale unor doze echipresoare dintr-o serie mare de substanțe simpaticomimetice asupra inimii de cîine și au constatat că mefentermina are o acțiune pronunțată inotropă și cronotropă.

Mefentermina are o acțiune cu durată prelungită. Efectele presoare durează 30—50 de minute după injecția intravenoasă și pînă la 4 ore după injecția intramusculară. La cîine se pot produce prin injecții intravenoase repetate fenomene de *tahifilaxie*.

Mefentermina nu posedă alte acțiuni simpaticomimetice pronunțate. Ea nu este eficientă pentru relaxarea musculaturii netede. Acțiunea sa stimulantă centrală este mult mai slabă decît a celorlalte amine simpaticomimetice, care au un nucleu aromatic nesubstituit. Ea nu are nici o acțiune anorexigenă.

Preparate și posologie. *Mefentermina*, F.S.U., este cunoscută și sub numele de *viamină*. Baza liberă este volatilă și se livrează în inhalatoare. Sarea sa sub formă de sulfat se livrează într-o soluție 0,5% tamponată, pentru aplicare pe mucoase, cît și în fiole sterile, de 1 sau 10 ml (15 mg/ml), pentru administrarea parenterală.

Indicații terapeutice. Mefentermina se utilizează ca *decongestionant nazal* și pentru susținerea presiunii arteriale în *stările de hipotensiune*. La om poate fi considerată ca o substanță presoare cu acțiune mai pronunțată asupra vaselor periferice decît asupra miocardului. O interesantă comunicare privind utilizarea sa pentru combaterea hipotensiunii din cursul infarctului miocardic este cea a lui Hellerstein și colaboratorii (1952).

FENILPROPANOLAMINA

Fenilpropanolamina este o amină simpaticomimetică, avînd acțiuni asemănătoare cu ale efedrinei. Ea se deosebește din punct de vedere chimic de efedrină numai prin aceea că este lipsită de o grupare metil la nivelul azotului aminic. Formula sa chimică este prezentată în tabelul 21. Substanța a fost cercetată pentru prima dată de Chen și colaboratorii (1929), împreună cu o serie de amine simpaticomimetice înrudite cu efedrina din punct de vedere chimic. Ei au observat faptul că are o acțiune presoare întrucîtva superioară acțiunii efedrinei. Comunicările clinice asupra substanței arată că aceasta provoacă o stimulare nervoasă centrală mai slabă decît efedrina și amfetamina.

Fenilpropanolamina, M.N.N., este cunoscută și sub numele de *propadrină*. Ea este o pulbere cristalizată, albă, hidrosolubilă. Se livrează sub formă de capsule, care conțin 25—50 mg, sub formă de gel, pentru administrare nazală, care conține 0,66% substanță, sub formă de soluție apoasă (1% și 3%) și ca poțiune (4 mg pe ml). Indicațiile terapeutice ale fenilpropanolaminei sînt în esență aceleași ca pentru efedrină, putînd fi utilizată în aproximativ aceleași doze.

METAMFETAMINA

Metamfetamina este strîns înrudită din punct de vedere chimic cu amfetamina și efedrina (tabelul 21). Substanța a căpătat importanță în cursul celui de-al doilea război mondial, cînd s-a aflat că forțele armate germane o utilizează pentru acțiunea sa stimulantă centrală. Din această cauză, Ivy și Goetzl (1943) au întocmit un referat general asupra literaturii germane abundente privitoare la acțiunile farmacologice și la aplicațiile sale terapeutice. Haley (1947) a scris ulterior un alt referat general.

Acțiuni farmacologice. Acțiunile farmacologice ale metamfetaminei sînt atît de asemănătoare cu ale amfetaminei, încît nu necesită o prezentare amănunțită. În doze mici, substanța exercită acțiuni stimulatoare pronunțate la nivelul sistemului nervos central; dozele mai mari produc o creștere foarte susținută a presiunii arteriale, datorită, atît stimulării cardiace, cît și vasoconstricției periferice. Ca și adrenalina, metamfetamina are o importantă componentă inhibitoare în acțiunea sa, iar fluxul de sînge muscular crește (Allen, 1948). Acțiunile cardio-

Scanned with OKEN Scanner

vasculare pot fi obținute numai cu prețul unei stimulări centrale. Metamfetamina este întrucîtva mai puțin activă decît amfetamina asupra sistemului cardio-vascular. Totuși este un stimulant central mai puternic.

Preparate și posologie. *Clorhidratul de metamfetamină*, F.S.U., este cunoscut sub o serie de nume curente care creează confuzie, ca *amfedroxin, dezoxiefedrină, dezoxin, dexoval, doxifed, efroxină, norodin, semoxidrină, sindrox, methedrină și peritrin.* Substanța se livrează sub formă de tablete de 2,5 și 5,0 mg, sub formă de poțiune (0,66 mg/ml) și în soluție sterilă (20 mg/ml). Doza obișnuită pentru acțiunea sa centrală se situează între 2,5 mg, o dată pe zi, și 5,0 mg, de 3 ori pe zi. Pentru acțiunea cardio-vasculară, substanța se administrează de obicei subcutanat, în doză de 20 mg.

Indicații terapeutice. Metamfetamina s-a întrebuințat inițial pentru *acțiunea sa centrală*, într-o serie de afecțiuni discutate amănunțit în legătură cu amfetamina. Ea este eficientă pentru susținerea *presiunii arteriale* în cursul anesteziei rahidiene și în alte stări de hipotensiune, însă dacă se utilizează pentru aceste scopuri trebuie ținut seama de acțiunea centrală pronunțată și de acțiunile asupra inimii.

IZOPROTERENOLUL

O dată cu prezentarea relațiilor dintre structura și activitatea congenerilor adrenalinei s-a subliniat faptul că substituirea cu N-alkil intensifică acțiunea inhibitoare și maschează acțiunea excitatoare simpaticomimetică. Proprietățile farmacologice ale substanțelor de acest tip au fost descrise pentru prima dată de Konzett (1940), în Austria; ele au fost cercetate apoi în Statele Unite (Lands și alții, 1947; Siegmund și alții, 1947). Ca rezultat al acestor cercetări a fost introdus în terapeutică *l*-(3,4-dihidroxifenil)-2-izopropilaminoetanolul (izoproterenolul), cel mai activ compus din serie. Formula sa este reprezentată în tabelul 21. Izoproterenolul este cunoscut și sub denumirea generică de izopropilarterenol.

Acțiuni farmacologice. Cele mai pronunțate acțiuni farmacologice ale izoproterenolului sînt cele asupra sistemului cardio-vascular și asupra musculaturii netede a arborelui bronșic și tractului gastro-intestinal (Land, 1949).

Sistemul cardio-vascular. Izoproterenolul scade presiunea arterială la animalele anesteziate după injectarea intravenoasă sau intramusculară, ori după instilare intraintestinală. Substanța este foarte activă în această privință, producînd o scădere pronunțată a presiunii arteriale după administrarea intravenoasă a 1μg/kilocorp. Presiunea arterială revine la normal în 3—12 minute. O reacție depresoare de aceeași intensitate, însă prelungită, timp de 1—3 ore, se poate obține prin administrarea pe cale intramusculară sau pe cale bucală a 0,1 mg, respectiv 0,25 mg/kilocorp. Acțiunea depresoare a izoproterenolului se datorește vasodilatației periferice și nu inhibiției cardiace. Substanța manifestă într-un grad pronunțat efectele inhibitoare ale adrenalinei asupra patului vascular periferic și pare să fie lipsită de orice acțiune excitatoare la acest nivel. Substanța poate reduce rezistența periferică în teritoriile vasculare renal, mezenteric și femoral (Ahlquist, 1948).

Acțiunile izoproterenolului asupra inimii sînt foarte asemănătoare cu cele ale adrenalinei. Într-adevăr, comparațiile cantitative arată că acțiunile cronotrope și inotrope pozitive ale izoproterenolului sînt mai intense decît ale adrenalinei (Lands și Howard, 1952). Astfel, dozele foarte mici provoacă o creștere a frecvenței bătăilor cardiace, a debitului pe bătaie și a lucrului pe bătaie. La om efectele asociate ale acțiunilor cardiace și periferice duc la o creștere pronunțată a debitului cardiac, la efecte variabile asupra presiunii sistolice și la o scădere a presiunii diastolice. Stimularea miocardului de către izoproterenol este singura acțiune simpaticomimetică a substanței, care poate fi clasificată drept excitatoare.

Musculatura netedă. Izoproterenolul are acțiuni pronunțate asupra musculaturii netede la nivelul arborelui bronșic și tractului intestinal, asemănătoare cu ale adrenalinei, atît din punct de vedere calitativ, cît și cantitativ. Substanța poate împiedica sau reduce constricția bronșică provocată de histamină la nivelul plămînului de cobai perfuzat și poate proteja cobaii împotriva efectelor unei inhalații de aerosoli de histamină. Ea mai realizează o protecție excelentă împotriva astmului provocat experimental la om (Lowell și alții, 1949; Segal și alții, 1949). Izoproterenolul reduce, atît tonicitatea, cît și motilitatea musculaturii intestinale. Substanța inhibează, de asemenea, motilitatea uterină chiar în condițiile în care adrenalina produce contracția.

Toxicitate. Toxicitatea imediată a izoproterenolului la animalele de experiență este mult mai slabă decît aceea a adrenalinei. Administrarea cronică este de asemenea bine tolerată. Experiența clinică arată că izoproterenolul, ca și adrenalina, poate provoca o excitație centrală.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Izoproterenolul se absoarbe ușor, după administrarea pe cale orală sau parenterală. Distrugerea lui rapidă reiese din acțiunea sa trecătoare în cazul administrării intravenoase. Metabolismul său intermediar este probabil asemănător cu al adrenalinei.

Preparate. *Clorhidratul de izoproterenol*, F.S.U., și *sulfatul izopropilarterenol*, M.N.N., sînt pulberi cristalizate, albe, fără miros, nehigroscopice, cu solubilitate bună în apă. Ele se livrează sub o serie de nume, ca: *aludrina, izuprelul, izonorina și norizonorina.* Preparatele existente cuprind tablete pentru administrare sublinguală (5—10 mg), soluții pentru inhalație (1: 100 sau 1: 200), și o pulbere pentru inhalație (10 sau 25% într-un cartuș special).

Întrebuințări clinice și efecte secundare. Izoproterenolul este un bronhodilatator util în tratamentul *astmului* (Gay și Long, 1949). Substanța nu se administrează pe cale generală, din cauza acțiunii pronunțate asupra miocardului. Metoda cea mai eficientă de administrare este inhalația pe cale orală a

Scanned with OKEN Scanner

unui aerosol adecvat, în momentul începerii unei crize. Doza obișnuită este de 0,1—0,3 ml dintr-o soluție 1: 100 sau de 0,5 ml dintr-o soluție 1: 200. Pulberile pentru inhalație sînt de asemenea eficiente. Atunci cînd se administrează prin inhalație, izoproterenolul este întrucîtva mai activ decît adrenalina. El este deseori activ la bolnavii care nu mai reacționează la adrenalină. Substanța realizează o suprimare aproape completă a crizelor ușoare și a celor moderate, fiind valoroasă în astmul cu accese subintrante. După inhalarea pe cale bucală, la bolnavii cu astm cronic intrinsec, sputa devine mai fluidă și mai abundentă, eliminîndu-se mai ușor. Substanța este eficientă în urma administrării sublinguale (doză medie de 10 mg), însă frecvența acțiunilor secundare este mare. Substanța nu trebuie administrată pe această cale la interval mai mic de 3 ore sau mai des decît de 3 ori pe zi. Acțiunile secundare ale izoproterenolului se datoresc efectelor sale asupra miocardului și asupra sistemului nervos central. Ele constau din palpitații, dureri precordiale sau chiar dureri anginoase, cefalee, grețuri, nervozitate, tremurături, amețeli, slăbiciune și sudorație. Numai un mic procent dintre bolnavi prezintă fenomene secundare după inhalarea substanței sub formă de aerosoli. Frecvența este mai mare după inhalarea pulberii și este de aproximativ 30% în cazul tabletelor sublinguale.

METOXIFENAMINA

Acțiunile farmacologice ale metoxifenaminei și ale derivaților metoxi analogi înrudiți au fost comunicate pentru prima dată de către Graham și Kuizenga (1948). Scopul cercetării relației dintre structură și activitate la această serie a fost acela de a găsi o amină simpaticomimetică capabilă să relaxeze musculatura netedă, fără însă să aibă acțiune excitatoare asupra sistemului cardio-vascular. Formula metoxifenaminei este prezentată în tabelul 21.

Acțiuni farmacologice. Proprietatea cea mai pronunțată a metoxifenaminei este acțiunea sa bronhodilatatoare. Substanța neutralizează acțiunea bronhoconstrictoare a unei serii de substanțe ca: histamina, pilocarpina și acetilcolina. În această privință este mai activă decît efedrina. Ea este de asemenea mai activă decît efedrina în contracararea acțiunii substanțelor spasmogene la nivelul segmentelor izolate de intestin. În plus, metoxifenamina posedă o acțiune slabă *antihistaminică*. Efectele sale cardio-vasculare nu sînt pronunțate și sînt apreciate ca fiind corespunzătoare cu aproximativ 1/8 din puterea efedrinei.

Preparate și posologie. *Clorhidratul de metoxifenamină*, M.N.N., este cunoscut și sub numele de clorhidrat de ortoxină. Substanța se livrează în tablete de 100 mg. Doza obișnuită pe cale bucală este de 50—100 mg, repetată la fiecare 3—4 ore, după necesități.

Întrebuințări terapeutice. Metoxifenamina se utilizează în tratamentul *astmului, al rinitei alergice, urticariei acute și alergiei gastro-intestinale*. Ea întrunește proprietățile unui simpaticomimetic cu cele ale unui antihistaminic slab. Reprezintă o substanță eficientă însă nu se recomandă pentru tulburările grave. Efectele secundare nu sînt pronunțate. Acțiunile centrale seamănă cu ale unei substanțe antihistaminice întrucît unii bolnavi devin somnolenți, în timp ce alții sînt stimulați. Unii bolnavi pot acuza uscăciunea gurii, grețuri sau slăbiciune.

NAFAZOLINA

Nafazolina, cunoscută și sub numele de *privină*, este un derivat al imidazolului care manifestă multe din acțiunile farmacologice ale adrenalinei, însă care se depărtează mult de formula obișnuită a aminelor simpaticomimetice. Din punct de vedere chimic este 2-(1-naftilmetil)-imidazol; formula sa structurală este prezentată în tabelul 21.

Hartman și Isler (1939) au cercetat pentru prima dată proprietățile farmacologice și relația dintre structură și activitate pentru derivații imidazolului. Meier și Müller (1941) au comunicat primele cercetări asupra nafazolinei, iar cercetătorii americani le-au extins (Craver și alții, 1944; Emerson, 1944; Yonkman și alții, 1954).

Mecanism de acțiune. Nafazolina a fost prezentată în legătură cu aminele simpaticomimetice, datorită proprietăților sale farmacologice asemănătoare în multe privințe cu cele ale acestor amine. Totuși, se știe puțin asupra mecanismului său de acțiune. Este probabil că acționează direct asupra celulelor efectoare, însă nu se știe dacă mecanismele receptoare asupra cărora acționează nafazolina și adrenalina sînt aceleași. Este sigur că formațiunile inervate de simpatic nu răspund toate în același mod la aceste 2 substanțe și nici cu aceeași intensitate.

Acțiuni farmacologice. *Sistemul cardio-vascular.* Acțiunea cardio-vasculară principală a nafazolinei este contracția vaselor periferice. În această privință ea este mai activă decît adrenalina, iar efectele sînt mai durabile. De asemenea se observă vasoconstricție și în cazul cînd se aplică substanța local pe mucoase, acesta fiind substratul utilizării sale terapeutice pentru ameliorarea congestiei nazale.

Nafazolina nu posedă capacitatea adrenalinei de a stimula miocardul. Astfel nu se observă nici o creștere a frecvenței sau amplitudinii contracției pe inima izolată a diferitelor specii, perfuzată cu nafazolină. Fluxul de sînge coronar se reduce în aceste condiții.

Nafazolina este o substanță presoare activă, provocînd o ridicare a presiunii arteriale în doze de 1—5 μg/kilocorp administrate intravenos. Între aceste doze, ea are aproximativ 1/3 din acțiunea adrenalinei, însă efectele sînt mai prelungite. O dată cu creșterea dozei, reacția presoare la nafazolină scade mai rapid decît în cazul adrenalinei. Răspunsul presor la nafazolină rezultă probabil din vasoconstricția periferică. La punctul maxim al acțiunii presoare se poate observa o bradicardie compensatoare, care poate fi blocată cu atropină. Efectele nafazolinei asupra presiunii arteriale sînt mult diminuate de substanțele adrenolitice, însă nu se produce nici o inversare a acțiunii ei. Spre deosebire de adrenalină, nafazolina nu este potențată de cocaină. Este interesant faptul că la cîini nafazolina potențează reacția presoare la adrenalină. Cu doze mari se poate pune în evidență tahifilaxia față de nafazolină.

Musculatura netedă. Acțiunile acestei substanțe asupra musculaturii intestinale sînt asemănătoare cu ale adrenalinei; astfel, nafazolina deprimă tonusul și motilitatea intestinului. Aceasta se poate pune în evidență, atît pe organul izolat, cît și la animalele întregi. Substanța mai poate produce de asemenea midriază, fie după administrarea pe cale parenterală, fie după aplicarea locală în concentrații mari la nivelul ochiului. Totuși, ea pare să fie lipsită de proprietatea de a produce relaxarea musculaturii bronșice.

Acțiuni diverse. Nafazolina provoacă la pisică o contracție a membranei nictitante și salivație. Faptul că amîndouă aceste reacții pot fi blocate de atropină arată că substanța poate avea, atît acțiuni parasimpaticomimetice, cît și simpaticomimetice. Efectele nafazolinei asupra sistemului nervos central nu au fost cercetate în amănunțime. Totuși, se știe că substanța poate deprima respirația animalelor anesteziate cu barbiturice, și că dozele mari pot provoca somnolență la copii (vezi mai jos). La șobolani nu se pot pune în evidență nici un fel de semne de stimulare centrală. Aceste fapte arată că acțiunea predominantă a nafazolinei asupra mecanismelor centrale poate fi o acțiune de inhibiție.

Scanned with OKEN Scanner

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Nu s-au studiat metabolismul intermediar și excreția nafazolinei. Observațiile asupra absorbției sînt limitate, deoarece substanța se utilizează mai ales pentru aplicație locală. Totuși la animale s-au observat efecte generale după aplicarea unor doze mari pe mucoasa nazală sau după instilarea substanței în intestinul subțire. Mai mult, ingerarea de către copii a unor doze mari a fost urmată de efecte toxice.

Preparate și posologie. *Nafazolina*, F.S.U. *(privina)*, se găsește sub formă de clorhidrat în soluții tampon (0,1—0,05%) și sub formă de gel pentru administrare nazală (0,05%). Soluția mai concentrată se utilizează numai la adulți. Ea se aplică local printr-una din metodele obișnuite, însă nu poate fi utilizată în aparate de aerosoli făcute din aluminiu, întrucît substanța este alterată de acest metal. Se găsește de asemenea o soluție oftalmologică (0,1%).

Întrebuințări terapeutice și efecte secundare nocive. Nafazolina se întrebuințează în tratamentul simptomatic al *rinitei* și *rino-sinuzitei* pentru a reduce edemul local și congestia mucoasei nazale. O singură aplicare este eficientă pentru mai multe ore. Deși nafazolina nu pare să aibă o acțiune vasodilatatoare secundară ca adrenalina, totuși este capabilă să provoace o congestie ulterioară a mucoaselor. Acest tip de reacție vasomotorie pare să fie mai pronunțată după utilizarea prelungită a substanței și se poate instala un cerc vicios în care nafazolina este administrată pentru a reduce congestia secundară pe care ea însăși a provocat-o; s-au descris fenomene de dependență medicamentoasă de acest fel care au durat mai mulți ani. Întreruperea nafazolinei ameliorează congestia în decurs de 7—10 zile (Schiller, 1945; Feinberg și Friedlaender, 1945; Martins, 1947). Se recomandă să nu se utilizeze nafazolina intranazal la bolnavii care necesită un tratament prelungit. Ea mai are aplicații utile ca descongestionant ocular (Hurwitz și Thompson, 1950).

Nafazolina poate realiza o sedație la nou-născuți și la copiii mici (Waring, 1945; Greenblatt, 1947; Hainsworth, 1948). Deși cantitățile absorbite după aplicarea locală nu provoacă de obicei mai mult decît o somnolență, ingerarea accidentală a cîtorva *mililitri de substanță* a fost urmată de o depresiune nervoasă, gravă. Semnele principale subiective și obiective sînt: creșterea presiunii arteriale, bradicardie, grade variabile de depresiune centrală, depresiune respiratorie și hipotermie. Tratamentul este simptomatic. Majoritatea cazurilor au fost tratate cu cafeină, oxigen și căldură. Restabilirea se produce în circa 12 ore.

CICLOPENTAMINA

În cursul unor cercetări vaste asupra relației dintre structura și activitatea aminelor alifatice, Swanson și Chen (1948) au studiat o serie de derivați aliciclici ai etilaminelor și ai propilaminelor. Printre aceste substanțe, 1-ciclopentil-2-metilaminopropanul (ciclopentamina) a fost cel mai activ. Formula sa este redată în tabelul 21.

Acțiuni farmacologice. În ciuda structurii sale alifatice, ciclopentamina posedă majoritatea acțiunilor caracteristice ale celorlalte amine simpaticomimetice. Substanța are o acțiune vasopresoare întrucîtva mai intensă decît a adrenalinei și cu durată asemănătoare. Creșterea presiunii arteriale se datorește mai mult vasoconstricției periferice decît acțiunii cardiace. Ciclopentamina produce de asemenea relaxarea *musculaturii netede* a bronhiilor și intestinului. Aplicarea locală la nivelul ochiului provoacă *midriază*. Ea determină o foarte slabă *stimulare centrală*. Substanța este destul de stabilă, în așa fel, încît este eficientă, atît după administrarea pe cale bucală, cît și parenteral.

Preparate. *Clorhidratul de ciclopentamină (Clorhidratul de clopan)*, M.N.N. Se găsește sub formă de soluție izotonică (0,5% și 1,0%), pentru aplicare locală și sub formă de soluție sterilă în fiole de 1 ml (25 mg/ml).

Întrebuințări terapeutice. Ciclopentamina se utilizează ca *descongestionant nazal* în concentrație de 0,5 sau 1,0%. Ea se întrebuințează ca substanță presoare pentru a susține presiunea arterială în cursul anesteziei rahidiene sau în alte stări de hipotensiune. Doza unitară obișnuită este de 25 mg, administrată intramuscular. Dacă se întrebuințează calea intravenoasă, substanța trebuie administrată lent, în doză de 10 mg.

METILHEXANAMINA ȘI TUAMINOHEPTANUL

Cercetările amănunțite ale lui Swanson și Chen (1946) asupra aminelor alifatice au scos la iveală numeroase substanțe cu proprietăți simpaticomimetice. Două dintre acestea, metilhexanamina și tuaminoheptanul, constituie vasoconstrictoare puternice. Formulele lor apar în tabelul 21.

Acțiuni farmacologice. Aminele simpaticomimetice alifatice cu lanț drept nu se utilizează pentru administrarea parenterală. Deși manifestă o acțiune presoare, se produce ușor tahifilaxie. Mai mult, acțiunea lor inhibitoare asupra musculaturii netede este relativ slabă. Totuși, administrarea locală pe mucoase duce la o vasoconstricție prelungită, cu o congestie ulterioară redusă. Activitatea cililor nu este afectată. Substanțele sînt volatile și pot fi aplicate pe mucoasa nazală sub formă de vapori, cu ajutorul unui aparat corespunzător, pentru inhalații.

Preparate. *Metilhexanamina*, M.N.N., și *tuaminoheptanul*, M.N.N., se mai cunosc sub numele de *fortan*, respectiv *tuamină*. Substanțele se livrează în inhalatoare. *Sulfatul de tuaminoheptan*, M.N.N., este sarea hidrosolubilă a tuaminoheptanului. Ea se găsește în soluție (1 și 2%) pentru aplicare locală.

Întrebuințări terapeutice. Metilhexanamina și tuaminoheptanul se folosesc numai ca *descongestionante nazale*. Pentru utilizarea prin inhalație, metilhexanamina este întrucîtva superioară, deoarece este ceva mai activă și totodată mai volatilă.

FENILPROPILMETILAMINA

Fenilpropilmetilamina este deosebită prin aceea că are o grupare metil la nivelul carbonului β al lanțului lateral (tabelul 21). Substanța acționează mai ales ca un vasoconstrictor local și se folosește exclusiv în acest scop. *Fenilpropilmetilamina*, M.N.N., este volatilă și se livrează în tuburi pentru inhalații cu numele înscris de „vonedrină". Sulfatul se mai găsește în soluție de 2,8%. Ambele preparate se utilizează ca *descongestionante nazale*.

PROPILHEXEDRINA

Propilhexedrina aparține seriei de amine simpaticomimetice alifatice aliciclice. Ea diferă de ciclopentamină numai prin aceea că posedă un inel saturat cu 6 atomi de carbon, în loc de unul cu 5 atomi de carbon (tabelul 21).

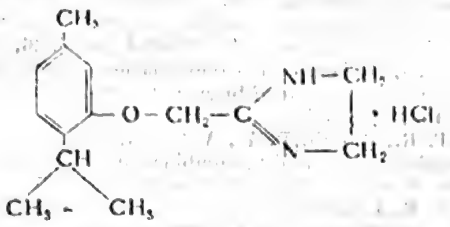
Propilhexedrina s-a dezvoltat ca substituent al amfetaminei, pentru utilizare în inhalații nazale; este o substanță

Scanned with OKEN Scanner

volatilă, activă ca vasoconstrictor local, însă are o acțiune excitatoare centrală foarte redusă. Se găsește sub numele de *benzedrex* în tuburi pentru inhalații care conțin 250 mg substanță.

PERNAZENUL*

Pernazenul sau clorhidratul thimiloximetil-2-glioxalidină are următoarea formulă structurală:



Acțiuni farmacologice. Pernazenul provoacă efecte vasoconstrictoare ceva mai slabe decît ale adrenalinei, însă de mai lungă durată și neurmate de vasodilatație secundară. Acțiunea vasoconstrictoare apare, atît pe trenul posterior perfuzat de iepure, cît și pe animalul întreg. În afară de proprietățile vasomotorii, substanța exercită și efecte antihistaminice și antiacetilcolinice pe diverse organe izolate.

Întrebuințări clinice. În clinică se utilizează numai acțiunea vasoconstrictoare locală. Pernazenul se folosește în stările congestive ale rino-faringelui, ca rinite acute și cronice, rinite alergice, rinite vasomotorii etc. Drogul se administrează sub formă de instilații din soluții 0,05 g/100 ml apă.

SIMPATICOMIMETICE VASODILATATOARE

Butilsimpatolul. Butilsimpatolul (vasculatul, vasculitul) este produsul rezultat din înlocuirea radicalului metil al simpatolului cu un radical butil. Deși este înrudit cu simpaticomimeticele, posedă efecte vasculare opuse acestora; combate efectul vasoconstrictor al adrenalinei. Are proprietăți vasodilatatoare periferice neînsoțite însă de modificări ale pulsului, presiunii arteriale sau coagulării sanguine. Doza letală la șoarece este de 300 mg/kilocorp.

Este indicat în bolile ischemice periferice. Se obțin rezultate bune în arteritele membrelor inferioare, sindroamele osteosimpatice (algodistrofii simpatice), tulburările trofice (escare de decubit) etc.

Butilsimpatolul se găsește sub formă de comprimate de 10 mg sau fiole de 50 mg, din care se pot administra după caz 100—150 mg/zi. La nevoie se poate recurge și la injecții intraarteriale (în doză de 0,1—2 mg), cu debit mediu de 100 μg/min. În astfel de cazuri, debitul sanguin din membrul respectiv crește cu 57% (Duff, 1959). Ca inconvenient se citează efectul de scurtă durată.

Difedranul. Deși din punct de vedere structural, difedranul se deosebește puțin de adrenalină, numai prin prezența unui metil la carbonul α al catenei laterale, este prevăzut cu proprietăți vasculare și bronhodilatatoare asemănătoare izoprenalinei. Față de bronhoconstricția acetilcolinică este chiar mai activ, însă de mai scurtă durată. Prezintă avantajul unei tahicardii mai mici decît în cazul izoprenalinei. Ca și aceasta este indicată în astmul bronșic. Se poate administra sub formă de aerosoli în soluție 1% sau *per os*, 0,02 g o dată, de 3—4 ori pe zi. La nevoie se poate injecta subcutanat 1 ml din soluția $1‰$.

BIBLIOGRAFIE

Abbott, W. O., C. M. Henry. Paredrine (β-4-hydroxyphenylisopropylamine). A clinical investigation of a sympathomimetic drug. *Am. J. M. Sc.*, 1937, **193**, 661—673.

Abel, S., Ball, Z. B., S. C. Harris. The advantages to mother and infant of amphetamine in obstetrical analgesia. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1951, **62**, 15—27.

Abreu, B. E., Liddle, G. W., Burks, A. L., Sutherland, Violette, Elliott, H. W., Simon, A., L. Margolis. Influence of amphetamine sulfate on cerebral metabolism and blood flow in man. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1949, **38**, 186—188.

Adlersberg, D., M. E. Mayer. Results of prolonged medical treatment of obesity with diet alone, diet and thyroid preparations, and diet and amphetamine. *J. Clin, Endocrinol.*, 1949, **9**, 275—284.

Ahlquist, R. P. A study of adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*, 1948, **153**, 586—600.

Ahokas, Ann J., Payne, Jean G., F. R. Goetzl. The influence of amphetamine sulfate upon the acuity of the sense of taste for sucrose and upon the sensation complex of appetite and satiety. *Permanente Found. M. Bull.*, 1950, **8**, 107—112.

Allen, W. J. The action of adrenaline, ephedrine and methedrine on the circulation in man. *Clin. Sc.*, 1948, **6**, 269—279.

Alles, G. A. The comparative physiological actions of dl-β-phenylisopropylamines. I. Pressor effect and toxicity. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1933, **47**, 339—354.

Alles, G. A., M. Prinzmetal. The comparative physiological actions of dl-β-phenylisopropylamines. II. Bronchial effect. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1933, **48**, 161—174.

Altschule, M. D., S. Gilman. The use of paredrine to correct the fall in blood pressure during spinal anesthesia. *New England J. Med.*, 1939, **221**, 600—601.

Altschule, M. D., A. Iglauer. The effect of benzedrine (β-phenylisopropylamine sulphate) and paredrine (*p*-hydroxy-*a*-methylphenylethylamine hydrobromide) on the circulation, metabolism, and respiration in normal man. *J. Clin. Investigation*, 1940, **19**, 497—502.

Alwall, N. Studien über die Einwirkung von Benzedrin und Pervitin auf die physische und psychische Leistungsfähigkeit hochgradig ermüdeter Menschen. *Acta med. Scandinav.*, 1943, **114**, 33—58.

Andros, G. J., R. L. Miller. The effect of ephedrine upon uterine motility during labor under spinal anesthesia; a preliminary report. *Univ. Michigan M. Bull.*, 1951, **17**, 10—17.

Angenent, Winifred J., G. B. Koelle. A possible enzymatic basis for the differential action of mydriatics on light and dark irides. *J. Physiol.*, 1953, **119**, 102—117.

Axelrod, J. Studies on sympathomimetic amines. I. The biotransformation and physiological disposition of *l*-ephedrine and *l*-norephedrine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 62—73.

Bertcher, Betty L., W. J. R. Camp. Neosynephrine bradycardia. *Federation Proc.*, 1947, **6**, 309.

Beyer, K. H. The enzymic inactivation of substituted phenylpropyl-(sympathomimetic)-amines. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **71**, 151—163.

———. The action of vitamin C and phenol oxidase in the inactivation of beta phenylisopropylamine (amphetamine). *Ibid.*, 1941, **71**, 394—401.

* Completări aparținînd Editurii medicale

———. The ascorbic acid-dehydroascorbic acid system in the synthesis and inactivation of sympathomimetic amines. *Ibid.*, 1942, 70, 149—155.

Beyer, K. H., J. T. Skinner. The detoxication and excretion (and determination) of beta phenylisopropylamine (benzedrine). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1940, **68**, 419—432.

Bloomberg, W. End results of use of large doses of amphetamine sulfate over prolonged periods. *New England J. Med.*, 1940, **222**, 946—948.

Bradley, C. Benzedrine and dexedrine in the treatment of children's behavior disorders. *Pediatrics*, 1950, **5**, 24—36.

———. Behavior disturbances in epileptic children. *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 436—441.

Brofman, B. L., Hellerstein, H. D., W. H. Caskey. Nephentermine, an effective pressor amine. Clinical and laboratory observation. *Am. Heart J.*, 1952, **44**, 396—406.

Bülbring, Edith., J. H. Burn. The interrelation of prostigmine, adrenaline and ephedrine in skeletal muscle. *J. Physiol.*, 1942, **101**, 224—235.

Burn, J. H. The action of drugs in muscular fatigue. *Brit. M. J.*, 1939, **1**, 547—550.

Chen, K. K., E. J. Poth. Ephedrin as a mydriatic in Caucasians. *Am. J. M. Sc.*, 1929, **178**, 208—209.

Chen, K. K., C. F. Schmidt. The action of ephedrine, the active principle of the Chinese drug, ma huang. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1924, **24**, 339—357.

Chen K. K., Wu, Chang Keng, E. Henriksen. Relationship between the pharmacological action and the chemical constitution and configuration of the optical isomers of ephedrine and related compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1929, **36**, 363—400.

Child, G. P., Hardman, B. S., Woodbury, R. A., R. Torpin. Ephedrine effect on human uterine contractions. *Federation Proc.*, 1948, **7**, 20—21.

Council on Pharmacy and Chemistry. Report of the Council. Drugs for obesity. *J. Am. M. A.*, 1947, **134**, 527—529.

Cranston, E. M., R. N. Bieter. On the prevention of the blood pressure fall during spinal anesthesia in the rabbit. *J. Pharmacol. & Exper. Therap*, 1940, **68**, 141—143.

Craver, B. N., Chase, H. F., F. P. Yonkman. Pharmacologic studies of a new vasoconstrictor; 2-naphthyl-(1')-methylimidazoline hydrochloride (privine or naphthazoline). II. Vascular and respiratory reactions in the anesthetized dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 275—287.

Crismon, J. M., M. L. Tainter. Action of sympathomimetic amines on the heart-lung preparation. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1938, **64**, 190—208.

Curry, J. J. The effect of antihistamine substances and other drugs on histamine bronchoconstriction in asthmatic subjects. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 792—799.

Cuthbertson, D. P., J. A. C. Knox. The effect of analeptics on the fatigued subject. *J. Physiol.*, 1947, **106**, 42—58.

Doyle, J. E., L. E. Daniels. Symptomatic treatment of narcolepsy. *J. Am. M. A.*, 1931, **96**, 1 370—1 372.

———. Narcolepsy, Results of treatment with ephedrine sulfate. *Ibid.*, 1932, **98**, 642-645.

Edgeworth, Harriet. Report of progress on the use of ephedrine in a case of myasthenia gravis. *J. Am. M. A.*, 1930, **94**, 1136.

Elek, R., L. N. Katz. Further observations on the action of drugs on coronary vessel caliber. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **75**, 178—182.

Emerson, G. A. Some circulatory effects of privine hydrochloride. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 42—47.

Fabricant, N. D. Effect of progressively buffered solution of ephedrine on nasal mucosa. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 21—25.

Feinberg, S. M. S. J. Friedlaender. Nasal congestion from frequent use of privine hydrochloride. *J. Am. M. A.*, 1945, **128**, 1 095—1 096.

Friedberg, L., Katz, L. N., F. S. Steinitz. The effect of drugs on the pulmonary and systemic pressures in the trained unanesthetized dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **77**, 59—166.

Gaddum, J. H., H. Kwiatkowski. The action of ephedrine. *J. Physiol.*, 1938, **94**, 87—101.

Galdston, M., Goldstein, R., J. M. Steele. Studies of the variation in circulatory and respiratory responses to carotid sinus stimulation in man. *Am. Heart J.*, 1943, **26**, 213—231.

Guy, L. N., J. W. Lung. Clinical evaluation of isopropyl-epinephrine in management of bronchial asthma. *J. Am. M. A.*, 1949, **139**, 452—457.

Goetzl, F. R., Burrill, D. F., A. C. Ivy. The analgesic effect of morphine alone and in combination with dextroamphetamine. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1944, **55**, 248—250.

Goetzl, F. R., F. Stone. The influence of amphetamine sulfate upon olfactory acuity and appetite. *Gastroenterology*, 1948, **10**, 708—713.

Goldberg, L. I., Cotten, Marion de V., Darby, T. D., E. V. Howell. Comparative heart contractile force effects of equipressor doses of several sympathomimetic amines. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 177—185.

Graham, B. E., M. H. Kuizenga. A pharmacologic study of ortho-methoxy-*beta*-phenyl-isopropyl methylamine hydrochloride, and thirteen related methoxy analogues. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **94**, 150—168.

Greenblatt, J. Hypersensitivity to privine. *J. Pediat.*, 1947, **31**, 355—356.

Griffith, G. C. Use of paredrine hydrobromide. Parahydroxy-α-methyl-phenyl-ethylamine hydrobromide in control of cardiac arrhythmias, with a review of the literature. *U. S. Nav. M. Bull.*, 1945, **44**, 284—299.

Gunn, J. A., Gurd, M. R., I. Sachs. Action of some amines related to adrenaline: methoxyphenylisopropylamines. *J. Physiol.*, 1939, **95**, 485—500.

Haines worth, W. C. Accidental poisoning with naphazoline („privine") hydrochloride. *Am. J. Dis. Child.*, 1948, **75**, 76—80.

Haley, T. J. Desoxyephedrine — a review of the literature. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1947, **36**, 161—169.

Harris, S. C., Ivy, A. C., Laureen M. Searle. The mechanism of amphetamine-induced loss of weight. A consideration of the theory of hunger and appetite. *J. Am. M. A.*, 1947, **134**, 1 468—1 475.

Hartmann, M., H. Isler. Chemische Konstitution und pharmakologische Wirksamkeit von in 2-Stellung substituierten Imadazolinen. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1939, **192**, 141—154.

Hartung, W. H., J. C. Munch. Amino alcohols; VI. The preparation and pharmacodynamic activity of 4 isomeric phenylpropylamines. *J. Am. Chem. Soc.*, 1931, **53**, 1 875—1 879.

Harvey, A. M., J. L. Lilienthal, Jr. Observations on the nature of myasthenia gravis. The intra-arterial injection of acetylcholine, prostigmine, and adrenaline. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1941, **69**, 566—577.

Hellerstein, H. K., Brofman, B. L., W. H. Caskey. Shock accompanying myocardial infarction: treatment with pressor amines. *Am. Heart J.*, 1952, **44**, 407—427.

Hinsey, J. C., Ranson, S. W., F. R. Zeiss. Observations on reflex activity and tonicity in acute decapitate preparations, with and without ephedrine. *J. Comp. Neurol.*, 1931, **53**, 401—417.

Hjort, A. M., Randall, L. O., E. J. de Beer. The pharmacology of compounds related to β-2, 5-dimethoxyphenethyl amine. I. The ethyl, isopropyl and propyl derivations. *J. Pharmacol & Exper. Therap.*, 1948, **92**, 283—290.

Hundley, J. M., Jr., Krantz, J. C., Jr., J. T. Hibbitts. Dysmenorrhea, including clinical and pharmacological studies on benzedrine sulfate. *M. Clin. North America*, 1939, **23**, 273—293.

Hurwitz, P., J. M. Thompson. Uses of naphazoline (privine) in ophthalmology. *Arch. Ophth.*, 1950, **43**, 712—717.

Iglauer, A., M. D. Altschule. The effect of paredrine on the venous system. *J. Clin. Investigation*, 1940, **19**, 503—514.

Iglauer, A., W. E. Molle. The pressor action of paredrine; further observations. *Am. Heart J.*, 1943, **26**, 247—263.

Ivy, A. C., F. R. Goetzl. d-Desoxyephedrine. A review. *War Med.*, 1943, **3**, 60—77.

Jacobsen, C. F., Margaret A. Kennard. The influence of ephedrine sulfate on the reflexes of spinal monkeys. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1933, **49**, 362—374.

Jacobsen, E., Christensen, J. T., Eriksen, F., J. Hold. Analeptic action of sympathomimetic amines. *Scandinav. Arch. f. Physiol.*, 1938, **79**, 258—281.

Keys, A., A. Violante. The cardiocirculatory effects in man of neo-synephrin. *J. Clin. Investigation*, 1942, **21**, 1—12.

Kiessig. H. J., G. Orzechowski. Untersuchungen über die Wirkungsweise der Sympathicomimetica; über die Beeinflussung der Schmerzempfindlichkeit durch Sympathicomimetica. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1941, **197**, 391—404.

King, B. D., R. D. Dripps. Use of methoxamine for maintenance of circulation during spinal anesthesia. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1950, **90**, 659—665.

Knapp, P. H. Amphetamine and addiction. *J. Nerv. & Ment. Dis.*, 1952, **115**, 406—432.

Konzett, H. Neue broncholytisch hochwirksame Körper der Adrenalinreihe. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1940, **197**, 27—40.

Konzett, H. Zur Pharmakologie neuer adrenalinverwandter Körper. *Ibid.*, 1940, **197**, 41—56.

Lands, A. M., J. W. Howard. A comparative study of the effects of l-arterenol, epinephrine and isopropylarterenol on the heart. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 65—76.

Lands, A. M., Nash, V. L., McCarthy, H. M., Granger, H. R., B. L. Dertunger. The pharmacology of N-alkyl analogues of epinephrine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **90**, 110—119.

Lindsley, D. B., C. E. Henry. The effect of drugs on behavior and the electroencephalograms of children with behavior disorders. *Psychosom. Med.*, 1942, **4**, 140—149.

Loman, J., Greenberg, B., A. Myerson. Human autonomic pharmacology. XIX. The effect of mecholyl, prostigmin, benzedrine sulfate and atropine on the urinary tract: urographic studies. *New England J. Med.*, 1938, **219**, 655—660.

Loman, J., Myerson, P. G., A. Myerson. Experimental pharmacology of postencephalitic Parkinson's disease. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1942, **47**, 399—412.

Loman, J., Rinkel, M., A. Myerson. Comparative effects of amphetamine sulfate (benzedrine sulfate), paredrine and propadrine on the blood pressure. *Am. Heart J.*, 1939, **18**, 89—93.

Lowell, F. C., Curry, J. J., I. W. Schiller. A clinical and experimental study of isuprel in spontaneous and induced asthma. *New England J. Med.*, 1949, **240**, 45—51.

Macht, M. B. Effects of *d*-amphetamine on hemidecorticate, decorticate, and decerebrate cats. *Am. J. Physiol.*, 1950, **163**, 731—732.

Maling, Harriet M., G. H. Acheson. Righting and other postural activity in low-decerebrate and in spinal cats after *d*-amphetamine. *J. Neurophysiol.*, 1946, **6**, 379—386.

Marrazzi, A. S. Electrical studies on the pharmacology of autonomic synapses. III. The action of ephedrine analyzed by a study of its sympathetic central and ganglionic effects. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **67**, 321—329.

Martins, P. S., Jr. Excessive self medication with naphazoline hydrochloride („privine hydrochloride"). *J. Am. M. A.*, 1947, **134**, 1175.

Maxwell, M. H., Morales, P., C. H. Crowder, Jr. Effect of therapeutic doses of ephedrine on renal clearances in normal man. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1951, **77**, 539—542.

Mayer, L. L. Dilation of the pupil for ophthalmoscopic examination. *J. Am. M. A.*, 1939, **113**, 38—39.

Meier, R., R. Muller. Pharmakologische Untersuchungen über eine neuartige Substanz mit anämisierender Wirkung auf den Schleimhäuten. *Schweiz. med. Wchnschr.*, 1941, **71**. 544—556.

Melville, K. I., F. C. Lu. Effects of ephedrine, phenylephrine, isopropylarterenol and methoxamine, on coronary flow and heart activity as recorded concurrently. *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1952, **92**, 108—118.

Monroe, R. R., H. J. Drell. Oral use of stimulants obtained from inhalers. *J. Am. M. A.*, 1947, **135**, 909—915.

Muira, K. Vorläufige Mitteilung über Ephedrin, ein neues Mydriaticum. *Klin. Wchnschr.*, 1887, **24**, 707.

Myerson, A., Loman, J., W. Dameshek. Physiologic effects of benzedrine and its relationship to other drugs affecting the autonomic nervous system. *Am. J. M. Sc.*, 1936, **192**, 560—574.

Nagai, N. Ephedrin. *Pharm. Zeit.*, 1887, **32**, 700.

Nathanson, M. H. The action of *p*-hydroxyphenyl-isopropylamine (paredrine) on the heart; a clinical study of a new epinephrine-like compound. *Ann. Int. Med.*, 1939, **12**, 1855—1869.

Nathanson, M. H., Engelberg, H., J. Hersh. The cardiovascular effects of paredrine. *Am. Heart J.*, 1942, **24**, 153—166.

New and Nonofficial Remedies. Council on Pharmacy and Chemistry, American Medical Association. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1954.

Nickerson, M. Analgesic effects of nitrous oxide and meperidine, alone and combined with amphetamine. *Am. J. Med.*, 1950, **8**, 541.

Nickerson, M., G. M. Nomaguchi. Response to sympathomimetic amines after dibenamine blockade. *J. Pharmacol. & Exper., Therap.*, 1953, **107**, 284—299.

Orth, O. S., Leigh, M. D., Mellish, C. H., J. W Stutzman. Action of sympathomimetic amines in cyclopropane, ether and chloroform anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **67**, 1—16.

Piness, G., Miller, H., G. A. Alles. Clinical observations on phenylaminoethanol sulfate. *J. Am. M. A.*, 1930 **94**, 790—791.

Prinzmetal, M., G. A. Alles. The central nervous system stimulant effects of dextro-amphetamine sulphate. *Am. J. M. Sc.*, 1940, **200**, 665—673.

Prinzmetal, M., W. Bloomberg. The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. *J. Am. M. A.*, 1935, **105**, 2051—2054.

Ranges, H. A., S. E. Bradley. Systemic and renal circulatory changes following the administration of adrenine, ephedrine and paredrinol to normal man. *J. Clin. Investigation*, 1943, **22**, 687—693.

Richter, D. Elimination of amines in man. *Biochem. J.*, 1938, **32**, 1763—1769.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 25

SUBSTANŢELE VEGETATIVOLITICE

I. SUBSTANŢELE CARE INHIBEAZĂ FORMAŢIUNILE INERVATE DE NERVII COLINERGICI POSTGANGLIONARI

ATROPINA, SCOPOLAMINA ŞI SUBSTANŢELE SINTETICE ÎNRUDITE

Istoric. Substanţele existente în natură şi care inhibează organele inervate de nervii colinergici postganglionari sînt alcaloizii din plantele de beladonă. Cei 2 alcaloizi mai importanţi sînt *atropina* şi *scopolamina*.

Preparatele galenice de beladona au fost utilizate în medicină timp de multe secole şi erau cunoscute de vechii hinduşi. Otrăvitorii de profesie din evul mediu întrebuinţau adesea planta ucigătoare pentru a produce un tip de intoxicaţie care era adesea prelungită şi obscură. Aceasta l-a îndemnat pe Linné să dea plantei numele de *Atropa belladonna* după Atropos, cea mai bătrînă din cele 3 ursitoare, care taie firul vieţii. Cuvîntul „beladonă" este un rest din antichitatea vieţii medicamentului prin aceea că înseamnă „doamnă frumoasă"; într-adevăr, femeile din antichitate obişnuiau să instileze un decoct din această plantă în ochi pentru a-şi dilata pupilele, semn de frumuseţe. Evident că tulburarea vederii care urma era un preţ mic plătit frumuseţii. Acţiunea midriatică a beladonei utilizată pe scară atît de largă azi a fost deci cunoscută cu multe sute de ani înainte de inventarea oftalmoscopului.

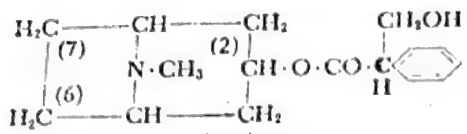
Cercetarea amănunţită a acţiunilor beladonei datează de la izolarea alcaloizilor săi sub formă pură. Atropina a fost izolată de Mein, în 1831, însă scopolamina a fost obţinută în stare pură numai la începutul secolului nostru. Blocajul efectelor cardiace ale stimulării vagale, realizat de atropină, a fost pus în evidenţă de Bezold şi Bloebaum (1867), iar Heidenhain a observat pentru prima dată, 5 ani mai tîrziu, împiedicarea secreţiei salivare determinată de stimularea coardei timpanului. Aceste cercetări iniţiale au fost urmate curînd de numeroase altele, iar astăzi există cu siguranţă un volum de date clinice şi experimentale asupra acţiunilor alcaloizilor din beladonă, aşa cum există, pentru celelalte clase de substanţe.

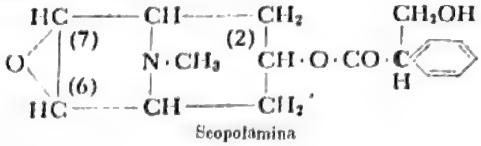
Origine şi membrii clasei. Substanţele de tipul beladonei sînt larg răspîndite în natură, mai ales în plantele solacee. *Atropa belladonna* (mătrăguna) produce mai ales alcaloizii *atropina* şi *hiosciamina*. Aceiaşi 2 alcaloizi se găsesc în *Datura stramonium* cunoscută sub numele de iarba Jamestown sau Jimson, iarba puturoasă, măr ţepos sau mărul dracului. Alcaloidul *scopolamina* (hioscina) se găseşte mai ales în tufele de *Hyoscyamus niger*, măselariţă şi în *Scopolia carniolica*. Tinctura galenică oficinală şi extractul de beladonă sînt active mai ales prin conţinutul lor de atropină.

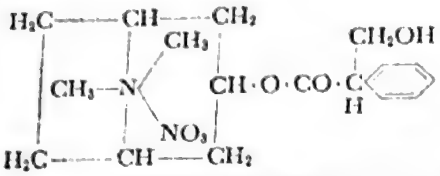
Chimie. Laboratorul de sinteză nu a perfecţionat prea mult pînă în prezent produşii naturali din acest grup; deşi s-au introdus numeroşi substituenţi sintetici pentru anumite scopuri terapeutice, ei nu posedă larga utilitate terapeutică, caracteristică alcaloizilor de beladonă existenţi în natură. Aceşti alcaloizi sînt esteri organici, formaţi prin asocierea unui acid aromatic, *acidul tropic* şi a unor baze organice complexe, fie *tropina* (tropanolul), fie *scopina*. Scopina se deosebeşte de tropină numai prin aceea că are o punte de oxigen între atomii de carbon numerotaţi cu 6 şi 7 în formulele desfăcute prezentate în tabelul 25. Puntea de oxigen este singura deosebire chimică dintre atropină şi scopolamină. *Homatropina* este o substanţă sintetică produsă prin asocierea tropinei — bază — cu un acid organic întrucîtva mai simplu decît acidul tropic, şi anume acidul mandelic. *Metilbromura de homatropină* este derivatul metilbromurat de amoniu cuaternar al homatropinei. *Metilnitratul de atropină* este derivatul de amoniu cuaternar (metilnitrat) al atropinei. *Metilbromura de scopolamină* este derivatul cuaternar de amoniu (metilbromura) al scopolaminei. Formulele desfăcute ale atropinei şi scopolaminei, cît şi ale anumitor substanţe strîns înrudite, sînt prezentate în tabelul 25.

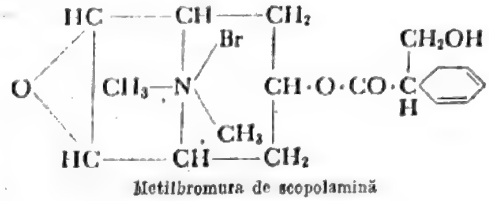
Tabelul 25

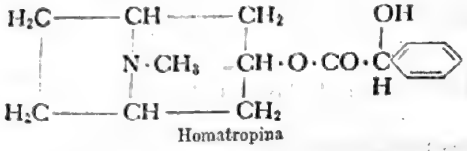
Alcaloizii din beladonă și substanțele sintetice strîns înrudite

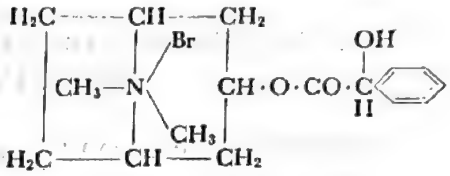

Atropina


Scopolamina


Metilnitratul de atropină


Metilbromura de scopolamină


Homatropina


Metilbromura de homatropină

Raporturile chimice dintre diferiții alcaloizi naturali din beladonă și substanțele sintetice înrudite mai deaproape, cît și situația lor oficială, împreună cu modul de obținere, se găsesc în tabelul 26.

Raportul dintre structura chimică și acțiunea farmacologică. Numeroase date clinice și experimentale arată că acțiunea selectivă a atropinei asupra formațiunilor vegetative nu rezidă în baza tropinică relativ inactivă, ci într-un ester al acidului tropic și într-unul aminoalcool terțiar. Prezența unui grup oxidrilic liber în porțiunea acidă a esterului are de asemenea importanță.

Tabelul 26

Alcaloizii din beladonă și substanțele sintetice strîns înrudite

Alcaloizi	Situația oficială	Originea	Baza	Acidul
Atropina	F.S.U.	naturală	tropina	tropic
Hiosciamina	F.N.	naturală	tropina	tropic
Scopolamina (*l*-hioscina)	F.S.U.	naturală	scopina	tropic
Atroscina[1] (*d*-hioscina)	—	naturală	scopina	tropic
Metilnitratul de atropină	—	sintetică	metilnitratul de tropină	tropic
Metilbromura de scopolamină	—	sintetică	metilbromura de scopină	tropic
Butilbromura de scopolamină	—	sintetică	butilbromura de scopină	tropic
Homatropina	F.S.U.	sintetică	tropina	mandelic
Metilbromura de homatropină	F.S.U.	sintetică	metilbromura de tropină	mandelic

[1] Nu se utilizează în clinică.

Acidul tropic mai poate fi înlocuit cu alți acizi aromatici, însă activitatea substanței rezultate este calitativ modificată. Totuși se pot sintetiza esteri cu acțiune parasimpaticolitică și care nu conțin acid tropic, scopină sau tropină. Sărurile metilate cuaternare ale tropinei și scopolaminei au fost cercetate pentru puterea lor de acțiune și pentru acțiunea farmacologică, în comparație cu substanțele înrudite. În general, ele sînt mai parasimpaticolitice și mai gangliolitice, fiind lipsite de acțiune asupra sistemului nervos central.

Prezența unui atom de carbon asimetric în acidul tropic (carbonul diametral opus în formulele atropinei și scopolaminei, tabelul 25) permite o activitate optică și un stereoizomerism în acest grup de alcaloizi. Scopolamina este *l*-hioscină și este mult mai activă decît *d*-hioscina. Atropina este racemică, fiind un amestec în părți egale al izomerilor optici ai hiosciaminei. Întrucît *d*-hiosciamina are acțiuni periferice slabe în organism, atropina își datorește puterea sa parasimpaticolitică mai ales conținutului în *l*-hiosciamină. Aceasta din urmă are aceleași acțiuni centrale ca atropina, însă este de 2 ori mai puternică în privința efectelor vegetative periferice. Deosebirile de comportare ale atropinei, *d*-hiosciaminei și *l*-hiosciaminei au fost corelate cu ritmurile lor comparative de distrugere în organism, cît și cu specificitatea lor pentru organele efectoare vegetative.

Merită să fie menționate în treacăt raporturile chimice strînse dintre atropină și cocaină. *Ecgonina*, baza organică a cocainei, se deosebește de tropină numai prin aceea că posedă $COOCH_3$, fixat la atomul de carbon însemnat cu 2 în formula atropinei. Porțiunea acidă a esterului de cocaină este acidul benzoic în loc de acidul tropic și astfel, atît atropina, cît și cocaina, sînt aminoesteri terțiari ai acizilor aromatici. Totuși, atropina are numai acțiuni anestezice locale slabe, iar cocaina are acțiune parasimpaticolitică redusă sau nulă. Utilizarea locală inițială pe scară largă a beladonei în unguente, plasture și supozitoare pentru înlăturarea durerii este în prezent aproape cu totul părăsită. Există numeroși aminoesteri terțiari ai acizilor organici care sînt atît anestezice locale, cît și inhibitoare parasimpatice.

Raportul dintre structura chimică și acțiunea farmacologică în domeniul alcaloizilor de tipul beladonei și al deriva-

ţilor respectivi, împreună cu substituenţii lor, constituie o problemă deosebit de complexă, ale cărei amănunte depăşesc scopul acestei prezentări (Cushny, 1926; Oettingen, 1936; Nyman, 1942 şi anii următori; Ing, 1946; Stoll, 1948; Lands, 1951 şi numeroşi alţii).

Mecanismul de acţiune a alcaloizilor din beladonă. Alcaloizii principali din beladonă, atropina şi scopolamina, au 2 acţiuni principale în organism. Prima se exercită asupra sistemului nervos central; mecanismul care stă la baza acestei acţiuni centrale este necunoscut. A doua şi cea mai importantă este o acţiune de blocaj foarte selectiv al organelor efectoare inervate de nervii colinergici postganglionari. Această din urmă acţiune cuprinde aşa-numita proprietate „inhibitoare parasimpatică" a substanţelor din beladonă. Toate efectele *muscarinice* ale acetilcolinei şi ale esterilor înrudiţi ai colinei pot fi împiedicate de atropină, iar multe din efectele stimulării nervilor colinergici postganglionari pot fi de asemenea blocate. Sediul acestei acţiuni de blocaj este direct la nivelul celulelor efectoare interesate (musculatura netedă şi miocardul, glandele exocrine) şi nu are legătură cu integritatea inervaţiei. Mecanismul implicat este o creştere a pragului celulei efectoare faţă de acetilcolină. Există unele date după care blocajul produs de atropină poate fi precedat de o fază foarte trecătoare de uşoară stimulare; acest fenomen necesită continuarea cercetărilor.

Eliberarea acetilcolinei ca mediator chimic nu este împiedicată de atropină. Efectele *nicotinice* ale acetilcolinei (musculatura striată, ganglionii vegetativi), sînt neinfluenţate de alcaloizii beladonici sau sînt blocate de dozele mari, în condiţii experimentale speciale (vezi mai jos). Aceste acţiuni, care au mai mult un interes teoretic şi nu joacă nici un rol important în utilizarea clinică a alcaloizilor beladonici, nu contrazic în mod serios concepţia emisă anterior după care atropina produce un blocaj specific al efectelor de tip muscarinic ale acetilcolinei, fără blocajul celor de tip nicotinic (cap. 19).

Prin administrarea alcaloizilor beladonici se poate produce echivalentul funcţional al rezecţiei sau paralizării nervilor colinergici postganglionari. În general, rezultatul terminal simulează adesea hiperactivitatea sistemului simpatico-suprarenal, adică seamănă cu răspunsul observat după o injecţie de adrenalină. Aceasta este adevărat, întrucît după atropină impulsurile adrenergice normale devin dominante, lipsind impulse opuse. Atropina şi scopolamina se deosebesc din punct de vedere cantitativ în privinţa acţiunilor periferice parasimpaticolitice. Scopolamina este o substanţă de blocaj mai puternică pentru iris, corpul ciliar şi anumite glande secretoare (salivare, bronşice şi sudoripare). Acţiunea atropinei este mai pronunţată şi mai prelungită decît a scopolaminei la nivelul inimii, intestinului şi musculaturii bronşice. Atropina este mai utilă decît scopolamina pentru acţiunea de blocaj vegetativ periferic, deoarece în doze clinice nu are un efect sedativ central apreciabil. Scopolamina se utilizează uneori pentru efectele sale oculare, însă în rest se administrează mai ales pentru efectele centrale.

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Deşi în prezentarea următoare atenţia este concentrată mai ales asupra atropinei, deosebirile între proprietăţile farmacologice ale atropinei, scopolaminei şi celorlalţi alcaloizi din beladonă vor fi menţionate ori de cîte ori se iveşte ocazia. Acţiunile atropinei şi scopolaminei sînt numeroase şi larg răspîndite în organism. Pe lîngă efectele asupra sistemului nervos central, substanţele acţionează periferic în calitate de blocante parasimpatice. Cu alte cuvinte, ele realizează blocajul efectelor produse de acetilcolină şi cele obţinute prin stimularea nervoasă a organelor efectoare inervate de fibrele colinergice postganglionare. Tabelul 16 şi fig. 19 indică celulele efectoare şi reacţiile respective.

Sistemul nervos central. *Atropina* produce stimularea bulbului şi a centrilor cerebrali superiori. În doze clinice obişnuite (0,5—1,0 mg), acest efect se manifestă numai printr-o excitaţie vagală centrală moderată şi printr-o uşoară stimulare a respiraţiei. Ultima acţiune poate fi datorită unui efect direct al atropinei asupra centrului respirator. Frecvenţa şi uneori profunzimea respiraţiei cresc. Atunci cînd respiraţia este intens inhibată, atropina nu poate produce excitaţia în mod sigur. Într-adevăr, în aceste condiţii, dozele mari sau repetate de atropină pot provoca chiar o inhibare suplimentară a respiraţiei. După doze de atropină situate la limita toxicităţii, excitaţia centrală devine mai pronunţată. Neliniştea, iritabilitatea, dezorientarea, halucinaţiile şi delirul devin evidente (vezi prezentarea intoxicaţiei cu atropină). În sfîrşit, stimularea este urmată de inhibiţie, iar moartea se produce ca urmare a paraliziei bulbare. Faptul că nu toate porţiunile creierului sînt stimulate de atropină reiese din efectul său salutar asupra tremurăturii şi rigidităţii din parkinsonism. Acest efect, de origine centrală, reprezintă probabil o acţiune iniţială inhibitoare a atropinei asupra anumitor mecanisme motorii centrale care reglează tonicitatea musculară şi motilitatea.

Scopolamina, în doze terapeutice, provoacă în mod normal somnolenţă, euforie, amnezie, oboseală şi somn profund. Efectele sedative şi liniştitoare ale scopolaminei au fost prezentate în capitolul 4. Totuşi, dozele terapeutice de scopolamină pot produce uneori stare de excitaţie, agitaţie, halucinaţii şi delir. Unele dintre aceste reacţii paradoxale, însă desigur nu toate, pot fi considerate drept idiosincrazie sau drept urmarea administrării scopolaminei unor persoane care au dureri; aşa cum s-a subliniat mai înainte, sedativele fără acţiune analgetică administrate în prezenţa durerii pot provoca stare de excitaţie şi delir. Scopolamina mai mult stimulează decît inhibează respiraţia. Atunci cînd se administrează singură, creşte frecvenţa respira-

Scanned with OKEN Scanner

ților și volumul respirator pe minut la persoanele normale, în condiții bazale. Experiențele clinice efectuate sub control la om, arată că scopolamina poate neutraliza inhibiția respiratorie produsă de morfină în așa fel, încît se pot administra doze toxice de morfină fără o scădere a schimburilor respiratorii normale; atropina este mult mai puțin eficientă în această privință (Waters, 1938; Wangeman și Hawk, 1942). Scopolamina neutralizează de asemenea efectul inhibitor al pentobarbitalului asupra respirației într-o măsură atît de pronunțată încît se observă o creștere a debitului respirator după asocierea celor 2 substanțe. Pentru preanestezie, această asociere realizează o sedație mai puțin profundă însă mai plăcută și cu durată mai lungă de acțiune decît pentobarbitalul singur. Totuși durerea nu este suprimată (Hawk și Wangeman, 1943).

Acțiunea împotriva tremurăturilor. În ciuda faptului că alcaloizii beladonici au fost folosiți timp de multe zeci de ani în boala Parkinson, cercetarea neurofiziologică modernă privind mecanismul de acțiune al acestor substanțe asupra tonicității și motilității musculare normale a fost deosebit de redusă. La maimuțele cu tremurătură posturală determinată prin leziuni mici realizate stereotaxic, în regiunea subtalamică sau în formațiunea reticulată a mezencefalului, Vernier și Unna (1953) au constatat că scopolamina este de 10 ori mai activă decît atropina pentru scăderea tremurăturii și că amîndoi acești alcaloizi naturali sînt mai puternici decît substanțele antiparkinsoniene de sinteză: trihexifenidilul (artanul) și caramifenul (parpanitul), prezentate în capitolul 12.

Acțiunea anticolinergică centrală. Proprietatea atropinei de a anula anumite efecte excitatoare centrale ale acetilcolinei, ezerinei și DFP a fost expusă în legătură cu aceste substanțe. Spre exemplu, multe manifestări de excitație centrală provocate de administrarea DFP sînt prevenite sau suprimate de atropină la o serie de animale de laborator și la om. Îndeosebi activitatea electrică cerebrală intensificată, așa cum reiese din electroencefalogramă, revine rapid la normal sub acțiunea atropinei (Grob și alții, 1947; Grob și Harvey, 1953). Nu se știe în mod sigur dacă această proprietate de blocaj din partea atropinei se datorește în parte inhibiției acțiunii vasculare cerebrale a esterilor colinei și anticolinesterazicelor sau se datorește unui efect direct asupra neuronilor care participă la transmisia sinaptică centrală. Dozele de atropină necesară sînt aproape lipsite prin ele însele de efecte centrale evidențiabile. Semnificația fenomenului pentru rolul acetilcolinei ca mediator al transmiterii sinaptice centrale este prezentată în alt loc (cap. 19).

Electroencefalograma. Pe lîngă influența atropinei menționată mai sus, privind efectele centrale înregistrabile pe cale electrică ale DFP, Grob și colaboratorii (1947) au constatat că atropina provoacă singură (1,2 mg intravenos) o scădere a activității electrice a creierului la aproximativ 1/3 din persoanele *normale* (scăderea voltajului și frecvenței cu ritm β redus și α crescut, mai puține neregularități de ritm, și o scădere a undelor lente anormale în cursul hiperpneei). La aproximativ jumătate dintr-un grup de bolnavi cu antecedente de *grand mal* aceeași doză de atropină a redus activitatea electrică la nivelul electroencefalogramei și a scăzut numărul undelor anormale. S-a comunicat că atropina produce blocajul paroxismelor de vîrf-undă spontane și provocate prin hiperpnee, în anumite cazuri de *petit mal* și că împiedică exacerbarea crizelor de acest tip de către acetilcolină și substanțele înrudite. Scopolamina (în asociere cu cloraloza) a fost supusă unei verificări clinice preliminare, ca substanță activatoare în scopuri diagnostice în epilepsie. Wikler (1952) a constatat la cîini neanesteziați că dozele mari de atropină provoacă tablouri cu „salve de unde lente" pe electroencefalogramă, asemănătoare cu tablourile produse de „somnul" barbituric; întrucît aceste doze produc stare de excitație și agitație, cercetătorul a tras concluzia că mecanismele de sincronizare, care reglează activitatea electrică spontană a scoarței cerebrale, sînt deservite de sistemele neuronale independente de cele care reglează starea de conștiință și comportarea în general. Efectele electroencefalografice ale atropinei la animale și la om au fost trecute în revistă de Toman și Davis (1949).

Funcția vestibulară. Efectul salutar al scopolaminei, atropinei și hiosciaminei asupra „răului de mare" este prezentat mai jos. Mecanismul acțiunii de protecție este necunoscut, deși este foarte probabil că intră în cauză efectele centrale; este discutabil dacă aceste efecte sînt corticale (vestibulare, vizuale) sau mai mult periferice (asupra maculei utriculare).

Ochiul. Atropina și scopolamina blochează răspunsul mușchiului sfincterian al irisului și al mușchiului ciliar al cristalinului față de impulsurile nervoase colinergice. În acest mod, ele produc dilatația pupilei *(midriaza)* și paralizia acomodării *(cicloplegia)*. După fiecare din cele 2 substanțe, pupila este larg dilatată, se produce fotofobie, cristalinul este fixat pentru vederea la distanță, obiectele apropiate se văd tulbure, iar uneori există micropsie. Atunci cînd substanțele și-au exercitat acțiunea lor completă, pupila nu mai reacționează la lumină și nu se mai contractă la convergența ochilor; aceasta înseamnă că reflexul fotomotor și cel de acomodare sînt suprimate. Efectele oculare se pot obține, fie după administrarea locală, fie după cea generală a alcaloizilor; însă contrar părerii comune, doza obișnuită (0,6 mg atropină injectată intramuscular) nu produce decît un efect ocular slab, în timp ce scopolamina în doze egale provoacă o midriază netă și o scădere a puterii de acomodare (Leopold și Comroe, 1948). Faptul că sediul de acțiune este pur periferic, poate fi ușor demonstrat prin aplicarea atentă a unei soluții de atropină exclusiv pe jumătate din cornee, după care se produce numai dilatația jumătății respective de pupilă. Midriaticele pe bază de beladonă se deosebesc de midriaticele simpaticomimetice (efedrina, cocaina etc.) prin aceea că acest din urmă grup provoacă dilatația pupilei fără pierderea acomodării. Întrucît concentrațiile suficiente de pilocarpină, fizostigmină, esteri de colină și DFP pot contracta pupila atropinizată, rezultă că paralizia nu este completă. Midriaza și cicloplegia provocate de atropină sînt contra-

carate de DFP mai uşor decît de celelalte miotice menţionate. Un fapt interesant în farmacologia comparată este acela că atropina nu dilată pupilele păsărilor din cauză că irisul lor este format din fibre striate şi nu este paralizat de alcaloizii beladonici ci de curara.

Presiunea intraoculară la normali nu este mult perturbată de atropină sau scopolamină. Totuşi midriaticele în general (cu excepţia cocainei) tind să crească presiunea intraoculară, mai ales atunci cînd este deasupra normalului. Aceasta este valabil îndeosebi pentru atropină, din cauza acţiunii sale de durată lungă. Mecanismul creşterii tensiunii intraoculare este controversat, însă cauza probabilă este faptul că perdeaua iriană se îngrămădeşte posterior în unghiul crucial al ochiului şi astfel împiedică drenarea limfei, mai ales atunci cînd camera anterioară este puţin adîncă. De asemenea este posibil ca atropina să dilate vasele irisului şi să crească permeabilitatea lor, mărind prin aceasta presiunea intraoculară.

Proprietăţile midriatice şi cicloplegice comparate ale alcaloizilor beladonici sînt prezentate în continuare în legătură cu utilizările lor terapeutice şi sînt expuse în tabelul 28.

Căile respiratorii. Alcaloizii beladonici inhibează secreţiile glandulare ale nasului, gurii, faringelui şi bronhiilor, uscînd astfel mucoasele căilor respiratorii. Această acţiune este îndeosebi pronunţată dacă a existat o secreţie exagerată şi constituie baza utilizării principale a atropinei şi scopolaminei în preanestezie. Musculatura netedă a bronhiilor şi bronhiolelor se relaxează mai ales sub acţiunea atropinei, cu o uşoară lărgire consecutivă a căilor aeriene şi cu o creştere a volumului de aer rezidual. S-a emis ipoteza că mărirea „spaţiului mort", datorită dilatării bronhiolelor, poate constitui baza stimulării respiratorii observată după atropină, însă dovezile în acest sens nu sînt convingătoare. Ca bronhodilatatoare atropina este mai puternică decît scopolamina. Ea este îndeosebi eficientă împotriva bronhoconstricţiei provocată de substanţele parasimpaticomimetice de tipul metacolinei, însă are o acţiune moderată şi în astmul experimental, provocat cu histamină, atît la animale, cît şi la om. Totuşi, atropina este considerabil mai puţin activă decît adrenalina ca antispastic bronşic, chiar şi în cazul bronhoconstricţiei produsă prin stimularea faradică a vagului. Oricum, atropina în doze mari poate bloca bronhoconstricţia produsă prin reflex vagal care apare în embolia pulmonară (Jesser şi Tacáts, 1942; Boyer şi Curry, 1944); întrebuinţarea sa împreună cu papaverina poate fi salvatoare. Nu se cunoaşte mecanismul prin care atropina şi scopolamina împiedică spasmul laringian şi celelalte efecte respiratorii nocive ale administrării intravenoase a tiopentalului; interpretarea curentă a acestei acţiuni pe baza blocajului parasimpatic nu pare plauzibilă.

Sistemul cardio-vascular. *I n i m a.* Efectul principal al atropinei asupra inimii este modificarea *frecvenţei bătăilor.* Atropina are asupra acesteia o acţiune bifazică. Atunci cînd se utilizează doze clinice mijlocii (0,5—1,0 mg), frecvenţa poate scădea temporar, probabil datorită unei acţiuni stimulante moderate a substanţei asupra nucleilor vagali bulbari. Încetinirea este rareori pronunţată sau semnificativă, iar modificarea frecvenţei nu se însoţeşte de schimbări ale presiunii arteriale sau ale debitului cardiac din cauza mecanismelor compensatoare cardio-vasculare eficiente. După doze mai mari, de obicei minimum 3 mg la om, atropina provoacă tahicardie, blocînd efectele vagale asupra nodului sino-atrial. Frecvenţa de repaus a inimii creşte cu aproximativ 35—40 de bătăi/min., la bărbaţii tineri sănătoşi, care primesc 2 mg substanţă intramuscular; frecvenţa maximă a bătăilor inimii (spre exemplu ca răspuns la exerciţiul muscular) nu se modifică sub acţiunea atropinei. Influenţa acesteia asupra frecvenţei este foarte uşor de observat la adulţii tineri, sănătoşi, la care tonusul vagal este foarte pronunţat. La extremităţile vieţii — în prima copilărie şi la bătrîneţe — chiar dozele mari de atropină nu pot accelera frecvenţa bătăilor inimii.

Dozele suficiente de atropină nu numai lipsesc inima de controlul vagal normal, dar şi împiedică oprirea tipică a inimii (oprirea vagală) determinată de stimularea electrică a vagului. Bradicardia sau oprirea cordului provocată prin injectarea esterilor de colină, de anticolinesterazice şi prin injectarea altor substanţe parasimpaticomimetice sînt de asemenea împiedicate sau sistate brusc sub acţiunea atropinei. Aritmia respiratorie vagală este de asemenea suprimată. Multe tipuri de încetinire *reflexă* a bătăilor inimii, sau de oprire a bătăilor realizate pe calea nervilor vagi, cum ar fi cele datorite inhalării unor vapori iritanţi, stimulării sinusului carotidian sau stimulării centrale a nucleilor vagali sînt împiedicate de dozele adecvate de atropină. Înlăturarea influenţei vagului asupra inimii prin atropinizare poate provoca, de asemenea, modificări ale conductibilităţii. În anumite cazuri de bloc cardiac parţial, în care intervine un element vagal ca factor etiologic, atropina poate reduce gradul blocului. Intervalul *P—R* prelungit, fie prin hipervagotonie, fie prin reumatism acut este scurtat sub acţiunea atropinei; din această cauză, substanţa nu poate fi utilizată pentru diagnosticul diferenţial al reumatismului acut. La unii bolnavi cu bloc cardiac complet, ritmul idioventricular poate fi accelerat de atropină; la alţii, este stabilizat. Pe de altă parte dozele toxice de atropină şi uneori o doză terapeutică mare pot provoca blocul atrio-ventricular şi un ritm nodal. Modificarea principală provocată de atropină (1,2 mg subcutanat) asupra electrocardiogramei la om este o aplatizare semnificativă a undelor *T* de obicei în toate cele 3 derivaţii standard. În doze adecvate, atropina previne aritmiile cardiace provocate la cîini cu ciclopropan-adrenalină; această acţiune este probabil directă asupra miocardului şi nu constituie aşa cum s-a afirmat, rezultatul blocajului colinergic de către atropină, deoarece este necesară o cantitate de substanţă care depăşeşte cu mult pe aceea necesară pentru suprimarea efectului stimulării vagului sau efectul acetilcolinei asupra inimii (Nickerson şi Smith, 1949).

C i r c u l a ţ i a. Atropina în doze clinice neutralizează complet vasodilataţia periferică şi scăderea pronunţată de presiune arterială provocată de esterii colinei. Totuşi, atunci cînd se administrează singură, efectul său asupra vaselor sanguine şi asupra presiunii arteriale nu este nici izbitor, nici constant. În faza

Scanned with OKEN Scanner

tardivă a intoxicației cu atropină, presiunea sanguină poate scădea în mod pronunțat, însă aceasta se datorește deprimării centrilor vasomotori. Cantitățile toxice de atropină provoacă în mod obișnuit, iar cele terapeutice uneori, o dilatație activă a vaselor cutanate, îndeosebi a celor din zona de roșeață *(congestia atropinică)*. Mecanismul acestei reacții vasculare anormale este necunoscut. S-a emis ipoteza că această congestie reprezintă o reacție compensatoare, care permite iradierea căldurii, pentru a contracara creșterea de temperatură provocată de atropină. Pe de altă parte, sînt numeroase date care arată că vasodilatația poate avea o origine periferică. Această vasodilatație este probabil legată de faptul că atropina, ca și anumite alte substanțe, poate elibera histamina din piele. Aspectul roșu aprins al pielii congestionate, asociat cu febra, a făcut ca intoxicația cu atropină să fie diagnosticată în mod greșit drept scarlatină. După doze mari din acest alcaloid la om, hipertensiunea provocată de noradrenalină este suprimată la trecerea individului în poziție verticală; mecanismul acestui fenomen interesant nu se cunoaște. Așa cum este de presupus, atropina (2 mg intravenos) crește amplitudinea și durata accesului hipertensiv, însă suprimă tahicardia observată în mod normal la persoanele sănătoase după manevra Valsalva (Elisberg și alții, 1953).

Arterele coronare. Atropina a cîștigat o oarecare faimă de vasodilatator coronarian în tratamentul infarctului miocardic acut, pe baza a 2 considerente. Întîi, timp de cîțiva ani s-a considerat că nervii vagi poartă fibre vasoconstrictoare pentru arterele coronare; de aceea, se aștepta ca atropinizarea să producă blocajul impulsurilor vagale constrictoare pentru coronare; în al doilea rînd, s-a afirmat că ligaturarea experimentală a unei artere coronare la animale provoacă o contracție reflexă a restului patului vascular coronar, calea aferentă a reflexului fiind mijlocită probabil de fibrele vagale; secționarea vagului și atropina reduc frecvența mare a morții subite care urmează acestei ligaturări. Totuși s-au adus dovezi împotriva concepției că atropina este un vasodilatator coronarian eficient. Măsurînd fluxul coronarian, Eckenhoff și colaboratorii (1947) au putut arăta că nu se produc nici un fel de modificări semnificative sau importante ale circulației coronariene după atropină sau după stimularea vagului; într-adevăr, majoritatea cercetătorilor care au utilizat metode perfecționate au arătat că vagul nu provoacă o constricție a vaselor coronare. Mai mult, cercetătorii citați nu au putut confirma afirmația că ligaturarea unei artere coronare provoacă o contracție reflexă a restului patului arterial coronar. Chiar fluxul coronar mult crescut, comunicat de Essex și colaboratorii (1940) după atropină, la cîini neanesteziați, s-a dovedit mai tîrziu (de către aceiași autori, 1943) a fi datorit creșterii frecvenței bătăilor inimii provocată de substanță. În sfîrșit, un tratament cu atropină timp de 6 săptămîni nu influențează dimensiunea *infarctelor* miocardice la cîinii cu ligatură experimentală a unei artere coronare. De aceea s-ar părea în prezent că atropina nu are vreo acțiune vasodilatatoare coronariană importantă, utilă în tratamentul trombozei coronariene acute. Această concepție este întărită de lipsa de acțiune clinică a atropinei în cazurile de insuficiență vasculară coronariană și de angină pectorală.

Tractul gastro-intestinal. În ciuda volumului mare de cercetări dedicate efectelor secretoare și motorii ale alcaloizilor beladonici asupra tractului gastro-intestinal există încă multe goluri în ceea ce privește cunoștințele noastre referitoare la acest domeniu. Motivul acestui fapt nu este greu de găsit. Experiențele, mai ales la om, implică numeroși factori complecși în așa fel, încît rezultatele diferiților cercetători sînt adesea deosebit de variabile. Printre acești factori sînt tipul de substanță beladonică utilizată, doza și calea de administrare, momentul cînd se observă efectele, tehnica de măsurare a activității secretoare sau motorii, factorii psihici, prezența sau absența bolii (mai ales a bolii ulceroase), nivelul activității funcționale a tractului gastro-intestinal în momentul administrării substanței, tipul de stimulare utilizată pentru secreția gastrică (diferitele prînzuri de probă, alcool, histamină, cafeină) etc. Interesul pentru acțiunile substanțelor parasimpaticolitice asupra stomacului și intestinului își are originea nu numai în utilizarea lor pe scară largă drept substanțe antispastice în tulburările gastro-intestinale, dar și din utilizarea curentă a vagotomiei bilaterale în tratamentul bolii ulceroase. Din punct de vedere teoretic, atropina ar putea realiza un bloc complet al inervației colinergice a intestinului. În realitate, este binecunoscut faptul că substanța neutralizează complet efectele acetilcolinei și ale altor substanțe parasimpaticomimetice, însă neutralizează numai incomplet efectele impulsurilor nervoase vagale asupra tractului gastro-intestinal. Semnificația acestui fenomen important, cît și o bază anatomică posibilă, sînt prezentate la capitolul 19.

Secreția. Secrețiile salivare sînt inhibate în mod pronunțat de atropină și scopolamină. Acțiunea antisialogogă provoacă uscăciunea gurii și îngreunează deglutiția și vorbirea.

Efectul alcaloizilor beladonici asupra *secreției gastrice* constă din reducerea volumului și a conținutului total de acid. Această scădere este semnificativă numai atunci cînd se administrează la animalele de experiență doze relativ mari; aceste rezultate nu pot fi interpretate drept o indicație că substanțele beladonice sînt utile în clinică pentru scăderea secreției gastrice la bolnavii cu boală ulceroasă. Formarea acidului clorhidric este în mare parte sub control hormonal și chimic, mai mult decît sub control vagal, și de aceea nu ne putem aștepta la modificări pronunțate ale secreției prin atropinizare.

La *cîine*, specia cea mai utilizată pentru cercetările experimentale din acest domeniu, rezultatele sînt destul de nete și semnificative, în mare parte datorită faptului că există tehnici pentru colectarea sucului gastric pur în totalitate. Atropina în doze mari suprimă secreția normală dintre perioadele de digestie, cît și toate fazele secreției gastrice la administrarea de alimente. Reacția la histamină este parțial inhibată; deși secreția totală de acizi scade, concentrația acidului poate crește întrucîtva din cauza unei reduceri mai pronunțate a volumului de suc gastric.

La om, efectul atropinei asupra secreției gastrice depinde de numeroși factori, enumerați mai sus. În totalitate, secreția

Scanned with OKEN Scanner

gastrică nu se modifică mult sub acţiunea dozelor obişnuite de substanţe beladonice; în mod obişnuit, trebuie date doze (1 mg sau mai mult) care provoacă invariabil modificarea frecvenţei bătăilor inimii, uscăciunea gurii şi alte efecte secundare. Secreţia psihică, pe calea vagului, este redusă, fără să fie suprimată. Atropina poate reduce faza chimică a secreţiei gastrice, fără s-o blocheze; volumul se reduce de obicei, însă concentraţia acidului nu urmează totdeauna această scădere. Este posibil ca faza intestinală a secreţiei gastrice să fie întrucîtva inhibată. Dozele mari de atropină reduc şi pot suprima complet secreţia de acid dintre digestii (secreţia de foame); acţiunea este mai puţin pronunţată la bolnavii cu boală ulceroasă. Durata efectului atropinei asupra secreţiei gastrice este scurtă, în comparaţie cu efectul asupra glandelor salivare. Secreţia provocată de histamină, alcool sau cafeină se reduce, dar în mod sigur nu este suprimată sub acţiunea atropinei.

Celulele gastrice răspunzătoare de elaborarea mucinei şi enzimelor se găsesc mai direct sub influenţa vagilor decît celulele secretoare de acid, astfel că dozele mari de atropină pot reduce concentraţia acestor constituenţi organici. Atropina produce un blocaj complet al secreţiei abundente de suc gastric bogată, atît în acid, cît şi în enzime proteolitice, provocată de injecţia esterilor colinei (metacolină şi carbacol) sau pilocarpinei.

Efectul atropinei asupra secreţiei *glandelor intestinale*, asupra secreţiei de *suc pancreatic* şi de *bilă* nu este importantă şi are o aplicaţie terapeutică redusă sau nulă. Sucul pancreatic obţinut după un prînz corect de probă, măsurat la bolnavii cu fistule pancreatice externe, este întrucîtva diminuat ca volum. Întrucît secreţia pancreatică este în mare parte sub influenţa hormonală şi mai puţin sub influenţa vagului, nu este surprinzător faptul că atropina nu are un efect important asupra ei. De aceea, conţinutul duodenal nu se modifică în mod semnificativ, cu excepţia faptului că pătrunde în el un suc gastric cu compoziţie schimbată.

Motilitatea. Alcaloizii beladonici exercită efecte nete asupra motilităţii tractului gastro-intestinal. Pentru aprecierea acestor acţiuni este necesar să se amintească anumite fapte privind influenţa nervilor vegetativi extrinseci asupra mişcărilor tractului intestinal.

În general, impulsurile nervoase colinergice (parasimpatice) care merg la intestin, intensifică, atît tonicitatea, cît şi motilitatea însă relaxează sfincterele. Asocierea acestor doi factori favorizează trecerea chimului de-a lungul tractului intestinal. Spre deosebire de aceasta, impulsurile nervoase adrenergice (simpatice) reduc tonicitatea şi activitatea motorie a tractului intestinal, contractînd sfincterele şi astfel întîrziind înaintarea chimului (vezi tabelul 16). Totuşi, impulsurile nervilor extrinseci singure nu determină activitatea intestinului. Tractul gastro-intestinal posedă un mecanism complex neuro-muscular intrinsec, prin care se reglează motilitatea sa, iar impulsurile din sistemul nervos central permit o reglare mai fină. În plus, antagonismul dintre cele 2 părţi ale sistemului nervos vegetativ nu este atît de organizat în privinţa intestinului, cum este, spre exemplu, în cazul mişcării irisului la nivelul ochiului. Inhibarea unui sistem nu duce în mod necesar la predominarea celuilalt. Aceasta este valabil îndeosebi pentru sfincterele intestinului, unde antagonismul echilibrat dintre influenţele nervilor colinergici şi adrenergici poate dispărea complet. Stimularea vagului sau a nervilor splanhnici mergînd la stomac poate provoca o creştere a tonicităţii, atunci cînd acest organ este hipotonic, şi o scădere a tonicităţii, cînd este hipertonic. Acelaşi principiu se aplică şi colonului sau sfincterelor tractului digestiv. Astfel adrenalina, care are un efect redus asupra sfincterului pilloric normal, creşte tonicitatea acestuia atunci cînd este relaxat şi îl relaxează, scăzîndu-i tonicitatea, atunci cînd este contractat.

Atît la oamenii normali, cît şi la bolnavii cu afecţiuni gastro-intestinale, dozele terapeutice mari de atropină sau de tinctură de beladonă produc efecte inhibitoare nete şi prelungite asupra activităţii motorii a duodenului, jejunului, ileonului şi colonului, constînd dintr-o scădere a tonicităţii, cu o reducere de amplitudine şi frecvenţă a contracţiilor peristaltice. Aceste efecte au fost puse în evidenţă de numeroşi cercetători care au utilizat tehnici experimentale diferite (radioscopia, tubajul, fistulele gastrice, jejunale sau ale colonului etc.). Deoarece sînt mai accesibile, stomacul şi colonul au fost cercetate mai amănunţit decît intestinul subţire. La persoanele normale *à jeun* ca şi la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal, tonicitatea şi peristaltismul *stomacului* sînt reduse în mod pronunţat de atropină (0,8 mg, subcutanat). Motilitatea excesivă şi hipertonia cum ar fi cele produse de morfină, hipoglicemia insulinică, substanţe parasimpaticomimetice şi anumiţi stimuli emotivi sînt inhibate rapid sau suprimate de dozele adecvate de atropină, restabilindu-se de obicei o activitate motorie normală. Dozele uzuale de atropină nu influenţează probabil în mod semnificativ timpul de golire a stomacului la persoanele normale, deşi acest punct este controversat. Aproape toţi cercetătorii sînt de acord că atropina (0,8 mg subcutanat) inhibează şi uneori suprimă complet tonicitatea şi peristaltismul colonului uman (fig. 31). Substanţa neutralizează de asemenea în mare măsură efectele stimulatoare ale morfinei asupra intestinului gros (cap. 13).

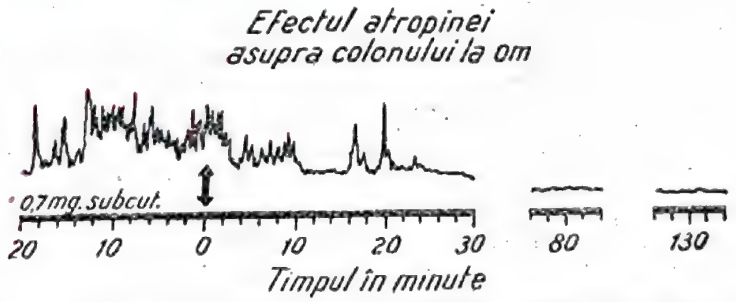


Fig. 31 — Efectul atropinei asupra motilităţii colonului descendent la om.

Cu ajutorul unui balon s-a înregistrat motilitatea colonului descendent la un bolnav adult care a suferit cu mai multe luni înainte o colostomie şi care avea o stare generală foarte bună în perioada cînd s-au făcut înregistrările. Graficul arătat este tipic pentru rezultatele obţinute în mod obişnuit. S-au injectat 0,7 mg atropină subcutanat. Tonusul şi mişcările de înaintare spontane au fost abolite pentru 1—2 ore. Timpul este marcat în minute (după Atkinson, Adler şi Ivy, 1943; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Journal of the American Medical Association*).

Scanned with OKEN Scanner

Atropina suprimă sau împiedică activitatea motorie excesivă a tractului gastro-intestinal, provocată de esterii colinei, pilocarpină, fizostigmină, DFP și alte substanțe parasimpaticomimetice. Spre exemplu, dacă tonicitatea și amplitudinea contracției unui segment izolat de intestin sînt intensificate prin adăugarea metacolinei, o concentrație foarte mică de atropină adăugată lichidului din baie duce la o reluare imediată a tonicității și contracțiilor normale. Dimpotrivă, substanțele beladonice nu sînt chiar atît de eficiente pentru a bloca reacția la stimulantele musculare „directe" de tipul histaminei, hipofizei posterioare și bariului. Anumite substanțe sintetice par să aibă o acțiune antispastică mai selectivă și mai directă asupra musculaturii intestinale decît atropina. Aceste substanțe sînt denumite din această cauză *spasmolitice directe*, pentru a deosebi acțiunea lor „musculotropă" de acțiunea parasimpaticolitică „neurotropă" a atropinei și congenerilor săi.

Se pot consulta referatele generale și literatura originală privitoare la amănuntele acțiunii alcaloizilor beladonici asupra funcțiilor motorii și secretoare ale tractului gastro-intestinal (Altshuler, 1928; Jackman și Bargen, 1938; Adler și alții, 1942; Atkinson și alții, 1943; Ingelfinger, 1943; Code, 1951; Levin și alții, 1951; Chapman și alții, 1952, 1953 și alții).

Alți mușchi netezi. *Căile urinare.* Cercetările urografice la om arată că atropina (1,2 mg intravenos) provoacă dilatația bazinetelor, caliciilor, ureterelor și vezicii urinare, crescînd vizibilitatea rinichilor (Loman și alții, 1938). Tonicitatea normală și amplitudinea contracțiilor *ureterului* scad sub acțiunea atropinei, iar intensificarea tonicității ureterale provocată de substanța de contrast este adesea înlăturată. Atropina poate suprima efectiv contracțiile *vezicii urinare*, produse de substanțele parasimpaticomimetice, însă nu poate împiedica reacția motorie a vezicii la stimularea directă a nervilor colinergici. Atunci cînd mușchiul detrusor este hipertonic, atropina îl relaxează; aceasta reprezintă baza utilizării substanței în *enuresis*.

Căile biliare. Atropina exercită la om o ușoară acțiune antispastică asupra veziculei biliare și asupra căilor biliare. Totuși, această acțiune nu este de intensitate suficientă pentru a învinge sau a preveni spasmul pronunțat și creșterea presiunii din căile biliare provocate de morfină, meperidină și metadonă. Atît nitriții, cît și teofilina, sînt mai activi decît atropina în această privință. Atropina nu are o acțiune constantă asupra sfincterului coledocian la om; uneori provoacă o relaxare a lui, alteori o creștere a rezistenței. Administrarea prealabilă a atropinei întîrzie în mod net golirea veziculei biliare umane ca răspuns la un prînz cu grăsimi. Aceasta constituie un slab argument în favoarea utilizării atropinei singură în calitate de antispastic biliar.

Uterul. Acțiunea atropinei asupra uterului uman este neglijabilă și puțin încurajatoare pentru încorporarea substanței în rețetele pentru dismenoree. Totuși, atropina tinde să exercite o acțiune antispastică asupra uterului; fibrele circulare, dar nu și cele longitudinale ale uterului uman izolat, sînt relaxate sub acțiunea sa. Dacă se administrează la femei în timpul nașterii, scopolamina nu modifică și nu împiedică contracțiile uterine și nici nu crește durata travaliului; ea nu influențează în sens negativ fătul și nu inhibează respirația nou-născutului.

Glandele secretoare. Efectele alcaloizilor beladonici asupra glandelor secretoare ale căilor respiratorii și gastro-intestinale au fost prezentate. Atît atropina, cît și scopolamina, sînt inhibitoare puternice ale *glandelor sudoripare*, în ciuda, vasodilatației pe care o pot provoca în anumite teritorii cutanate. Sudorația este suprimată, iar pielea devine fierbinte și uscată. Inhibarea perspirației insensibile poate fi suficientă pentru a crește temperatura corpului, deși hipertermia nu este pronunțată decît în cazul dozelor toxice de alcaloizi beladonici. Acțiunea antisudoripară a acestor substanțe a rămas timp de mulți ani o anomalie farmacologică, deoarece glandele sudoripare păreau lipsite de inervație parasimpatică. Stimularea sudorației prin pilocarpină a rămas de asemenea neexplicată. O dată cu punerea în evidență a faptului că așa-numiții nervi simpatici pentru multe glande sudoripare au în realitate o funcție colinergică a putut fi explicat răspunsul acestor formațiuni la agenții parasimpaticomimetici (cap. 19). Sudorația termoregulatoare este mai puțin blocată de atropină decît sudorația provocată de substanțele colinergice. *Glandele lacrimale* sînt de asemenea inhibate de alcaloizii beladonici, însă această acțiune nu este foarte pronunțată. *Secreția lactată* nu este afectată în mod semnificativ.

Temperatura corpului. Creșterea temperaturii corpului după administrarea alcaloizilor beladonici este importantă numai cînd se administrează doze mari. Oricum, la nou-născuți și la copii se poate produce hipertermie cu doze mijlocii; termenul de „febră atropinică" se aplică acestui fenomen. Suprimarea sudorației constituie probabil factorul principal în producerea febrei. S-a emis, de asemenea, ipoteza că atropina poate exercita un efect central asupra reglării termice; totuși, animalele care nu transpiră, cum sînt ciinii, nu prezintă febră după atropină. În intoxicația cu atropină la nou-născuți, temperatura poate atinge nivelul îngrijorător de 42,2°C.

Acțiuni analgezice locale. Explicația pentru acțiunea atropinei ca anestezic local slab a fost menționată o dată cu prezentarea chimiei substanței. Utilizarea alcaloizilor beladonici pentru proprietatea lor fără valoare în acest sens este practic părăsită.

Acțiuni diverse. La om, atropina în doze obișnuite nu modifică semnificativ *nivelul metabolismului bazal*, sau cîtul respirator. Totuși, dozele mari pot provoca o creștere a intensității metabolismului, o scădere a bioxidului de carbon alveolar și o creștere a ventilației alveolare. În ciuda numeroaselor date experimentale contradictorii asupra efectelor atropinei privind metabolismul glucidic, nivelul *glicemiei* nu se modifică sub acțiunea dozelor clinice. După tratamentul cu atropină se poate produce leucocitoză la copii. Concentrațiile mari de atropină exercită un efect deprimant la nivelul *ganglionilor vegetativi* și *joncțiunilor neuro-musculare* din musculatura striată. Faptul că atropina poate inhiba transmiterea sinaptică prin *ganglionii vegetativi* a fost pus în evidență de Marrazzi (1939), Labate și Sheehan (1943), Cahen și Tvede (1953) și de alții; într-adevăr, încă din 1878, Langley a constatat că dozele mari de atropină împiedică secreția salivară provocată prin stimularea trunchiului simpatic cervical; secreția salivară se mai producea însă după stimularea fibrelor provenite din ganglionul cervical superior. Concentrațiile de atropină mult superioare celor necesare pentru a bloca acțiunile muscarinice ale acetilcolinei sînt de asemenea capabile să exercite o ușoară acțiune curarizantă și să neutralizeze într-o anumită măsură efectele esterilor colinei și ale anticolinesterazicelor asupra *musculaturii striate*. Acest efect este mai pronunțat la mușchiul de amfibii decît la mamifere. Atropina nu modifică activitatea electrică spontană a mușchiului striat de mamifer *denervat*, iar unele comunicări afirmînd că acest alcaloid întîrzie pierderea în greutate a mușchilor denervați nu au fost confirmate de experiențe de control. Dozele foarte mari de atropină determină reducerea diurezei prin creșterea resorbției tubulare de apă; este probabil, fără

Scanned with OKEN Scanner

să fie dovedit, faptul că efectul se produce prin eliberarea hormonului antidiuretic din neurohipofiză.

Toleranţa. La om, creşterea toleranţei faţă de substanţele beladonice se produce într-o măsură limitată. Aceasta se observă îndeosebi la bolnavii cu parkinsonism, care uneori primesc doze zilnice de atropină sau scopolamină, care ar duce la intoxicaţie dacă ar fi administrate la un individ normal. Nu se produc *obişnuinţă* sau *toxicomanie*, deşi s-au înregistrat vărsături, stări de rău, sudoraţie şi salivaţie la bolnavii cu boală Parkinson în urma întreruperii rapide a unor doze mari necesare pentru ameliorarea terapeutică.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Alcaloizii beladonici sînt repede absorbiţi din tractul gastro-intestinal. Ei pătrund în circulaţie şi atunci cînd se aplică local pe suprafaţa mucoaselor din organism. Absorbţia se produce după aplicarea la nivelul ochiului, cît şi în anumită măsură din pielea intactă. Atropina dispare rapid din sînge şi se repartizează în tot organismul. În ţesuturi, mai ales în ficat, majoritatea alcaloidului se distruge prin hidroliza enzimatică a esterului, care trece în tropină (tropanol) şi acid tropic. Restul, reprezentînd la om aproximativ 13% din doza ingerată, se elimină prin rinichi în cea mai mare parte în interval de 14 ore; numai aproximativ 1% din scopolamina administrată pe cale bucală se elimină prin urină (Tönnesen, 1950). Urme de atropină se găsesc şi în alte secreţii, inclusiv secreţia lactată. Atropina străbate uşor bariera placentară şi pătrunde în circulaţia fetală. Excreţia alcaloizilor liberi de beladonă prin urină permite recunoaşterea lor printr-un test rapid şi sensibil de prezumţie; o singură picătură de urină introdusă în ochiul pisicii dilată pupila dacă are un conţinut de 0,000 3 mg atropină sau de 0,000 02 mg scopolamină.

Unele specii de animale, îndeosebi rozătoarele şi marsupialele, tolerează doze mari din alcaloizii beladonici. Spre exemplu, iepurii trăiesc cu un regim conţinînd frunze de beladonă şi nu prezintă fenomene de intoxicaţie. Serul şi ficatul iepurilor cu rezistenţă crescută posedă capacitatea de a distruge rapid aceşti alcaloizi datorită unei enzime cunoscută sub numele de *atropinesterază*. Enzima iepurilor este determinată genetic (Sawin şi Glick, 1943). Această enzimă se pare că nu există în sîngele uman.

Intoxicaţia cu alcaloizii din beladonă. În ce priveşte intoxicaţia, atropina şi scopolamina constituie substanţele cele mai importante din grupul beladonei. Intoxicaţia se produce adesea în cursul utilizării lor clinice. Nou-născuţii şi copiii mici sînt deosebit de sensibili la atropină (Unna şi alţii, 1950). Într-adevăr s-au produs numeroase cazuri de intoxicaţie la copii, chiar numai prin instilarea conjunctivală a alcaloizilor beladonici, absorbţia în circulaţie producîndu-se la nivelul mucoasei nazale, după ce substanţa a străbătut canalul nazo-lacrimal, sau la nivelul tractului intestinal dacă soluţia a fost înghiţită. S-au produs intoxicaţii grave din greşeala de a înlocui homatropina mai slabă cu scopolamină sau atropină. Dacă bolnavul care utilizează beladona în doze crescînde pentru stări spastice ale intestinului nu este prevenit asupra semnelor precoce ale intoxicaţiei, se pot produce consecinţe neplăcute. Atropina din mixturile medicale, administrate copiilor pentru *enuresis*, a produs uneori intoxicaţia. Se poate produce o intoxicaţie gravă la copii care ingerează boabe de seminţe conţinînd alcaloizi de beladonă. La unele bolnave hipersensibile se produce după administrarea scopolaminei asociată de obicei cu meperidina pentru analgezie obstetricală edeme ale luetei, glotei şi buzelor.

Hughes şi Clark (1938), comunicînd 2 cazuri de intoxicaţie cu *Datura stramonium* dintr-un ceai făcut cu seminţe de iarba lui Jimson, citează următoarele cazuri care s-au produs în 1676, şi care sînt probabil primele comunicate în Statele Unite. „Această plantă primăvăratică a fost adunată foarte de tînără pentru fiertură de către cîţiva din soldaţii trimişi acolo pentru a linişti tulburările din Bacon; unii dintre ei au mîncat din abundenţă, fapt care a avut drept urmare o întîmplare foarte amuzantă; aceştia au devenit nişte bufoni naturali timp de mai multe zile. Unul sufla după un fulg în aer; altul împrăştia paie prin aer cu multă furie; un altul stătea gol într-un colţ ca o maimuţă, rînjind şi strîmbîndu-se la ei; al patrulea săruta cu pasiune şi-şi mîngîia prietenii şi le rîdea în faţă batjocoritor, cu un aer mai comic decît acela dintr-o farsă olandeză. De teamă ca în nebunia lor să nu-şi pricinuiască vreun rău unul altuia ei au fost închişi în timpul acestei stări de furie; totuşi s-a observat că toate acţiunile lor erau pline de nevinovăţie şi aveau un caracter binevoitor. Într-adevăr nu erau tocmai curaţi, deoarece ei s-ar fi tăvălit în propriile lor excremente, dacă nu ar fi fost împiedicaţi să facă acest lucru. Au făcut o mie de isprăvi din acestea şi după 11 zile şi-au revenit fără să-şi aducă aminte ceva din cele întîmplate".

Cazurile mortale datorite atropinei şi scopolaminei sînt rare, deşi Morton (1939) comunică 2 decese în 8 cazuri de intoxicaţie cu atropină la copii. Dintre toţi alcaloizii activi, atropina are una din cele mai largi margini de siguranţă. Se afirmă în mod obişnuit că scopolamina este mai toxică decît atropina, deşi acest fapt necesită o reconsiderare. Totuşi, idiosincrazia se manifestă mai frecvent faţă de scopolamină decît faţă de atropină, iar dozele terapeutice uzuale pot provoca uneori reacţii îngrijorătoare. Metilbromura de homatropină este bine tolerată în doze mult mai mari decît cele terapeutice şi are aproximativ numai a 50-a parte din toxicitatea atropinei; au fost administrate experimental la om doze izolate pe cale bucală mergînd pînă la 68—273 mg, administrarea fiind urmată numai de efecte toxice uşoare (Berger şi Ballinger, 1947). Cantităţile de atropină administrate oral care produc reacţii nedorite din punct de vedere terapeutic sau simptome nete de supradozare pot fi văzute în tabelul 27. *Doza letală* de atropină nu se cunoaşte, însă este probabil cu mult mai mare decît aceea stabilită de obicei şi apreciată la 100 mg pentru adulţi, respectiv 10 mg pentru copiii mici. S-au comunicat supravieţuiri

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 27

Efectele secundare ale atropinei în raport cu doza

Doza (mg)	Efectele secundare
0,5	Ușoară încetinire a ritmului cardiac; oarecare uscăciune a gurii.
1,0	Uscăciune netă a gurii; sete, încetinire a ritmului cardiac, urmată de oarecare accelerare; ușoară dilatare a pupilei.
2,0	Ritm cardiac rapid; palpitație; uscăciune pronunțată a gurii; inhibare a sudorației; pupile dilatate; oarecare tulburare a vederii de aproape.
5,0	Toate simptomele de mai sus, pronunțate; tulburare a vorbirii; dificultate în deglutiție; agitație asociată cu oboseală, cefalee, piele uscată, fierbinte.
10,0 mg sau mai mult	Simptomele de mai sus, mai pronunțate; puls rapid și slab; iris practic dispărut; vedere foarte tulburată; piele congestionată, fierbinte, uscată și cu nuanță roșie-aprins; ataxie, agitație, stare de excitație; halucinații și delir; comă.

după doze mult mai mari. Este comunicat un caz de restabilire după 500 mg scopolamină; s-a comunicat și revenirea după 1 000 mg (!) de atropină (Alexander și alții, 1946).

Semne subiective și obiective. Acestea se produc rapid după ingerarea substanței. Gura devine uscată și arde; deglutiția și vorbirea sînt dificile sau imposibile și există o sete pronunțată. Vederea este tulburată și se constată o fotofobie pronunțată. Pielea este fierbinte, uscată și congestionată. Poate apărea o erupție, îndeosebi la nivelul feței, gîtului și porțiunii superioare a trunchiului; poate urma o descuamare. La copii apare mai ușor o erupție congestivă atropinică. Temperatura corpului crește la nou-născuți, putînd ajunge la nivelul îngrijorător de 42° Pulsul este slab, iar frecvența bătăilor inimii este foarte rapidă, însă tahicardia nou-născuților și a persoanelor în vîrstă poate să nu fie pronunțată. Palpitația este intensă, iar presiunea arterială crește. Se observă uneori micțiuni imperioase, cu dificultate în evacuare. Se poate produce o distensie abdominală mai ales la sugari.

Bolnavul este neliniștit, agitat și confuz, prezentînd slăbiciune, ameteli și incoordonare musculară. Mersul și vorbirea sînt tulburate. Se produc uneori grețuri și vărsături. Comportarea și simptomele mintale pot sugera o psihoză acută. Memoria este tulburată, orientarea este deficitară, se produc frecvent halucinații (mai ales vizuale) sensibilitatea este redusă și sînt destul de frecvente starea maniacală și delirul. S-a pus în mod eronat uneori diagnosticul unui episod acut de schizofrenie sau de delir alcoolic, iar unii bolnavi au fost îndrumați la institutele de psihiatrie pentru cercetare și diagnostic. Atropina și scopolamina nu se deosebesc în privința psihozelor toxice pe care le produc, deși după scopolamină starea de depresiune urmează întrucîtva mai repede excitației și fenomenelor psihotice. Sindromul descris persistă timp de mai multe ore și poate dispărea complet numai după mai multe zile. Numai în cazurile de intoxicație gravă au loc fenomene de colaps. Presiunea arterială scade, mișcările respiratorii devin insuficiente, iar moartea se produce prin insuficiență respiratorie după o perioadă de paralizie și comă.

Diagnosticul. Analiza atentă a simptomelor evidențiază cu ușurință faptul că s-a produs paralizie întinsă a formațiunilor inervate de nervii colinergici postganglionari. Aceasta trebuie să ridice imediat bănuiala intoxicației cu beladonă. Sînt îndeosebi semnificative uscăciunea mucoaselor, pupilele larg dilatate și care nu mai reacționează, tahicardia, congestiile cutanate și febra. Aceste ultime 2 caractere sînt pronunțate la copii și nu trebuie confundate cu o boală acută cu exantem, cum ar fi scarlatina. Leucocitoza provocată de atropină poate contribui și ea la o astfel de eroare. Totuși, simptomele mintale pot îndepărta atenția medicului de la semnele vegetative periferice evidente. *Orice bolnav la care se constată o instalare acută a unor simptome mintale și neurologice ciudate, trebuie suspectat de intoxicație medicamentoasă, îndeosebi cu atropină.* Un tratament anterior cu beladonă în anamneză, este util pentru conturarea diagnosticului. Dacă există încă un dubiu, o injecție subcutanată de 10—30 mg metacolină (Dameshek și Feinsilver, 1937) poate arăta dacă există o intoxicație cu atropină sau scopolamină. Dacă starea de congestie superficială, salivația, sudorația, lacrimația, hiperactivitatea intestinală etc., observate în mod caracteristic după metacolină nu apar, este aproape sigură intoxicația cu beladonă, deoarece atropina neutralizează toate efectele muscarinice ale esterului de colină.

Tratament. Atunci cînd toxicul a fost luat pe cale bucală, se poate face o spălătură gastrică cu soluții conținînd antidoturi pentru alcaloizi; de asemenea, se pot aplica alte mijloace pentru scăderea absorbției intestinale (permanganatul de potasiu este fără acțiune în distrugerea atropinei). Pilocarpina sau metacolina se pot administra la anumite intervale, pînă cînd gura își recapătă umiditatea. Aceasta îmbunătățește starea bolnavului. Se poate utiliza o substanță miotică pentru a neutraliza midriaza și cicloplegia. Totuși, efectele centrale ale toxicului nu sînt influențate de acest tratament și reprezintă un izvor de pericole. Dacă există o agitație pronunțată, se pot întrebuința barbiturice cu durată de acțiune scurtă, cloralhidrat sau paraldehidă, pentru acțiunea lor sedativă. Nu trebuie folosite doze mari, afară de cazul cînd aceasta este neapărat necesar, deoarece există pericolul ca acțiunea lor inhibitoare centrală să coincidă cu inhibiția care apare în ultimul stadiu al intoxicației cu beladonă.

Dacă s-a instalat stare de depresiune, se pot utiliza cu prudență stimulante centrale. Dacă insuficiența respiratorie este gravă, poate deveni necesară respirația artificială cu administrare de oxigen. Restul tratamentului este pur simptomatic. Pungile cu gheață și compresele cu alcool ajută la reducerea febrei, mai ales la copii. Are importanță esențială o îngrijire auxiliară atentă. Camera trebuie să fie întunecoasă, din cauza fotofobiei pronunțate a bolnavului.

Preparate, posologie și căi de administrare. *Tinctura de beladonă*, F.S.U., este un preparat utilizat pe scară largă și care se obține din frunzele de beladonă *(Atropa belladona)*. Doza medie pentru adult este de 0,6 ml, care conține aproximativ 0,2 mg alcaloizi din frunze (mai ales atropină). *Extractul de beladonă*, înscris în Formularul național poate fi utilizat sub formă de *pilule* sau ca *pulbere* în capsule; doza este de 15 mg, echivalentă cu aproximativ 0,2 mg atropină.

Foile de beladonă (foile de mătrăgună), F.S.U., și *rădăcinile de beladonă* (rădăcinile de mătrăgună), F.N., sînt utilizate pentru scopuri farmaceutice. *Extractul fluid de rădăcină*

Scanned with OKEN Scanner

de beladonă este înscris în Formularul naţional; doza medie pe cale bucală pentru adulţi este de 0,5 ml. Aceste preparate se utilizează puţin şi se preferă tinctura sau extractul de beladonă, cît şi alcaloizii puri. *Unguentul* de beladonă, F.N. şi *plasturele*, F.N., nu au în prezent nici o utilizare.

Atropina, F.N., alcaloidul principal din beladonă, se găseşte ca atare şi ca sare uşor solubilă, *sulfatul de atropină*, F.S.U., sub formă de pulbere sau tablete. Doza medie pentru adult este de 0,5 mg. Calea obişnuită de administrare este cea bucală, însă se pot injecta soluţii de sulfat de atropină subcutanat sau intravenos. *Scopolamina* (*l*-hioscina) se comercializează sub formă de sare uşor solubilă, *bromhidratul de scopolamină* (bromhidratul de hioscină), F.S.U. Doza pentru adult este de 0,5 mg, administrată pe cale bucală sau injectată parenteral. S-a afirmat că 0,5 mg scopolamină injectate subcutanat au aceeaşi acţiune ca 3—4 mg ingerate pe cale bucală; acest punct important necesită o verificare.

Preparatele de stramoniu, după publicaţiile oficiale şi dozele lor sînt următoarele: *stramoniu*, F. N., 75 mg; *tinctura de stramoniu*, F.N., 0,75 ml; *preparatele* înscrise în publicaţiile oficiale şi dozele pentru *hiosciam* (din foile de *Hyoscyamus niger*) sînt următoarele: *hiosciam* (măselariţă), F. N., 0,2 g; *tinctura de hiosciam*, F. N., 2 ml; *extractul de hiosciam*, F.N., 50 mg. Substanţele de mai sus se utilizează rareori în terapeutica modernă şi nu se recomandă din cauza acţiunilor nesigure pe care le au. De asemenea, *hioscia-mina*, F.N., se utilizează rareori în terapeutică.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Alcaloizii beladonici se bucură de o largă utilizare terapeutică în medicină şi chirurgie. Aplicaţiile clinice reprezintă urmarea directă a acţiunilor farmacologice diverse, menţionate în paragrafele precedente şi pot fi prezentate în ordine paralelă. Totuşi caracterul generalizat al efectelor respective, constituie şi limitarea lor principală, deoarece este adesea imposibil să se mărginească acţiunea la acele structuri asupra cărora se îndreaptă tratamentul. Astfel, se pot obţine adesea reacţii terapeutice favorabile numai cu preţul unor efecte secundare nedorite. Spre exemplu, atunci cînd se urmăreşte suprimarea unui spasm intestinal trebuie luate în considerare uscăciunea concomitentă a gurii şi suprimarea sudoraţiei, ca fenomene inevitabile.

Întrebuinţări clinice ale acţiunilor centrale. Pentru efectele sale centrale, scopolamina se utilizează pe scară mai largă decît atropina. Cu toate acestea, atropina se utilizează uneori ca *stimulant respirator*. Pentru acest scop, se poate injecta sulfatul de atropină subcutanat (0,5—1,5 mg), însă injecţia nu trebuie repetată. În cazurile de inhibiţie centrală gravă sînt de preferat alte substanţe decît atropina.

Proprietăţile *sedative şi liniştitoare* ale scopolaminei sînt utile mai ales la bolnavii neliniştiţi şi agitaţi, cum se întîmplă în *delirium tremens*, *stările maniacale*, *nevrozele cardiace şi hipertiroidiene* etc. Scopolamina s-a mai întrebuinţat pentru a obţine mărturisiri de la criminali. Atunci cînd se combină scopolamina cu substanţele barbiturice sau cu morfină pentru preanestezie, ea neutralizează acţiunea lor inhibitoare asupra respiraţiei. Celelalte întrebuinţări ale scopolaminei în anestezie sînt prezentate în alt loc. Depresiunea centrală provocată de asocierea scopolaminei şi morfinei este denumită „somnul crepuscular", utilizat înainte pe scară largă în *anestezia obstetricală*. S-au menţionat pericolele utilizării morfinei în obstetrică; scopolamina prin ea însăşi este relativ lipsită de nocivitate pentru făt. Ea se asociază adesea cu substanţe barbiturice sau cu meperidina pentru *amnezie obstetricală* sau pentru *analgezie*. Numai persoane instruite în mod special în acest domeniu trebuie să utilizeze în mod curent asociaţii medicamentoase atît de puternice. Atropina şi scopolamina reprezintă substanţe utile pentru prevenirea sau neutralizarea *spasmului laringian*, din cursul anesteziei intravenoase cu barbiturice.

Atropina poate fi administrată înaintea *pneumo-encefalografiei*, pentru a reduce simptomele de tipul greţurilor, vărsăturilor, cefaleei şi sudoraţiei excesive. Scopolamina asociată cu amfetamina a dat rezultate bune în tratamentul *torticolisului spasmodic*. Pe cît se pare, substanţa a fost utilizată cu oarecare succes şi pentru înlăturarea crizelor din sindromul Ménière. Scopolamina se poate injecta subcutanat (0,4 mg) pentru a provoca somnul Babinski, ca auxiliar în diagnosticul neurologic, pentru a descoperi *leziuni latente ale tractului piramidal*; la persoanele fără lezuni piramidale nu se obţine extensia în reflexul cutanat plantar. Atropina şi scopolamina au oarecare valoare pentru înlăturarea *crizelor de rîs şi plîns spasmodic* la bolnavii cu leziuni cerebrale. Au fost întrebuinţate doze foarte mari de sulfat de atropină (0,1 ml/kilocorp) în tratamentul *traumatismelor craniene închise*, adesea cu rezultate spectaculoase (Ward, 1950). Ameliorarea observată poate fi pusă în legătură cu acţiunea anticolinergică centrală a substanţei; în mod normal, lichidul cefalorahidian nu conţine de loc acetilcolină; după traumatisme cerebrale însă, atît la animale de experienţă, cît şi la om, se găsesc mari cantităţi de acetilcolină în lichidul cefalorahidian, iar aspectele electroencefalografice anormale, starea de prostraţie şi semnele neurologice pot fi suprimate cu cantităţi corespunzătoare de atropină.

Parkinsonismul postencefalitic. Tratamentul cu alcaloizi beladonici realizează în marea majoritate a cazurilor de *parkinsonism* idiopatic şi postencefalitic un anumit grad de ameliorare simptomatică; substanţele sînt utile şi pentru *paralizia agitantă*. Pe cît se pare, Charcot, în 1874, a propus pentru prima dată beladona şi scopolomina pentru boala Parkinson. Majoritatea bolnavilor cu aceste sindroame prezintă o ameliorare după utilizarea alcaloizilor beladonici. Tremurătura, rigiditatea musculară, mersul anormal, vorbirea şi postura, crizele oculogire, disfagia, hiperhidroza şi sialoreea, reacţionează favorabil, iar ca urmare adesea se ameliorează starea mintală. La unii bolnavi se ameliorează mai mult rigiditatea decît tremurătura; la alţii, invers. Nu se cunoaşte mecanismul exact prin care alcaloizii de beladonă influenţează activitatea motorie anormală din parkinsonism; deşi în această boală sînt interesate *substantia nigra* şi *globus palidus*, cel puţin pentru tremurătură, arcul neuronal eferent este tractul piramidal. S-a emis ipoteza că alcaloizii beladonici acţionează în acest sindrom mai ales asupra scoarţei şi că amfetamina influenţează rigiditatea acţionînd asupra ganglionilor bazali. Se poate presupune pe drept cuvînt că cercetările neurofarmacologice viitoare în acest domeniu al tulburărilor de tonicitate musculară şi de motilitate, cît şi dezvoltarea metodelor neurochirurgicale pentru ameliorarea acestor anomalii motorii, vor aduce probabil o explicaţie asupra mecanismelor neurologice implicate cît şi asupra locului şi modului probabil de acţiune a substanţelor antiparkinsoniene.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul este pur paliativ, iar evoluția bolii nu se modifică. Întrucît parkinsonismul este o boală cronică incurabilă și este greu de întrerupt tratamentul cu beladonă o dată ce a fost început, nu se va institui acest tratament pînă cînd el nu devine absolut necesar. Aceasta este îndeosebi valabil pentru bolnavii din grupele de vîrstă mai tinere, la care tratamentul poate fi administrat numai în cazuri speciale, pentru a face față unor necesități cu totul deosebite. Preparatele folosite în mod obișnuit sînt atropina, scopolamina și tinctura sau extractul de stramoniu. Nu se poate recomanda nici o doză fixă; este important de subliniat că doza variază de la bolnav la bolnav și trebuie să fie suficientă pentru a realiza o ameliorare optimă. De regulă, în cele din urmă sînt necesare doze mari, însă la început trebuie folosite cantități mici. Poate deveni necesar să se meargă pînă în apropierea limitei de toleranță pentru a se obține o ameliorare suficientă; bolnavul poate prezenta simptome de intoxicație ușoară, cum ar fi uscăciunea plictisitoare a gurii, scăderea sudorației, tulburări urinare, fotofobie și tulburarea vederii. Pentru a neutraliza tulburările vizuale, poate deveni necesară aplicarea locală a unui miotic, iar la lumină puternică, bolnavul poate avea nevoie de ochelari negri. Uscăciunea gurii poate fi redusă prin sugerea unor bomboane cu lămîie sau prin utilizarea gumei de mestecat. Nu sînt rare dozele mergînd pînă la 5 mg scopolamină sau atropină sau mai mult, administrate de 3 ori pe zi. Cea mai mare doză zilnică de atropină, care a fost comunicată, este de 54 mg; de scopolamină, 195 mg (!). Este evident că se instalează o creștere considerabilă a toleranței, deoarece cantități atît de mari ar fi altfel foarte toxice. Bolnavii care iau doze mari pot fi deosebit de sensibili la apă caldă și se pot produce șocuri prin căldură. Glaucomul reprezintă o contraindicație netă pentru utilizarea alcaloizilor beladonici. Utilizarea asociată a amfetaminei și scopolaminei poate realiza o ameliorare mai pronunțată decît în cazul utilizării izolate a ultimei substanțe, mai ales în privința rigidității și a crizelor oculogire; amfetamina ameliorează de asemenea dispoziția generală, înlăturînd slăbiciunea, somnolența și oboseala. Durerea provocată de rigiditatea musculară poate răspunde la chinină. Psihoterapia și fizioterapia sînt foarte utile. Bolnavul trebuie încurajat să fie cît mai activ posibil. Așa cum se întîmplă în numeroase afecțiuni cronice, bolnavul poate aprecia adesea el însuși asocierea cea mai convenabilă de substanțe și dozele necesare pentru o ameliorare optimă. Nu există dovezi suficiente în sensul că *rădăcina de beladonă bulgară* este mai folositoare decît rădăcinile crescute în alte locuri; este posibil ca o anumită asociere de alcaloizi beladonici care se găsesc în rădăcinile plantei să fie pentru cîțiva bolnavi mai utilă decît utilizarea alcaloizilor puri; nu s-au adus însă dovezi acceptabile pentru a confirma acest fapt. Tratamentul medicamentos al parkinsonismului este prezentat în continuare în capitolul 12.

Alcaloizii beladonici, îndeosebi scopolamina, au fost încercați în alte stări de spasticitate și de rigiditate (*paralizia spastică progresivă, paraplegiile spastice datorite traumatismelor la naștere* etc.) și uneori se pot obține grade variabile de ameliorare simptomatică.

Grupul afecțiunilor de tipul „răului de mare". S-a adunat o literatură considerabilă asupra eficacității alcaloizilor beladonici în *prevenirea* grupului de tulburări de tipul răului de mare (rău de mare propriu-zis, rău de tren, rău de avion etc.). Ca rezultat al cerințelor celui de-al doilea război mondial s-au dedicat numeroase cercetări experimentale mecanismelor neurologice și de altă natură, prin care se produce „răul de mare" cît și aprecierii diferitelor substanțe eficiente, singure sau în asociație, în prevenirea și ameliorarea sa. Din nefericire nu s-a stabilit locul și mecanismul de acțiune al alcaloizilor beladonici și al altor substanțe în acest sindrom. Este foarte probabil că ei acționează central, însă lipsesc date de informație precisă. Diferite asociații medicamentoase utile în „răul de mare" conțin, fie un antihistaminic corespunzător, cum ar fi difenhidramina, fie un alcaloid beladonic sau amîndouă substanțele; scopolamina (0,3 mg) și difenhidramina (25 mg) formează o asociație deosebit de activă. Substanțele barbiturice și amfetamina nu par să intensifice în mod semnificativ puterea acestei asociații. Tratamentul este mult mai eficient dacă se administrează în mod *profilactic*, cu cel puțin o jumătate de oră înainte de începerea deplasării; într-adevăr, tratamentul poate să nu realizeze o ameliorare dacă se administrează în mod *curativ* pentru „răul de mare". Nu s-a observat o scădere a capacității de luptă după utilizarea scopolaminei sau atropinei, pentru suprimarea „răului de mare" (vezi referatul general al lui Tyler și Bard, 1949; de asemenea al lui Chinn și alții, 1950, 1952 și alții).

Întrebuințări clinice ale acțiunilor periferice. *Aplicațiile oftalmologice.* Atunci cînd se urmăresc efectele alcaloizilor din beladonă asupra ochiului, se utilizează mai curînd aplicarea locală decît administrarea generală. Midriaza este adesea necesară pentru examinarea corectă a retinei și a papilei; ea este utilă în tratamentul iritei, iridociclitei și keratitei acute. Alternativ cu substanțele miotice, midriaticele beladonice se utilizează pentru desfacerea sau împiedicarea aderențelor dintre cristalin și iris. În iridociclită și în coroidită sau pentru măsurarea precisă a erorilor de refracție, poate fi necesară o cicloplegie completă. Preparatul obișnuit de *atropină* care se utilizează în lucrările oftalmologice este o soluție apoasă de sulfat de atropină 1%, deși alcaloidul poate fi folosit ca bază liberă în concentrație de 1% în ulei sau într-un unguent. Se instilează o picătură sau două din soluția apoasă sau uleioasă în sacul conjunctival; presiunea exercitată asupra unghiului intern împiedică substanța să ajungă la nivelul mucoasei nazale, de unde poate fi absorbită în cantități suficiente pentru a provoca reacții generale secundare nocive. Această manevră se recomandă îndeosebi la copii.

Administrarea atropinei se repetă la intervale de mai multe ore în raport cu gradul de paralizie dorit; midriaza fără o pierdere de acomodare necesită cantități mai mici de substanță decît cicloplegia. Dilatația pupilei, produsă de o singură instilare de atropină în ochiul sănătos persistă timp de zile (adesea 10 sau mai multe); cicloplegia persistă 4 sau 5 zile totuși, inflamația acută poate impune 2—3 instilații pe zi. Dacă nu se obțin rezultate satisfăcătoare cu o soluție de 1% atropină, substanța trebuie asociată cu cocaina sau cu hidroxiamfetamina. Atropina provoacă uneori o iritație locală a ochiului, iar la persoanele sensibile poate produce tumefierea pleoapelor și conjunctivită. În cazul utilizării prelungite a atropinei, conjunctivita poate deveni cronică și seamănă cu trahomul. Tratamentul antihistaminic suprimă de obicei conjunctivita atropinică. Bromhidratul de scopolamină poate înlocui atropina, mai ales dacă aceasta din urmă provoacă o iritație locală. Se utilizează o soluție apoasă de 0,1—0,5% și se împiedică absorbția în circulația generală prin comprimarea sacului lacrimal timp de 5 minute după fiecare instilație. Midriaza are o durată întrucîtva mai scurtă, iar presiunea intraoculară este mai puțin influențată decît după atropină. Atunci cînd se prescriu substanțe midriatice, bolnavul trebuie să poarte ochelari negri pentru a reduce fotofobia. Fizostigmina este adesea folositoare pentru suprimarea midriazei provocate de beladonă; se poate aplica o picătură din soluția 0,2%, de multe ori pe zi, pînă ce pupila revine la normal. În mod asemănător se poate utiliza o soluție de nitrat de pilocarpină 1%; DFP (soluție 0,1%) este de asemenea util pentru acest scop.

Scanned with OKEN Scanner

Pericolul principal în utilizarea oftalmologică a medicamentelor pe bază de beladonă este creşterea presiunii intraoculare. Alegerea greşită a unei substanţe midriatice poate precipita un atac de glaucom, urmat uneori de orbire. De aceea, trebuie o deosebită atenţie atunci cînd există vreun indiciu de presiune intraoculară crescută. Presiunea trebuie măsurată în prealabil. De regulă nu trebuie administrată atropina bolnavilor de peste 40 de ani.

Caracteristicile de timp ale efectelor midriatice şi cicloplegice ale atropinei şi scopolaminei, comparativ cu ale homatropinei, metilnitratului de atropină şi ale eucatropinei sînt prezentate în tabelul 28. Datele înscrise în acest tabel reprezintă calculele destul de precise ale valorilor medii; rezultatele obţinute de diferiţi cercetători depind de efectele terminale folosite, de concentraţia soluţiilor utilizate, şi de numărul de repetări ale instilaţiilor.

Tabelul 28

Proprietăţile midriatice şi cicloplegice ale alcaloizilor naturali şi sintetici din beladonă

Substanţa	Concentraţia soluţiei %+	Midriaza		Paralizarea acomodării	
		maximă (în minute)	revenire * (în zile)	maximă (în ore)	revenire ** (în zile)
Sulfatul de atropină	1,0	30—40	7—10	1—3	8—12
Bromhidratul de scopolamină	0,5	20—30	3—5	1/2—1	5—7
Bromhidratul de homatropină	1,0§	40—60	1—2	1/2—1	1—2
Metilnitratul de atropină	1,0	40—60	2—3	1—2	6—9
Clorhidratul de eucatropină	5,0—10,0	30	1/4—1/2	—	—

\+ O instilare cu o picătură de soluţie.

* Pînă la 2 ml din diametrul iniţial al pupilei.

** Pînă la 2 dioptrii din puterea iniţială de acomodare; capacitatea de a citi litere mici de tipar se observă a treia zi după atropină şi scopolamină şi la 6 ore după instilarea homatropinei.

§ Midriaza completă şi pierderea completă a acomodării necesită instilarea unei soluţii de 5%

Tulburările căilor respiratorii. Din punct de vedere teoretic, atropina ar trebui să fie activă în *astmul bronşic*, deoarece dilată şi usucă bronhiile şi ar trebui prin aceasta să neutralizeze spasmul bronşic, cît şi secreţia glandulară. Totuşi, rezultatele tratamentului cu atropină în crizele acute de astm sînt departe de a fi strălucite. Deşi unii bolnavi reacţionează satisfăcător la doze mari, nu se poate conta pe ameliorarea produsă de substanţă în cazurile grave. Totuşi, alcaloizii beladonici constituie un tratament consacrat de timp în astm şi se încorporează adesea în diferite mixturi administrate în astmul cronic, sau în cursul perioadelor libere dintre episoadele acute, pentru a reduce frecvenţa şi gravitatea crizelor. Arderea *foilor de stramonium*, vechi remediu pentru ameliorarea astmului, se întrebuinţează rareori astăzi. Fumul este iritant şi poate agrava uneori astmul, iar mirosul neplăcut persistă un timp în cameră. Pulberile pentru astm gata preparate, ca şi ţigaretele, conţin de obicei *stramonium*. În *rinita acută*, în *coriza* şi în *febra de fîn*, atropina inhibează secreţiile nazală şi lacrimală excesive, realizînd astfel o ameliorare simptomatică. Tabletele preparate pentru „răceală" conţin adesea atropină în acest scop. Evoluţia bolii nu este modificată de substanţă. Utilizarea atropinei sau scopolaminei în *preanestezie*, pentru împiedicarea secreţiilor excesive ale căilor respiratorii în cursul anesteziei prin inhalaţie, a mai fost menţionată. *Bronhoreea* datorită altor cauze poate ceda din punct de vedere simptomatic la aceşti alcaloizi. La bolnavii prea slabi sau prea istoviţi pentru a elimina mucozităţile care obstrucează traheea sau bronhiile, poate fi necesară utilizarea atropinei dacă nu se poate executa aspiraţia. Edemul pulmonar acut nu reacţionează la atropină din cauză că lichidul de edem care caracterizează acest sindrom nu constituie rezultatul secreţiei glandulare, ci este un transsudat secundar insuficienţei ventriculare stîngi. La bolnavii cu *embolie pulmonară acută*, poate fi salvatoare întrebuinţarea asociată a unor doze parenterale mari de atropină şi de papaverină; atropina învinge spasmul bronşic reflex produs pe calea vagilor.

Utilizările cardio-vasculare. Atropina prezintă uneori o oarecare utilitate în tratamentul *extrasistolelor*. Alcaloidul este de asemenea util la bolnavii care prezintă bradicardie sau în cazurile de *sincopă*, ca rezultat al unor reflexe *sino-carotidiene* anormal de intense. Dozele terapeutice de atropină suprimă sincopa de tip vagal a bolnavilor cu mecanisme sino-carotidiene hiperreactive, însă au un efect redus asupra formei depresoare, neavînd nici un efect asupra fenomenelor convulsive corticale; substanţele simpaticomimetice împiedică în mare măsură tipul depresor de sincopă sino-carotidiană, însă, ca şi atropina, nu influenţează reacţia cerebrală (convulsivă). *Încetinirea anormală* a bătăilor inimii, provocată de pilocarpină, DFP, esterii colinei şi anumite specii de ciuperci, poate fi neutralizată de atropină în doze mari (2 mg).

În *blocul cardiac complet* cu accese sincopale (sindromul Stokes-Adams), atropina poate determina uneori ameliorări, stabilizînd automatismul sino-atrial şi împiedicînd extrasistolele ventriculare apărute spontan, cît şi episoadele de fibrilaţie ventriculară trecătoare (Schwartz şi Pool, 1950). În numeroase cazuri totuşi substanţa nu afectează ritmul idio-ventricular, probabil din cauză că nervii vagi nu inervează ventriculii omului, cît şi din cauză că în marea majoritate a cazurilor ei nu intervin în etiologia aritmiilor. Dacă se administrează atropina intravenos în doze de 2 mg, se poate pune în evidenţă la majoritatea bolnavilor cu bloc cardiac complet, o oarecare accelerare a frecvenţei ventriculare (Gilchrist, 1933); totuşi, substanţa este mai puţin utilă tocmai cînd este mai necesară, deoarece reacţia la atropină este neînsemnată dacă ritmurile ventriculare sînt iniţial lente. Există un tip rar de disociaţie atrio-ventriculară cu origine probabil reflexă, în care doze relativ mici de atropină (0,5—1,0 mg), administrate de 2—3 ori pe zi, pot suprima blocul. Modificarea ritmului atrial după atropină

Scanned with OKEN Scanner

este variabilă în blocul cardiac complet; se produce de obicei o accelerare însă aceasta este fără legătură cu ritmul inițial sau cu reacția ventriculară. Atropina (1 mg intravenos) ajută la confirmarea existenței unei *conductibilități atrio-ventriculare anormale* (sindromul Wolff-Parkinson-White); elementul de diagnostic este restabilirea unei durate normale a complexului *QRS* sub acțiunea atropinei (Goldman și alții, 1950). Atropina s-a întrebuințat în tratamentul *trombozei coronariene* acute din convingerea că substanța împiedică vasoconstricția coronariană vagală reflexă. S-a mai amintit valabilitatea discutabilă a acestei întrebuințări.

Tulburările gastro-intestinale. La bolnavii cu boală ulceroasă nu ne putem aștepta la o scădere cu valoare terapeutică a acidității sau a volumului sucului gastric sub acțiunea alcaloizilor din beladonă. Pe de altă parte, tinctura sau extractul de beladonă și sulfatul de atropină pot fi utile în acest sindrom, pentru înlăturarea activității motorii excesive, cum ar fi hiperperistaltismul, spasmul piloric și spasticitatea reflexă a colonului. Totuși, substanțele constituie simple adjuvante pe lîngă tratamentul mai important medical și dietetic al boalii ulceroase. Limitările atropinei în tratamentul simptomatic al ulcerului peptic au fost bine sintetizate de Gold (vezi conferințele asupra terapeuticii, 1943). Alcaloizii în beladonă sînt folositori în tratmentul *constipației spastice*, provocată de diferite cauze. Substanțele sînt utile în *colita mucoasă*, *dizenterie*, *colita ulceroasă cronică nespecifică* etc. pentru a înlătura spasmul, pentru a reduce hiperexcitabilitatea, a scădea durerea și a micșora frecvența contracțiilor intestinale. De asemenea, atropina poate reduce sau suprima spasmul piloric și spasmul sfincterului cardia.

Radiologul găsește uneori utilă atropina în cazurile cînd există dificultăți în diferențierea spasmului funcțional al tractului gastro-intestinal față de afecțiunile organice. Administrarea atropinei a fost recomandată ca test de diagnostic diferențial în cazurile discutabile de *apendicită*. Dacă durerea și hiperestezia persistă după injectarea subcutanată a 0,6 mg atropină, crește probabilitatea apendicitei. În *colica biliară* se poate utiliza atropina, însă de regulă nu se obține o ameliorare satisfăcătoare a simptomelor. Sindroamele în care este utilă atropina cuprind *crizele gastrice* ale tabesului dorsal, *colica saturnină*, *constipația provocată de morfină și constipația funcțională* rezultată din drumurile lungi cu trenul sau automobilul.

Anumite aspecte ale tratamentului cu beladonă în tulburările tractului gastro-intestinal, merită o mențione specială. În cazurile cronice sînt de obicei necesare doze mari și o administrare de lungă durată. Cantitatea optimă trebuie găsită pentru fiecare bolnav și diferă mult de la un individ la altul. Unele persoane obțin o amelioarare numai cînd se utilizează o doză foarte apropiată de aceea care provoacă simptome de intoxicație. Tinctura de beladonă constituie un preparat convenabil, deoarece doza sa poate fi adaptată ușor. Conform procedeului uzual, se începe cu doze mici, aproximativ 0,3—0,6 ml, de 3 ori pe zi, cu o jumătate de oră înainte de mese. Cantitatea crește apoi cu ritmul de 0,06 ml pe doză și pe zi, pînă cînd se realizează ameliorarea optimă. Aceasta poate necesita o doză de 2—3 ml, de 2—3 ori pe zi. Uscăciunea gurii poate apărea înaintea obținerii unor efecte satisfăcătoare asupra intestinului, însă aceasta nu constituie un motiv pentru scăderea dozei. Poate fi nevoie de continuarea tratamentului pînă cînd devin evidente semnele de intoxicație ușoară, mai ales o oarecare dificultate în vedere, ameteli, palpitații și grețuri. Doza se scade apoi pînă la un nivel imediat inferior celui care provoacă aceste simptome. Lipsa prescrierii unor cantități suficiente de beladonă pentru a acționa în mod satisfăcător asupra intestinului, a provocat multe eșecuri inutile în utilizarea acestui medicament valoros. Bolnavul trebuie prevenit asupra simptomelor produse de beladonă și asupra fazei cînd trebuie întrerupt tratamentul; altfel se poate produce o intoxicație gravă.

Tulburările căilor urinare. Acțiunea antispastică a atropinei asupra ureterului poate fi întrebuințată uneori pentru ameliorarea *colicii ureterale*. În tulburările vezicii urinare, mai ales în *enuresis* la copii, atropina poate realiza o ameliorare simptomatică prin inhibarea tonicității excesive a detrusorului. Presiunea intravezicală scade și se reduce frecvența contracțiilor vezicii. Beladona a fost utilizată în alte tulburări ale funcției vezicale, însă rezultatele nu sînt strălucite. Ea are oarecare valoare pentru ameliorarea micțiunii *imperioase* și a micțiunilor frecvente, la bolnavii cu paraplegie spastică. Mecanismul acțiunii atropinei asupra vezicii urinare și asupra sfincterelor sale nu este complet clarificat, în parte datorită reglării nervoase complexe a componentelor vegetative și voluntare ale acestor organe.

Întrebuințări diverse ale atropinei. Atropina se utilizează mai mult sau mai puțin empiric în *dismenoreea* datorită spasmului uterin și în anumite cazuri poate realiza o ameliorare.

Alcaloidul este util pentru suprimarea unei *salivații excesive*, cum se întîmplă în intoxicația gravă cu metale. Deși atropina reprezintă un *anhidrotic* eficient, ea se utilizează rareori pentru acest scop în terapeutica modernă. Substanțele din grupul beladonei sînt în anumite limite folositoare pentru suprimarea unora din simptomele *intoxicației* cu pilocarpină, ezerină, DFP și *insecticidele anticolinesterazice* înrudite (așa-numitele „toxice economice") precum și cu esterii colinei și anumite specii de *Amanita*. Atropina a fost întrebuințată în tratamentul *obezității*; ea reduce probabil pofta de mîncare prin scăderea activității gastro-intestinale, însă nu s-a efectuat nici un studiu experimental precis asupra mecanismului acțiunii sale anorexigene.

SUBSTITUENȚII SINTETICI AI ALCALOIZILOR DIN BELADONĂ

Acțiunile întinse și numeroase ale alcaloizilor de beladonă în organism împiedică adesea obținerea unor efecte terapeutice parțiale fără acțiuni secundare neplăcute sau nedorite. Una din întrebuințările principale ale alcaloizilor beladonici este aceea legată de efectul lor antispastic. Din această cauză s-au efectuat cercetări intense asupra substanțelor antispastice și asupra celor anticolinergice specifice și cu utilitate clinică, cercetări care continuă. Ca rezultat s-au sintetizat numeroase serii interesante de substanțe chimice și s-au dezvoltat noi domenii ale farmacologiei. Mai mult, cunoștințele asupra corelației dintre structura chimică și acțiunea farmacologică au înaintat considerabil, nu numai în privința substanțelor anticolinergice și antispastice, dar și asupra domeniilor strîns înrudite cuprinzînd anestezicele locale și antihistaminicele; se știe bine faptul că există o interrelație strînsă și de importanță fundamentală între aceste 4 tipuri de acțiune farmacologică. Deși numai cîteva din multele sute de substanțe chimice sintetizate pentru acțiunea lor anticolinergică și antispastică probabilă, posedă o utilitate clinică, se poate presupune că se vor realiza noi descoperiri importante în acest cîmp bogat de cercetare. Multe probleme cuprinse

Scanned with OKEN Scanner

în aprecierea clinică a substanțelor anticolinergice și antispastice au fost analizate critic în gastroenterologie, în referatul general întocmit de Bachrach și colaboratorii (1954).

Substituenții beladonei așa cum sînt descriși mai jos cuprind un grup heterogen în privința clasei chimice și a utilizării terapeutice. Unii dintre ei sînt derivați cuaternari ai alcaloizilor naturali (metilnitratul de atropină, metilbromura de scopolamină); alții reține numai acidul tropic (amprotropina) sau baza tropinică (homatropina) din molecula de atropină; mulți dintre ei sînt esteri sintetici care au o asemănare redusă sau nulă cu alcaloizii beladonici. Din punct de vedere terapeutic, aceștia au fost introduși pentru utilizări clinice parțiale, cum ar fi în oftalmologie (midriaticele și cicloplegicele), în gastroenterologie (substanțele spasmolitice și cele cu acțiune antiulceroasă) și în neurologie (substanțele antiparkinsoniene); ultima categorie de substanțe chimice este prezentată în capitolul 12.

Metilnitratul de atropină. Metilnitratul de atropină (*eumidrina*) este derivatul N-metilnitrat (amoniu cuaternar) al atropinei (tabelele 25 și 26). Acțiunile sale parasimpaticolitice periferice sînt în esență asemănătoare cu cele ale atropinei, însă sînt mai puternice, mai ales în privința blocării secreției salivare și în privința reacțiilor intestinale colinergice și a celor vasculare (Graham și Lazarus, 1940; Bülbring și Dawes, 1945). Substanța mai blochează ganglionii vegetativi și este mai puternică decît tetraetilamoniul în a inhiba transmiterea prin ganglionul cervical superior. Substanța se utilizează uneori în soluție de 0,5 sau 1,0% ca midriatic; este mai puțin midriatică decît atropina, însă egală ca cicloplegic. De asemenea a mai fost încercată uneori în tusea convulsivă. În mod curent, această substanță se folosește mai ales în tratamentul *stenozei pilorice hipertrofice congenitale* la sugari. Ea se administrează pe cale bucală în soluție de 1:10 000, dînd 2—4 ml, de 6 ori pe zi, înainte de supturi. Un tratament medical bine condus cu metilnitrat de atropină timp de mai multe săptămîni poate evita necesitatea intervenției chirurgicale. Substanța nu este înscrisă nici în Farmacopee, nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale.

Metilbromura de scopolamină. Metilbromura de scopolamină (*bromura de metscopolamină, bromura de pamină, bromura de epoximetamină*) este N-metilbromura (derivat cuaternar de amoniu) scopolaminei (tabelele 25,26). Nyman (1943) și colaboratorii, iar apoi Visscher și colaboratorii (1954), Kirsner și colaboratorii (1954) și alții au descris proprietățile sale farmacologice la animale și om. Substanța se găsește sub formă de tablete de 2,5 mg, administrabile pe cale bucală. Doza medie pentru adulți este de 2,5 mg, de 3 ori pe zi, înainte de mese și la culcare. *Proprietățile farmacologice* ale metilbromurii de scopolamină sînt caracteristice pentru substanțele anticolinergice asemănătoare cu atropina, însă substanța este lipsită de acțiunile scopolaminei asupra sistemului nervos central. Pare să fie tot atît de activă ca atropina împotriva depresiunii vasculare și spasmului musculaturii netede provocate de metilcolină, însă durata sa de acțiune este mai prelungită. Ea reduce secreția gastrică și motilitatea gastro-intestinală. Efectele secundare la om cuprind: uscăciunea gurii, tulburarea vederii, constipația și retenția de urină. Substanța a fost propusă pentru tratamentul adjuvant al bolii ulceroase, pentru stările de hipermotilitate gastro-intestinală, pentru sindromul de *dumping* după gastrectomie, în hiperhidroză, sialoree și pentru spasmele ureterale sau vezicale. Valoarea definitivă a metilbromurii de scopolamină nu va putea fi cunoscută înaintea culegerii unor date clinice mai ample în cursul utilizării sale. Substanța nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale.

Butilbromura de scopolamină. Această substanță (N-brombutilatul de scopolamină, *buscopanul*) este derivatul N-butilbromurat (amoniu cuaternar) al scopolaminei. Substanța manifestă într-o măsură moderată acțiunile anticolinergice și spasmolitice ale atropinei, însă posedă proprietăți destul de pronunțate de blocaj ganglionar și de acțiune curariformă (Wick, 1951; Philippot și Dallemagne, 1953). Substanța este lipsită de acțiunea stimulantă centrală a atropinei, Ea a fost supusă unei verificări clinice prealabile în tulburările gastro-intestinale. Nu se găsește în mod curent și va fi necesară o experiență considerabilă pentru stabilirea utilității sale clinice.

Homatropina. Homatropina este o substanță sintetică și se deosebește de atropină prin aceea că are acidul tropic substituit cu acid mandelic; formula chimică a homatropinei este reprezentată în tabelul 25. Ea a fost preparată de Ladenburg în 1883. Ea este mai puțin activă și totodată mai puțin toxică decît atropina, avînd o putere parasimaticolitică egală cu aproximativ 1/10 din puterea atropinei. Se utilizează exclusiv ca *midriatic* și *cicloplegic*. Se instilează în sacul conjunctival sub formă de soluție 2—5% de bromhidrat și de clorhidrat. Midriaza produsă de homatropină are avantajul că se instalează rapid însă are o durată relativ scurtă (tabelul 28). Substanța este astfel de preferat atropinei atunci cînd trebuie evitate perioade prelungite de creștere a presiunii intraoculare și atunci cînd nu sînt de importanță esențială efectele prelungite oculare. Prin administrarea a 3—4 picături din soluția de 1 sau 2% la fiecare 10—15 minute, timp de 1—2 ore, se poate obține o paralizie satisfăcătoare a acomodării, care este totuși destul de trecătoare. Acomodarea revine la normal după 20—24 de ore. De regulă, homatropina este fără efect în producerea unei cicloplegii complete la copii. Substanța a fost utilizată ca midriatic în asociație cu efedrina, cu hidroxiamfetamina și cu alte simpaticomimetice. După aplicarea sa se produce o oarecare dilatație a vaselor conjunctivale. *Bromhidratul de homatropină*, F.S.U., este o pulbere cristalizată albă, solubilă în 6 părți de apă. Se mai găsește de asemenea *clorhidratul de homatropină*, M.N.N.

Metilbromura de homatropină. Metilbromura de homatropină este esterul metilbromurii de tropină cu acidul mandelic; astfel este un derivat de amoniu cuaternar al homatropinei (tabelele 25, 26). Ca și homatropina, substanța este mai slabă decît atropina ca agent parasimpaticolitic și mai puțin toxică decît ea; totuși este aproximativ de 4 ori mai activă decît atropina în inhibarea transmiterii ganglionare (Cahen și Tvede, 1952). Substanța este lipsită de acțiunile centrale ale atropinei. Într-o cercetare asupra toxicității comparate a metilbromurii de homatropină și a atropinei la om, Berger și Ballinger (1947) au constatat că trebuie administrată pe cale bucală o doză medie de 143 mg din prima substanță pentru a produce efecte toxice minime, în timp ce pentru atropină era nevoie de o doză medie de 2,5 mg. Întrucît raportul dintre dozele terapeutice este de aproximativ 10:1, aceasta pare să confere metilbromurii de homatropină o margine mai largă de siguranță; totuși sînt necesare date suplimentare asupra acestei probleme. Substanța se utilizează în clinică mai ales pentru *tulburările gastro-intestinale*. La persoanele neanestezíate în doze de 2,5—5,0 mg (intramuscular) reduce tonicitatea și suprimă

Scanned with OKEN Scanner

motilitatea stomacului, a ileonului și a colonului, putînd fi utilizată în locul atropinei, în asociație cu morfina, pentru preanestezie, înainte de operațiile abdominale. În doze terapeutice, atropina este mai puțin eficientă decît metilbromura de homatropină pentru inhibarea motilității gastro-intestinale (Martin și Batterman, 1940). *Metilbromura de homatropină*, F.S.U. (*novatrina, mesopina* — M.N.N.), este o pulbere albă, amară, hidrosolubilă. Se livrează pentru utilizare pe *cale bucală* în tablete care conțin 2,5 mg substanță și sub formă de poțiune (0,5 mg/ml). Doza pentru adulți este de 2,5—5,0 mg, repetată, dacă este necesar de 3 ori pe zi.

Eucatropina. Eucatropina este esterul de acid mandelic al 1, 2, 2, 6-tetrametilpiperidinolului. Se folosește exclusiv ca *midriatic*. Substanța nu produce decît o perturbare slabă sau nulă a acomodării și nu are efecte nocive asupra presiunii intraoculare la indivizii normali. Acțiunea eucatropinei asupra pupilei are o instalare rapidă și o durată scurtă. Dilatația maximă se produce în 30 de minute, iar irisul revine la normal în decurs de cîteva ore (tabelul 28). Substanța nu provoacă nici iritație, nici anestezia corneei. Astfel este mai lipsită de nocivitate și mai potrivită pentru scopuri de examinare oftalmologică. Acțiunile parasimpaticolitice generale ale eucatropinei seamănă mult cu cele ale atropinei, însă sînt mult mai slabe. *Clorhidratul de eucatropină*, după Farmacopee (F.S.U.) (*clorhidratul de cuflalmină*, înscris în Colecția medicamentelor noi și neoficiale, M.N.N.), este o pulbere granulară albă, hidrosolubilă. Se administrează sub formă de soluție 5 sau 10%; se instilează 2—3 picături în sacul conjunctival și se mai repetă o dată după 5 minute.

Amprotropina. Fosfatul de amprotropină (*sintropanul*), un alt substituent mai vechi al atropinei, este esterul tropic acid al alcoolului 3-dietilamino-2,2-dimetilpropilic. Astfel păstrează o porțiune din nucleul atropinei și totodată se înrudește de aproape din punct de vedere chimic cu anestezicele locale sintetice. Acțiunea farmacologică principală a substanței este relaxarea musculaturii tractului gastro-intestinal și a celui genito-urinar. Relaxarea se datorește unei acțiuni spasmolitice directe, mai curînd decît unei proprietăți parasimpaticolitice importante asemănătoare cu a atropinei. Influențează în mică măsură musculatura bronșică și poate stimula sau inhiba musculatura uterină. Nu împiedică hipermotilitatea gastrică provocată la om de hipoglicemia insulinică și nu modifică secreția gastrică. Dozele terapeutice curente sînt practic lipsite de acțiune pupilară, secretoare sau cardiovasculară. Amprotropina are acțiune anestezică locală și, ca și în cazul adifeninei, ingerarea sa poate duce la relaxarea spasmului musculaturii netede a intestinului, în parte printr-o anestezie a mucoasei cu întreruperea consecutivă a reflexelor locale care reglează tonicitatea și motilitatea.

Fosfatul de amprotropină este o pulbere cristalizată albă, hidrosolubilă, cu un gust amar. Se difuzează pentru administrare pe cale bucală în tablete care conțin 50—100 mg. Pentru injecții subcutanate se distribuie în fiole conținînd 1 ml dintr-o soluție de 1% (10 mg). Doza izolată, pe cale bucală, de 50—100 mg, poate fi repetată de 3—4 ori pe zi. Substanța nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. A fost recomandată pentru ameliorarea simptomatică a spasmului gastro-intestinal, a spasmelor vezicale și ureterale, cît și pentru dismenoree. S-au putut ingera doze foarte mari (de 8 000 mg/zi), depășind mult dozele spasmolitice recomandate, fără efecte toxice grave. Cercetări succinte privind acțiunea sa marcată în megacolon și în parkinsonism sau ca midriatic nu au fost confirmate. Într-adevăr, valoarea sa clinică drept substanță spasmolitică a fost negată (Lorber și Machella, 1949; Rowlands și alții, 1950 și alții). Există substanțe antispastice mai active.

Adifenina. Această substanță, cunoscută sub numele de trasentină, este una din cele mai vechi substanțe antispastice sintetice utilizate ca substituent pentru alcaloizii beladonici; ea este clorhidratul esterului dietilaminoetilic al acidului difenilacetic. Astfel, nu conține nici acid tropic, nici baza tropinică din atropină. Acțiunea farmacologică principală a acestei substanțe este un efect spasmolitic asupra musculaturii netede mai ales asupra celei din tracturile gastro-intestinal și genito-urinar. Efectul antispastic se realizează mai mult printr-o acțiune directă asupra musculaturii netede însăși, decît printr-o acțiune parasimpaticolitică foarte selectivă. Substanța exercită numai acțiuni neînsemnate asupra pupilei, asupra secrețiilor și sistemului cardio-vascular. Are o margine largă de siguranță și dispare rapid din organism; ca urmare, nu se observă efecte toxice de acumulare în cazul utilizării prelungite. Scade tonicitatea și motilitatea gastro-intestinală, mai ales cînd sînt exagerate și restabilește periodicitatea contracțiilor ca și gradienții normali. Substanța nu exercită nici un efect semnificativ asupra secreției gastrice. Relaxează de asemenea ureterele și vezica urinară, scade excitabilitatea vezicii hipertonice și crește capacitatea sa. Adifenina nu acționează ca antispastic bronșic. Deși în condiții experimentale poate relaxa segmente de uter nu are acțiune asupra crampelor uterine și asupra durerilor (cu caracter de dismenoree) provocate la femei prin injectarea vasopresinei (Woodbury și alții, 1947). Adifenina se înrudește ca formulă chimică cu anestezicele locale; într-adevăr, este mai puternică și mai puțin toxică decît cocaina. Pentru a se evita anestezia mucoasei bucale tabletele din această substanță trebuie înghițite fără să fie mestecate. Acțiunea anestezică locală directă poate reprezenta un factor în ameliorarea rapidă a durerilor observate în anumite cazuri de boală ulceroasă. Mai mult, pe baza cercetărilor experimentale la animale și om s-a emis ipoteza că o parte din acțiunea spasmolitică a adifeninei ingerate pe cale bucală se datorește acțiunii sale anestezice locale asupra mucoasei intestinale, acțiune prin care se întrerup căile reflexe locale necesare tonusului și motilității locale.

Adifenina nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Se distribuie pentru utilizarea pe *cale bucală* în tablete care conțin 75 mg substanță; doza pentru adulți este de 75—150 mg, de 2—3 ori pe zi. Substanța se găsește și sub formă de fiole pentru administrarea *parenterală* care conțin o doză unitară de 50 mg în 1,5 ml soluție. Se găsesc și supozitoare (100 mg). Substanța s-a folosit pentru ameliorarea simptomatică a tulburărilor spastice gastro-intestinale, pentru stările spastice ale veziculei biliare și ale căilor biliare, pentru dismenoree; pentru colica ureterală; de asemenea, pentru tulburările vezicale neurologice și pentru anumite alte tipuri de disurie. S-au ingerat doze mult mai mari decît cele recomandate în mod curent (900 mg/zi) fără semne de toxicitate în afară de unele minime. Substanța nu trebuie utilizată imediat după morfină, înainte de obținerea unor date suplimentare; asocierea pare să provoace o stare de anxietate și tahicardie. Este greu de stabilit *valoarea clinică* exactă a substanței; o serie de cercetări clinice arată că are o acțiune slabă ca substanță spasmolitică (Posey și alții, 1948; Rowlands și alții, 1950 și alții). Se găsesc antispastice mai puternice.

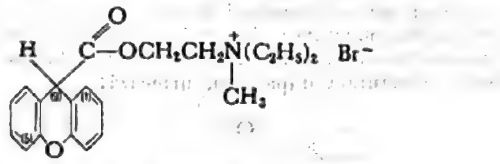
Pavatrina. Pavatrina este un clorhidrat de β-dietilaminoetil-fluoren-9-carboxilat, un antispastic sintetic. Ea exercită o acțiune spasmolitică directă asupra mușchilor netezi, mai ales din tractul gastro-intestinal și uter. Acțiunile asupra pupilei, secreției și sistemului cardio-vascular sînt neglijabile (Lehmann și Knoefel, 1942). În ciuda acțiunii sale spasmolitice asupra uterului la animalele de laborator, această substanță este ineficientă pentru reducerea crampelor și

Scanned with OKEN Scanner

durerilor pelvine provocate de vasopresină (cu caracter de dismenoree) însoțite de creșterea tonicității uterine cît și de o creștere a amplitudinii și frecvenței contracțiilor uterine (Woodbury și alții, 1947). Pavatrina a fost propusă pentru tratamentul spasmului funcțional al tractului gastro-intestinal, pentru dismenoree și pentru disuria provocată de spasmul vezical. Se găsește în tablete de 125 mg, pentru utilizare pe cale orală. Doza medie pentru adult este de 125—150 mg, de 3 ori pe zi. Se mai difuzează și în asociație cu fenobarbitalul. Uneori se produc grețuri și tremurături, și s-au citat tulburări locomotorii. Substanța nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Vor fi necesare cercetări clinice suplimentare pentru a stabili situația generală și utilizările sale terapeutice comparativ cu alcaloizii beladonici și cu antispasticele sintetice mai bine cunoscute. Unii cercetători n-au reușit să obțină în clinică efecte spasmolitice însemnate cu această substanță.

Metantelina. Metantelina (bantina) este o substanță anticolinergică sintetică, cu o acțiune destul de selectivă asupra tractului gastro-intestinal pentru a se recomanda utilizarea sa drept adjuvant în tratamentul anumitor cazuri de boală ulceroasă. Proprietățile sale de tip atropinic au fost descoperite în cursul cercetărilor pentru găsirea unor compuși de amoniu cuaternar capabili să realizeze blocajul sinaptic la nivelul ganglionilor vegetativi. Proprietățile farmacologice ale substanței au fost clarificate pentru prima dată de Longino și colaboratorii (1950), cît și de Hambourger și colaboratorii (1950), la animale. Ulterior a apărut un număr excepțional de mare de comunicări clinice și experimentale asupra metantelinei.

Chimie. Bromura de metantelină este o metilbromură de β-dietilamino-etilxanten-9-carboxilată, o amină cuaternară, cu următoarea formulă structurală:



Bromura de metantelină

Substanța este o pulbere microcristalină albă, ușor solubilă în apă. Gustul său amar este foarte neplăcut.

Preparate, mod de administrare și posologie. Această substanță este înscrisă în F.S.U. sub numele de *bromură de metantelină* și în Colecția medicamentelor noi și neoficiale sub numele de *bromura de bantină*; ea se distribuie în tablete marcate de 50 mg pentru administrare pe cale bucală și în fiole care conțin 50 mg substanță. Se administrează în mod obișnuit pe cale bucală, însă se poate injecta și intramuscular sau intravenos. Doza completă curentă pentru adulții cu boală ulceroasă activă este de 50—100 mg la fiecare 6 ore, ziua și noaptea. Administrarea nocturnă este importantă dacă se urmărește înlăturarea secreției exagerate de acid liber din sucul gastric de noapte, la bolnavii ulceroși. Doza de întreținere la bolnavii cu boală ulceroasă reprezintă aproximativ jumătate din doza terapeutică. Este greu de apreciat recomandarea ca administrarea substanței să fie continuată în scop profilactic după ce s-a vindecat ulcerul. Doza pentru tulburările spastice sau de altă natură se adaptează după necesitățile fiecărui caz.

Acțiuni farmacologice. Metantelina are proprietăți de blocaj parasimpaticomimetic manifestate prin capacitatea sa de a bloca reacțiile musculaturii netede, ale miocardului și ale celulelor glandulare secretoare față de acetilcolina injectată, cît și față de cea eliberată endogen. Spre exemplu, la animalele de experiență, dozele corespunzătoare blochează reacțiile hipotensive și bronhospastice față de metacolină, împiedică oprirea inimii provocată de stimularea vagului și apără împotriva efectelor toxice ale pilocarpinei și fizostigminei. Cantitățile mai mari exercită de asemenea acțiuni anticolinergice asupra ganglionilor vegetativi și asupra musculaturii striate. Astfel, metantelina este capabilă să producă un blocaj ganglionar simpatic și parasimpatic, cît și o relaxare de tipul celei obținute prin curara la nivelul musculaturii striate. Într-adevăr, dozele toxice provoacă paralizia mușchilor respiratori. Blocajul transmiterii sinaptice este ușor anulat de substanțe anticolinesterazice de tipul fizostigminei și neostigminei. S-a acordat o atenție deosebită efectelor metantelinei asupra funcțiilor secretoare și motorii ale tractului gastro-intestinal, în doze care provoacă efecte parasimpaticolitice minime la nivelul celorlalte organe. La *animalele* de laborator, substanța întîrzie golirea stomacului, prelungește tranzitul intestinal și reduce la cîini secreția gastrică alimentară și cea de foame. În doze mari, ea scade volumul, alcalinitatea și activitatea triptică a sucului pancreatic de cîine, secretat ca răspuns la un prînz de carne. Metantelina este mult mai puțin puternică decît atropina pentru inhibarea secreției gastrice; spre exemplu, la nivelul buzunarelor gastrice totale vagotomizate, la cîini, raportul de putere este de 1:20 (pe baza dozelor necesare pentru o inhibiție echivalentă a secreției de acid clorhidric liber ca răspuns la histamină sau la carne).

Acțiunile farmacologice la om. Efectele dozelor terapeutice de metantelină apar la interval de 30—45 de minute după ingestie și persistă aproximativ 6 ore. Se observă destul de frecvent o ușoară midriază, scăderea acomodării vizuale, uscăciunea gurii, iar sudorația scade într-o măsură variabilă. La unii bolnavi se produce o tahicardie moderată. Efectele principale se produc la nivelul tractului gastro-intestinal. Ele seamănă din punct de vedere calitativ cu cele produse de atropină. Contracțiile gastrice scad sau sînt suprimate, golirea stomacului este întîrziată, iar durata tranzitului baritat în intestinul subțire este prelungită. Atît la persoanele normale cît și la bolnavii cu boală ulceroasă, substanța reduce secreția totală a stomacului; scade cantitatea de acid liber și total, reducînd secreția nocturnă. De asemenea se observă o scădere a secreției gastrice, provocate de histamină, însă secreția determinată de hipoglicemia insulinică rămîne neinfluențată chiar după doze toxice de metantelină. La bolnavii cu hipermotilitate a tractului intestinal, timpul de tranzit baritat de la stomac la cec este considerabil prelungit sub acțiunea substanței. La persoanele normale reflexul gastrocolic este blocat, efectele stimulante ale betanecolului și ale morfinei asupra contracțiilor colonului sînt împiedicate, iar hipermotilitatea provocată de un *stress* emotiv este parțial inhibată. Substanța reduce volumul și conținutul enzimatic al secreției pancreatice, iar durerea și concentrația amilazei serice scad în anumite cazuri de pancreatită acută. Întrucît secreția pancreatică provocată de secretină rămîne neinfluențată, metantelina acționează probabil prin scăderea acidității gastrice și astfel prin reducerea stimulului duodenal pentru eliberarea secretinei. În dozele suportate pe cale bucală, efectele gastro-intestinale ale metantelinei par să fie mai intense și mai prelungite decît ale atropinei. Substanța îndepărtează spasmul ureteral și al vezicii urinare și scade tonusul normal al detrusorului. Nu există decît puține date despre metabolismul intermediar și excreția metantelinei la om.

Reacții secundare și măsuri de precauție. Efectele secundare nocive observate după metantelină sînt: uscăciunea gurii, vederea tulbure, midriaza, o senzație de plenitudine epigastrică, pirozis, difi-

Scanned with OKEN Scanner

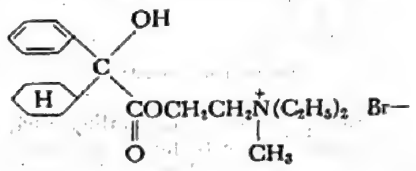
cultate la micțiune, retenție de urină, scăderea libidoului și constipație. Ele sînt de obicei slabe; pot fi uneori reduse la minimum printr-o adaptare atentă a dozei și tind să dispară la administrarea prelungită a substanței. La bărbații care iau metantelină se poate produce impotență; acest simptom dispare la întreruperea medicației. La unii bolnavi apar simptome din partea sistemului nervos central de tipul agitației, euforiei și oboselii și s-au comunicat cazuri rare de episoade de psihoză acută; în anumite cazuri se observă o instabilitate emotivă. Uneori s-a observat după administrarea substanței o erupție congestivă cutanată, însoțită de dermatită exfoliativă. Metantelina nu trebuie administrată bolnavilor cu glaucom. Trebuie o prudență extremă în întrebuințarea ei la indivizii cu hipertrofie de prostată pentru a evita o retenție acută de urină. Substanța este de asemenea contraindicată la bolnavii cu stenoză duodenală cicatriceală, la cei cu acalazie, spasm al cardiei, stenoză pilorică organică, insuficiență coronară și insuficiență cardiacă. Tabletele de substanță nu trebuie mestecate deoarece au un gust rău. Aplicarea locală a metantelinei în soluție la nivelul ochiului nu realizează o cicloplegie suficientă pentru scopuri oftalmologice. Neostigmina trebuie să fie la îndemînă pentru o utilizare imediată ca antidot, în cazul unor efecte nocive grave, rezultate din administrarea parenterală a metantelinei. Aproximativ 5% din bolnavi nu pot continua tratamentul cu doze suficiente de metantelină din cauza tulburărilor datorite efectelor secundare.

Întrebuințări terapeutice. Metantelina a fost folosită inițial pentru tratamentul adjuvant al *ulcerului duodenal*. Numeroase comunicări clinice arată rezultate promițătoare, întărind observațiile mai vechi ale lui Grimson și colaboratorii (1950), cît și ale lui Brown și Collins (1951). Majoritatea bolnavilor prezintă o ameliorare rapidă a durerii și a celorlalte simptome de ulcer. Mecanismul prin care se obține reducerea durerii este controversat. Unele afirmații arată că s-ar datori scăderii acidității gastrice, în timp ce alții consideră că scăderea motilității gastro-intestinale, îndeosebi a contracțiilor antrului, reprezintă factorul cel mai important; probabil că intervin ambii factori; există numeroase date radiologice arătînd o vindecare sau o dispariție a craterului ulceros. Majoritatea bolnavilor suportă dozele complete, însă unii necesită o reducere a acestora, iar la alții trebuie întrerupt tratamentul din cauza tulburărilor secundare neplăcute. Substanța poate fi prescrisă concomitent cu alte mijloace obișnuite, utilizate în tratamentul ulcerului. Rămîne să se stabilească valoarea relativă a tratamentului cu metantelină, comparativ cu celelalte mijloace medicamentoase existente (alte substanțe antispastice, regim, substanțe antiacide, rășini schimbătoare de ioni etc.) sau cu mijloacele chirurgicale. Este de asemenea important de precizat dacă tratamentul prelungit împiedică recidivarea ulcerului sau dacă o utilizare prelungită a substanței nu duce la creșterea toleranței. Au fost comunicate cazuri de recidivă a ulcerului duodenal, precum și hemoragii și obstrucții intestinale la bolnavi ulceroși care primeau doze de întreținere; de asemenea s-au produs *ulcere gastrice* la persoane care primeau substanța pentru ulcer duodenal. Bolnavii cu *ulcer gastric* nu beneficiază prea mult în urma tratamentului cu metantelină, medicamentul nefiind indicat în tratamentul acestei boli.

Metantelina a fost folosită cu succes la anumiți bolnavi cu *sindrom de „hiperaciditate"*, *gastrită cronică hipertrofică*, *diskinezie biliară*, *spasm piloric*, *pancreatită acută și cronică*, *diverticulită*, *sindrom de „colon iritabil"*, *ileită regională*, *colită ulceroasă* și alte afecțiuni în care hipermotilitatea intestinală, durerea și diareea constituie caracterele principale. Substanța a fost întrebuințată cu rezultate bune în tratamentul anumitor cazuri de *hiperhidroză* și de *sialoree*. Ea a mai fost utilizată în afecțiuni urologice, pentru reducerea *colicilor renale*, *a colicilor ureterale*, *în enurezis neurogen și pentru cistalgii*, cît și pentru creșterea eficienței distensiei hidrostatice necesară pentru mărirea capacității vezicale în anumite tipuri de *vezică urinară spastică*.

Propantelina (probantina). Această substanță este foarte apropiată din punct de vedere chimic de metantelină, de care se deosebește numai prin aceea că posedă în moleculă o grupare β-diizopropilaminoetil în loc de una β-dietilaminoetil. Propantelina are aceleași proprietăți farmacologice cu metantelina, însă este de 2—5 ori mai puternică decît substanța înrudită, în privința acțiunilor de tip atropinic și este aproximativ de $1^1/_2$ ori mai puternică în calitate de substanță ganglioplegică; în plus, dozele de propantelină cu acțiune clinică au efecte secundare mai slabe. Se difuzează sub formă de bromură, o pulbere cristalizată, albă, hidrosolubilă, în tablete de 15 mg, administrabile pe cale bucală și în fiole sterile care conțin 30 mg substanță. Indicațiile clinice și utilizările propantelinei sînt aceleași cu ale metantelinei (vezi mai sus). Doza inițială pe cale bucală pentru bolnavii adulți cu boală ulceroasă evolutivă este de 15 mg, de 3 ori pe zi înaintea mesei și o doză suplimentară de 30 mg, la culcare. Contraindicațiile pentru utilizarea sa sînt aceleași ca și în cazul metantelinei. Propantelina este o substanță relativ nouă și va fi nevoie de o experiență clinică bogată pentru a stabili definitiv valoarea sa terapeutică în comparație cu substanța înrudită și cu ceilalți substituenți ai atropinei. Substanța nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale.

Oxifenoniul. Bromura de oxifenoniu (*bromura de antrenil*) este un compus sintetic anticolinergic pe bază de amoniu cuaternar, propusă pentru tratamentul adjuvant al bolii ulceroase. Proprietățile sale farmacologice la om și la animal au fost comunicate de Plummer, Barrett și Rowen, împreună cu colaboratorii respectivi (1953), cît și de alți autori. Din punct de vedere chimic este bromură de dietil-(2-hidroxietil)-metilamoniu-α-fenilciclohexanglicolat, avînd formula structurală după cum urmează:



Bromura de oxifenoniu

Substanța este o pulbere cristalizată, albă, hidrosolubilă, care se găsește în tablete marcate de 5 mg, pentru utilizare pe cale bucală și sub formă de sirop (5 mg la 4 ml). Substanța nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Doza obișnuită pentru adulții cu boală ulceroasă activă este de 5 mg, de 4 ori pe zi.

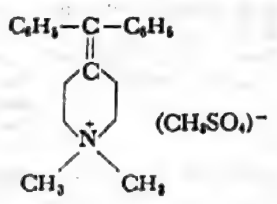
Efectele de blocaj colinergic ale oxifenoniului se manifestă asupra celulelor efectoare inervate de nervii colinergici postganglionari. Astfel, substanța inhibează secreția gastrică, reduce motilitatea gastro-intestinală, dilată pupila, inhibează secreția salivară, relaxează mușchiul detrusor al vezicii urinare și neutralizează efectele muscarinice ale esterilor de colină. La aceeași greutate, oxifenoniul este mai puternic decît metantelina și mai slab decît atropina în privința activității sale de blocaj parasimpaticomimetic. Dozele mari de oxifenoniu realizează blocajul ganglionar și al transmiterii neuro-musculare în musculatura striată. Oxifenoniul a fost utilizat pentru tratamentul adjuvant al *ulcerului duodenal* și pentru afecțiunile însoțite de *spasm al tractului gastro-*

Scanned with OKEN Scanner

intestinal. Nu s-au cercetat suficient alte aplicații ale sale. Rezultatele preliminare par a fi încurajatoare, însă va fi nevoie de o experimentare clinică vastă înainte de a se putea aprecia în mod cert valoarea terapeutică relativă a substanței. Efectele secundare se traduc prin uscăciunea gurii, vedere tulbure, nesiguranță la micțiune, constipație, tahicardie și somnolență. Substanța este contraindicată la bolnavii cu glaucom, cu stenoză pilorică și cu hipertrofie de prostată.

Pentienatul. *Bromura de pentienat (bromura de monodral)* este o substanță sintetică de blocaj colinergic, propusă pentru tratamentul adjuvant al bolii ulceroase și pentru tulburările spastice ale tractului gastro-intestinal. Această substanță, pe bază de amoniu cuaternar, este metilbromură de 2-dimetilaminoetil-2-ciclopentil-2-(2-tienil)-hidroxiacetat și se găsește sub formă de tablete keratinizate de 5 mg utilizabile pe cale bucală. Doza obișnuită este de 5 mg, de 3—4 ori pe zi; la unii bolnavi pot fi necesare doze mai mari. Efectele principale anticolinergice ale acestei substanțe se manifestă la nivelul tractului gastro-intestinal prin inhibarea activității motorii, cît și secretoare; efectele de blocaj colinergic la alte niveluri sînt mai puțin pronunțate. Efectele nocive la om sînt de obicei slabe, însă seamănă din punct de vedere calitativ cu cele provocate de atropină; măsurile de precauție și contraindicațiile în utilizarea celor 2 substanțe sînt aceleași. Pentienatul nu este înscris în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Este nevoie de o experiență clinică vastă înainte de precizarea valorii sale terapeutice, în comparație cu alcaloizii beladonici și cu substituenții lor.

Difenmetanilul. Metilsulfatul de difenmetanil *(metilsulfatul de prantal)* este o substanță pe bază de amoniu cuaternar, anticolinergică, sintetică, propusă pentru tratamentul adjuvant al bolii ulceroase. Proprietățile sale farmacologice la animale și la om au fost clarificate de Margolin și colaboratorii (1951), Rowe și colaboratorii (1952), Kirsner și Palmer (1953), cît și de alții. Din punct de vedere chimic, substanța este metilsulfat de N,N-dimetil-4-piperidiliden-1,1-difenilmetan. Formula sa structurală este următoarea:



Metilsulfat de difenmetanil

Substanța este o pulbere albă cristalizată, hidrosolubilă, difuzată în tablete marcate de 100 mg pentru utilizare pe cale bucală, cît și în fiole de 10 ml conținînd 250 mg substanță în soluție apoasă, pentru injectare parenterală. Doza inițială pe cale bucală pentru adulții cu boală ulceroasă activă este de 100 mg, de 3—4 ori pe zi.

Difenmetanilul exercită efecte tipice de blocaj parasimpaticomimetic asupra secreției și motilității gastro-intestinale, asupra mecanismului vagal cardiac, asupra glandelor sudoripare și celorlalte sisteme inervate de nervii colinergici postganglionari. În plus, manifestă o oarecare acțiune ganglioplegică. Efectele secundare nocive la om sînt de obicei slabe și rareori serioase; ele se traduc printr-o oarecare uscăciune a gurii, constipație, spasm esofagian, tahicardie, midriază, vedere tulbure, somnolență, cefalee și retenție urinară. Substanța este îndeosebi contraindicată la bolnavii cu stenoză pilorică, cu glaucom și cu hipertrofie de prostată. Difenmetanilul a fost utilizat mai ales pentru tratamentul adjuvant al bolii ulceroase. Unii cercetători au comunicat rezultate favorabile; alții însă au observat o variabilitate a reacției la substanță, mai ales după administrarea sa pe cale bucală. Substanța a mai fost întrebuințată pentru suprimarea *hiperhidrozei.* Alte aplicații clinice nu au fost cercetate suficient. Substanța nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Difenmetanilul este o substanță nouă și va fi nevoie de mult mai multă experiență înainte de precizarea corectă a valorii sale terapeutice și a contraindicațiilor sale.

Mepiperfenidolul. Această substanță *(darstina)* este 1-(3-hidroxi-5-metil-4-fenilhexil)-1-metilpiperidiniu, o substanță anticolinergică lipsită de legătura ester, comună alcaloizilor beladonici și majorității celorlalți substituenți sintetici. Substanța se găsește sub formă de bromură pentru administrare pe cale bucală în tablete de 50 mg, care prezintă un înveliș de zahăr; nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. În mod obișnuit, se administrează ca tratament adjuvant pe lîngă alte mijloace în terapeutica simptomatică a bolii ulceroase în doză zilnică de 400—800 mg, în 4 porții sau mai mult. Substanța a fost propusă și pentru tulburările spastice ale tractului gastro-intestinal. Măsurile de precauție și contraindicațiile în utilizarea atropinei sînt valabile în mod egal pentru mepiperfenidol. Este necesară multă experiență clinică suplimentară înainte de stabilirea precisă a valorii sale terapeutice.

Triciclamolul. *Sulfatul de triciclamol (sulfatul de elorină, tricoloidul)* este un alt substituent sintetic al alcaloizilor beladonici, pe bază de amoniu cuaternar. Această substanță care este metosulfat de 1-ciclohexil-1-fenil-3-pirolidino-1-propanol; se difuzează în tablete de 50 mg, keratinizate pentru utilizare pe cale bucală; doza obișnuită este de 50 mg, de 3—4 ori pe zi. În dozele recomandate, substanța exercită efecte de tip atropinic asupra joncțiunilor neuroefectoare postganglionare; în doze mai mari se produce și inhibarea transmiterii sinaptice în ganglionii vegetativi. Triciclamolul nu este înscris în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. A fost propus ca adjuvant în tratamentul bolii ulceroase și în tulburările spastice ale tractului gastro-intestinal. Aprecierea sigură a valorii sale terapeutice comparativ cu atropina și numeroșii săi substituenți sintetici nu este încă posibilă.

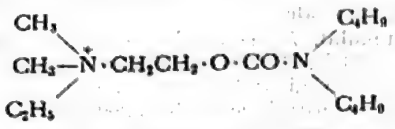
Diciclomina. Diciclomina *(bentil, bentilol)* este carboxilat de β-dietilaminoetil-1-ciclohexilciclohexan. Substanța este o pulbere albă, hidrosolubilă, difuzată pentru utilizare pe cale bucală în capsule de 10 mg. Brown și colaboratorii (1950) au clarificat proprietățile sale farmacologice la animale, constatînd că substanța este un antispastic eficient, cu activitate de tip atropinic neglijabilă asupra irisului și glandelor salivare. Are de asemenea proprietăți anestezice locale. Diciclomina nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. A fost propusă pentru tratamentul adjuvant al spasmelor gastrointestinale, biliare și ureterale. Doza obișnuită pentru adult este de 10—20 mg, de 3—4 ori pe zi. Este nevoie de mult mai multă experiență clinică înainte de precizarea corectă a valorii relative a acestei substanțe.

Aminopentamida. Această substanță *(centrina)* este α, α-difenil-γ-dimetilaminovaleramidă, medicament propus pentru tratamentul simptomatic al ulcerului peptic și al tulburărilor spastice ale tractului gastro-intestinal. Se găsește sub formă de sulfat, pentru utilizare pe *cale bucală*, în tablete de 0,5 mg și în soluție care conține 0,5 mg substanță la 0,5 ml. Doza este asemănătoare cu doza sulfatului de atropină, în toate privințele. Efectele secundare nocive se traduc prin retenție urinară, uscăciune a gurii și vedere tulbure. Substanța nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Este un medicament nou și va fi nevoie de o experiență clinică bogată pentru apre-

Scanned with OKEN Scanner

cierea valorii sale terapeutice în comparație cu atropina și substituenții săi sintetici înrudiți.

Dibutolina. Dibutolina este dibutilcarbamatul de etil (2-hidroxietil)-dimetilamoniu, înrudit de aproape cu carbacolul. Această substanță face parte din seria de compuși înrudiți sintetizați de Swan și White (1943). Formula sa structurală este următoarea:



Dibutolina

Prezența în dibutolină a unor grupări nepolare (butilice) conferă substanței proprietăți farmacologice opuse cu ale carbacolului și celorlalți esteri ai colinei. În comparație cu carbacolul, substanța are o puternică acțiune de suprafață, precum și proprietăți bactericide și detergente, manifestînd mai curînd proprietăți de blocaj colinergic decît o acțiune parasimpaticomimetică. Într-adevăr este neobișnuit pentru un ester al colinei să aibă acțiuni de tip atropinic. S-a emis ipoteza că dibutolina, datorită asemănării sale chimice cu acetilcolina, ar fi capabilă să se combine cu substanța receptoare a celulelor efectoare inervate de nervii colinergici postganglionari și astfel să împiedice printr-un blocaj de formulă chimică reacțiile caracteristice față de esterii colinei. Ca și atropina, dibutolina produce mai ales blocajul efectelor muscarinice ale acetilcolinei. Totuși, în doze mai mari decît cele utilizate în general în terapeutică, substanța prezintă și o acțiune de blocaj ganglionar, asemănătoare cu acțiunea tetraetilamoniului (Gruhzit și Moe, 1949).

Acțiunile oculare ale dibutolinei au fost cercetate foarte amănunțit (Swan și White, 1943; Swan, 1949; Gettes, 1950). Aplicată local la nivelul ochiului, o soluție de 5% sulfat de dibutolină provoacă midriază și paralizia acomodării, asemănătoare ca intensitate cu cele provocate de o soluție 5% bromhidrat de homatropină, însă cu durată mai scurtă. În timp ce în cazul substanțelor din seria atropinei este posibilă o midriază fără cicloplegie, efectele dibutolinei asupra sfincterului irisului și asupra corpilor ciliari se manifestă și dispar simultan. Dimensiunea pupilei și reacția la lumină pot servi astfel drept indicatori corecți pentru intensitatea cicloplegiei. O picătură de soluție 7,5% sulfat de dibutolină, aplicată la nivelul ochiului, provoacă la om midriază și cicloplegie, care încep între 20 și 30 de minute, sînt maxime la o oră și dispar în 7—10 ore. Substanța nu crește în mod obișnuit presiunea intraoculară normală. Aplicarea locală nu provoacă nici un fel de efecte generale însemnate, însă instilarea repetată poate irita conjunctiva și poate produce o tulburare ușoară tranzitorie la nivelul epiteliului cornecan. Homatropina într-o concentrație cu eficiență egală (5%) provoacă o vasodilatație conjunctivală mai pronunțată decît dibutolina.

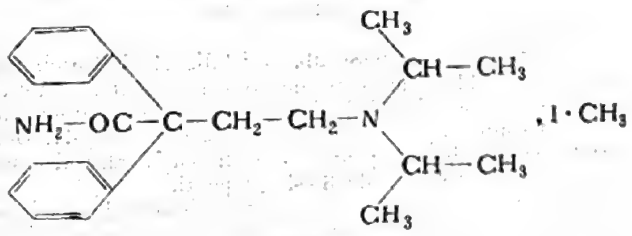
Efectele de blocaj parasimpaticomimetic general ale dibutolinei la animale și la om sînt asemănătoare din punct de vedere calitativ cu ale atropinei, însă durata de acțiune a dibutolinei este în general mai scurtă, iar puterea sa (la aceeași greutate) este mult mai mică. Ea inhibează tonicitatea și motilitatea tractului gastro-intestinal și suprimă hipermotilitatea gastrică provocată de insulină; împiedică secreția salivară, determinată de injecția de acetilcolină sau de stimularea coardei timpanului; neutralizează efectele toxice ale DFP; blochează scăderea presiunii arteriale provocată de acetilcolină; inhibează de asemenea reacțiile musculaturii netede față de metacolină, pilocarpină și neostigmină. Datele existente sugerează că dibutolina are o margine de siguranță suficientă (Featherstone și White, 1945; Peterson și Peterson, 1945; Bone și alții, 1949).

Substanța a fost utilizată clinic mai ales în *oftalmologie* sub formă de soluție 5%. Pare să fie utilă ca substituent al atropinei pentru examenul refracției și pentru examenul fundului de ochi. Avantajele sale evidente asupra atropinei sînt: instalarea rapidă a acțiunii, perioada mai scurtă de incapacitate vizuală, efectele generale neglijabile și acțiunea antiseptică. S-a menționat iritația datorită aplicării repetate. Substanța este contraindicată în glaucom. Dibutolina (10—20 mg, subcutanat) a fost supusă unei verificări preliminare pentru *acțiunea sa generală antispastică* în colită, spasmul pilorului, spasmul biliar, colica ureterală etc.; acțiunile secundare principale sînt: uscăciunea gurii, scăderea acomodării vizuale și congestia pielii. Rezultatele par promițătoare, însă este nevoie de mai multă experiență asupra sa. Lipsa de eficacitate pe cale bucală și acțiunea de durată scurtă exclud utilizarea generală a substanței ca antispastic (Marquardt și alții, 1948; Lorber și Shay, 1951 și alții).

Sulfatul de dibutolină (dibulina) este o sare cristalizată, albă, hidrosolubilă, higroscopică, care are un gust amar. Sulfatul este preferat clorhidratului, care este mai iritant. Se găsește sub formă de soluție apoasă 5% și în fiole de 10 ml, care conțin 10 mg substanță. Dibutolina nu este oficială și nu este înscrisă în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Sînt necesare cercetări clinice suplimentare asupra acțiunilor sale și asupra utilizării terapeutice înainte de a se putea preciza definitiv valoarea sa și importanța sa actuală în comparație cu alte substanțe cicloplegice și antispastice de tipul atropinei.

Ciclopentolatul. Această substanță, care este β-dimetilaminoetil-(1-hidroxiciclopentil)-fenilacetat, a fost propusă numai pentru utilizări oftalmologice, ca substituent sintetic al alcaloizilor beladonici. Substanța se găsește sub formă de clorhidrat cristalizat, hidrosolubil, alb *(clorhidrat de ciclogil* — M.N.N.) în soluție de 0,5 și 1,0%, pentru instilare în sacul conjunctival. La 30—60 de minute după instilarea a 2 picături dintr-o soluție de 0,5%, se produc o cicloplegie și o midriază maximă, iar efectele dispar în bună parte în 24 de ore; soluția de 1,0% poate fi necesară la ochii intens pigmentați. Contraindicațiile pentru utilizarea sa sînt aceleași ca pentru celelalte substanțe cicloplegice prezentate în acest capitol. Valoarea terapeutică definitivă a ciclopentolatului în oftalmologie rămîne să fie precizată comparativ cu ceilalți substituenți ai atropinei.

Priamidul*. Priamidul sau metiliodura de 2,2-difenil-4-diizopropilaminobutiramidă are următoarea formulă structurală:



Priamidul

Acțiuni farmacologice. Priamidul antagonizează efectele muscarinice ale acetilcolinei și ale excitării nervilor parasimpatici. În felul acesta, el inhibează hipermotilitatea, determinînd relaxarea musculaturii netede gastro-intestinale, scade secrețiile digestive și îndeosebi hiperaciditatea gastrică. Trebuie osbervat faptul că priamidul are proprietatea particulară de a inhiba și hipersecreția histaminică. Această proprietate nu este întîlnită nici în cazul antihistaminicelor, nici în al atropinicelor clasice.

*) Completare aparținînd Editurii medicale.

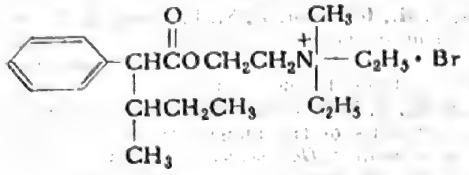
Scanned with OKEN Scanner

Utilizări clinice. Indicațiile clinice ale priamidului decurg din caracteristicile sale farmacodinamice. Ele sînt reprezentate de: boala ulceroasă, duodenite, gastrite hiperclorhidrice, spasme pilorice etc.

Posologie. Priamidul se administrează pe gură sub formă de comprimate de 3 mg sau soluție 3‰ (1 comprimat = 20 de picături). Se prescriu cîte 1 comprimat sau 20 de picături cu o oră înaintea meselor.

Efectele terapeutice se însoțesc uneori de uscăciunea limbii și midriază. Drogul este contraindicat la prostatici și în glaucom.

Valetamatul*. Valetamatul (murel) are structura chimică: metilbromură de 2-dietilaminoetil-3-metil-2-fenilvalerat și următoarea formulă structurală:



Valetamatul

Acțiuni farmacologice. Din cercetările experimentale relativ puține rezultă că acest derivat de amoniu cuaternar se comportă ca un anticolinergic de tip atropinic. Efectele atropinice interesează mai mult musculatura netedă din tubul digestiv, fără să influențeze în cazul dozelor terapeutice secreția gastrică în mod semnificativ. În acest sens pledează acțiunea antiacetilcolinică predominantă exercitată, atît *in vitro* cît și *in vivo* pe diferite porțiuni ale tractului intestinal. O acțiune blocantă ganglionară tranzitorie a fost observată numai după cantități mari.

Utilizări clinice. Bromura de valetamat este folosită ca substanță antispastică. Deși din lipsă de timp (introdus în 1958) nu s-au adunat date suficiente asupra valorii sale terapeutice, ea pare să suprime tulburările de hipermotilitate gastro-intestinală, genito-urinară și de căi biliare.

Efecte secundare supărătoare nu apar decît după doze mari și sînt reprezentate de uscăciunea gurii, tulburări de vedere și de tranzit intestinal.

Substanța se găsește sub formă de tablete de 10 mg și soluție cu 50 mg/5 ml. Pe cale bucală se pot administra 1—2 tablete de 3—4 ori pe zi, iar intramuscular sau intravenos se injectează 10 mg, la nevoie, de 2—4 ori pe zi.

BIBLIOGRAFIE

Adler, H. F., Atkinson, A. J., A. C. Ivy. Effect of morphine and dilaudid on the ileum and of morphine, dilaudid and atropine on the colon of man. *Arch. Int. Med.*, 1942, **69**, 974—985.

Alexander, E., Jr., Moris, D. P., R. L. Esliek. Atropine poisoning. Report of a case, with recovery after the ingestion of one gram. *New England J. Med.*, 1946, **234**, 258—259.

Altshuler, A. M. Gastric secretion. Its alteration by the use of atropine, epinephrine and pilocarpine. *Arch. Int. Med.* 1928, **42**, 117—134.

Atkinson, A. J., Adler, H. F., A. C. Ivy. Motility of the human colon. The normal pattern, dyskinesia and the effect of drugs. *J. Am. M. A.*, 1943, **121**, 646—652.

Bachrach, W. H., Rowen, B. R., Halsted, J. A., Schapiro, H., Holmström, W., Pauline Price. A critical analysis of the criteria for the clinical evaluation of anti-cholinergic and spasmolytic drugs in gastroenterology. *Acta med. scandinav.*, 1954, **148**, Supp. 288, 1—78 (218 indicații bibliografice).

Barrett, W. E., Rutledge, R., Plummer, A. J., F. F. Yonkman Inhibition of ulcer formation in the Shay rat and reduction of gastric acidity in dogs by antrenyl (oxyphenonium) (BA-5473) diethyl (2-hydroxyethyl) methylammonium bromide α-phenyl-cyclohexaneglycolate, an anticholinergic agent. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 305—316.

Berger, A. R., J. Ballinger. The relative toxicity of atropine and novatrine in man. *Am. J. M. Sc.*, 1947, **214**, 156—158.

Bone, F. C., Crow, M. B., White, D. P., J. M. Ruffin. The effect of dibutoline on the motility of the stomach and small intestine in man — an x-ray study. *Gastroenterology*, 1949. **13**, 443—450.

Boyer, N. H., J. J. Curry. Bronchospasm associated with pulmonary embolism. Respiratory failure. *Arch. Int. Med.*, 1944, **73**, 403—409.

Brown, Barbara B., Thompson, C. R., Klahm, Gertrude, R., H. W. Werner. Pharmacological studies on the antispasmodic, β-diethylaminoethyl 1-cyclohexyl-cyclohexanecarboxylate hydrochloride. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1950, **39**, 305—311.

Brown, C. H., E. N. Collins. The use of banthine in the treatment of duodenal ulcer; preliminary report on its use in 137 patients. *Gastroenterology*, 1951, **18**, 26—35.

Bülbring, Edith, G. S. Dawes. A method for the assay of atropine substitutes on the salivary secretion. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **84**, 177—183.

Cahen, R. L., K. Tvede. Homatropine methylbromide: a pharmacological reevaluation. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **105**, 166—177.

———. Action of atropine on sympathetic ganglia. *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1953, **94**, 248—256.

Chapman, W. P., French, A. B., Hoffman, Phyllis S., C. M. Jones. Multiple-balloon-kymograph recording of the effect of banthine, belladonna and placebos on upper-intestinal motility. *New England J. Med.*, 1952, **246**, 435—443.

Chapman, W. P., Wyman, S. M., Mora, L. O., Gillis, Margaret A., C. M. Jones. Barium studies of the comparative action of banthine, tincture of belladonna and placebos on the motility of the gastrointestinal tract in man. *Gastroenterology*, 1953, **23**, 234—243.

Chinn, H. I., Handford, S. W., Cone, T. E., Jr., P. K. Smith. The effectiveness of various drugs for the prophylaxis of seasickness. *Am. J. Med.*, 1952, **12**, 433—439.

Chinn, H. I., Noell, W. K., P. K. Smith. Prophylaxis of motion sickness. Evaluation of some drugs in seasickness. *Arch. Int. Med.*, 1950, **86**, 810—822.

Code, C. F. The inhibition of gastric secretion: a review. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 59—106.

Conferences on Therapy. The management of peptic ulcer: I. Medical aspects. *New York State J. Med.*, 1943, **43**, 57—66.

Cushny, A. R. Biological relations of optically isomeric substances. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1926.

Dameshek, W., O. Feinsilver. Human autonomic pharmacology; use of acetyl-beta-methyl choline chloride (mecholyl) as a diagnostic test for poisoning by the atropine series of drugs. *J. Am. M. A.*, 1937, **109**, 561—564.

Eckenhoff, J. E., Hafkenschiel, J. H., C. M. Landmesser. The coronary circulation in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1947, **148**, 582—596.

Elisberg, E. I., Miller, G., Weinberg, S. L., L. N. Katz. The effect of the Valsalva maneuver on the circulation. II. The role of the autonomic nervous system in the production of the overshoot. *Am. Heart J.*, 1953, **45**, 227—236.

* Completare aparținînd Editurii medicale.

Scanned with OKEN Scanner

Essex, H. E., Herrick, J. F., Mann, F. C., E. J. Baldes. The effect of atropine on the coronary blood flow of trained dogs with denervated and partially denervated hearts. *Am. J. Physiol.*, 1943, **138**, 683—686.

Essex, H. E., Wégria, R. G. E., Herrick, J. F., F. C. Mann. The effect of certain drugs on the coronary blood flow of the trained dog. *Am. Heart. J.*, 1940, **19**, 554—565.

Featherstone, R. M., N. G. White. Studies on the general pharmacology of dibutoline. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **84**, 105—114.

Gettes, B. C. Dibutoline sulfate; comparative clinical study of cycloplegic effects. *Arch. Oph'h.*, 1950, **43**, 446—453.

Gilchrist, A. R. Action of atropine in complete heartblock. *Quart. J. Med.*, 1933, **2**, 483—498.

Goldman, I. R., Cosby, R. S., G. C. Griffith. The effect of atropine on the cardiac mechanism in anomalous atrioventricular conduction. *Am. Heart J.*, 1950, **40**, 903—918.

Graham, J. D., S. Lazarus. The actions of methylatropine nitrate (eumydrin). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1940, **70**, 165—170.

Grimson, K. S., Lyons, C. K., R. J. Reeves. Clinical trial of banthine in 100 patients with peptic ulcer. *J. Am. M. A.*, 1950, **143**, 873—877.

Grob, D., A. M. Harvey. The effects and treatment of nerve gas poisoning. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 52—63.

Grob, D., Harvey, A. M., Langworthy, O. R., J. L. Lilienthal, Jr. The administration of di-isopropyl fluorophosphate (DFP) to man. III. Effect on the central nervous system with special reference to the electrical activity of the brain. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1947, **81**, 257—266.

Gruhzit, C. C., G. K. Moe. The ganglionic blocking action of „dibutoline." *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **96**, 38—41.

Hambourger, W. E., Cook, D. L., Winbury, M. M., H. B. Freese. Pharmacology of β-diethylaminoethyl xanthene-9-carboxylate methobromide (banthine) and chloride. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **99**, 245—254.

Hawk, M. H., C. P. Wangeman. The effects of nembutal (sodium pentobarbital) and scopolamine on human subjects. *Anesthesiology*, 1943, **4**, 238—246.

Hughes, J. D., J. A. Clark, Jr. Stramonium poisoning. A report of two cases. *J. Am. M. A.*, 1939, **112**, 2500—2502.

Ing, H. R. Synthetic substitute for atropine. *Brit. M. Bull.*, 1946, **4** (2), 91—95.

Ingelfinger, F. J. The modification of intestinal motility by drugs. *New England J. Med.*, 1943, **229**, 114—122.

Jackman, R. J., J. A. Bargen. The influence of certain antispasmodic drugs on the intestine of man. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1938, **67**, 63—68.

Jesser, J. H., G. de Takáts. The bronchial factor in pulmonary embolism. *Surgery*, 1942, **12**, 541—552.

Kirsner, J. B., Levin, E., W. L. Palmer. Pamine bromide: gastric antisecretory effects and therapeutic usefulness in peptic ulcer and other gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 1954, **26**, 852—867.

Labate, J. S., D. Sheehan. Effect of atropine on uterine responses to hypogastric nerve stimulation. Action at the ganglionic synapse. *Am. J. Physiol.*, 1943, **139**, 178—182.

Lands, A. M. An investigation of the molecular configurations favorable for stimulation or blockade of the acetylcholine-sensitive receptors of visceral organs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **102**, 219—236.

Langley, J. N. On the physiology of the salivary secretion. *J. Physiol.*, 1878, **1**, 96—103, 339—369.

Lehmann, G., P. K. Knoefel. The effects of some spasmolytic substances on gastric function. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **74**, 217—222.

———. The spasmolytic and local anesthetic action of some derivatives of fluorenecarboxylic acid and related compounds *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **74**, 274—283.

Leopold, I. H., J. H. Comroe, Jr. The effect of intramuscular administration of morphine, atropine, scopolamine and neostigmine upon the human eye. *Arch. Ophth.*, 1948, **40**, 285—290.

Levin, E., Kirsner, J. B., W. L. Palmer. The variable effect of atropine sulfate on fasting gastric secretion in man. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1951, **37**, 415—424.

Loman, J., Greenberg, B., A. Myerson. Human autonomic pharmacology. XIX. The effect of mecholyl, prostigmin, benzedrine sulfate and atropine on the urinary tract: urographic studies. *New England J. Med.*, 1938, **219**, 655—660.

Longino, F. H., Grimson, K. S., Chittum, J. R., B. H. Metcalf. An orally effective quaternary amine, banthine, capable of reducing gastric motility and secretions. *Gastroenterology*, 1950, **14**, 301—313.

Lorber, S. H., T. E. Machella. The effect of syntropan on the motor activities of the human gastrointestinal tract and on gastric acidity. *Gastroenterology*, 1949, **12**, 57—69.

Lorber, S. H., H. Shay. The effect of dibuline on nocturnal gastric secretion of ulcer patients. *Am. J. M. Sc.*, 1951, **222**, 82—87.

Margolin, S., Doyle, M., Giblin, J., Makovsky, A., Spoerlein, M. T., Stephens, I., Berchtold, H., Belloff, G., R. Tislow. Pharmacological properties of a new parasympathetic blocking agent, N, N dimethyl 4-piperidylidene 1,1 diphenylmethane methyl sulfate (prantal). *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1951, **78**, 576—580.

Marquardt, G. H., Case, J. T., Cummins, G. M., Jr., M. I. Grossman. Further clinical observations on the use of dibutoline, a new antispasmodic drug. *Am. J. M. Sc.*, 1948, **216**, 203—210.

Marrazzi, A. S. Electrical studies on the pharmacology of autonomic synapses. I. The action of parasympathomimetic drugs on sympathetic ganglia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **65**, 18—35.

Martin, S. J., R. C. Batterman. The control of gastro-intestinal tone and motility with novatropine. *Anesthesiology*, 1940, **1**, 300—304.

Morton, H. G. Atropine intoxication. Its manifestations in infants and children. *J. Pediat.*, 1939, **14**, 755—760.

Nickerson, M., S. M. Smith. Protection against cyclopropane-epinephrine arryhthmias by dibenamine and other agents. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 562—576.

Nyman, E. Studien über die Atropingruppe. Untersuchungen über einige Wirkungen anticholinergischer Substanzen beim Menschen. *Acta physiol. Scandinav.*, 1942, **3**, 1—127, Supplement 10.

———. N-methylierte Skopolaminderivate. *Acta physiol. Scandinav.*, 1943, **6**, 256—265.

———. Methylscopolamine nitrate, a new vegetative antispasmodic and a review of the investigations on the effect of the atropine group on nonstriated gastrointestinal muscle. *Acta med. Scandinav.*, 1944, **118**, 466—478.

Oettingen, W. F., von. The therapeutic agents of the pyrrole and pyridine group including the tropinol, scopoline, ecgonine and granatoline derivatives. The relation between their chemical constitution and pharmacological action. Edwards Bros., Ann Arbor, 1936.

Peterson, Clare G., D. R. Peterson. Dibutoline. I. Pharmacodynamic actions of a choline ester with atropine-like properties. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **84**, 236—253.

———. Dibutoline. II. Effect on insulin-induced gastric hypermotility in human subjects, and other observations. *Gastroenterology*, 1945, **5**, 169—174.

Scanned with OKEN Scanner

Philippot, E., M. J. Dallemagne. A propos de l'action curarisante du butylscopolammonium (buscopan). *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1953, **93**, 337—340.

Plummer, A. J., Barrett, W. E., Rutledge, R., F. F. Yonkman. Pharmacologic properties of antrenyl (oxyphenonium) (BA-5473) diethyl (2-hydroxyethyl) methylammonium bromide α-phenyl-cyclo-hexaneglycolate, an anticholinergic agent. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 292—304.

Posey, E. L., Bargen, J. A., Dearing, W. H., C. F. Code. The effects of certain so-called antispasmodics on intestinal motility. *Gastroenterology*, 1948, **11**, 344—356.

Rowe, C. R., Jr., Grimson, K. S., B. H. Flowe. Study of a new quaternary ammonium derivative, prantal, capable of reducing gastric secretions and motility; tests in animals and man, trial in 44 patients with peptic ulcer. *Gastroenterology*, 1952, **21**, 90—103.

Rowen, B. R., Bachrach, W. H., Halsted, J. A., H. Schapiro. Studies on a new anticholinergic drug, antrenyl. *Gastroenterology*, 1953, **24**, 86—102.

Rowlands, E. N., Chapman, W. P., Taylor, Audrey, C. M. Jones. Multiple-balloon kymograph recording of the action of syntropan and of trasentin on the motility of the upper small intestine in man. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1950, **91**, 513—523.

Sawin, P. B., D. Glick. Atropinesterase, genetically determined enzymes in rabbit. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1943, **29**, 55—59.

Schwartz, S. P., Naomi de S. Pool. Transient ventricular fibrillation. III. The effects of bodily rest, atropine sulfate, and exercise on patients with transient ventricular fibrillation during established auriculoventricular dissociation. A study of the influence of the extrinsic nerves on the idioventricular pacemaker of the heart. *Am. Heart. J.*, 1950, **39**, 361—386.

Stoll, H. C. Pharmacodynamic considerations of atropine and related compounds. *Am. J. M. Sc.*, 1948, **215**, 577—592.

Swan, K. C. Ocular effects of the choline esters. *Arch. Ophth.* 1949, **42**, 709—725.

Swan, K. C., N. G. White. Some new choline esters with cycloplegic and mydriatic action. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1943, **53**, 164—166.

Toman, J. E. P., Jean P. Davis. The effects of drugs upon the electrical activity of the brain. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 425—492.

Tønnesen, M. The excretion of atropine and allied alkaloids in urine. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1950, **6**, 147—164.

Tyler, D. B., P. Bard. Motion sickness. *Physiol. Rev.*, 1949, **29**, 311—369.

Unna, K. R., Glaser, K., Lipton, E., P. R. Patterson. Dosage of drugs in infants and children: I. atropine. *Pediatrics*, 1950, **6**, 197—207.

Vernier, V. G., K. R. Unna. Effects of anti-Parkinsonian drugs on tremor monkeys. *Fed. Proc.*, 1953, **12**, 376.

Visscher, F. E., Seay, P. H., Tazelaar, A. P., Jr., Veldkamp, W., M. J. Vander Brook. Pharmacology of pamine bromide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1954, **110**, 188—204.

Wangeman, C. P., M. H. Hawk. The effects of morphine, atropine and scopolamine on human subjects. *Anesthesiology*, 1942, **3**, 24—36.

Ward, A., Jr. Atropine in the treatment of closed head injury. *J. Neurosurg.*, 1950, **7**, 398—402.

Waters, R. M. A study of morphine, scopolamine and atropine and their relation to preoperative medication and pain relief. *Texas State J. Med.*, 1938, **34**, 304—305.

Wick, H. Pharmacology of buscopan. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1951, **213**, 485—500.

Wikler, A. Pharmacologic dissociation of behavior and EEG „sleep patterns" in dogs: morphine, N-allylnormorphine, and atropine, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1952, **79**, 261—265.

Woodbury, R. A., Torpin, R., Child, G. P., Watson, H., Marie Jarboe. Myometrial physiology and its relation to pelvic pain. *J. Am. M. A.*, 1947, **134**, 1081—1085.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 26

SUBSTANŢELE VEGETATIVOLITICE *(continuare)*

II. SUBSTANŢELE CARE INHIBEAZĂ FORMAŢIUNILE INERVATE DE NERVII ADRENERGICI: SUBSTANŢELE DE BLOCAJ ADRENERGIC

Istoric. S-a comunicat că multe substanţe existente în natură şi sintetice inhibează reacţiile celulelor efectoare vegetative faţă de adrenalină şi impulsurile nervilor simpatici. Încă de la articolul clasic al lui Dale (1906), care descria inversarea hipertoniei provocate de adrenalină la animalele tratate în prealabil cu anumiţi alcaloizi ergotinici, fenomenul de *inversare adrenalinică* a atras atenţia farmacologilor şi fiziologilor şi a constituit în repetate rînduri obiectul unor studii şi cercetări. Totuşi, pînă recent substanţele capabile să blocheze sau să inverseze reacţiile la stimulii adrenergici erau în mare parte curiozităţi de laborator sau mijloace de cercetare; din cauza efectelor secundare nocive respective, din cauza specificităţii insuficiente şi a faptului că nu erau disponibile pentru uzul general, aplicarea terapeutică a substanţelor de blocaj adrenergic a fost foarte sporadică. Descoperirea recentă a unor noi clase de substanţe chimice care posedă o acţiune puternică de blocaj adrenergic a schimbat cu totul situaţia, iar literatura experimentală şi clinică asupra blocajului adrenergic prin substanţe chimice se extinde cu repeziciune. Deşi substanţele introduse recent sînt încă supuse cercetării clinice, domeniul blocajului adrenergic are o importanţă farmacologică şi medicală suficientă pentru a justifica prezentarea destul de amănunţită a datelor existente.

Se recomandă cititorului care studiază problema blocajului adrenergic pentru prima dată să treacă în revistă mai întîi principiile generale ale fiziologiei şi farmacologiei sistemului nervos vegetativ, prezentate în capitolul 19 şi sintetizate în tabelele 16 şi 17, cît şi în fig. 19.

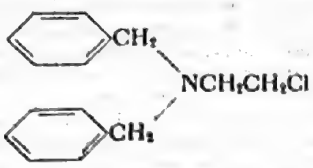
Terminologie. Termenul de „substanţe de blocaj adrenergic" desemnează substanţe care inhibează în mod selectiv reacţiile celulelor efectoare faţă de impulsurile nervilor simpatici adrenergici, cît şi faţă de adrenalină sau aminele înrudite. Locul de acţiune a substanţelor de blocaj de acest tip este la nivelul celulelor efectoare şi de aceea se deosebeşte net de acela al substanţelor care împiedică descărcarea simpaticosuprarenală prin blocarea transmiterii impulsurilor nervoase la nivelul ganglionilor vegetativi, de-a lungul neuronilor periferici sau în cuprinsul axului cerebrospinal. Denumirea de *substanţă de blocaj adrenergic* se preferă termenilor folosiţi în mod curent de *simpaticolitic* (blocajul reacţiilor faţă de impulsurile nervilor adrenergici) şi *adrenalitic* (blocajul reacţiilor faţă de adrenalină). Deosebirea dintre proprietăţile *adrenalitice* şi *simpaticolitice* este în bună parte artificială. Deşi unele substanţe blochează răspunsurile faţă de adrenalina circulantă, în mod mult mai eficient decît reacţiile faţă de impulsurile nervilor simpatici, deosebirea este numai cantitativă şi nu calitativă; toate substanţele de blocaj adrenergic cunoscute sînt mai active în a neutraliza substanţele simpaticomimetice circulante decît pentru blocajul reacţiilor faţă de acţiunea nervilor simpatici.

DIBENAMINA, DIBENZILINA ŞI SUBSTANŢELE ÎNRUDITE

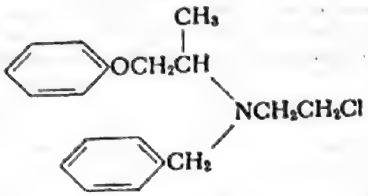
β-haloalkilaminele, dintre care *dibenamina* poate fi considerată prototipul, constituie o clasă de substanţe de blocaj adrenergic descoperite recent (Nickerson şi Goodman, 1947). Ele se deosebesc de membrii celorlalte serii prin aceea că blocajul produs este foarte specific, are durată foarte lungă şi este eficient chiar împotriva unor stimuli adrenergici deosebit de puternici. Practic, toţi membrii activi ai acestei clase posedă proprietăţi de blocaj adrenergic asemănătoare. *Dibenamina* şi *dibenzilina* vor fi prezentate ca exemple din acest grup, prima deoarece este cea dintîi descoperită şi a fost studiată mai aprofundat, iar a doua deoarece a fost supusă unei verificări clinice mai amănunţite şi constituie singurul membru al seriei care se livrează în mod curent.

Chimie. Dibenamina este o N, N-dibenzil-β-cloroetilamină; numele provine din prescurtarea denumirii chimice. Dibenzilina (fenoxibenzamina) se deosebeş-

te de dibenamină numai prin înlocuirea unui grup benzilic cu o fracţiune fenoxiizopropil. Formulele lor structurale sînt următoarele:



Dibenamina



Dibenzilina

Dintre substanţele de blocaj adrenergic, membrii clasei β-haloalkilaminelor se înrudesc îndeaproape cu azotiperita; ca şi aceasta din urmă, nu acţionează probabil decît atunci cînd aminele terţiare au suferit o ciclizare pentru a forma compuşi intermediari de tipul etilenimoniului, foarte reactivi (capitolul 61). Instalarea relativ lentă a acţiunii lor, chiar după administrarea intravenoasă, se datoreşte în mare parte timpului necesar pentru formarea acestor compuşi intermediari dotaţi cu reactivitate biochimică (Harvey şi Nickerson, 1953). Proprietatea derivaţilor de etilenimoniu, inclusiv a celor formaţi din dibenamină şi dibenzilină, de a forma legături covalente cu grupuri biologice importante — îndeosebi sulfhidrilice, dar şi aminice şi carboxilice — explică probabil persistenţa şi caracterul complet al blocajului adrenergic produs de aceste substanţe.

Relaţia dintre structură şi acţiune. Deşi toate β-haloalkilaminele terţiare reacţionează probabil într-un mod asemănător din punct de vedere calitativ, pentru a forma compuşi intermediari de tipul etilenimoniului, anumite proprietăţi foarte precise determinate de către alţi substituenţi la nivelul azotului par să fie necesare pentru realizarea acţiunii de blocaj adrenergic (Nickerson şi alţii, 1949, 1951; Kerwin şi alţii, 1951). Condiţiile structurale necesare pentru această acţiune pot fi rezumate pe scurt în felul următor: 1) substanţa trebuie să fie o alkilamină terţiară; 2) trebuie să aibă un halogen sau un radical acid sulfonic în poziţia *beta* a grupării alkil. Acest substituent este dislocat în cursul formării compusului intermediar activ; 3) substanţa trebuie să posede cel puţin o structură inelară nesaturată, într-un raport spaţial potrivit faţă de azot. Mai mult, inelul nesaturat trebuie să satisfacă anumite cerinţe de stereochimie şi de rezonanţă. Gruparea fenoxietil, mai ales atunci cînd prezintă o *l*-substituire, posedă proprietăţi stereochimice care asigură o acţiune blocantă maximă; 4) al treilea substituent la nivelul azotului exercită de obicei numai o influenţă slabă asupra acţiunii.

Membrii cei mai puternici ai seriei sînt aceia cu un fenoxietil şi cu un benzil legaţi de azot, avînd bromul drept halogen. Un grup metil în poziţia 1 a lanţului fenoxietil creşte proprietatea substanţei de a fi absorbită de mucoasa intestinală. Cu mici excepţii, care vor fi subliniate, proprietăţile farmacologice ale dibenaminei şi ale dibenzilinei sînt aceleaşi din punct de vedere calitativ. Deosebirile cantitative principale constau în faptul că dibenzilina are o putere de 6—8 ori mai mare decît dibenamina şi se absoarbe mai complet după administrarea pe cale bucală.

Locul şi mecanismul de acţiune. Dibenamina şi dibenzilina nu modifică adrenalina, nu inhibează eliberarea mediatorilor simpatici şi nu schimbă în mod semnificativ reactivitatea nervilor simpatici faţă de excitaţia electrică ori reflexă. Trebuie încă explicat de ce substanţele de blocaj adrenergic inhibează în mod mai eficient răspunsurile la simpaticomimeticele circulante, decît la impulsurile nervilor simpatici. S-a emis ipoteza că substanţele de blocaj împiedică adrenalina circulantă să pătrundă în celulele efectoare, în timp ce impulsurile nervilor simpatici eliberează mediatorul lor în interiorul acestor celule şi de aceea sînt blocate cu mai multă greutate. Totuşi, cercetările cantitative asupra reacţiei membranei nictitante faţă de stimularea nervilor simpatici cervicali după blocajul cu dibenamină arată că scăderea permeabilităţii celulei musculare netede faţă de mediator nu constituie un factor însemnat pentru acţiunea substanţei. Probabil că şi alte substanţe de blocaj adrenergic nu modifică permeabilitatea faţă de substanţele simpaticomimetice. Din faptul că musculatura netedă tratată cu dibenamină se contractă normal ca răspuns la acţiunea musculotropă directă a acetilcolinei, metacolinei, ergotaminei, nicotinei, bariului, hipofizei posterioare şi angiotoninei, rezultă în mod foarte evident că nu se modifică contractilitatea. De aceea, printr-un proces de excludere, trebuie trasă concluzia că dibenamina realizează un blocaj specific al unei etape oarecare din procesul de excitaţie de către substanţele adrenergice, etapă care nu este necesară pentru acţiunea stimulatoare a altor substanţe; această etapă se interpune în timp între pătrunderea substanţei excitatoare în celulă şi între procesul efectiv de contracţie (Nickerson şi Nomaguchi, 1948; Nickerson, 1949). Substanţa celulară care participă la această etapă a ajuns să fie numită *substanţa receptoare* specifică (cap. 19), termen care ascunde faptul că nu se ştie aproape nimic privitor la natura adevărată a acestei etape importante din stimularea celulelor efectoare. Blocajul prin dibenamină poate fi împiedicat de alte substanţe de blocaj adrenergic şi de simpaticomimetice, numai în primul stadiu al instalării sale. Aceasta sugerează cu tărie faptul că substanţele de blocaj adrenergic din diferite clase chimice acţionează în acelaşi loc celular şi că deosebirea primară dintre acţiunea β-haloalkilaminelor şi aceea a altor clase constă din faptul că cele din urmă sînt fixate la locul lor de acţiune prin forţe relativ mai slabe, în timp ce β-haloalkilaminele sînt fixate prin legături chimice solide.

O dată ce o doză completă blocantă de dibenamină sau dibenzilină şi-a produs efectul său, acţiunea este persistentă şi nu poate fi neutralizată în mod eficient cu ajutorul altor substanţe. În timpul perioadei de instalare a blocajului, efectul poate fi totuşi neutralizat de adrenalină, de alte amine simpaticomimetice şi de alte substanţe de blocaj adrenergic. Aceste fapte arată că blocajul se produce în două faze; una labilă şi alta stabilă. Blocajul labil este comun majorităţii substanţelor de blocaj adrenergic, dacă nu tuturor. Blocajul stabil este unic pentru clasa dibenaminei şi constituie rezultatul unei legături chimice covalente, deosebit de solide a substanţei, cu o anumită grupare situată la locul acţiunii sale sau în apropierea acestuia (Nickerson, 1949; Nickerson şi Gump, 1949).

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Dibenamina și dibenzilina împiedică în mod eficient reacțiile excitatoare ale musculaturii netede și ale celulelor glandulare exocrine față de stimulii adrenergici; ele nu realizează blocajul reacțiilor inhibitoare ale musculaturii netede și nu împiedică reacțiile cronotrope și inotrope ale miocardului de mamifere; este de asemenea suprimată acțiunea anticurariformă a adrenalinei asupra musculaturii striate. Deși efectele vasoconstrictoare periferice provocate de adrenalină, de levarterenol și de numeroase alte amine simpaticomimetice sînt inhibate într-o măsură aproape identică sub acțiunea unei doze date de dibenamină, reacțiile generale cardio-vasculare față de acești stimulenți adrenergici pot fi foarte diferite după blocajul cu β-haloalkilamine, în raport cu proporția de proprietăți excitatoare, inhibitoare și cardiostimulatoare ale fiecărei amine simpaticomimetice. Dibenamina însăși are o activitate antihistaminică slabă, însă anumiți congeneri ai săi, îndeosebi cei cu substituenți de tipul 1-naftilmetil și fenoxietil, reprezintă substanțe antihistaminice puternice; dibenzilina este foarte activă în această privință. Blocajul reacțiilor față de histamină pare să fie caracterizat de aceeași persistență și stabilitate ca blocajul stimulilor adrenergici, deși acest fapt a fost pus la îndoială de unii cercetători. Aplicarea clinică a acțiunilor antihistaminice ale β-haloalkilaminelor nu a fost încă realizată (Coret, 1948; Leonard și Huttrer, 1950; Graham și Lewis, 1953; Nickerson și alții, 1953, cît și referatul general amănunțit al lui Nickerson, 1949). Deși rapiditatea de instalare a acțiunii diferă de la un membru al seriei la altul, blocajul prin dibenamină și prin mulți dintre congenerii săi constituie un proces relativ lent; efectul maxim este atins numai la 1—2 ore după administrarea intravenoasă a substanței. Blocajul cu dibenzilină se instalează întrucîtva mai rapid. Așa cum s-a afirmat, cele 2 caractere diferențiale ale blocajului de tip dibenaminic sînt tipul său complet și durata sa. După o doză unitară, blocajul poate persista 3—4 zile, sau chiar mai mult. Caracteristicile farmacologice principale ale β-haloalkilaminelor sînt rezumate în tabelul 29.

Sistemul cardio-vascular. *Presiunea arterială.* Atunci cînd se injectează lent intravenos la animale sau la oameni normali în clinostatism doze moderate de dibenamină sau de dibenzilină pentru blocaj, se observă modificări slabe ale presiunii arteriale; dozele mai mari provoacă o scădere tensională moderată și lentă. Totuși, cele 2 substanțe produc o hipotonie ortostatică; aceasta este mai pronunțată la om decît la animale, din cauza poziției sale ortostatice. La oamenii cu hipertonie, dibenamina și dibenzilina provoacă o scădere accentuată, însă variabilă, a presiunii arteriale. Debitul cardiac și fluxul de sînge renal și cerebral rămîn în esență nemodificate, însă debitul sanguin din extremități crește în mod pronunțat. Injecția rapidă poate provoca o scădere bruscă a presiunii arteriale, care este probabil în bună parte fără legătură cu blocajul adrenergic.

Acțiunea asupra reacțiilor presoare față de stimulii adrenergici. Dibenamina și congenerii săi împiedică și inversează reacțiile presoare față de adrenalina exogenă și endogenă, cît și față de stimularea nervilor splanhnici (fig. 26 și 32). Inversarea este probabil rezultatul blocării reacției adrenergice vasoconstrictoare și evidențierii consecutive a acțiunii adrenergice vasodilatatoare, mascate. În cazul adrenalinei, inversarea se produce atunci cînd s-a suprimat aproximativ 50% din acțiunea vasoconstrictoare (Nickerson și alții, 1953). Atunci cînd capacitatea de vasodilatație adrenergică este minimă sau absentă (ca la animalele spinale sau la iepuri), reacția presoare este de regulă suprimată, fără o inversare concomitentă. Totuși, chiar la iepure, inversarea se poate obține atunci cînd blocajul acțiunii constrictoare este suficient de complet pentru a permite evidențierea slabei acțiuni vasodilatatoare adrenergice (Harvey și Nickerson, 1953). Dibenamina și congenerii săi conferă o protecție pronunțată împotriva efectelor letale ale adrenalinei, probabil împiedicînd creșterea de presiune arterială care provoacă edeme pulmonare mortale la unele specii și inhibiția respiratorie la altele (cap. 23).

Efectele presoare ale descărcării simpatico-suprarenale generalizate, produsă prin substanțe chimice, sînt de asemenea inhibate sub acțiunea dibenaminei și a substanțelor de blocaj înrudite. Spre exemplu, s-a observat în mod regulat la animalele anesteziate și atropinizate inversarea acțiunii vasopresoare nicotinice a dozelor mari de acetilcolină și de carbacol (fig. 21). Dibenamina inversează de asemenea reacțiile presoare reflexe față de scurte perioade de anoxie sau asfixie, realizate prin chemoceptorii glomusului carotidian; în schimb, reacțiile presoare față de pensarea arterei carotide comune și față de stimularea capătului central al nervului vag secționat sînt reduse sau împiedicate, fără să fie inversate. Pare probabil că inhibarea impulsurilor vasoconstrictoare adrenergice să fie în esență aceeași în toate cazurile citate, însă că scăderea de presiune în cazul anoxiei sau asfixiei poate să fie provocată de factori periferici neadrenergici.

Efectul asupra descărcării simpatico-suprarenale reflexe. Spre deosebire de alcaloizii ergotinici, dibenamina nu inhibează reflexele vasomotorii prin intermediul inhibării sistemului nervos central. Injectarea intracarotidiană a unei β-haloalkilamine provoacă un efect puțin vizibil asupra acestor reflexe, în timp ce injectarea intraarterială produce o vasodilatație locală, probabil prin inhibarea tonusului vasomotor adrenergic. Deși reflexele vasomotorii compensatoare sînt blocate de dibenamină și dibenzilină, aceste substanțe nu împiedică reflexele cardiace compensatoare produse la animale și om de injectarea acetilcolinei sau de hipotonia ortostatică. Doze mari, însă suportabile, de dibenamină sau dibenzilină nu au nici un efect direct asupra musculaturii netede a vaselor sanguine, intestinului, uterului sau membranei nictitante; acest fapt deosebește β-haloalkilaminele de majoritatea celorlalți agenți de blocaj adrenergic. Dibenamina blochează numeroase alte manifestări ale descărcărilor simpatico-suprarenale reflexe; probabil că același lucru se întîmplă cu alți membri ai seriei. Creșterea numărului de hematii și leucocite mononucleare, produsă de spaimă sau de luptă, este suprimată probabil din cauză că este împiedicată contracția reflexă a splinei și a celorlalte rezervoare de sînge. Reacția pilomotorie a pisicilor față de frig, spaimă și stimularea electrică a lanțului simpatic abdominal este de asemenea suprimată. La cîinii neanesteziați la care se administrează dibenamină, starea de excitație provoacă o scădere a presiunii arteriale.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul asupra răspunsului miocardic faţă de stimulii adrenergici. Dibenamina sau dibenzilina nu inhibează efectele cronotrope şi inotrope ale adrenalinei, ale mediatorilor adrenergici circulanţi, cît şi ale stimulării directe sau reflexe a nervilor simpatici, la nivelul miocardului de *mamifere*. Într-adevăr, tahicardia produsă de adrenalină este de obicei exagerată, deoarece blocajul adrenergic împiedică ridicarea presiunii arteriale şi prin aceasta nu se pune în mişcare acţiunea vagală reflexă. După dibenamină sau dibenzilină se poate observa o creştere a debitului cardiac; ea persistă de obicei o perioadă mai scurtă de timp decît blocajul adrenergic şi poate fi explicată probabil prin compensarea reflexă a efectelor substanţei asupra sistemului vascular periferic.

Această tahicardie reapare adesea sau se accentuează prin schimbările de poziţie, în raport cu mesele cît şi în alte situaţii care determină adaptări cardio-vasculare. Spre deosebire de miocardul mamiferelor, reacţia cronotropă a *inimii de broască* faţă de adrenalină poate fi blocată şi chiar inversată sub acţiunea dibenaminei şi a congenerilor săi. Răspunsul inotrop poate fi nemodificat sau uşor scăzut, pe cît se pare în raport cu specia utilizată. β-haloalkilamina administrată singură este eficientă în a produce blocajul inimii la broasca hibernantă, însă trebuie asociată cu fluoroacetat pentru a bloca inima broaştei de vară (Nickerson şi Nomagucki, 1950; Smith, 1953).

Efectul asupra aritmiilor cardiace. Deşi substanţele de blocaj de tip β-haloalkilaminic nu inhibează efectele cronotrope şi inotrope ale adrenalinei asupra inimii de mamifere, ele împiedică aritmiile cardiace provocate de adrenalină şi de celelalte amine simpaticomimetice, nu numai la cîinii neanesteziaţi şi la om, dar şi după sensibilizarea miocardului cu ciclopropan, cloroform, DDT şi alte hidrocarburi. Sînt necesare doze mai mari de substanţe blocante pentru a suprima complet aritmiile, decît pentru a inversa reacţia presoare la adrenalina injectată. În împiedicarea aritmiilor cardiace prin ciclopropan-adrenalină, sub acţiunea dibenaminei, participă

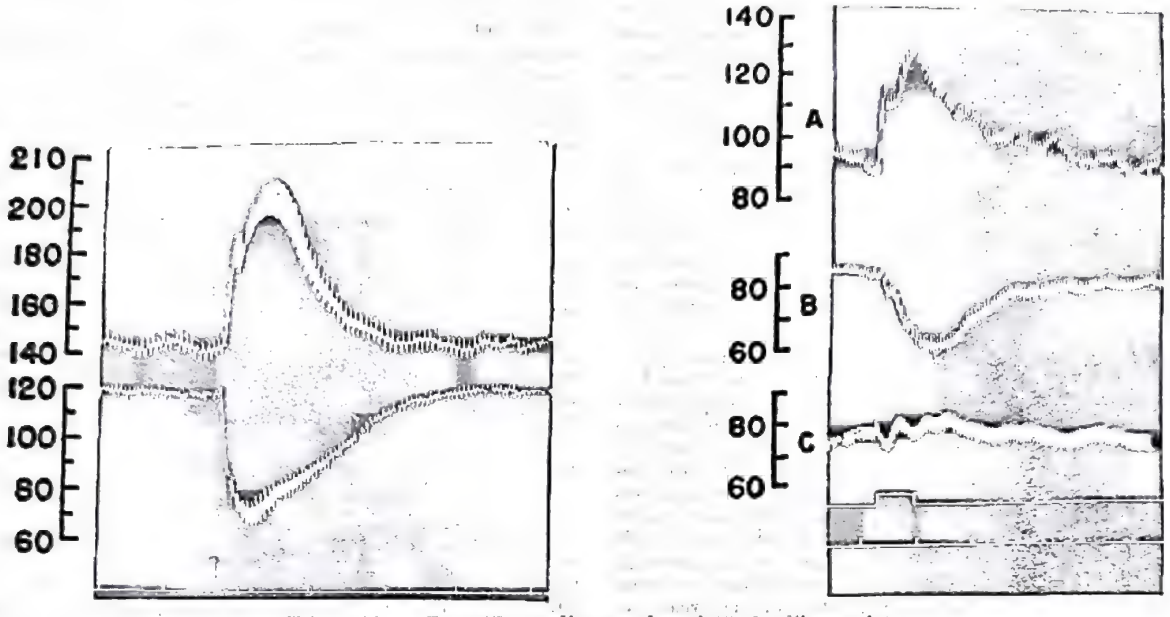


Fig. 32. — Reacţiile cardio-vasculare faţă de dibenamină.

În stînga — Acţiunea dibenaminei asupra reacţiei presiunii sanguine la o doză mică de adrenalină. Înregistrarea de sus este executată înainte de administrarea dibenaminei în doze de 15 mg/kilocorp, iar înregistrarea de jos după administrarea acesteia, la o pisică anesteziată cu pentobarbital. Săgeata arată injecţia intravenoasă a adrenalinei, 2,5 μg/kilocorp.

Scara ordonatei este în milimetri Hg.; timpul în minute. Reacţia presoare este inversată prin blocarea selectivă a acţiunii vasoconstrictoare excitatoare a adrenalinei, în aşa fel încît se evidenţiază acţiunea concomitentă inhibitoare cu efect vasodilatator a acestei substanţe.

În dreapta — Reacţia presiunii arteriale la stimularea nervilor splanhnici. Pisică sub anestezie cu uretan. Nervii splanhnici au fost secţionaţi bilateral, imediat deasupra diafragmului. S-au aplicat electrozi la nivelul capetelor distale ale nervilor splanhnici drepţi. Perioada de stimulare este indicată prin deflexia în sus a liniei de semnal. S-a utilizat un stimulator electronic cu curent rectangular; frecvenţa variabilă; 20 de impulsuri pe secundă; durata impulsului 0,5 milisecunde; curentul utilizat a fost acela necesar pentru o reacţie maximă la animalul martor. Timpul în minute. Ordonata indică milimetri de mercur; *A* — înainte de dibenamină; *B* — după aceasta; *C* — după dibenamină şi după îndepărtarea glandelor suprarenale. Componenta iniţială bruscă de creştere a tensiunii arteriale, observată pe graficul *A*, constituie rezultatul unei stimulări simpatice directe a patului vascular splanhnic. Componenta ulterioară mai lentă a creşterii este rezultatul eliberării de adrenalină şi al unei cantităţi oarecare de „simpatină" în circulaţia generală; ea este suprimată în mare parte prin extirparea medulosuprarenalei. Graficul *B* arată reacţia presiunii sanguine faţă de stimularea nervilor splanhnici la acelaşi animal, după injecţia de dibenamină. Fiecare din cele 2 componente ale reacţiei presoare iniţiale este inversată. Scăderea iniţială rapidă este destul de redusă, ceea ce arată că vaso-dilataţia splanhnică este limitată la pisică. A doua componentă mai lentă a răspunsului inversat reprezintă reacţia vasodilatatoare faţă de adrenalina eliberată endogen. Graficul *C* ilustrează blocajul dibenaminic al reacţiei faţă de stimularea splanhnică la acelaşi animal, după extirparea glandelor suprarenale (după Nickerson şi Goodman, 1947. Prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*).

cel puțin 2 componente importante: o acțiune directă asupra miocardului, care este totală numai după dozele blocante complete; o protecție a inimii împotriva stării de *stress* bruse, determinată de creșterea generală a presiunii arteriale, care ar urma efectelor periferice ale adrenalinei în lipsa substanței de blocaj (Moe și alții, 1948; Nickerson și alții, 1949 și anii următori, cît și referatul general al lui Nickerson, 1949).

Efectul direct asupra miocardului. Dibenamina are anumite efecte directe trecătoare asupra miocardului. Ea scade automatismul sinusal la nivelul atriului izolat de iepure, cît și ritmul maxim cu care poate răspunde atriul la stimularea electrică (Acheson și alții, 1949). S-a observat de asemenea o creștere trecătoare a pragului pentru fibrilația provocată pe cale electrică. Totuși, aceste acțiuni neadrenergice asupra miocardului nu participă la acțiunea de protecție împotriva aritmiilor prin ciclopropan-adrenalină, întrucît durează numai 1—2 ore, în timp ce protecția împotriva aritmiilor persistă de la 24 de ore pînă la 8 zile; mai mult, ele sînt exercitate și de produsul de hidroliză al dibenaminei, 2-dibenzilaminoetanolul, care realizează o protecție slabă sau nulă împotriva aritmiilor. Deși substanțele β-haloalkilaminice de blocaj împiedică în mod eficient aritmiile cardiace provocate de stimulii adrenergici, ele nu pot împiedica de loc aritmiile care apar după ocluzia coronariană, putînd accentua chiar gravitatea lor.

Ochiul. Dibenamina și dibenzilina suprimă în mare parte midriaza provocată de stimularea simpaticului cervical la animalele normale sau sub acțiunea adrenalinei, după denervarea mușchiului radiar al irisului. Substanța produce o mioză pronunțată la om, probabil datorită unei componente importante simpatice în reglarea tonusului irisului. Spre deosebire de alcaloizii ergotinici, dibenamina și dibenzilina provoacă mioza prin blocajul adrenergic al mușchiului radiar și nu prin stimularea directă a mușchiului circular. Dozele complete din cele 2 substanțe nu modifică în mod semnificativ acomodarea; acest fapt este în concordanță cu rolul neglijabil al sistemului nervos simpatic în reglarea acomodării. Presiunea intraoculară normală nu se modifică, însă presiunea crescută la bolnavii cu glaucom scade.

Glandele secretoare. Dibenamina împiedică cu totul secreția salivară provocată de stimularea nervilor simpatici cervicali sau de substanțele simpaticomimetice circulante. La om, ea mai poate împiedica sudorația de fond în anumite teritorii ale organismului, mai ales la mîini și picioare, cît și sudorația provocată de fenilefrina administrată parenteral sau de adrenalina administrată intradermic (Haimovici, 1948; Sonnenschein, 1949). Aceste fapte de observație sugerează că la oameni — cel puțin într-o anumită măsură — stimulii adrenergici participă în mod normal la procesul sudorației. Trebuie reamintit faptul că sudorația a fost considerată în mare parte, dacă nu în întregime, o funcție colinergică și că glandele sudoripare sînt inervate de nervii colinergici postganglionari. Acțiunea puternică de blocaj adrenergic a β-haloalkilaminelor ar putea oferi un mijloc util de cercetare pentru reconsiderarea rolului factorilor adrenergici în sudorație.

Tractul gastro-intestinal. Efectele predominante ale stimulilor adrenergici asupra tractului gastro-intestinal sînt inhibitoare (tabelul 16). Întrucît β-haloalkilaminele nu realizează blocajul reacției simpatice inhibitoare, ele au numai o acțiune limitată asupra tractului intestinal. Relaxarea mușchiului izolat de intestin de către adrenalină și celelalte substanțe simpaticomimetice nu este modificată în mod semnificativ de dozele blocante de dibenamină sau de congenerii săi. Cercetările radiologice arată că dibenamina are un efect redus asupra timpului de trecere a sulfatului de bariu prin tractul gastro-intestinal uman. S-a comunicat că dibenamina și dibenzilina inhibează depresiunea reflexului peristaltic, provocată de adrenalină, acțiune care se exercită probabil asupra celulelor ganglionare intraparietale. Spre deosebire de restul musculaturii intestinale, sfincterele reacționează de regulă prin contracție la stimulii adrenergici. Din punct de vedere teoretic, dibenamina ar trebui să provoace relaxarea sfincterelor însă la indivizii normali nu se observă nici un efect semnificativ. Totuși, în anumite condiții de tonicitate sfincteriană anormală, ca spre exemplu în cardiospasm, dibenamina poate produce relaxarea, iar dibenzilina ar avea probabil același efect (Nickerson, 1949; Nickerson și Call, 1951; McDougal, 1953).

Sistemul nervos central. Substanțele de tipul dibenaminei nu modifică acțiunile directe ale adrenalinei și ale celorlalți stimuli adrenergici asupra sistemului nervos central. Ele nu împiedică hiperventilația produsă de adrenalină, atît la animale, cît și la om, și nu împiedică activitatea motorie crescută, determinată de anumite amine simpaticomimetice la șoareci (de comparat cu Tripod, 1952). Totuși, dibenamina și β-haloalkilaminele înrudite pot stimula direct sistemul nervos central, provocînd grețuri, vărsături, hiperpnee, stare de excitație și chiar convulsii. La om, un grad de excitație moderată se manifestă adesea printr-o pierdere caracteristică a perceperii timpului. Grețurile și vărsăturile pot apărea și după administrarea intravenoasă; ele se observă mai ales atunci cînd injecția se execută rapid și constituie probabil rezultatul stimulării bulbare directe. Acțiunile excitatoare centrale sînt fără legătură cu blocajul adrenergic. Excitația se instalează mai devreme și se termină mult mai curînd decît blocajul, fiind chiar mai pronunțată cînd este produsă sub acțiunea produșilor de hidroliză ai membrilor acestei clase, care sînt fără acțiune din punct de vedere adrenergic (Hecht și Anderson, 1947; Nickerson și Goodmann, 1947; Rockwell, 1948; Nickerson, 1949).

Efectele metabolice. Dibenamina provoacă o ușoară scădere a reacției hiperglicemice față de adrenalină la animale și la om; anumiți congeneri, și anume aceia substituiți cu 1-naftilmetil și fenoxietil, inclusiv dibenzilina, sînt însă mai activi în această privință, deși nici unul dintre ei nu este atît de eficient ca alcaloizii ergotinici. S-a arătat că dibenzilina inhibează glicogenoliza hepatică *in vitro* în concentrații asemănătoare cu cele găsite *in vivo* (Komrad și Loew, 1951; Harvey și colaboratorii, 1952). În general, inhibarea reacției hiperglicemiante este slab corelată cu acțiunea de blocaj adrenergic determinată de alte criterii. Într-adevăr, hiperglicemia este blocată în mod eficient și de numeroase substanțe antihistaminice, de extractul retrohipofizar, de efedrină etc. Deși dibenamina nu modifică nivelul potasiului sanguin, ea stimulează dispariția din torentul circulator a potasiului administrat, probabil printr-o acțiune asupra acumulării intracelulare (Huggins și alții, 1950). Dibenamina împiedică de asemenea creșterea imediată a potasemiei, provocată de adrenalină. Substanța pare să inhibeze eliberarea hormonilor gonadotropi de către hipofiza anterioară după stimularea prin coit la iepure și reduce reacția hipofizo-corticosuprarenală față de substanțele simpaticomimetice probabil prin scăderea gradului de *stress* produs de acești agenți; inhibarea reacției hipofizo-corticosuprarenale față de alte tipuri de *stress* este discutabilă.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. β-haloalkilaminele sînt active atunci cînd se administrează pe toate căile parenterale; totuși, injectarea lor în țesuturi poate fi urmată de o iritație locală serioasă și de aceea administrarea pe cale subcutanată sau intramusculară trebuie evitată. Absorbția majorității

acestor substanţe pe cale bucală este capricioasă şi incompletă, însă dibenzilina se absoarbe mai uşor. La animale, 20—30% din substanţa administrată pe cale bucală se absoarbe sub formă activă, iar cercetările clinice sugerează că la om se poate absorbi un procent întrucîtva mai mare. Metabolismul intermediar al acestor substanţe foarte instabile este puţin clarificat. Cercetările cu substanţe radioactive arată că derivaţii dibenzilinei se excretă, atît prin urină, cît şi prin bilă. Peste 50% din substanţă se elimină în interval de 12 ore, şi peste 80% în 24 de ore, însă cantităţi mici rămîn în diferite ţesuturi timp de cel puţin o săptămînă. Cercetările cromatografice asupra urinii, după administrarea dibenzilinei, au pus în evidenţă 3 produşi principali de excreţie, dintre care unul este un produs de conjugare hidrolizabil, acid. Dibenzilamina a fost identificată în urină după administrarea parenterală a unor doze mari de dibenamină, iar dibenzilina pare să se descompună într-un mod asemănător. Atît dibenamina, cît şi dibenzilina, au o mare solubilitate în lipide la pH organismului şi s-a comunicat faptul că după administrarea unor doze mari se acumulează cantităţi considerabile în grăsimea neutră, sub o formă activă (Axelrod şi alţii, 1952; Brodie şi alţii, 1954). S-a emis ipoteza că acţiunea prelungită a dibenaminei s-ar putea datori eliberării lente a substanţei active din depozitele de grăsime. Totuşi, după administrarea dibenzilinei în doze mici de blocaj, însă eficiente, nu se produce o acumulare asemănătoare a substanţei în depozitele de grăsime, iar experienţele de perfuzie încrucişată cu tiosulfat arată că nivelurile eficiente de substanţă activă persistă pe durate mult mai scurte de timp decît blocajul.

Preparate, căi de administrare şi posologie. Dibenamina şi dibenzilina nu sînt înscrise nici în F.S.U. şi nici în M.N.N. Dibenzilina se găseşte în capsule de 10 mg pentru utilizare pe cale bucală; se mai găsesc pentru scopuri de cercetare capsule mai mari, cît şi fiole (conţinînd 100 mg substanţă în 2 ml dintr-un amestec acidificat de etanol şi propilenglicol în părţi egale). (Dibenamina a fost înlocuită în bună parte prin dibenzilină în aplicaţiile clinice, iar preparatele de dibenamină convenabile pentru administrare în clinică nu se găsesc de obicei). Dozele foarte mari de dibenamină administrate pe cale bucală, necesare pentru a produce un blocaj eficient, sînt prost tolerate, însă dibenzilina produce rareori complicaţii gastro-intestinale în dozele curente. Doza de dibenzilină pe cale bucală variază în mod obişnuit între 20 şi 200 mg/zi şi trebuie adaptată nevoilor fiecărui bolnav în parte. S-au administrat în unele cazuri doze mult mai mari. Atunci cînd se administrează *intravenos*, β-haloalkilaminele trebuie bine diluate. Dibenzilina se administrează de obicei în doze de 0,5—2,0 mg/kilocorp, diluate în 250—500 ml soluţie glucozată 5% sau în soluţie de 0,9% clorură de sodiu; perfuzia trebuie făcută cu o viteză egală şi să dureze cel puţin o oră. Totuşi ca a fost administrată unui număr considerabil de bolnavi cu ajutorul unei seringi, pe o perioadă de cca. 10 minute, fără accidente; soluţia acidificată trebuie diluată la cel puţin 1 : 20 pentru a reduce la minimum pericolul de tromboză venoasă. Administrarea zilnică duce la oarecare efecte de acumulare în cursul primelor 3—4 zile. Din cauza răspunsului mai intens obţinut este adesea indicat să se testeze reacţia bolnavului faţă de o perfuzie intravenoasă cu dibenzilină, înainte de a se începe tratamentul pe cale bucală; dacă răspunsul este favorabil se poate institui tratamentul pe cale bucală, iar doza se creşte progresiv, pînă se atinge nivelul de blocaj urmărit.

Toxicitate. Cele 2 efecte secundare nocive principale ale dibenaminei sînt leziunile locale ale ţesuturilor şi excitarea sistemului nervos central, aceasta din urmă manifestîndu-se cel mai adesea sub formă de agitaţie, greţuri sau o pierdere caracteristică a percepţiei timpului. Dibenzilina are proprietăţi excitante centrale asemănătoare; deoarece sînt necesare însă doze mult mai mici pentru a produce blocajul, stimularea sistemului nervos central nu constituie o problemă chiar după o administrare intravenoasă destul de rapidă. Greţurile şi vărsăturile observate adesea după administrarea dibenaminei pe cale bucală reprezintă probabil rezultatul iritaţiei intestinale locale datorită cantităţii mari de substanţă necesară pentru a produce blocajul pe această cale; această reacţie se produce rareori cu dozele obişnuite de dibenzilină. Reacţiile cele mai neplăcute la dibenzilină sînt rezultatul direct al blocajului adrenergic produs şi nu pot fi considerate drept efecte secundare nocive. Ele cuprind congestia mucoasei nazale, tahicardia compensatoare şi hipotensiunea posturală. Aceasta din urmă poate dispărea în ciuda persistenţei blocajului, probabil ca rezultat al aceluiaşi tip de compensare vasculară extraneurogenă, care se produce după simpatectomia întinsă; această compensare se desfăşoară mai rapid la persoanele tinere. Scăderea tahicardiei se poate produce şi în cursul unui tratament prelungit, însă această reacţie necesită o cercetare suplimentară. Se notează adesea o senzaţie de oboseală, care nu poate fi explicată suficient pe baza farmacologiei cunoscute a dibenzilinei. Toxicitatea locală pentru ţesuturi a β-haloalkilaminelor depinde de fracţiunea β-haloalkil şi reflectă raportul dintre aceste substanţe şi azotiperită (capitolul 61). Totuşi, toxicitatea generală a substanţelor de blocaj din grupul dibenaminei este mult mai slabă decît aceea a azotiperitei. Trei factori explică toxicitatea lor mai slabă, şi anume: prezenţa unei singure grupări β-haloalkil, o hidrosolubilitate redusă şi o in-

Scanned with OKEN Scanner

fluență specifică a grupului aromatic (Nickerson și Gump, 1949). Substanțele cu un singur substituent β-haloalkil nu lezează țesutul hematopoetic, chiar după o administrare prelungită. Administrarea cronică a dibenaminei și dibenzilinei, atît la animale, cît și la om, nu produce leziuni renale sau alte leziuni organice evidente (Gilman și Philips, 1946; Nickerson și Goodman, 1947; de asemenea referatul general al lui Nickerson, 1949).

Măsurile de precauție. Principalele măsuri de precauție care trebuie respectate în utilizarea intravenoasă a substanțelor de blocaj β-haloalkilaminice sînt: administrarea soluției bine diluată și cu o viteză redusă, egală, cît și evitarea extravazării. O doză hipnotică de barbituric, administrată înainte de perfuzie, scade mult pericolul excitației centrale atunci cînd se administrează doze mari de dibenamină, însă această măsură de precauție este probabil inutilă cu dozele obișnuite de dibenzilină. β-haloalkilaminele de blocaj adrenergic constituie substanțe relativ noi și sînt supuse încă cercetării clinice; de aceea trebuie folosite cu prudență.

Întrebuințări terapeutice. Aplicațiile clinice și de altă natură ale substanțelor de blocaj β-haloalkilaminice sînt prezentate la sfîrșitul acestui capitol.

ALCALOIZII ERGOTINICI

Alcaloizii ergotinici au fost primele substanțe de blocaj adrenergic descoperite (Dale, 1905; Sollman și Brown, 1905). Deși au fost cercetate amănunțit timp de mai multe decenii, s-au efectuat puține observații fundamentale care să nu fi fost cuprinse dinainte în cercetările clasice ale lui Dale (1906). În mod regretabil s-a dat atîta importanță acțiunii de blocaj adrenergic a acestor substanțe, încît proprietățile lor farmacologice au fost trecute adesea cu vederea, ajungîndu-se astfel la interpretări eronate ale rezultatelor experimentale. Acțiunile neadrenergice cele mai importante ale alcaloizilor ergotinici sînt stimularea directă a musculaturii netede și un efect complex de excitație și inhibiție asupra diferitelor zone ale sistemului nervos central. În majoritatea condițiilor experimentale și clinice, aceste efecte complicate sînt pronunțate la doze inferioare celor necesare pentru a produce un blocaj adrenergic semnificativ.

Stimularea musculaturii netede sub acțiunea alcaloizilor ergotinici a suferit aplicații clinice largi în *obstetrică* și în tratamentul crizelor de *migrenă* (capitolul 38).

Chimie. Amănuntele asupra chimiei alcaloizilor ergotinici sînt prezentate în alt loc (capitolul 38). Totuși, anumite aspecte sînt importante pentru prezentarea de față a acțiunii lor de blocaj adrenergic. Substanțele de tipul *ergonovinei*, care nu posedă un lanț lateral polipeptidic, nu manifestă nici un fel de acțiune de blocaj adrenergic. Acțiunea de blocaj a *ergotaminei* și *ergotoxinei* a fost cunoscută de mulți ani însă numai mult mai tîrziu s-a găsit că „ergotoxina" este un complex format din 3 alcaloizi: *ergocornina*, *ergocristina* și *ergokriptina* (Stoll și Hofmann, 1943). Deși ergocristina a fost izolată și descrisă în 1937, în acea epocă nu era recunoscută ca un element component al „ergotoxinei". Membrii complexului ergotoxinic conțin acid dimetilpiruvic, în locul fracțiunii de acid piruvic a ergotaminei și ergozinei, ultimele 2 substanțe deosebindu-se una de alta numai prin radicalii lor aminoacidici (vezi tabelul 39).

Un alt progres important în chimia alcaloizilor ergotinici a fost reducerea parțială a ergotaminei și a membrilor grupului ergotoxinei cu trecere în derivații lor dihidro-, respectivi (Stoll și Hofmann, 1943). Această hidrogenare scade proprietatea de a stimula direct musculatura netedă și crește acțiunea de blocaj adrenergic. Derivații hidrogenați par să inhibeze prin competiție anumite efecte stimulatoare asupra musculaturii netede, pe care le manifestă alcaloizii naturali.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Toți membrii complexului ergotoxinei sînt substanțe de blocaj adrenergic mai puternice decît ergotamina. Deși puterea exactă diferă după testul folosit și deși nu s-au stabilit nici un fel de raporturi precise în ceea ce privește activitatea lor (bazate pe reacțiile sistemului cardio-vascular la mamiferele intacte), substanțele pot fi clasate în următoarea ordine aproximativă de activitate crescîndă: ergotamina, ergocornina, ergocristina și ergokriptina. Hidrogenarea crește puterea tuturor acestor alcaloizi de mai multe ori; în general, ordinea de activitate a derivaților dihidrogenați este aceeași cu ordinea substanțelor înrudite. Atît alcaloizii naturali, cît și cei dihidrogenați, produc un blocaj cu durată relativ scurtă, fapt care se reflectă în ușurința relativă cu care sînt „spălate" aceste substanțe din preparatele de mușchi neted *in vitro*. Acțiunea lor de blocaj dispare mult mai curînd decît celelalte efecte. Proprietățile farmacologice principale ale acestor substanțe sînt rezumate în tabelul 29.

Acțiunile alcaloizilor ergotinici care trebuie prezentate mai jos au fost stabilite în primul rînd prin experiențe pe animale. O serie din acțiunile neadrenergice directe, cum ar fi vasoconstricția, inhibiția centrală a reflexelor vasomotorii și stimularea centrală a vagului, au fost observate și la om. Efectele toxice limitează doza suportată de om, în așa fel, încît alcaloizii dihidrogenați cei mai puternici produc rareori un blocaj adrenergic util din punct de vedere clinic (Freis și alții, 1948; Gatzek și alții, 1949 și alții).

Sistemul cardio-vascular. Atît alcaloizii ergotinici naturali, cît și cei dihidrogenați, produc blocajul efectelor presoare ale adrenalinei și ale stimulării nervilor simpatici, inversîndu-le. Dozele mari produc un blocaj eficient împotriva unor stimuli adrenergici puternici, și care este mai activ decît blocajul produs de oricare substanțe de blocaj adrenergic, cu excepția β-haloalkilaminelor. Sînt necesare doze considerabil mai mari de ergotamină și ergotoxină pentru a inhiba reacția presoare

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 29

Prezentarea sinoptică a proprietăților seriilor principale de substanțe de blocaj adrenergic

Substanțe / Proprietăți		β-halogenalkilamine	Alcaloizi ergotinici*	Imidazoline	Benzodioxani	Yohimbina Corinantina
Acțiuni de blocaj adrenergic						
Specificitate		Foarte pronunțată	Cei naturali — foarte redusă Cei „dihidro" — redusă	Redusă; fentolamina > tolazolina	Redusă	Pronunțată
Eficacitate**		Foarte puternică	Puternică („dihidro" sînt mai puternici)	Slabă	Slabă	Slabă
Durata acțiunii		Foarte lungă	Intermediară	Intermediară	Scurtă	Scurtă
Tip de blocaj		Neechilibrat	Echilibrat	Echilibrat	Echilibrat	Echilibrat
Reacții „excitatoare"	Organe	Toate	Toate	Musculatura netedă a ochiului rezistentă	Irisul rezistent	Musculatura netedă a ochiului rezistentă
	Stimuli	Simpaticomimetici > impulsuri nervoase	Simpaticomimetici > impulsuri nervoase	Simpaticomimetici > impulsuri nervoase	Simpaticomimetici > impulsuri nervoase	Simpaticomimetici > impulsuri nervoase
Reacții cardiace	Mamifere	Nemodificate; sînt împiedicate în schimb aritmiile	Nemodificate	Nemodificate; sînt împiedicate în schimb aritmiile	Nemodificate	Nemodificate; sînt împiedicate în schimb aritmiile
	Amfibii	Blocate sau inversate (broasca de iarnă)	Blocate sau inversate	Efect slab	Blocate ?	Blocate ?
Reacții „inhibitoare"	Observații	Efect slab; este blocată inhibiția adrenergică a reflexului peristaltic	Blocaj sau inversare a tonusului intestinului și al unora dintre utere; vasodilatație nemodificată	Oarecare inhibiție a intestinului; uterele și vasodilatația nemodificate	Blocajul intestinului; uterul de pisică și vasodilatația nemodificate	Intestinul ușor inhibat
	Situație actuală	Pot acționa asupra celulelor ganglionare	Specificitatea nedovedită	Specificitatea nedovedită	Specificitatea nedovedită	Specificitatea nedovedită
Reacția hiperglicemică		Nemodificată sau moderat inhibată	Puternic inhibată	Nemodificată; poate produce hipoglicemie	Inhibiție moderată	Inhibiție moderată
Reacții ale sistemului nervos central (la aminele simpaticomimetice)		În bună parte nemodificate	?	?	Nemodificate	?
Alte acțiuni decît cele de blocaj adrenergic						
Musculatura netedă		Efect slab	Cei naturali stimulează puternic multe organe Cei „dihidro" stimulează ușor	Stimulare parasimpaticomimetică și de tip histaminic; relaxare simpaticomimetică; vasodilatație periferică	Stimulează moderat (direct cît și în mod secundar descărcării simpatico-suprarenale); relaxează unele organe	Ușoară relaxare

Tabelul 29 (continuare)

Substanțe / Proprietăți	β-halogenalkilamine	Alcaloizi ergotinici *	Imidazoline	Benzodioxani	Yohimbina Corinantina
Inima	Inhibiție ușoară și trecătoare a miocardului	Inhibiție puternică a miocardului; modificarea ECG; inhibiție pe calea vagului; împiedicarea aritmiilor	Stimulare puternică (simpaticomimetică); dilatația coronarelor	Inhibiție puternică a miocardului; inhibiție pe calea vagului; stimulare pe calea simpaticului; împiedicarea aritmiilor	Oarecare inhibiție
Sistemul nervos central	Stimulare puternică, dar trecătoare	Stimulează și inhibează cu putere și în mod complex; inhibează reflexele vasomotoare; inhibează centrul vasomotor; stimulează vagul; provoacă vărsături; inhibează respirația	Nu influențează în mod semnificativ	Stimulează și inhibează cu putere; stimulează vagul și simpaticul; inhibează reflexele vasomotoare; produce scăderea diurezei	Stimulează și inhibează ușor; provoacă scăderea diurezei
Diverse	Blocaj al histaminei sub acțiunea *unora* dintre substanțe; iritație locală a țesuturilor	Potențează stimulii colinergici	Stimulează secrețiile gastrică, pancreatică și salivară	Modifică glicemia pe calea nervilor simpatici. Anestezie locală	Anestezie locală

(După Nickerson, 1949. Prin bunăvoința redacției revistei *Pharmacological Reviews*.)
* Proprietățile alcaloizilor naturali și ale celor dihidrogenați sînt asemănătoare, afară de cazul cînd se menționează altceva.
** Posedă proprietatea de a bloca reacțiile la stimuli adrenergici puternici.

față de stimularea nervilor splanhnici decît pentru inhibarea reacției la adrenalina injectată. Derivații dihidro par să se comporte într-un mod asemănător din punct de vedere calitativ (Rothlin, 1947; Vleeschhouwer, 1949). La om, chiar dozele maxime tolerate de dihidroergokriptină și dihidroergocornină neutralizează reacția presoare numai la dozele foarte mici de adrenalină; la om nu s-a comunicat un blocaj complet sub acțiunea vreunui alcaloid ergotinic oarecare, chiar după injectare intraarterială.

Toți alcaloizii ergotinici naturali provoacă o creștere însemnată a presiunii arteriale, care reprezintă în primul rînd rezultatul vasoconstricției periferice directe. Deși hidrogenarea alcaloizilor reduce această acțiune directă asupra musculaturii netede vasculare, dihidroergotamina constituie un vasoconstrictor eficient și se poate pune în evidență o oarecare acțiune vasoconstrictoare reziduală sub acțiunea membrilor dihidrogenați ai complexului ergotoxinic, spre exemplu cum ar fi reacția presoare la pisicile spinale sau la oamenii cu secționarea măduvei spinării (Rothlin, 1947; Freis și alții, 1949). Reacția hipotensoare față de alcaloizii hidrogenați este urmată de obicei de o fază hipertensivă, care poate fi suprimată prin nefrectomie bilaterală; această reacție hipertensivă este probabil secundară vasoconstricției renale (Bluntschli și Staub, 1949). Dihidroergocornina reduce fluxul plasmatic renal la om (Crosley și alții, 1950). Acțiunile directe ale alcaloizilor ergotinici asupra musculaturii vasculare și asupra altor fibre netede au fost cunoscute mult înainte de punerea în evidență a acțiunii de blocaj; acțiunile neadrenergice asupra musculaturii netede se produc după doze mult mai mici de alcaloizi ergotinici naturali, decît cele necesare pentru blocajul adrenergic. Este bine stabilit faptul că ergotamina și probabil ceilalți alcaloizi ergotinici naturali constituie vasoconstrictoare coronariene puternice, însă alcaloizii hidrogenați sînt mult mai puțin activi (Katz și Lindner, 1939; Scherf și alții, 1949). Ergotamina accelerează instalarea durerii anginoase la bolnavii cu insuficiență coronariană, care respiră într-o atmosferă săracă în oxigen; ergotamina și ergonovina pot precipita durerea anginoasă la bolnavii sensibili chiar la tensiuni normale de oxigen. Dozele obișnuite de dihidroergotamină, dar nu și cele de dihidroergocornină, pot provoca durere anginoasă la bolnavii cu afecțiuni ale arterelor coronare; această acțiune de vasoconstricție coronară poate contribui de asemenea la modificările electrocardiografice, care au fost atribuite în mod greșit blocajului adrenergic.

Derivații dihidrogenați ai complexului ergotoxinei produc o vasoconstricție foarte slabă, iar efectul general vascular este de obicei o scădere a tensiunii arteriale și o creștere variabilă a fluxului de sînge la extremități, în mare parte ca rezultat al efectelor inhibitoare selective asupra sistemului nervos central (vezi mai jos). La om debitul sanguin cerebral este nemodificat, în ciuda unei scăderi a presiunii arteriale, probabil din cauza compensării vasculare locale; fluxul de sînge splanhnic și renal pare să fie redus; s-a comunicat că debitul cardiac rămîne în esență nemodificat sau scade; presiunea venoasă crește de obicei în mod semnificativ. Prin cercetări pletismografice atente a fost pusă în evidență o reducere a tonusului vasomotor periferic, mai ales la nivelul pielii (Bluntschli și Goetz, 1948; Freis și alții, 1949; Hayes și alții, 1949; Hafkenschiel și alții, 1950; Barkroft și alții, 1950).

Atît alcaloizii ergotinici naturali, cît și cei dihidrogenați, nu modifică reacțiile cronotrope și inotrope pozitive ale miocardului de mamifere față de stimulii adrenergici; ca și

Scanned with OKEN Scanner

în cazul celorlalte substanţe de blocaj adrenergic, ele pot inhiba reacţiile inimii de broască. Aceste substanţe provoacă o încetinire pronunţată a ritmului cardiac, prin stimulare centrală a vagului şi probabil totodată prin deprimarea directă a miocardului. Bradicardia se produce şi după simpatectomie, sau după secţionare înaltă a măduvei spinării, însă nu şi după vagotomie, fiind cel puţin în parte blocată de dozele mici de atropină. Bradicardia explică probabil impresia relatată adesea că tahicardia produsă de adrenalină este inhibată. Acţiunea inhibitoare directă a alcaloizilor ergotinici asupra miocardului constituie probabil un factor principal în protecţia pe care o conferă împotriva aritmiilor cardiace. Spre deosebire de protecţia mai specifică realizată de β-haloalkilamine, alcaloizii ergotinici sînt aproape la fel de eficienţi împotriva stimulilor adrenergici de tipul adrenalinei şi împotriva stimulilor neadrenergici de tipul ischemiei provocate de ocluzia coronariană. În plus, inhibarea aritmiilor nu este bine corelată cu activitatea de blocaj adrenergic (Manning şi Caudwell, 1947; Bennett şi alţii, 1949).

Dozele mici de „ergotoxină" şi de alţi alcaloizi ergotinici sensibilizează efectiv vasele sanguine faţă de acţiunea adrenalinei şi s-a stabilit că o serie de alte substanţe de blocaj adrenergic produc un efect asemănător (Jang, 1941). Potenţarea reacţiilor presoare este îndeosebi evidentă în cursul anesteziei cu substanţe barbiturice; se ştie de multă vreme că barbituricele scad acţiunea de blocaj adrenergic a alcaloizilor ergotinici. Deşi anestezia cu barbiturice nu împiedică cu totul blocajul adrenergic, ea reduce într-o măsură aproape egală puterea de blocaj a tuturor substanţelor ergotinice naturale şi dihidrogenate.

Alcaloizii ergotinici pot modifica astfel acţiunea anumitor substanţe simpaticomimetice de tipul izoproterenolului, încît să urmeze o acţiune vasopresoare în locul celei vasodepresoare normale. Explicaţia iniţială a fenomenului se baza pe ipoteza unui blocaj mai complet al reacţiilor inhibitoare decît al celor vasculare excitatoare, însă această concepţie nu mai poate fi susţinută astăzi. Mai recent, reacţia presoare faţă de aminele depresoare după administrarea ergotinei a fost atribuită unei creşteri a debitului cardiac în prezenţa unui pat vascular periferic contractat dinainte sub acţiunea alcaloidului (Lands şi alţii, 1950). Acţiunea de „inversare a reacţiei depresoare" nu este paralelă cu acţiunea de blocaj adrenergic.

Tractul gastro-intestinal. S-a pus în evidenţă în repetate rînduri faptul că ergotamina creşte activitatea peristaltică şi viteza de trecere a materiilor solide prin tractul gastro-intestinal, atît la animalele anesteziate sau neanesteziate, cît şi la om. S-a observat de asemenea o spasticitate pronunţată a intestinului la laparotomiile bolnavilor care au primit preoperator dihidroergocornină. În plus, atît alcaloizii ergotinici naturali, cît şi cei dihidrogenaţi, neutralizează reacţia inhibitoare a segmentelor izolate de intestin faţă de adrenalină. Totuşi, mai mulţi factori sugerează că aceste acţiuni nu constituie rezultatul unui blocaj al reacţiilor inhibitoare adrenergice ale musculaturii netede intestinale. Ergotamina, în doze care izolate sînt cu totul fără acţiune, potenţează în mod pronunţat acţiunea neostigminei asupra intestinului; acest efect al ergotaminei este blocat de atropină. Mai mult, alcaloizii ergotinici nu inhibează efectul de relaxare al adrenalinei asupra uterului de pisică negravidă şi asupra vaselor de sînge, mijloace de testare mai puţin complicate din punct de vedere anatomic decît intestinul. Abundenţa la nivelul intestinului a ganglionilor parasimpatici şi probabil simpatici, intraparietal, cît şi acţiunile multiple ale alcaloizilor ergotinici, nu permit să se tragă în prezent concluzii precise privitoare la semnificaţia antagonismului aparent dintre alcaloizii ergotinici şi relaxarea intestinală provocată de adrenalină (vezi referatul general al lui Nickerson, 1949). S-a arătat că mai mulţi alcaloizi ergotinici naturali produc ulcere gastrice perforante la animale, după administrarea pe cale bucală sau intravenoasă; nu s-au observat astfel de efecte la om, după doze clinice; spasmul vascular şi spasmul piloric pot constitui factori etiologici.

Ochiul. Atît ergotamina, cît şi „ergotoxina", produc mioză la pisici. Spre deosebire de mioza datorită β-haloalkilaminelor, acest efect este în bună parte rezultatul unei stimulări directe a muşchiului sfincterian al irisului. La rozătoare, alcaloizii ergotinici produc mai curînd midriază decît mioză, atît la nivelul ochiului normal, cît şi la cel denervat din punctul de vedere al simpaticului. Acest răspuns este fără îndoială rezultatul unei stimulări directe a muşchiului radiar al irisului. Speciile se deosebesc în privinţa răspunsului irisului faţă de alcaloizii ergotinici, probabil în raport cu puterea relativă a muşchilor radiari şi circulari.

Sistemul nervos central. Efectele alcaloizilor ergotinici asupra sistemului nervos central constituie rezultanta unui amestec foarte complex de *acţiuni excitatoare şi inhibitoare*, asupra diferitelor niveluri segmentare. În mod regretabil, există numai date limitate asupra acţiunilor centrale ale dihidroalcaloizilor.

Printre semnele de intoxicaţie acută ergotinică intră somnolenţa şi torpoarea generală, iar injectarea bazei de ergotamină în ventriculul al III-lea al pisicilor duce la un somn prelungit, însă aparent normal. Inhibiţia respiratorie este pronunţată, atît la animalele anesteziate, cît şi la omul neanesteziat. Hipotensiunea observată de obicei la animalele întregi după administrarea intravenoasă a alcaloizilor dihidrogenaţi a fost atribuită inhibării centrului vasomotor şi stimulării centrului „vasodepresor". Absenţa acestui efect hipotensor după secţionarea înaltă a măduvei spinării constituie dovada convingătoare a originii sale centrale.

Bradicardia pronunţată care urmează administrării alcaloizilor ergotinici se datoreşte mai mult stimulării centrilor vagali decît blocajului simpatic, deoarece persistă după secţionarea înaltă a măduvei spinării sau după denervarea simpatică a cordului şi este inhibată de vagotomie (Rosenblueth şi Cannon, 1933; Konzett şi Rothlin 1953 şi alţii).

O acţiune inhibitoare directă asupra sistemului nervos central explică suficient de bine scăderea presiunii arteriale, hipotensiunea ortostatică şi scăderea reacţiilor vasomotorii observate la oameni după doze de dihidroderivaţi ergotinici insuficiente pentru a produce blocajul adrenergic (Barcroft şi alţii, 1951). Reacţia inhibitoare faţă de aceste substanţe poate sugera faptul că hidrogenarea creşte acţiunea inhibitoare centrală. Totuşi, ea se datoreşte în bună parte scăderii capacităţii dihidroderivaţilor ergotinici de a produce vasoconstricţie periferică.

Toţi alcaloizii ergotinici sînt *substanţe emetizante* puternice, atunci cînd se administrează pe cale bucală sau parenteral. Dihidroergotamina este poate întrucîtva mai puţin emetizantă decît substanţa înrudită; deosebirea nu este însă atît de mare aşa cum s-a arătat iniţial, iar datele actuale arată că dihidroergotamina are cel puţin jumătate din puterea emetizantă a ergotaminei. Ceilalţi dihidroderivaţi ergotinici par să aibă de asemenea o puternică acţiune emetizantă; spre exemplu, o cantitate de numai 0,3 mg dihidroergocornină poate produce vărsătura la om. La cîini s-a pus în evidenţă faptul că hiderginul provoacă vărsături numai printr-un efect stimulant specific asupra zonei chemoceptoare de declanşare a vărsăturilor, localizată în *area postrema* a bulbului; în această privinţă, alcaloizii ergotinici seamănă cu morfina, cu apomorfina şi cu anumite alte substanţe (Wang şi Glaviano, 1954).

Scanned with OKEN Scanner

Alcaloizii ergotinici inhibează destul de specific anumiți centri ai *trunchiului cerebral*. Efectele bioxidului de carbon asupra presiunii arteriale și respirației sînt inhibate rapid, pe cît se pare printr-o scădere a reactivității centrilor bulbari. Inhibarea răspunsurilor față de bioxidul de carbon se observă după doze de ergotamină care nu inhibează reflexele chemoceptoare și nu împiedică reacțiile vasculare față de adrenalină sau stimularea nervilor splanhnici.

S-a comunicat că dihidroergotamina este întrucîtva mai puțin eficientă decît ergotamina în privința scăderii sensibilității bulbare față de bioxidul de carbon. Nu s-au testat pentru această acțiune ceilalți alcaloizi dihidroergotinici. Alcaloizii ergotinici inhibează de asemenea reacțiile cardio-vasculare față de stimularea baroceptorilor și chemoceptorilor carotidieni în doze care nu modifică în mod semnificativ răspunsurile vasculare la adrenalina injectată sau la stimularea directă a nervilor splanhnici. Reacțiile baroceptorilor sînt blocate mai ușor decît răspunsurile chemoceptorilor. Blocajul se produce central față de receptori, întrucît descărcarea impulsurilor nervoase înregistrată la nivelul fibrelor nervilor sinusali nu este afectată. Dihidroergotamina pare să fie la fel de eficientă ca ergotamina pentru blocajul acestor reacții reflexe, iar ceilalți alcaloizi hidrogenați sînt chiar mai activi. Disocierea completă dintre inhibarea reflexelor vasomotorii și blocajul adrenergic este subliniată de faptul că ergonovina, fără acțiune din punct de vedere adrenergic, are aproximativ jumătate din puterea ergotaminei în privința deprimării reacțiilor la stimularea nervului carotidian. Inhibiția frecvent observată a reacțiilor cardio-vasculare reflexe de către alcaloizii dihidroergotinici la om este fără îndoială rezultatul acțiunii lor la nivelul sistemului nervos central, descrise mai sus, și nu așa cum s-a afirmat adesea, rezultatul unei acțiuni „simpaticolitice" (Euler și Schmiterlöw, 1944; Rothlin, 1947; Liljestrand, 1948; Sutton și alții, 1950 și alții).

Efectele metabolice. Alcaloizii ergotinici naturali și cei dihidroergotinici inhibează hiperglicemia provocată de adrenalină în mod mai eficient decît celelalte substanțe de blocaj adrenergic. În doze relativ mari, la animale (3,5 mg/kilocorp), chiar ergonovina, care este fără acțiune din punct de vedere adrenergic, produce blocajul reacției hiperglicemice față de adrenalină. Nu există nici o corelație între proprietatea diferiților alcaloizi ergotinici, de a împiedica hiperglicemia adrenalinică și aceea de a bloca reacțiile cardio-vasculare și celelalte reacții ale musculaturii netede față de adrenalină (Harvey și alții, 1952). De aceea, blocajul răspunsului hiperglicemic pare să constituie o expresie a unei proprietăți farmacologice cu totul diferită de cea implicată în „blocajul adrenergic", așa cum este utilizat acest termen în mod obișnuit. Împiedicarea hiperglicemiei adrenalinice la om nu poate fi utilizată drept dovadă a unui blocaj adrenergic generalizat. S-a arătat că alcaloizii ergotinici produc, atît hipertermie, cît și hipotermie. Comunicările contradictorii inițiale pot fi puse în concordanță pe baza observației că se produce o tulburare generalizată a termoreglării, cu apariția hipertermiei la temperaturile înconjurătoare ridicate și hipotermiei la cele joase. Alcaloizii hidrogenați au o tendință mai pronunțată de a provoca hipotermie și o tendință mai slabă de a produce hipertermie, comparativ cu alcaloizii naturali, probabil deoarece determină o vasodilatație periferică mai intensă și o activitate, respectiv hiperactivitate musculară mai slabă (Roberts și alții, 1950).

Metabolism intermediar și excreție. Metabolismul intermediar al alcaloizilor ergotinici în organism este în bună parte necunoscut. Aceste substanțe se elimină prin urină în cantități neînsemnate. Organele parenchimatoase (îndeosebi ficatul) par să conțină concentrații mai mari de alcaloizi decît sîngele circulant. Totuși numai 5% dintr-o doză intravenoasă de substanță mai poate fi regăsită chiar atunci cînd se execută teste pentru dozarea ei la 5 minute după injecție. Pătrunderea unor cantități semnificative de alcaloizi ergotinici în creier și în lichidul cefalorahidian nu a fost pusă în evidență. Prin utilizarea unor metode de dozare colorimetrică s-a arătat că leziunile ficatului realizate cu cloroform sau cu fosfor întîrzie în mod însemnat distrugerea alcaloizilor ergotinici, însă că nefrectomia bilaterală nu are nici un efect perceptibil. Întrucît testul de culoare utilizat este specific pentru un inel indolic intact, rezultatele sugerează faptul că nucleul acidului lisergic este repede degradat în organism. Metabolismul intermediar și excreția alcaloizilor ergotinici sînt prezentate în continuare în capitolul 38 (Kopet și Dille, 1942; Rothlin, 1947).

Toxicitate. Administrarea prelungită a oricărui alcaloid ergotinic natural, cu excepția ergonovinei, poate provoca o insuficiență vasculară și gangrena extremităților, în special atunci cînd există o infecție sau o leziune vasculară. Pe cît se pare, alcaloizii dihidrogenați nu posedă această acțiune (Orth și Ritchie, 1947; Smith și Zalman, 1949). Cele mai neplăcute efecte secundare, întîlnite în utilizarea clinică a substanțelor dihidrogenate, sînt grețurile și vărsăturile. Dozele parenterale obișnuite de 0,3—1,0 mg dihidroergocornină provoacă grețuri și vărsături la un mare procent de persoane și în mare măsură din cauza acestor reacții nu se întrebuințează doze mai mari, capabile să producă un blocaj adrenergic eficient. Bolnavii hipertensivi par să fie chiar mai sensibili decît persoanele normotensive față de acțiunea emetizantă; vărsăturile nu par să fie legate de scăderea presiunii arteriale. Celelalte efecte secundare nocive sînt congestia, cefaleea, slăbiciunea și micțiunea imperioasă. Efectele toxice ale alcaloizilor ergotinici sînt descrise cu mai multe amănunte în capitolul 38.

Preparate, mod de administrare și posologie. Preparatele, schemele de dozaj și căile de administrare ale alcaloizilor ergotinici naturali și ale dihidroergotaminei sînt descrise în capitolul 38. Derivații dihidro ai complexului ergotoxinei nu sînt înscriși în F.S.U. și nici în M.N.N. Se livrează un amestec care conține părți egale de metansulfonați de dihidroergocornină, dihidroergocristină și dihidroergokriptină (hidergin) în fiole de 1,0 ml, fiecare mililitru conținînd 0,3 mg de substanță. Hiderginul se găsește și în tablete sublinguale, care conțin 0,5 mg. În Europa s-a utilizat o soluție pentru administrare pe cale bucală (1,0 mg/ml) și tablete de 1,0 mg hidergin, însă acestea nu se găsesc în Statele Unite. Alcaloizii hidrogenați izolați se găsesc numai pentru scopuri de cercetare.

Scanned with OKEN Scanner

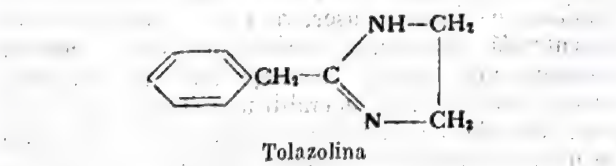
Doza intravenoasă sau intramusculară de hidergin sau din unul din alcaloizii săi componenţi variază între 0,3 şi 1,0 mg. Doza pe cale bucală sau sublinguală este foarte variabilă, mergînd de la 0,5 la 10 mg pe zi, în raport cu reacţia clinică şi cu toleranţa bolnavului faţă de substanţă.

Întrebuinţări terapeutice. Aplicaţiile clinice ale alcaloizilor ergotinici naturali şi dihidrogenaţi în calitate de substanţe de blocaj adrenergic sînt prezentate la sfîrşitul acestui capitol. Celelalte utilizări ale lor sînt prezentate în capitolul 38.

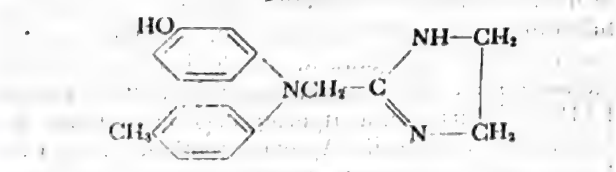
TOLAZOLINA ŞI FENTOLAMINA

Tolazolina (priscolina, benzazolina, 2-benzil-2-imidazolina), denumită înainte *priscol*, a fost comunicată pentru prima dată în literatura farmacologică de către Hartmann şi Isler (1939). Aceşti cercetători au constatat că este substanţa cea mai activă ca vasodepresoare dintr-o serie mare de imidazoline substituite la nivelul carbonului 2. Totuşi, ei nu au descris blocajul adrenergic şi au comparat acţiunea tolazolinei cu a histaminei, comparaţie sugerată probabil de radicalul imidazol comun. *Fentolamina [regitina*; C-7337; 2-(N, p'-tolil-N-(m'-hidroxifenil)-aminometil)-imidazolină] a fost introdusă ulterior şi a fost cercetată mai puţin amănunţit, mai ales în privinţa celorlalte acţiuni decît blocajul adrenergic şi vasodilataţia periferică. Bună parte din cercetările experimentale asupra tolazolinei şi congenerilor săi se caracterizează prin faptul că cercetătorii nu deosebesc net efectele de blocaj adrenergic şi acelea de vasodilataţie periferică directă, produse de aceste substanţe. Nickerson (1949) şi Roch-Besser (1950) au trecut în revistă amănuntele farmacologiei tolazolinei.

Chimie. Deşi au fost sintetizate numeroase imidazoline cu substituire la nivelul carbonului 2, numai tolazolina şi fentolamina au fost supuse unei cercetări farmacologice amănunţite ca substanţe de blocaj adrenergic. Modificări reduse de formulă ale acestor substanţe dau substanţe cu acţiuni predominant antihistaminice sau simpaticomimetice. Formulele structurale ale *tolazolinei* şi *fentolaminei* sînt următoarele:



Tolazolina



Fentolamina

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Tolazolina şi *fentolamina* sînt substanţe de blocaj adrenergic cu eficienţă moderată. Totuşi, ele produc numai un tip labil de blocaj (pag. 489). Efectele lor sînt relativ trecătoare şi sînt fără acţiune împotriva unor stimuli adrenergici foarte puternici. În plus aceste substanţe manifestă acţiuni directe importante asupra musculaturii netede şi asupra miocardului, dintre care multe se realizează cu doze mai mici decît cele necesare pentru producerea unui blocaj adrenergic chiar minim. În general, efectele secundare ale substanţelor de blocaj adrenergic de tip imidazolinic se pot împărţi în 3 clase: 1) „simpaticomimetice", cum sînt: stimularea inimii, dilataţia coronară etc.; 2) „parasimpaticomimetice", cum este stimularea tractului gastro-intestinal şi 3) de tip „histaminic" cum sînt: stimularea secreţiei gastrice, vasodilataţia periferică, efectul vasopresor la iepuri etc. Fentolamina este o substanţă de blocaj adrenergic mai puternică decît tolazolina şi efectele sale neadrenergice, sînt întrucîtva mai puţin pronunţate; totuşi se observă efecte nespecifice după dozele necesare pentru a produce blocajul adrenergic. Deosebirile calitative dintre fentolamină şi tolazolină nu au fost dovedite în mod convingător. Aşa cum s-a menţionat în legătură cu celelalte substanţe de blocaj adrenergic, reacţiile faţă de mediatorii adrenergici circulanţi sînt împiedicate mult mai uşor decît reacţiile faţă de impulsurile nervilor simpatici. Deoarece a fost cercetată mai amănunţit, farmacologia tolazolinei va fi prezentată cu detalii. Deosebirile importante dintre această substanţă şi fentolamină vor fi subliniate în măsura necesităţii. Proprietăţile farmacologice principale ale substanţelor de blocaj adrenergic de tip imidazolinic sînt rezumate în tabelul 29.

Sistemul cardio-vascular. Administrarea intravenoasă a tolazolinei sau fentolaminei provoacă o scădere rapidă şi pronunţată a presiunii arteriale, însoţită de tahicardie. Atît hipotensiunea, cît şi creşterea frecvenţei bătăilor inimii se datoresc în mare măsură acţiunilor directe ale substanţei asupra inimii şi asupra sistemului vascular. Faptul că tolazolina provoacă vasodilataţia printr-o acţiune directă asupra vaselor sanguine reiese din faptul că această substanţă produce o dilataţie aproape egală la nivelul paturilor vasculare normale şi la nivelul celor simpatectomizate şi că provoacă vasodilataţie coronară, cît şi periferică, în doze care nu inhibează reacţiile la adrenalină, chiar injectată în cantităţi mici. Deosebirea dintre doza necesară pentru a produce vasodilataţia periferică şi cea necesară pentru a provoca blocajul adrenergic este mai mică în cazul fentolaminei decît pentru tolazolină. Relaxarea vasculară periferică nu este blocată de atropină şi de aceea nu pare să fie colinergică. După doze mari, reacţiile vasculare periferice faţă de adrenalina injectată, faţă de reflexele cardio-vasculare şi faţă de stimularea directă a nervilor splanhnici pot fi blocate şi inversate. Este interesant faptul de observaţie că dozele de fentolamină care inversează reacţia presoare la adrenalină şi o reduc pe aceea

Scanned with OKEN Scanner

la levarterenol cresc reacția reflexă la ocluzia carotidei, la câine; această potențare nu se produce la pisică. Efectele excitatoare vasculare ale diferitelor amine simpaticomimetice sînt blocate într-un mod foarte asemănător cu efectele adrenalinei. Mecanismul vasodilatației, fie direct, fie secundar blocajului adrenergic, este în întregime periferic și nu implică nici o componentă de acțiune nervoasă centrală. Vasodilatația se produce și după aplicarea locală, după iontoforeză și după injectarea intraarterială a substanțelor. La om, ambele substanțe pot provoca o creștere a debitului de sînge periferic, în mare măsură la nivelul tegumentelor, însă această creștere este de obicei mult mai slabă decît cea observată după blocajul nervos. Debitul cardiac nu descrește, însă fluxul de sînge cerebral și renal poate scădea, cel din urmă în mod trecător. După administrarea tolazolinei la om se poate produce contracția arteriolelor glomerulare aferente. S-a comunicat că presiunea venoasă crește întrucîtva la bolnavii cardiaci bine compensați care primesc tolazolină, însă scade la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă.

Tolazolina provoacă tahicardie și o creștere a debitului pe bătaie la animalele intacte; ea provoacă tahicardie, vasodilatație coronară și o creștere a debitului cardiac pe inimile izolate, de mamifere. Fentolamina este un stimulant cardiac mai slab. Inima izolată de cobai este atît de sensibilă la stimularea cu tolazolină, încît acest fenomen a fost utilizat ca metodă de testare biologică în experiențele destinate să precizeze metabolismul intermediar al substanței. Stimularea cardiacă se observă în mod regulat la om după dozele terapeutice de tolazolină sau fentolamină, iar tahicardia constituie un semn principal al supradozării. Tahicardia pare să fie de natură „simpaticomimetică" și poate fi însoțită de aritmii, atît la om, cît și la animale. Stimularea miocardică și vasodilatația coronară provocate de adrenalină sînt potențate amîndouă de tolazolină. La câini, reacția cardio-vasculară netă față de tolazolină este o creștere a presiunii arteriale generale, probabil din cauza măririi debitului cardiac (care adesea crește mai mult decît dublu după doze moderate), într-o măsură care depășește vasodilatația periferică. La om, dozele terapeutice de tolazolină provoacă uneori o hipertensiune îngrijorătoare, probabil din cauza aceluiași fapt. Fentolamina are de obicei o oarecare acțiune vasodepresoare la om (Chess și Yonkman, 1946; Ahlquist și alții, 1947; Grimson și alții, 1948; Douthwaite și Finnegan, 1950; Gross și alții, 1951; Moyer și Caplovitz, 1953; Scheinberg și alții, 1953 și alții).

Deși tolazolina nu inhibează tahicardia provocată de adrenalină și o poate potența, putînd provoca ea însăși aritmii cardiace, ea realizează o protecție împotriva aritmiilor determinate de ciclopropan-adrenalină. Protecția este în esență aceeași cu cea observată după dibenamină, atunci cînd doza de adrenalină este mică.

Spre deosebire de dibenamină, tolazolina nu apără împotriva dozelor mai mari de adrenalină (Nickerson și Smith, 1949). Fentolamina are o acțiune moderată de protecție împotriva aritmiilor prin ciclopropan-adrenalină la câini, însă pare să fie fără efect în împiedicarea aritmiilor „spontane" din cursul anesteziei cu ciclopropan la bolnavi (Morris și alții, 1952).

Ochiul. Reacția midriatică determinată de stimularea nervilor simpatici este nemodificată de tolazolină, iar cea determinată de adrenalina injectată scade numai în măsură redusă. Contracția mușchiului radiar al irisului sub acțiunea adrenalinei *in vitro* este de asemenea rezistentă la blocajul cu tolazolină. La animalele intacte și la om se poate produce mai curînd midriază decît mioză sub acțiunea acestei substanțe. Dozele mari de fentolamină inhibează reacția irisului la stimulii adrenergici; acest efect reprezintă probabil tradu-cerea unei acțiuni mai puternice de blocaj adrenergic a acestei substanțe decît o deosebire calitativă între acțiunea sa și cea a tolazolinei.

Glandele secretoare. Substanțele imidazolinice de blocaj adrenergic pot stimula secreția salivară, lacrimală, cea a căilor respiratorii și secreția pancreatică. O supradozare a tolazolinei poate provoca o sudorație profuză la om. Întrucît stimularea prin tolazolină a secreției submaxilare a fost observată chiar după denervarea glandei, este probabil că substanța acționează direct asupra celulelor glandulare. Nu s-a stabilit dacă acțiunea secretoare provocată de imidazolină poate fi redusă cu atropină.

Tractul gastro-intestinal. Ca și majoritatea celorlalte substanțe de blocaj adrenergic, tolazolina are o acțiune slabă asupra reacțiilor inhibitoare ale musculaturii gastro-intestinale față de adrenalină și față de impulsurile nervilor simpatici. Fentolamina în doze moderate inhibează parțial relaxarea intestinală provocată de adrenalină. Totuși nu este modificată relaxarea bronhiilor, vaselor de sînge și aceea a uterului de pisică negravidă, și pare probabil ca efectul asupra intestinului să implice într-un mod oarecare dispozitivele neuromusculare complexe din acest organ, mai curînd decît un blocaj specific al inhibiției adrenergice a musculaturii netede. Atît tolazolina, cît și fentolamina, exercită acțiuni stimulatoare directe pronunțate asupra tractului gastro-intestinal intact și provoacă hiperperistaltism cu diaree la animale și la om. Atropina produce blocajul acestor reacții motorii, fapt care sugerează că sînt colinergice. Tolazolina stimulează *secreția gastrică*, atît de acid, cît și de pepsină, la om și la animale. Sub acest aspect, ea este numai cu puțin inferioară ca acțiune histaminei și a înlocuit-o cu succes pe aceasta din urmă în probele de diagnostic clinic pentru capacitatea secretoare a stomacului (Nasio, 1944). S-a observat de asemenea că tolazolina agravează durerea în boala ulceroasă și produce reactivarea ulcerelor în stare de repaus, neevolutive. Faptul că formula imidazolinică a tolazolinei și fentolaminei le conferă proprietăți pronunțate de tip histaminic, reiese nu numai din efectul stimulator asupra secreției gastrice, dar și din acțiunea vasoconstrictoare directă manifestată la iepuri, din excitarea intestinului izolat (care nu este blocată de atropină) și din stimularea uterului la câini, pisici, cobai și iepuri *in vivo* și *in vitro*. Acțiunile de tip histaminic ale fentolaminei sînt mult mai slabe decît acelea ale tolazolinei (Ahlquist și alții, 1947; Gross și alții, 1951).

Efectele metabolice. Tolazolina și fentolamina sînt relativ ineficiente în împiedicarea hiperglicemiei adrenalinice, însă s-a arătat că potențează acțiunea hipoglicemiantă a insulinei, atît la animale, cît și la om. În plus, moartea care urmează administrării cronice de doze toxice de fentolamină la animale se datorește hipoglicemiei.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. *Tolazolina* se absoarbe ușor, atît după administrarea parenterală, cît și după administrarea orală. Întrucît absorbția intestinală a substanței este în esență completă, eficacitatea considerabil mai slabă a tratamentului pe cale bucală în comparație cu cel parenteral se datorește probabil excreției renale foarte rapide a tolazolinei, care împiedică acumularea unor concentrații eficiente în organism. Cifrele de *clearance* renal ale tolazolinei sînt în esență aceleași cu cifrele pentru PAH (acid paraaminohipuric), deși mecanismul de transport este diferit. Aproape toată doza pe cale bucală sau parenterală apare în urină sub o formă

Scanned with OKEN Scanner

activă; la șobolani, substanța se elimină nemodificată prin urină. Metabolismul intermediar al *fentolaminei* în organism nu a fost precizat în mod suficient. Atunci cînd substanța se administrează pe cale bucală nu are acțiune mai mare de $^1/_5$ din acțiunea realizată prin administrarea parenterală; numai 10% din doza administrată poate fi recuperată în urină (Jones și alții, 1950; Brodie și alții, 1952; Century și alții, 1953).

Toxicitate și măsuri de precauție. Efectele secundare clinice cele mai neplăcute ale tratamentului cu tolazolină și fentolamină provin din stimularea cardiacă și gastro-intestinală. De regulă, stimularea cardiacă împiedică efectiv orice acțiune terapeutică hipotensoare a tolazolinei și o limitează pe aceea a fentolaminei; totodată ea este probabil răspunzătoare de hipertensiunea gravă comunicată uneori. În plus, amîndouă substanțele au provocat tahicardie, aritmii cardiace și dureri anginoase îngrijorătoare, cel mai adesea după administrarea parenterală. Stimularea gastro-intestinală poate duce la dureri, grețuri, vărsături, diaree și exacerbarea durerilor datorite bolii ulceroase. Dozele eficiente pe cale bucală în cazul tolazolinei provoacă destul de des piloerecție, frisoane și senzație de teamă. Aceste substanțe trebuie utilizate cu prudență la bolnavii cu gastrită, boală ulceroasă sau afecțiuni ale arterelor coronare.

Preparate, mod de administrare și posologie. *Clorhidratul de tolazolină*, F.S.U., este o sare cristalizată, incoloră, hidrosolubilă; se livrează în tablete conținînd 25 mg pentru utilizare pe cale bucală și în flacoane de 10 ml pentru mai multe injecții parenterale, fiecare mililitru conținînd 25 mg. Doza inițială de clorhidrat de tolazolină este de 25 mg, care se ia după mese; dacă este necesar, se pot ingera 50 sau 100 mg la fiecare 3—4 ore. Este îndoielnic dacă vasodilatația observată după aceste doze pe cale bucală constituie rezultatul unui blocaj adrenergic semnificativ. O doză completă parenterală este de 100—200 mg, administrată intravenos sau intramuscular pe o perioadă de 1—2 ore. Totuși se utilizează adesea dozele unitare de 25—50 mg, deși ele nu produc un blocaj adrenergic pronunțat. *Fentolamina*, F.S.U., sau *regitina*, M.N.N., se livrează sub formă de *clorhidrat* pentru utilizare pe cale bucală în tablete de 50 mg și sub formă de *metansulfonat* pentru utilizare parenterală în fiole sterile care conțin 5 mg substanță. Doza de fentolamină utilizată în diagnosticul feocromocitomului la adulți este de 5 mg, administrată intramuscular sau intravenos, de preferință pe această din urmă cale. Pentru alte scopuri, ca se poate administra intravenos sau intramuscular, în doze de 0,05—0,1 mg/kilocorp, sau pe cale bucală, în doze de 50—100 mg, de 4—6 ori pe zi.

Întrebuințări terapeutice. Aplicațiile clinice ale acțiunii de blocaj adrenergic a tolazolinei și fentolaminei sînt prezentate la sfîrșitul capitolului. Uneori se utilizează tolazolina și ca substanță de diagnostic pentru precizarea capacității stomacului de a secreta acid clorhidric (vezi mai sus).

ALTE SUBSTANȚE DE BLOCAJ ADRENERGIC

Deși substanțele de blocaj adrenergic din alte clase chimice au fost mult studiate în trecut, majoritatea lor au fost neglijate în ultimii ani, în favoarea unei cercetări active a substanțelor prezentate mai sus. Numai 3 clase mai merită o scurtă menționare și anume: *benzodioxanii* (compușii Fourneau), *iohimbina* și congenerii săi, și derivații *dibenzazepinei*. În referatele generale întocmite de Bovet și Bovet-Nitti (1948), cît și de Nickerson (1949), se poate găsi o descriere mai completă a primelor două, cît și o prezentare a celorlalte substanțe mai puțin cunoscute.

Benzodioxanii. După prima comunicare farmacologică a lui Fourneau și Bovet (1933) asupra benzodioxanilor, proprietatea lor de a bloca reacțiile excitatoare ale musculaturii netede față de stimulii adrenergici a fost pusă în evidență în multe cercetări asupra circulației generale, asupra patului vascular renal, asupra membranei nictitante, asupra irisului și asupra uterului anumitor specii. Unii membri ai grupului, ca *piperoxanul (benodaina*, 933 F) sînt eficienți în primul rînd împotriva reacțiilor la substanțele simpaticomimetice, în timp ce alții (spre exemplu, *prosimpalul*, 883 F) au totodată o acțiune marcată împotriva reacțiilor la impulsurile nervilor simpatici. Reacțiile față de mediatorii adrenergici circulanți sînt blocate în general mai ușor decît răspunsurile la stimularea nervilor simpatici. Blocajul produs este cu totul trecător, fără efect împotriva stimulilor adrenergici puternici și are un caracter labil (pag. 489). Ca și alte clase de substanțe de blocaj adrenergic, benzodioxanii nu împiedică în mod specific reacțiile cronotrope și inotrope pozitive ale inimii de mamifer față de stimulii adrenergici și nu blochează reacțiile inhibitoare adrenergice ale musculaturii netede.

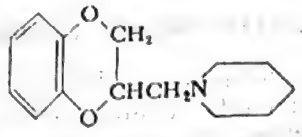
Utilizarea benzodioxanilor este considerabil limitată de efectele lor secundare neadrenergice numeroase și intense. Aceste substanțe stimulează direct multe fibre musculare netede, cuprinzînd pe cele din vasele sanguine coronare și periferice, din uter, intestin, bronhii și membrana nictitantă. Ele exercită, de asemenea, o acțiune inhibitoare directă puternică asupra miocardului. Într-adevăr, piperoxanul are în această privință o putere aproximativ de 3 ori mai mare decît chinidina (Dawes, 1946). Capacitatea lor de a împiedica aritmiile poate fi datorită mai mult inhibării cardiace directe decît blocajului adrenergic. Benzodioxanii mai influențează și sistemul nervos central, mai ales trunchiul cerebral. Această acțiune se observă în mod primar ca o stimulare a acțiunii centrale a vagului și a simpaticului, cît și ca o inhibare a reflexelor cardio-vasculare. Asocierea stimulării directe a musculaturii netede cu acțiunea simpatică centrală duce la o creștere a presiunii arteriale la animalele neanesteziate și la om. În plus, benzodioxanii manifestă o acțiune anestezică locală puternică. Proprietățile farmacologice ale acestor substanțe sînt rezumate în tabelul 29 (Vleeschhouwer, 1935; Bovet și Bovet-Nitti, 1948; Nickerson, 1949).

Chimie. Cei 2 benzodioxani cunoscuți mai bine ca blocante adrenergice sînt 2-(1-piperidil-metil)-1,4-benzodioxanul *(piperoxanul, benodaina*, 933 F) și 2-(dietilaminometil)-

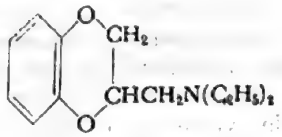
Scanned with OKEN Scanner

Inv. 188989

1,4-benzodioxanul *(prosimpalul*, 883 F). (Litera F corespunde lui Fourneau, chimistul francez care a sintetizat pentru prima dată substanțele în cadrul unui program de cercetări asupra substanțelor antimalarice.) Formulele structurale sînt următoarele:



Piperoxan



Prosimpal

Preparate, mod de administrare, posologie și efecte secundare. Clorhidratul de piperoxan (benodaina), M.N.N., este singura substanță de blocaj adrenergic din grupul benzodioxanilor care se găsește pentru utilizări clinice în Statele Unite; este o pulbere albă, hidrosolubilă, care se livrează în fiole de 10 ml, conținînd 2 mg substanță/ml. Se injectează *intravenos* pe o perioadă de cel puțin 2 minute, în doze de 0,25 mg/kilocorp, pînă la un maxim de 20 mg. Se observă frecvent efecte secundare: grețuri, vărsături, amețeli, congestie, nervozitate, spaimă, extremități reci și lipicioase, hiperpnee, palpitații, tahicardie, durere precordială și hipertensiune arterială; aceste efecte se produc aproape imediat după ce s-a injectat substanța și persistă 3—20 de minute (Goldenberg și alții, 1947; Soffer, 1954).

Indicații terapeutice. Singura indicație clinică precizată a acțiunii de blocaj adrenergic a benzodioxanilor este pentru diagnosticul feocromocitoamelor, așa cum se arată mai jos. Celelalte utilizări sugerate pentru aceste substanțe necesită cercetări suplimentare.

Iohimbina. *Iohimbina* este un alcaloid obținut din copacul yohimbehe din Africa vestică. Formula sa chimică și cea a *corinantinei*, diastereoizomerul său, nu se cunosc încă în mod precis; nucleul principal este o condensare de β-carbolină și naftalen. *Etiliohimbina* și corinantina au proprietăți farmacologice foarte asemănătoare cu ale iohimbinei și sînt mai puțin toxice. Raymond-Hamet a pus în evidență pentru prima dată, în 1925, acțiunea de blocaj adrenergic a iohimbinei. Substanța produce un blocaj adrenergic foarte specific, însă limitat ca durată și fără eficacitate împotriva stimulilor puternici. Ca și celelalte substanțe de blocaj adrenergic, iohimbina este mult mai eficientă împotriva celorlalți mediatori adrenergici circulanți decît împotriva acțiunii nervilor simpatici. Ca și tolazolina, neutralizează numai în mod redus reacțiile adrenergice ale musculaturii netede a ochiului. Substanța nu produce blocajul efectelor cronotrope și inotrope ale adrenalinei asupra inimii de mamifere. Iohimbina are un efect direct redus asupra musculaturii netede, iar acțiunile sale asupra sistemului nervos central sînt mult mai puțin pronunțate decît ale alcaloizilor ergotinici și ale benzodioxanilor. Substanța produce o scădere a diurezei, probabil secundară eliberării de hormon retrohipofizar, ca răspuns la stimularea hipotalamică. Are de asemenea o acțiune anestezică locală considerabilă. Iohimbina a fost recomandată în trecut ca afrodisiac, însă nu există nici o dovadă convingătoare în sensul acestui efect. Substanța nu are nici un fel de indicații terapeutice verificate. Proprietățile farmacologice sînt rezumate în tabelul 29 (Yonkman și alții, 1944; Nickerson, 1949).

Azapetina. *Azapetina* [*ilidar*; 6-alil-6,7-dihidro-5H-dibenz-(c-e)-azepină] are o asemănare superficială de formulă chimică cu dibenamina, însă este lipsită de un halogen reactiv. Este asemănătoare cu tolazolina în privința puterii sale de blocaj adrenergic și a proprietăților farmacologice, inclusiv vasodilatația periferică directă. Deși substanța se livrează pentru utilizare în afecțiunile vasculare periferice, este nevoie de o informație clinică suplimentară, pentru a preciza valoarea sa.

ÎNTREBUINȚĂRILE TERAPEUTICE ALE SUBSTANȚELOR DE BLOCAJ ADRENERGIC

Seria aplicațiilor posibile ale unei substanțe active și netoxice de blocaj adrenergic este tot atît de întinsă ca și lista tulburărilor funcției excitatoare simpatico-suprarenale. Multe utilizări posibile au fost trecute cu vederea ori au suferit o cercetare superficială, din cauza calităților neadecvate ale substanțelor disponibile în trecut. Totuși, o gîndire clinică ingenioasă, asociată cu o cunoaștere aprofundată a fiziopatologiei sistemului nervos simpatic și a farmacologiei substanțelor utilizate va duce fără îndoială la noi aplicații și la o precizare mai exactă a utilizărilor actuale. Interpretarea datelor clinice privind utilizarea substanțelor de blocaj adrenergic este complicată adesea de faptul că unele dintre substanțe, cum ar fi alcaloizii ergotinici și tolazolina, exercită și importante acțiuni neadrenergice, și de faptul că autorii nu au stabilit totdeauna dacă se producea într-adevăr un blocaj adrenergic semnificativ la bolnavii lor. Cu mici excepții obiectivul terapeutic urmărit în utilizarea substanțelor de blocaj adrenergic este inhibarea *reacțiilor excitatoare* ale formațiunilor alcătuite din musculatură netedă, față de acțiunea simpatico-suprarenală (vasoconstricție, hipertensiune etc.); blocajul concomitent al *reacțiilor inhibitoare* (spre exemplu dilatația bronhiilor) este de obicei nedorit, nu se poate obține și nu este necesar.

Aplicațiile neadrenergice ale acestor substanțe, îndeosebi utilizarea alcaloizilor ergotinici în crizele *migrenoase*, în *obstetrică* și în anumite tehnici de diagnostic electrocardiografic, nu sînt prezentate aici, deoarece în mod evident nu cuprind un blocaj specific al celulelor efectoare adrenergice (vezi capitolul 38). Se poate găsi o prezentare mai amănunțită, cu indicații bibliografice pentru comunicările originale, asupra indicațiilor clinice ale substanțelor de blocaj adrenergic, în referatele generale ale lui Kappert, 1949, Nickerson, 1949, Goodman și Nickerson, 1950 și Roch-Besser, 1950.

Afecțiunile vasculare periferice. Printre indicațiile clinice cele mai evidente ale blocajului adrenergic se găsesc sindroamele vasculare periferice, care conțin o componentă importantă de spasm vascular, realizat pe calea simpaticului. Membrii claselor dibenaminei, ergotinei și imidazolinei au fost utilizați în aceste stări și par să producă, toți, o oarecare vasodilatație, cu creșterea fluxului de sînge. Unii autori au adus argumentul că administrarea pe cale generală a vasodilatatoarelor nu poate crește în mod efectiv fluxul de sînge, din cauză că presiunea arterială scade proporțional cu scăderea rezistenței periferice; de aceea, tolazolina și alcaloizii ergotinici hidrogenați au fost administrați intraarterial, pentru a obține un efect local. Totuși, această tehnică este grea, nepotrivită pentru tratamentul prelungit și nu este lipsită de pericole. Măsurătorile pletismografice arată că fluxul de sînge în extremitățile omului poate crește de mai multe ori după administrarea pe cale generală a substanțelor de blocaj adrenergic. Dibenzilina poate produce o creștere a debitului

de sînge aproape identică celei provocate de blocajul nervos regional cu anestezice locale, atît la indivizii cu paturi vasculare relativ normale, cît și la bolnavii cu boală Raynaud. Celelalte substanțe de blocaj adrenergic determină o creștere semnificativă, însă întrucîtva mai mică a debitului sanguin. Creșterea fluxului de sînge la nivelul tegumentelor este mai pronunțată decît în mușchi. Substanțele de blocaj adrenergic sînt îndeosebi eficiente pentru creșterea fluxului de sînge în teritoriile de activitate vasoconstrictoare simpatică crescută. Reacțiile clinice cele mai favorabile sînt de așteptat în acele afecțiuni în care este importantă componenta de spasm vascular reflex. Boala Raynaud, înainte de a ajunge la stadiul modificărilor trofice, ca și ocluzia arterială acută, corespunde acestei cerințe. În general, dibenzilina (datorită acțiunii sale puternice și prelungite), ca și tolazolina și fentolamina (datorită efectelor respective, duble, de blocaj adrenergic și de vasodilatație periferică directă), constituie substanțele de blocaj adrenergic care merită să fie alese pentru tratamentul acestor afecțiuni. Rezultatele cu alcaloizii ergotinici nu pot fi prevăzute.

Dibenzilina, tolazolina și fentolamina sînt toate eficiente pentru reducerea spasmului vascular și pentru scăderea sensibilității la frig din boala Raynaud. Dibenzilina administrată pe cale bucală pare să fie substanța cea mai eficientă pentru un tratament prelungit, deși efectele secundare sînt întrucîtva mai frecvente decît în cazul tolazolinei. Se observă, de asemenea, rezultate bune în urma blocajului adrenergic, în multe cazuri de *flebită*, *flebotromboză* și *episoade cauzalgice*. Au fost îndeosebi încurajatoare rezultatele tratamentului *ulcerațiilor cronice*, care însoțesc afecțiunile vasculare sau traumatismele. Aceasta este probabil în legătură cu faptul că substanțele de blocaj adrenergic cresc fluxul de sînge cutanat mult mai mult decît debitul de sînge muscular. Rezultatele aplicării acestor substanțe în prima fază a *degerăturilor* au fost descurajatoare, însă substanțele de blocaj adrenergic par să aibă oarecare valoare în stadiile tardive, caracterizate prin modificări trofice, hiperestezie și sensibilitate crescută la frig. Reacția la dibenzilină pare să constituie o indicație bună a rezultatelor care se pot aștepta de la simpatectomia ulterioară în afecțiunea vasculară periferică respectivă. Tolazolina și fentolamina sînt mai puțin sigure ca substanțe de prognostic, deoarece acțiunile lor cuprind un factor de vasodilatație periferică directă, care de fapt nu este reprodus de simpatectomie. La bolnavii spitalizați pentru tratamentul unor *accidente vasculare periferice acute*, dibenzilina administrată intravenos pare să constituie o substanță de elecție pentru combaterea spasmului reflex al vaselor colaterale și al vaselor inițial obstruate, după embolectomie.

Modificările vasculare organice *limitează* posibilitățile de ameliorare a circulației determinate de blocajul impulsurilor nervilor simpatici în stadiile tardive din *trombangeita obliterantă* și din *boala vasculară periferică arteriosclerotică*. Rezultatele obținute cu substanțele de blocaj adrenergic sînt de aceea foarte variabile. Totuși, aceste substanțe pot fi valoroase în anumite cazuri și se poate prevedea cu precizie reacția față de simpatectomie. S-a comunicat faptul că alcaloizii ergotinici sînt întrucîtva mai activi în afecțiunile vasculare organice decît în cele prin spasm vascular. Totuși, acest fapt nu pare prea fondat și nu s-a stabilit suficient amploarea ameliorării care poate fi scontată. Utilizarea substanțelor de blocaj adrenergic sau a blocajului ganglionului stelat în tratamentul *trombozei vasculare cerebrale* este foarte discutată și nu s-a stabilit definitiv care din procedee este urmat de ameliorări mai pronunțate. Din cauză că impulsurile nervilor simpatici nu provoacă vasoconstricție la nivelul patului vascular coronarian, blocajul adrenergic nu are nici un rol în tratamentul *ocluziei coronariene*.

(2) **Feocromocitomul.** Indicația cea mai bine stabilită a substanțelor de blocaj adrenergic este aceea din *diagnosticul* tumorilor funcționale ale medulosuprarenalei sau ale celorlalte țesuturi cromafine. Substanțele cel mai frecvent utilizate sînt piperoxanul și fentolamina. *Fentolamina* poate fi folosită ca metodă ambulatorie. După ce s-a stabilizat presiunea arterială a bolnavului în poziție clinostatică, se administrează intravenos 5 mg substanță și se citește presiunea arterială la intervale dese, timp de 5—10 minute. Injecția trebuie aminată pînă cînd au trecut efectele punctiei venoase asupra presiunii arteriale. O scădere a presiunii arteriale de 30/20 mm Hg sau mai mult se consideră drept reacție pozitivă. Sînt destul de frecvente rezultatele fals-pozitive, datorite acțiunii directe vasodilatatoare a fentolaminei, și se pot produce, de asemenea, rezultate fals-negative, din cauza acțiunii sale limitate de blocaj adrenergic. În urma administrării substanței se pot observa tahicardie și ameteli trecătoare, însă nu s-au comunicat efecte secundare grave. Fentolamina administrată intramuscular realizează un test mai puțin sigur. *Piperoxanul* se administrează de preferință bolnavilor internați. Se începe cu o perfuzie intravenoasă de soluție cloruro-sodică 0,9% ; după ce s-a stabilizat presiunea arterială, se injectează 0,25 mg piperoxan/kilocorp, prin tubul de perfuzie, pe o perioadă de 3—5 minute. Se continuă citirile presiunii arteriale timp de cel puțin 15 minute. Piperoxanul tinde să crească presiunea arterială la bolnavii cu boală hipertonică și, ca urmare, trebuie considerat pozitiv orice răspuns predominant depresor (fig. 33). Reacțiile fals-pozitive sînt mai puțin frecvente decît în cazul fentolaminei; ele se pot produce însă mai ales în prezența unei leziuni renale, a unei terapii de sedație sau a unui tratament cu tiocianat. Efectele secundare neplăcute sînt destul de frecvente în cursul testului cu piperoxan (vezi mai sus). Reacția cea mai de temut este o creștere bruscă a presiunii arteriale, care poate duce la edem pulmonar sau la convulsii. Nici un test izolat nu este complet sigur în diagnosticul feocromocitoamelor și în toate cazurile suspecte trebuie utilizate cel puțin două. Deși dibenzilina poate scădea întrucîtva presiunea arterială în boala hipertonică, scăderea din cazurile de feocromocitom este mai izbitoare și poate fi utilizată drept bază pentru diagnostic. Dibenzilina poate fi mai specifică în unele cazuri decît piperoxanul, deoarece reacțiile fals-negative sînt mai puțin frecvente. O reacție presoare față de histamină, suprimată sau inversată ulterior de dibenzilină (1 mg/kilocorp, administrat intravenos), constituie probabil testul cel mai specific existent în mod curent pentru feocromocitoame (Goldenberg și alții, 1947, 1950; Allen și alții, 1951; Gifford și alții 1952; Soffer, 1954 și alții).

Pe lîngă utilitatea lor în diagnosticul feocromocitomului, substanțele de blocaj adrenergic sînt valoroase pentru *tratamentul preoperator* al acestor cazuri, pentru împiedicarea hipertoniei paroxistice din cursul *manipulării chirurgicale* a tumorii și pentru *tratamentul prelungit* al cazurilor care nu pot fi rezolvate pe cale chirurgicală. Dibenzilina administrată pe cale bucală constituie substanța de elecție pentru orice tratament de lungă durată. Blocajul persistent și stabil produs permite ameliorarea preoperatorie a stării cardio-vasculare a bolnavului și s-a comunicat că substanța menține un nivel tensional stabil și la valori apropiate de normal timp de cel puțin 6 luni. Alegerea unei substanțe pentru utilizarea în cursul operației prezintă mari dificultăți. Atît dibenzilina, cît și fentolamina, au fost folosite cu succes; prima are avantajul unei protecții mai sigure împotriva variațiilor de presiune arterială, în timp ce a doua a fost preferată de unii autori pentru faptul că nu împiedică cu totul reacția presoare față de substanțele simpaticomimetice, care pot fi utilizate postoperator pentru a crește presiunea arterială. Totuși,

Scanned with OKEN Scanner

părerea că hipotensiunea postoperatorie este în mod predominant secundară perioadelor de hipertensiune gravă din timpul operației, mai curînd decît rezultatul unei scăderi a aminelor simpaticomimetice circulante de origine endogenă, capătă o acceptare tot mai largă și indică utilizarea substanței de blocaj cu eficiență mai mare (Console și alții, 1950; Allen și alții, 1951; Cahill și Monteith, 1951 și alții).

Boala hipertonică. Atîta vreme cît lipsesc date sigure asupra etiologiei bolii hipertonice, tratamentul acestei afecțiuni prin blocaj simpatic periferic nu are o bază teoretică. Totuși, valoarea însemnată a simpatectomiei chirurgicale în această boală a creat speranța că „simpatectomia medicală" ar putea produce rezultate asemănătoare. Este clar că majoritatea cazurilor de boală hipertonică nu se datoresc hiperactivității sistemului simpatico-suprarenal. În hipertensiunea simpatico-suprarenală, în hipertensiunea neurogenă la animale și în feocromocitoame la om, substanțele de blocaj adrenergic mai eficiente reduc în mod considerabil presiunea arterială pînă la normal, în timp ce în boala hipertonică, rezultatele sînt variabile, iar scăderea presiunii arteriale este de obicei incompletă (Nickerson, 1950). Deși substanțele dotate cu specificitatea și eficacitatea dibenzilinei ar trebui să realizeze un *test perfect* de diagnostic pentru prevederea reacției depresoare la simpatectomia ulterioară, se acceptă în general faptul că pînă în prezent nu s-a pus la punct vreun test sigur de prognostic. Un factor important în această deficiență poate fi durata scurtă a testelor încercate. Mecanismele compensatoare care acționează pentru a ridica presiunea arterială după o simpatectomie întinsă, medicală sau chirurgicală, necesită oarecare timp pentru manifestarea lor completă. Administrarea mai prelungită a dibenzilinei poate realiza un test sigur privind rezultatele simpatectomiei ulterioare, însă vor fi necesari mulți ani de cercetări pentru a confirma acest test.

În general, rezultatele tratamentului bolii hipertonice cu substanțe de blocaj adrenergic au fost nesigure și descurajatoare. Atunci cînd se administrează în doze suficiente, dibenzilina pare să producă o scădere medie mai mare a presiunii decît oricare alte substanțe de blocaj adrenergic. Totuși, rezultatele tratamentului cronic sînt mai puțin impresionante decît reacția la injecții izolate, probabil datorită mai degrabă instalării mecanismelor compensatoare decît unei creșteri reale a toleranței față de acțiunea de blocaj. În plus sînt frecvente și adesea mult prea accentuate, în comparație cu ameliorarea obținută, efectele secundare nocive, îndeosebi tahicardia posturală și o senzație de somnolență letargică. Întrucît tahicardia este de natură reflexă, s-a încercat tratamentul asociat cu dibenzilină și substanțe de blocaj ganglionar. S-au observat rezultate încurajatoare cu dibenzilină la unele cazuri de hipertonie malignă cu evoluție rapidă, deși rezultatele nu au fost totdeauna favorabile. Ameliorarea oliguriei, encefalopatiei hipertensive și retinopatiei poate fi mai pronunțată decît scăderea presiunii arteriale. Vasoconstricția simpatică activă pare să fie un caracter mai pronunțat al hipertoniei maligne decît al celei benigne și este foarte posibil ca îndepărtarea spasmului vascular local retinian, cerebral și renal să explice în bună parte rezultatele favorabile obținute (Wunsch și alții, 1950; Moser și alții, 1952; Bakke și Wiliams, 1953 și alții).

Alcaloizii hidrogenați din grupul ergotoxinei, îndeosebi amestecul din *hidergină*, au fost utilizați pe scară mai largă decît celelalte substanțe de blocaj adrenergic în tratamentul bolii hipertonice. Rezultatele comunicate au fost variabile, de la „excelente la majoritatea bolnavilor" pînă la „fără nici un rezultat". Dozele parenterale de 0,3—1,0 mg produc o scădere semnificativă a presiunii arteriale la majoritatea bolnavilor hipertensivi, foarte probabil ca rezultat al efectelor asupra sistemului nervos central, și nu datorită blocajului adrenergic (vezi mai sus). Tratamentul pe cale bucală este mult mai puțin eficient și se instalează rapid o creștere a toleranței față de efectul hipotensor. Cu dozele utilizate pentru tratamentul pe cale bucală, efectele secundare sînt minime

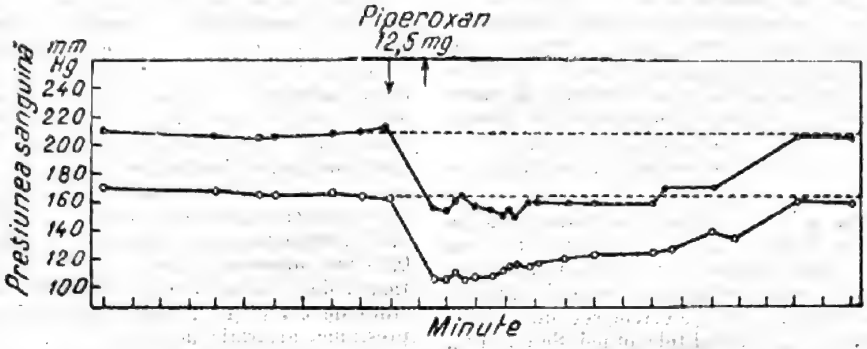


Fig. 33. — Utilizarea piperoxanului în diagnosticul feocromocitomului.

O fetiță, în vîrstă de 11 ani, prezenta crize nervoase și accese de hipersudorație, datînd de 3 ani. Constatările clinice arătau o presiune arterială de 230/145 mm Hg, un metabolism bazal de + 53%, hipertrofia inimii, ritm de galop, puls alternant și albuminurie. Graficul arată efectul unei injecții intravenoase de 12,5 mg piperoxan (între săgeți), asupra presiunii sistolice (cercurile negre) și asupra presiunii diastolice (cercurile clare). Suprafețele sistolică și diastolică au fost calculate prin înscrierea valorilor presiunii arteriale, în raport cu timpul, pe o hîrtie milimetrică, și prin măsurarea suprafețelor cu un planimetru, în termeni de milimetri pe minut. Reacția vasodepresoare totală față de piperoxan a durat în acest caz aproximativ 14 minute. Suprafața sistolică a scăzut cu 570 mm/min. Suprafața diastolică a scăzut cu 460 mm/min. Presiunea arterială ar fi crescut dacă ar fi fost vorba de boală hipertonică. Radiografiile obținute prin retropneumoperitoneu și prin pielografie intravenoasă nu au dat date concludente. S-au găsit la intervenție 2 mase tumorale; una de dimensiunile unei portocale, care își avea originea în ganglionii simpatici întîlnindu-se în hiatusul Winslow, cealaltă de dimensiuni mai reduse, localizată la bifurcația aortei. Tumoarea mare era foarte aderentă de vena cavă și toate încercările de a o mobiliza au dus la accese de aritmie cardiacă, bolnava sucombînd în cursul unuia din ele. Diagnosticul anatomopatologic a fost de feocromocitom al ganglionilor simpatici posteriori de partea dreaptă și tumoare a corpusculilor lui Zuckerkandl (după Goldenberg, Snyder și Aranow, 1947; prin bunăvoința redacției revistei *Journal of the American Medical Association*).

Scanned with OKEN Scanner

(Bluntschli și Goetz, 1947; Kappert, 1949; Moister și alții 1949; Hoobler și Dontas, 1953; Sutton și alții 1952 și alții).

Aplicații diverse. Substanțele de blocaj adrenergic de tipul dibenaminei împiedică în mod foarte eficient *aritmiile cardiace* care se produc în planurile profunde, ale anesteziei cu ciclopropan, la bolnavii operați (Nickerson și Brown, 1951). Totuși, utilizarea larg răspîndită a curarei și a tiopentalului, ca substanțe adjuvante, permite întrebuințarea curentă a unor concentrații mult mai mici de ciclopropan decît cele necesare în trecut; ca urmare, aritmiile cardiace severe se întîlnesc atît de rar, încît utilizarea substanțelor de blocaj adrenergic pentru a împiedica aritmiile din timpul anesteziei va fi limitată la anumite cazuri, cum sînt cele de tireotoxicoză, în care inima este deosebit de sensibilă față de stimulii adrenergici. Alcaloizii dihidroergotinici par de asemenea să scadă frecvența și gravitatea aritmiilor cardiace din cursul anesteziei cu ciclopropan, datorită probabil, în mare măsură, unei acțiuni inhibitoare miocardice directe. Fentolamina este relativ ineficientă la om.

Din cauză că β-haloalkilaminele blochează în mod specific reacțiile excitatoare față de adrenalină și față de ceilalți mediatori adrenergici, însă lasă intacte reacțiile inhibitoare, ele au fost utilizate în tratamentul *astmului bronșic*. După acest tratament, bolnavii pot suporta doze foarte mari de adrenalină, cu o reducere marcată a simptomelor alarmante, care însoțesc de regulă reacția presoare a unor astfel de doze. Întrucît acțiunea bronhodilatatoare inhibitoare a adrenalinei nu scade, acest tratament s-a dovedit eficient pentru anumite cazuri de *astm cu crize* subintrante, care altfel ar fi rezistente la medicamente (Klotz și Bernstein, 1950).

Deși substanțele de tipul dibenaminei au un efect redus asupra tensiunii intraoculare la normali, ele sînt foarte eficiente în privința scăderii presiunii intraoculare crescute din glaucom. Efectul pare să fie independent de mioza produsă și apare la bolnavii refractari la alte tratamente și chiar în prezența unei midriaze pronunțate, determinată de alcaloizii beladonici. Este posibil ca relaxarea produsă de substanța de blocaj la nivelul fibrelor radiare situate periferic în iris să fie deosebit de eficientă pentru favorizarea drenajului din camera anterioară sau ca substanțele de blocaj să modifice formarea umorii apoase. Efectul hipotensor al unei doze izolate de dibenamină poate persista pînă la 72 de ore, însă tratamentul cronic nu a fost încercat, din cauza necesității de a administra substanța intravenos; dibenzilina trebuie să fie, de asemenea, eficientă și cu siguranță că utilizarea sa în tratamente prelungite pe cale bucală va atrage atenția. Hiderginul este mult mai puțin activ pentru scăderea presiunii intraoculare din glaucom (Christensen și Swan, 1949; Bloomfield și Haimovici, 1950; Clark și Duggan, 1951 și alții).

La animale, blocajul adrenergic cu dibenzilină realizează o protecție pronunțată, atît împotriva *șocului hemoragic*, cît și a celui *traumatic*. Protecția observată se datorește probabil în mare parte eliminării vasoconstricției reflexe compensatoare, care în mod obișnuit susține presiunea arterială pe seama fluxului de sînge către organele vitale, în stadiile inițiale ale evoluției șocului. Totuși rămîn de clarificat multe amănunte asupra acțiunii blocajului adrenergic în stările de șoc, cum ar fi deosebirile de răspuns ale diferitelor paturi vasculare, gradul optim de blocaj etc. Substanțele de blocaj adrenergic au fost supuse doar unei cercetări cu totul preliminare în tratamentul clinic al șocului. Oricum, realitatea efectelor favorabile în experiențele pe animale sugerează o încercare clinică prudentă. În *cardiospasm* s-a observat că dibenamina produce o ameliorare simptomatică, asociată cu relaxarea sfincterului. Totuși, unii bolnavi nu reacționează la blocaj și datele existente nu permit o apreciere definitivă a acestei utilizări a substanțelor de blocaj adrenergic. Substanțele de blocaj adrenergic, din diferite clase, au fost folosite în tratamentul *insuficienței cardiace*, pentru a micșora rezistența vasculară și presiunea venoasă; în erupțiile cutanate cronice de origine gutoasă (probabil pentru a ameliora aportul de sînge în teritoriile interesate); în *poliomielită*, *hiperhidroză* și *herpes zoster*. Datele existente sînt prea fragmentare pentru a permite o apreciere a valorii blocajului adrenergic în aceste afecțiuni, iar în multe cazuri nu s-au utilizat substanțele cele mai eficiente; totuși, aceste aplicații necesită o cercetare suplimentară. Rezultatele favorabile comunicate în anumite *sindroame psihice* sînt greu de interpretat. Se pare că efectele observate nu s-ar datori blocajului adrenergic; ca urmare, rezultatele obținute nu sînt prezentate aici.

BIBLIOGRAFIE

Acheson, G. H., Farah, A., G. N. French. Some effects of dibenzyl-β-chlorethylamine (dibenamine) on the mammalian heart. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 455—465.

Ahlquist, R. P., Huggins, R. A., R. A. Woodbury. The pharmacology of benzyl-imidazoline (priscol). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **89**, 271—288.

Allen, E. V., Bannon, W. G., Upson, M., Jr., Huizenga, K. A., Bastron, J. A., J. M Waugh. A new sympatholytic and adrenolytic drug. Clinical studies on pheochromocytoma and essential hypertension. *Tr. A. Am. Physicians* 1951, **64**, 109—121.

Axelrod, J., Aronow, L., B. B. Brodie. The physiological disposition and biotransformation of dibenamine and a method for its estimation in biological tissues. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 166—179.

Bakke, J. L., R. H. Williams. Treatment of essential hypertension with β-alkylamines, especially dibenzyline. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 141—159.

Barcroft, H., Konzett, H., H. J. C. Swan. Observations on the action of the hydrogenated alkaloids of the ergotoxine group on the circulation in man. *J. Physiol.*, 1951, **112**, 273—291.

Bennett, W. D., Dhuner, K-G., O. S. Orth. A comparison of the effectiveness of dihydroergotamine (DHE-45) and dihydroergocornine (DHO-180) in the prevention of cardiac irregularities during cyclopropane anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **95**, 287—292.

Bloomfield, S., H. Haimovici. Effect of dibenamine in chronic simple glaucoma. *Arch. Ophth.*, 1950, **43**, 969—978.

Bluntschli, H. J., R. H. Goetz. The effect of a new sympathicolytic drug (dihydroergocornine) on the blood-pressure with special reference to hypertension. *South African M. J.*, 1947, **21**, 382—401.

———. The effect of ergot derivatives on the circulation in man with special reference to two new hydrogenated compounds (dihydroergotamine and dihydroergocornine). *Am. Heart J.*, 1948, **35**, 873—894.

Bluntschli, H. J., H. Staub. Über die Bedeutung der Nierentätigkeit für die Blutdruckwirkungen eines dehydrierten Ergotderivats, Dihydroergocornin. *Experientia*, 1949, **5**, 46—48.

Brodie, B. B., Aronow, L., J. Axelrod. The fate of benzazoline (priscoline) in dog and man and a method for its esti-

Scanned with OKEN Scanner

Konzett, H., E. Rothlin. Investigations on the hypotensive effect of the hydrogenated ergot alkaloids. *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, **8**, 201—207.

Kopet, J. C., J. M. Dille. The elimination of ergotoxine, ergotamine and ergonovine. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1942, **31**, 109—113.

Lands, A. M., Luduena, F. P., Grant, J. I., Ananenko, E., M. L. Tainter. Reversal of the depresor action of N-isopropyl-arterenol (isuprel) by ergotamine and ergotoxine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **100**, 284—297.

Liljestrand, A. Interaction of ergotamine and carbon dioxide on blood pressure and respiration. *Acta physiol. Scandinav.*, 1948, **15**, 198—206.

McDougal, M. D. An inhibitory action of adrenaline abolished by adrenergic blocking drugs. *J. Physiol.*, 1953, **120**, 64—65.

Manning, G. W., G. C. Caudwell. The effect of demerol, ergotamine and dihydroergotamine on mortality after coronary occlusion in dogs. *Brit. Heart J.*, 1947, **9**, 85—95.

Moe, G. M., Malton, S. D., Rennick, Barbara R., W. A. Freyburger. The role of arterial pressure in the induction of idioventricular rhythms under cyclopropane anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **94**, 319—327.

Moister, F. C., Stanton, J. R., E. D. Freis. Observations on the development of tolerance during prolonged oral administration of dihydroergocornine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **96**, 21—30.

Morris, L. E., Yein, C. S., Haid, B., J. M. White, Jr. Laboratory and clinical observations on the effect of regitine (C-7 337) on cardiac irregularities during cyclopropane anesthesia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 49—54.

Moser, M., Walters, M., Master, A. M., Taymor, R. C., J. Metraux. Chemical blockade of the sympathetic nervous system in essential hypertension. Experience with oral therapy with 688-A (N-phenoxy-isopropyl-N-benzyl β-chloroethylamine hydrochloride). *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1952, **89**, 708—723.

Moyer, J. H., C. Caplovitz. The clinical results of oral and parenteral administration of 2-(N′p-tolyl-N′-m-hydroxyphenylaminomethyl) imidazoline hydrochloride (regitine) in the treatment of hypertension and an evaluation of the cerebral hemodynamic effects. *Am. Heart J.*, 1953, **45**, 602—610.

Nasio, J. A. new test for gastric function. *Am. J. Digest. Dis.*, 1944, **11**, 227—229.

Nickerson, M., H. O. Brown. Protection by dibenamine against „spontaneous" arrhythmias occurring during cyclopropane anesthesia. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 216—224.

Nickerson, M., L. S. Call. Treatment of cardiospasm with adrenergic blockade. *Am. J. Med.*, 1951, **11**, 123—127.

Nickerson, M., L. S. Goodman. Pharmacological properties of a new adrenergic blocking agent: N,N-dibenzyl-β-chloroethylamine (dibenamine). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **89**, 167—185.

———. Pharmacological and physiological aspects of adrenergic blockade, with special reference to dibenamine. *Federation Proc.*, 1948, **7**, 397—409.

Nickerson, M., W. S. Gump. The chemical basis for adrenergic blocking activity in compounds related to dibenamine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 25—47.

Nickerson, M., Henry, J. W., G. M. Nomaguchi. Blockade of responses to epinephrine and norepinephrine by dibenamine congeners. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **107**, 300—309.

Nickerson, M., G. M. Nomaguchi. Locus of the adrenergic blocking action of dibenamine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **93**, 40—51.

———. Mechanism of dibenamine protection against cyclopropane-epinephrine cardiac arrhythmias. *Ibid.*, 1949, **95**, 1—11.

———. Blockade of epinephrine-induced cardioacceleration in the frog. *Am. J. Physiol.*, 1950, **163**, 484—504.

———. Adrenergic blocking action of phenoxyethyl analogues of dibenamine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **101**, 379—396.

———. Response to sympathomimetic amines after dibenamine blockade. *Ibid.*, 1953, **107**, 284—299.

Nickerson, M., S. M. Smith. Protection against cyclopropane-epinephrine arrhythmias by dibenamine and other agents. *Anesthesiology*, 1949, **10**, 562—576.

Orth, O. S., G. Ritchie. A pharmacological evaluation of dihydroergotamine methanesulfonate (D.H.E. 45). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **90**, 166—173.

Raymond-Hamet. Sur un nouveau cas d'inversion des effets adrenaliniques. *Compt. rend. Acad. d. Sc.*, 1925, **180**, 2 074—2 077.

Roberts, J. E., Massopust, L. C., Jr., A. R. Buchanan. Effects in albino rats of dihydrogenated derivatives of the dimethylpyruvic acid group of ergot alkaloids as manifested by thermal reactions and oxygen utilization. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **100**, 51—58.

Rockwell, F. V. Dibenamine therapy in certain psychopathologic syndromes. *Psychosom. Med.*, 1948, **10**, 230—237.

Rosenblueth, A., B. Cannon. Some circulatory phenomena disclosed by ergotoxine. *Am. J. Physiol.*, 1933, **105**, 373—382.

Scheinberg, P., Blackburn, I., M. Rich. The effect of intravenous priscoline on cerebral circulation and metabolism. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 125—129.

Scherf, D., Perlman, A., M. Schlachman. Effect of dihydroergocornine on the heart. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1949, **71**, 420—423.

Smith, C. L. Blockade of the action of adrenaline on the isolated frog's heart by β-haloalkylamines. *Am. J. Physiol.*, 1953, **173**, 301—304.

Smith, J. A., S. Zalman. Some effects of large doses of ergot products on rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1949, **72**, 13—15.

Soffer, A. Regitine and benodaine in the diagnosis of pheochromocytoma. *M. Clin. North America.*, 1954, **38**, 375—384.

Sollmann, T., E. D. Brown, Intravenous injection of ergot. Effects on the mammalian circulation. *J. Am. M. A.*, 1905, **45**, 229—240.

Sonnenschein, R. R. Local sweating in man induced by intradermal epinephrine. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1949, **71**, 654—656.

Stoll, A., A. Hofmann. Die Dihydroderivate der natürlichen lindsdrehenden Mutterkornalkaloide. *Helvet. chim. acta.* 1943, **26**, 2070—2081.

Sutton, G. C., Buckingham, W., Brown, R. D., D. C. Sutton. A clinical evaluation of the treatment of hypertension with dihydrogenated ergotoxine alkaloids. *Am. Heart J.*, 1952, **44**, 622—628.

Sutton, G. C., Cerletti, A., M. Taeschler. Comparative analysis of the effect of hydrogenated ergot alkaloids upon presso- and chemo-receptive reflexes in the cat. *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1950, **84**, 393—400.

Tripod, J. Beeinflussung der zentral-errengenden Wirkung von Weckaminen durch Pharmaka mit spezifischer Wir-

kung auf das autonome Nerven-system. *Helvet. physiol. acta*, 1952, **10**, 403—412.

Vleeschhouwer, G. de. Au sujet de l'action du diéthylaminométhyl-3-benzodioxane (F. 883) et du pipéridométhyl-3-benzodioxane (F. 933) sur le système circulatoire. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1935, **50**, 251—295.

———. On the pharmacology of dihydroergotamine, *Ibid.*, 1949, **78**, 461—473.

Wang, S. C., V. V. Glaviano. Locus of emetic action of morphine and hydergine in dogs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1954, **111**, 329—334.

Wunsch, R. E., Warnke, R., G. B. Myers. The effects of dibenamine on severe hypertension. *Ann. Int. Med.*, 1950, **33**, 612—628.

Yonkman, F. F., Stilwell, D., R. Jeremias. The adrenolytic and sympatholytic actions of yohimbine and ethyl yohimbine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **81**, 111—115.

Monografii și referate generale

Bovet, D., F. Bovet-Nitti. Médicaments du système nerveux végétatif. S. Karger, Basel, 1948.

Dale, H. H. On some physiological actions of ergot. *J. Physiol.*, 1906, **34**, 163—206.

Gilman, A., F. S. Philips. The biological actions and therapeutic applications of the β-chloroethyl amines and sulfides. *Science*, 1946, **103**, 409—415.

Goodman, L. S., M. Nickerson. Clinical application of adrenergic blockade: A critical appraisal. *M. Clin. North America*, 1950, **34**, 379—394.

Hoobler, S. W., A. S. Dontas. Drug treatment of hypertension. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 135—174.

Kappert, A. Untersuchungen über die Wirkungen neuer dihydrierter Mutterkornalkaloide bei peripheren Durchblutungsstörungen und Hypertonie. *Helvet. med. acta*, **16**, Supplement 22, 1949, 1—163.

Leonard, F., C. P. Huttrer. Histamine antagonists. *Chemical-Biological Coord. Center Review No. 3*, 1950, National Research Council, Washington, D. C.

Nickerson, M. The pharmacology of adrenergic blockade. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 27—101 (438 indicații bibliografice).

———. Role of sympathetic blockade in the therapy of hypertension. *Am. J. Med.*, 1950, **8**, 342—354.

Roch-Besser, B. La benzyl-imidazoline (priscol). Étude pharmacodynamique et applications cliniques. *Helvet. med. acta*, 1950, **17**, Supplement 27, 1—175.

Rothlin, E. The pharmacology of the natural and dihydrogenated alkaloids of ergot. *Bull. schweiz. Akad. d. med. Wissensch.*, 1947, **2**, 249—273.

Stoll, A., A. Hofmann. Die Alkaloide der Ergotoxingruppe: Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin. *Helvet. chim. acta*, 1943, **26**, 1 570—1 601.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 27

SUBSTANŢELE VEGETATIVOLITICE *(continuare)*

III. SUBSTANŢELE CARE INHIBEAZĂ MUSCULATURA STRIATĂ ŞI GANGLIONII VEGETATIVI

Substanţele care realizează blocajul transmiterii impulsurilor nervoase la nivelul joncţiunilor neuromusculare şi în sinapsele ganglionilor vegetativi sînt tratate laolaltă în acest capitol, din cauza numeroaselor asemănări anatomice, fiziologice şi farmacologice dintre formaţiunile interesate, aşa cum s-a arătat în capitolul 19. Într-adevăr, multe dintre substanţele care urmează să fie descrise, îndeosebi curara, nicotina, şi grupul metoniului, acţionează atît asupra plăcilor terminale ale muşchilor striaţi, cît şi asupra celulelor ganglionare.

A. SUBSTANŢELE CURARIFORME: CURARA, DECAMETONIUL, SUCCINILCOLINA ŞI ALTE SUBSTANŢE

CURARA

Istoric şi origine. *Curara* este numele generic al otrăvurilor pentru săgeţi din America de Sud. Substanţa are o poveste lungă şi romantică. Ea a fost folosită timp de secole de indienii din bazinul nordic şi nord-vestic al Amazonului, de cei din bazinul superior al Orinocului, de cei din Guyana britanică şi din Ecuadorul răsăritean, pentru uciderea animalelor sălbatice folosite pentru hrană, moartea producîndu-se prin paralizarea muşchilor striaţi. Curînd după descoperirea continentului american, primii exploratori şi botanişti s-au interesat de curara şi, mai tîrziu, în ultima parte a secolului al XVI-lea, au fost aduse în Europa probe din preparatele indigene, pentru examinare şi cercetare. Deşi paralizia neuro-musculară provocată de această substanţă a fost recunoscută curînd ca bază a acţiunii sale mortale, progresul farmacologic ulterior a fost ţinut în loc de faptul că erau la îndemînă numai substanţe brute, iar originea lor botanică şi compoziţia chimică erau necunoscute.

Tehnica preparării curarei de către indienii din America de Sud a fost învăluită multă vreme de mister şi a fost încredinţată numai vrăjitorilor de trib. Tehnica se deosebea după trib, anotimp, priceperea celui care prepara otrava şi după ingredientele disponibile. Prepararea efectivă era însoţită de multe ritualuri şi magii secrete, iar adesea erau încorporate în aceste mixturi alte plante şi produse animale. Curara brută este o masă răşinoasă, gumoasă, de culoare brună-întunecat, spre negru, solubilă în apă. Timp de mulţi ani, probele de curara, care ajungeau în zona civilizată erau clasificate pe baza recipientelor în care erau depozitate şi transportate. Astfel erau identificate 3 „tipuri" de curară; curara de tub (tubocurara), în tuburi din bambus, curara de vas, în vase de pămînt ars, şi curara de „calabash", transportată în tigve. Deşi este probabil că în cursul secolului al XIX-lea recipientele constituiau indicaţii destul de precise asupra tipurilor de curara pe care le conţineau, cu siguranţă că acest lucru nu se mai întîmplă în prezent. Prepararea curarei de către indienii din America de Sud a devenit repede un meşteşug depăşit, iar compoziţia exactă a curarelor, studiată de primii fiziologi şi farmacologi, nu va fi cunoscută probabil niciodată cu precizie. Din fericire s-a realizat identificarea chimică a ingredientelor alcaloide principale, cît şi descoperirea izvoarelor botanice respective, în aşa fel încît în prezent se găsesc la îndemînă preparate purificate, cu compoziţie şi putere constante, pentru cercetarea experimentală şi pentru utilizarea în clinică.

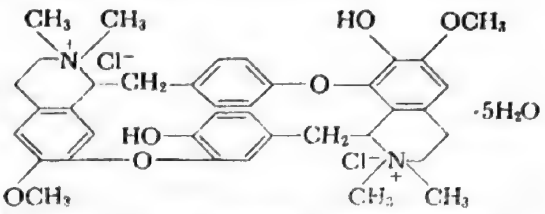
Izvoarele vegetale ale curarei au devenit foarte devreme obiectul a numeroase cercetări de teren şi cercetările active mai continuă încă. Curarele din regiunile Amazonului răsăritean conţin ca ingredient principal *Strychnos*. Există multe specii de *Strychnos*, sub formă de tulpini căţărătoare, din a căror coaje şi foi se extrag alcaloizii din curară; îndeosebi, *Strychnos toxifera* dă cele mai puternice curare. Anumite specii de *Chondrodendron* dau de asemenea curară, fiind folosite de indigenii din regiunile vestice ale Amazonului. Plantele constituie membri ai familiei Menispermaceelor. *C. tomentosum*, în special, constituie un izvor de *d*-tubocurarină. Această specie produce ingredientul activ principal din majoritatea curarei brute preparate în Peru şi probabil în Ecuador. Din celelalte specii de *Chondrodendron* se obţine alcaloidul strîns înrudit, *beberina*, care, atunci cînd este metilat, formează un izomer al *d*-tubocurarinei. Seminţele de *Erythrina* conţin alcaloizi cu acţiune de tipul curarei (pag. 520), însă indigenii nu le utilizează pentru această proprietate.

Pînă în 1940, curara a fost în bună parte o curiozitate farmacologică, iar încercările sporadice de a o folosi în terapeutică au fost foarte limitate, prin lipsa preparatelor standardizate. Cercetările asupra curarei au fost mult accelerate de lucrarea lui Richard C. Gill, care, după un studiu prelungit și amănunțit al metodelor indigene pentru prepararea ei, a adus în Statele Unite o cantitate suficientă din substanța autentică preparată din *C. tomentosum*, pentru a permite cercetări clinice și farmacologice (Gill, 1940, 1946). O dată ce alcaloidul pur, *d*-tubocurarina, și celelalte preparate testate biologic au devenit disponibile, s-au găsit curînd numeroase utilizări terapeutice, valoroase pentru curară. A fost posibil de asemenea să se stabilească precis proprietățile sale farmacologice și să se clarifice concepțiile greșite ale trecutului. Deși curara a fost supusă unei verificări clinice superficiale timp de aproape 100 de ani, întrebuințarea modernă în clinică datează probabil de la West, care în 1932 a utilizat fracțiuni foarte purificate la bolnavii cu tetanos și la cei cu tulburări spastice. În 1940, Bennett a introdus substanța ca adjuvant în tratamentul șocului cu pentilentetrazol aplicat în afecțiunile psihice. Griffith și Johnson au comunicat, în 1942, prima încercare de a favoriza, cu ajutorul curarei, relaxarea musculară în anestezia generală; această aplicare a substanței s-a întins în curînd foarte mult și reprezintă astăzi utilizarea sa terapeutică principală.

Istoricul deosebit de interesant al curarei, comunicările primilor exploratori și problemele complexe ale izvoarelor botanice, ale nomenclaturii și identificării chimice sînt redate într-un referat general cu caracter monografic, întocmit de McIntyre (1947). O privire generală mai veche este cea a lui Boehm (1920).

În cele ce urmează, termenul de *curara* se referă la *d*-tubocurarină sau la derivatul său dimetilat, ori la un preparat de curară foarte purificat, cunoscut sub numele de intocostrină, afară de cazul cînd semnificația din text indică altceva în mod special.

Chimie. Deși alcaloizii cristalizați au fost obținuți din curara brută din 1864, cînd Preyer a izolat curarina, formula lor a rămas neprecizată timp de peste 70 de ani. Curara brută conține o serie de alcaloizi strîns înrudiți, care exercită acțiuni farmacologice asemănătoare, însă atenția este concentrată în prezent mai ales asupra *d*-tubocurarinei, a cărei formulă a fost cel dintîi stabilită. King (1935) a stabilit formula structurală a *d*-tubocurarinei, pe care a obținut-o dintr-o probă brută de tubocurarină cu origine vegetală necunoscută; mulți ani mai tîrziu, Wintersteiner și Dutcher (1943) au comunicat formula alcaloidului identic, izolat din curara brută obținută pe Amazonul superior, despre care se știe că a fost preparată din *C. tomentosum* Ruiz și Pavon. Formula structurală a *d*-tubocurarinei este următoarea:



Clorura pentahidratată de *d*-tubocurarină

Se observă că *d*-tubocurarina este o bază de amoniu cuaternar, caracter esențial pentru acțiunea sa paralizantă puternică asupra musculaturii striate. Izomerul *l* este mult mai slab decît izomerul *d*. O serie de alcaloizi înrudiți cu *d*-tubocurarina au fost izolați din plantele producătoare de curară, însă formulele multora dintre ei sînt necunoscute. Unii sînt baze azotate terțiare cu o activitate de tipul curarei redusă sau nulă. Cei mai puternici din toți alcaloizii curarei sînt toxiferinele, care se obțin din curara de „calabash", avînd ca ingredient principal *S. toxifera*; formula lor nu este complet clarificată. Dimetileterul *d*-tubocurarinei este un derivat semisintetic folosit în clinică; la om, această substanță este aproximativ de 3 ori mai puternică decît *d*-tubocurarina.

Raportul dintre structură și acțiune în cazul curarei și al celorlalte substanțe care produc blocaj neuro-muscular. Primele încercări de a cerceta raportul dintre structură și activitatea substanțelor au fost făcute în domeniul substanțelor curarimimetice (Crum Brown și Fraser, 1868 și anii următori; Boehm, 1886, 1920), deși pe atunci nu se cunoșteau nici formulele substanțelor active din curara, nici rolul acetilcolinei în transmiterea neuro-musculară. Domeniul de cercetare a rămas cel mai fertil, mai ales după clarificarea formulei *d*-tubocurarinei și a raportului farmacologic dintre substanțele curarimimetice și acetilcolină. Totuși, cercetările recente au avut darul mai mult să complice, decît să simplifice, înțelegerea mecanismului de acțiune. Ca și substanțele de blocaj ganglionar, există substanțe curarimimetice care realizează blocajul transmiterii neuro-musculare printr-o depolarizare susținută, cît și substanțe care produc blocajul prin stabilizarea regiunii plăcii terminale motorii; o substanță poate depolariza la o specie și stabiliza la alta sau poate acționa în sens diametral opus la nivelul unor mușchi diferiți, la aceeași specie; mai mult, ambele tipuri de acțiune se pot exercita simultan sau consecutiv la nivelul aceluiași mușchi. Totuși, mai ales în multe din cercetările mai vechi, tipul de acțiune era slab diferențiat. În plus, proprietățile anestezice și proprietățile anticolinesterazice ale anumitor substanțe complică interpretările raportului dintre structură și acțiune. De asemenea, prezența sau absența unui sistem de fibre nervoase motorii pentru placa motorie fusală necesită o considerare aparte (pag. 513). Ca urmare se vor prezenta aici numai generalitățile principale și amănuntele cele mai însemnate (Ing, 1936; Craig, 1948; Bovet și Bovet-Nitti, 1948, 1951; Paton, 1949, Simpozion, 1951; Taylor, 1951; Paton și Zaimis, 1952; Riker, 1953 și alții).

Relațiile funcționale dintre curară și acetilcolină concentrează atenția asupra rolului grupărilor de amoniu cuaternar în substanțele curarimimetice. Numai puține substanțe pe bază de amoniu cuaternar, printre care și esterii simpli ai betainei, sînt lipsite de acțiune curarimimetică atunci cînd sînt testate corect, deși multe dintre ele sînt foarte slabe. Multe substanțe binecunoscute (atropina, chinina, stricnina etc.) manifestă o creștere pronunțată a puterii curari-

mimetice atunci cînd azotul lor devine cuaternar. Pe de altă parte, multe substanţe pe bază de amoniu necuaternar au o acţiune de tipul curarei (chinina, nicotina, derivaţii eritroidinei etc.). Acţiunea curarimimetică a β-eritroidinei şi a dihidro-β-eritroidinei este efectiv suprimată de „cuaternizarea" azotului. Alţi atomi pot înlocui azotul cationic cuaternar; astfel s-a comunicat o acţiune curarimimetică pentru compuşii de sulfoniu, fosfoniu, arsoniu, stiboniu şi iodiniu.

Tetrametilamoniul (TMA), cel mai simplu dintre compuşii de amoniu cuaternar, ca şi omologii săi, acţionează în felul nicotinei, prin aceea că stimulează mai întîi regiunea plăcii terminale motorii şi apoi produc blocajul transmiterii printr-o depolarizare ulterioară persistentă. Anumite aspecte ale relaţiei dintre structură şi activitate a acestor substanţe sînt prezentate în alt loc (cap. 20 şi pag. 526). *Tetraetilamoniul* (TEA) este o substanţă curarimimetică foarte slabă, însă acţiunile sale neuro-musculare sînt greu de clasificat, deoarece această substanţă poate neutraliza, atît decametilenbistrimetilamoniul (C10), cît şi *d*-tubocurarina, manifestînd totodată şi alte anomalii de comportare (Kensler, 1950). Cu cîteva excepţii, se pare că grupările N-etil sînt în defavoarea acţiunii de paralizare neuro-musculară, pe cînd omologii N-metil sînt stimulante neuro-musculare şi substanţe depolarizante; de asemenea se pare că aceste grupări intensifică activitatea curariformă, pe cînd omologii N-metilaţi stabilizează regiunea plăcii terminale motorii; spre exemplu, decametilenbistrietilamoniul este mai slab decît C 10, în timp ce acţiunea curarimimetică a *hexametoniului* (C6) creşte prin înlocuirea grupărilor N-metil cu grupări N-etil. Totuşi, în galamină, grupările N-etil conferă un avantaj redus faţă de congenerul N-metilat. Efectul ramificării grupărilor N-alkilice este puţin cunoscut. Efectul nesaturării este variabil. Fumarilcolina nesaturată este mai puternică decît succinilcolina. Derivaţii dihidro-, cît şi cei tetrahidro- ai β-eritroidinei, dar nu şi ai altor alcaloizi ai eritroidinei, sînt substanţe curarimimetice mai puternice decît substanţa înrudită. Nesaturarea la nivelul unui inel care conţine azotul cuaternar scade activitatea. Substanţele pe bază de izochinoliniu sînt mai puţin active decît derivaţii respectivi tetrahidro. Gruparea tetrahidroizochinoliniu constituie o structură importantă în *d*-tubocurarină.

Clarificarea formulei *d*-tubocurarinei, descoperirea substanţelor de tip polimetilenbistrimetilamoniu, a dus la multe consideraţii ipotetice asupra importanţei celor 2 atomi de azot cuaternar şi asupra separării lor spaţiale, cît şi asupra structurii „receptorului". C 10, care are un interval de 10 atomi, este cel mai puternic din seria sa, atunci cînd se testează pe anumiţi muşchi ai pisicii. Întrucît *d*-tubocurarina posedă de asemenea un interval intermediar de 10 atomi, s-a pus în discuţie numărul 10. Mai mult, întrucît substanţele de tip decametilenbiscuaternar au, atunci cînd sînt complet desfăcute, o distanţă de aproximativ 14—15 Å de la un azot la altul, reprezentînd aproximativ de 2 ori lungimea acetilcolinei desfăcute, această distanţă a fost citată adesea drept cheia acţiunii curarimimetice. Totuşi, distanţa maximă dintre atomii de azot la *d*-tubocurarină este de numai 12,5 Å, astfel încît convingerea curent răspîndită că distanţa dintre atomii de azot existentă la C10 şi la *d*-tubocurarină ar fi aceeaşi este greşită. Numeroase alte obstacole împiedică acceptarea fără rezerve a distanţei de 14—15 Å drept distanţă optimă dintre atomii de azot pentru acţiunea curarimimetică şi există motive pentru punerea în discuţie a importanţei unui al doilea azot cuaternar. Marea putere curarimimetică a multor alcaloizi monocuaternari nu poate fi trecută cu vederea. Anumite principii active din curarele de „calabash" (din tigvă), cum sînt toxiferinele, conţin numai un azot cuaternar şi totuşi sînt de 200 de ori mai puternice decît *d*-tubocurarina; toxiferinele conţin nuclei β-carbolinici sau nuclei asemănători. Printre substanţele biscuaternare, un interval de 10 atomi nu este totdeauna optim; chiar în seria reprezentată prin decametoniu, intervalul optim variază după specie şi după muşchiul utilizat; la anumite serii omologe, intervalul optim poate fi de numai 7 atomi sau poate merge pînă la 13. Astfel, orice atribuire strictă a puterii curarimimetice perfecte existenţei a două grupări de amoniu cuaternar despărţite prin 10 atomi intermediari şi existenţei unei distanţe de 14—15 Å este probabil greşită. Loewe şi Harvey (1952) au discutat în mod critic importanţa lanţului şi a distanţei dintre cele două grupări de amoniu cuaternar în acest domeniu, cît şi ipotezele curente asupra raportului dintre structură şi acţiune.

Există aspecte interesante în ceea ce priveşte relaţia dintre structură şi acţiune, în seria formată de polimetilenbistrimetilamoniu. Puterea paralizantă neuro-musculară maximă apare în general de la C9 pînă la C11, în raport cu preparatul muscular. S-a observat de mult faptul că C10 se deosebea de curară prin aceea că stimula mai întîi joncţiunea neuro-musculară, înainte de a o paraliza, şi s-a adus mai tîrziu proba necesară pentru a dovedi că C10 depolarizează placa terminală motorie. C5 şi C6, paralizante neuro-musculare mult mai slabe decît C10, seamănă întrucîtva cu curara; ca şi aceasta, cele 2 substanţe neutralizează parţial C10 la nivelul preparatelor de muşchi şi sînt parţial neutralizate de C10, cu condiţia să funcţionezo anumiţi factori de timp. Recent s-a observat că la majoritatea muşchilor — dacă nu la toţi — C10 manifestă de asemenea o componentă de acţiune de tipul curarei (stabilizatoare), care devine manifestă după o perioadă temporară de depolarizare a plăcii terminale; această acţiune dublă explică probabil de ce antagonismele note dintre C10, pe de o parte, şi C5 şi C6 sau *d*-tubocurarină, de altă parte, sînt greu de pus în evidenţă. Grupările N-etil şi N-butil tind să suprime componenta stimulantă (şi probabil depolarizantă) din C10 şi să crească componenta de tip curară. Astfel pare posibil ca intervalul optim dintr-o serie să depindă de jocul dintre cele 2 componente ale acţiunii asupra muşchiului respectiv. Caracterele de formulă de care depinde blocajul *ganglionar* în această serie de substanţe sînt prezentate la pag. 526.

S-au cercetat numeroase alte substanţe pe bază de amoniu biscuaternar, dintre care unele au fost utilizate în clinică ori au fost încercate în terapeutică. La unele dintre ele, intervalul este un simplu lanţ polimetilenic, în general de 10 atomi, ca şi în C10; atunci cînd „nucleii" cuaternari sînt formaţi din piperidiniu, pirolidiniu sau alte formaţiuni inelare simple, substanţele seamănă cu C10 prin aceea că par să stimuleze muşchii înainte de a-i paraliza; dacă însă nucleii cuaternari conţin grupări mai complexe, de tipul laudoniniului, predomină o acţiune de tipul curarei. Lanţul intermediar poate fi mai complex şi poate conţine inele alifatice sau aromatice, grupări esteri şi eteri sau altele. Gruparea iminochinonă în lanţul intermediar al benzochinonei este considerată esenţială pentru acţiunea sa. Cîteva substanţe curarimimetice conţin trei sau mai multe grupări de amoniu cuaternar; *galamina* este eterul tricolinic al pirogalolului.

Toate substanţele curarimimetice importante, cu excepţia decametoniului, conţin oxigen şi uneori alte elemente, pe lîngă carbon şi azot cuaternar. Metilarea a 2 grupări oxidrilice în *d*-tubocurarină, spre a forma *dimetil-d-tubocurarina*, creşte puterea de acţiune, însă etilarea oxidrililor o scade. Tipul şi intensitatea acţiunii unui eter curarimimetic nu depind de prezenţa oxigenului din eter, ci de radicalii adiacenţi. În mod interesant, dietileterul însuşi are o acţiune de tipul curarei, pe care nu o au anestezicele în general. Mai multe curarimimetice conţin grupări ester; majoritatea

sînt esteri ai colinei *(spre exemplu succinilcolina)* și ai omologilor săi; ei sînt în general de tip depolarizant. Orientarea grupului ester este importantă cînd este situat în apropierea grupării de amoniu cuaternar, atît în privința acțiunii curarimimetice, cît și în privința sensibilității la hidroliza enzimatică; astfel, *acetilcolina* și *succinilcolina* sînt în mod inerent foarte puternice ca stimulante neuro-musculare și ca paralizante, fiind amîndouă hidrolizate ușor de colinesterază.

Importanța caracterului aromatic pentru puterea și tipul acțiunii curarimimetice este insuficient explicată.

La mai multe serii, N-benzilul este la fel de activ sau mai activ decît gruparea alkil cea mai activă. N-benzilul reduce adesea acțiunea muscarinică și nicotinică și favorizează un tip stabilizator de acțiune curarimimetică. *Benzochinona* conține N-benzil, iar *d*-tubocurarina poate fi considerată și ea drept conținătoare de grupări N-benzil în cuprinsul moleculei; amîndouă substanțele sînt clasificate printre curarimimeticele stabilizatoare, deși benzochinona nu poate fi neutralizată de edrofoniu. Poate fi semnificativ faptul că marea majoritate a substanțelor care stabilizează regiunea plăcii terminale motorii conține grupări aromatice; există însă excepții importante la orice generalizare privind prezența sau absența caracterului aromatic. În mod asemănător există excepții importante la regula că moleculele mici sau subțiri depolarizează, iar moleculele groase stabilizează membrana la nivelul regiunii plăcii terminale motorii.

S-a efectuat o comparație foarte restrînsă între acțiunile curarimimetice ale diferiților izomeri optici. Izomerii optici și geometrici ai compușilor esoterici — coniina, conhidrina și canadina — au fost cercetați, ca și aceia ai *d*-tubocurarinei; *d*-tubocurarina este de 20—60 de ori mai activă decît levoizomerul. Întrucît *l*-izomerul are același interval intermediar și aceleași grupări anexe, cu o distanță interazotată identică, este limpede faptul că nici grosimea singură, nici distanțele intramoleculare nu determină acțiunea curarimimetică.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Acțiunea principală a curarei este o paralizie foarte selectivă a plăcilor terminale motorii din mușchii striați; substanța paralizează de asemenea celulele ganglionare vegetative. Întrucît componentele excitatoare ale acțiunilor nicotinice ale acetilcolinei și congenerilor săi asupra mușchilor striați și asupra ganglionilor sînt blocate de curară, substanța este clasificată drept substanță de blocaj vegetativ, cu acțiune asupra celulelor efectoare inervate de nervii colinergici preganglionari (tabelul 17, cap. 19). Totuși, în doze foarte mari, curara este capabilă să reducă în oarecare măsură reacția celulelor efectoare inervate de nervii colinergici postganglionari, cum ar fi glandele exocrine și mușchii netezi, atît față de acetilcolină, cît și față de stimularea nervoasă. Curara mai provoacă și eliberarea unor cantități însemnate de histamină din mușchiul striat; această acțiune este fără legătură cu proprietatea curariformă a substanței.

Musculatura striată. Claude Bernard (1850 și ulterior) a fost primul care a descris corect sediul periferic al acțiunii paralizante a curarei. Experiențele sale clasice asupra locului de acțiune al curarei, așa cum sînt descrise mai jos, se execută încă în mod instructiv de studenții în medicină în laboratorul de farmacologie.

Dacă se ligaturează piciorul posterior al unei broaște, în așa fel încît să priveze membrul respectiv de circulația sa, însă permite sciaticului să rămînă liber, injectarea curarei în sacul limfatic ventral produce efecte tipice în toate regiunile animalului, cu excepția membrului ligaturat. În acest picior neintoxicat, stimularea electrică a nervului sciatic produce o contracție musculară tipică, în timp ce extremitatea opusă, intoxicată, nu reacționează. Mai mult, stimularea aferentă a nervului sciatic al membrului intoxicat provoacă reacții reflexe încrucișate în extremitatea neintoxicată. Rezultă astfel clar că curara, atunci cînd produce efectele observate, nu acționează central (medular) sau asupra nervului periferic, ci trebuie să ajungă la mușchiul striat pentru a-și exercita acțiunea. În continuare, pentru a stabili locul exact de acțiune al substanței se arată că mușchiul curarizat este excitabil din punct de vedere electric atunci cînd este stimulat direct și că nervul sciatic, dacă este cufundat într-o soluție de curară, mai este capabil să transporte impulsuri. Aceasta situează locul de acțiune la nivelul joncțiunii neuromusculare.

Animalele intoxicate prin curară manifestă mai întîi slăbiciune motorie și în cele din urmă mușchii își pierd complet tonicitatea, devenind inexcitabili, prin inervația lor motorie. Unii mușchi care au mișcări rapide, cum ar fi aceia ai degetelor de la mîini și de la picioare, ai ochilor și urechilor, sînt interesați înaintea mușchilor membrelor, gîtului și trunchiului. În cele din urmă sînt paralizați mușchii intercostali și, în sfîrșit, diafragmul, după care se oprește respirația. Moartea este provocată de anoxia secundară opririi respirației periferice. Pot apărea convulsii asfixice terminale, însă sînt moderate, datorită paraliziei musculare aproape complete. Viața poate fi salvată prin respirație artificială, mai ales că durata de acțiune a curarei este relativ scurtă. Revenirea mușchilor se face de obicei în ordinea inversă paralizării lor și astfel diafragmul este primul care își recapătă funcția. Acțiunea curarei este cu totul reversibilă, în așa fel, încît revenirea poate fi completă.

Atunci cînd se injectează *intravenos la om* o doză suficientă de curară, instalarea efectelor este foarte rapidă. Evoluția fenomenelor a fost descrisă într-un mod foarte viu de un observator antrenat, fără tratament prealabil, căruia i s-a injectat o doză de curarină de 2,5 ori mai mare decît cea necesară pentru paralizia respiratorie, schimburile pulmonare fiind menținute prin mijloace artificiale (Smith și alții, 1947). Întîi se simte o ușoară amețeală și o senzație de căldură. Apoi se observă o dificultate de concentrare și o slăbiciune a musculaturii maxilarelor; urmează în curînd dificultatea în vorbire și în menținerea pleoapelor deschise. Ptoza, strabismul, diplopia, dizartria și disfagia arată interesarea precoce a mușchilor mici ai capului și gîtului. Relaxarea mușchilor mici ai urechii mijlocii ameliorează acuitatea auzului pentru tonurile joase. Membrele se simt grele și greu de mișcat. Mișcările respiratorii capătă un caracter diafragmatic pe măsură ce sînt interesați mușchii intercostali. În ciuda respirației reglate artificial, se percepe o senzație de

Scanned with OKEN Scanner

„scurtare a respirației". Acumularea de salivă neînghițită în faringe poate fi cea mai plicticoasă și produce o senzație de asfixie. Mișcările capului devin în curînd imposibile, iar în cele din urmă dispare capacitatea de a mișca membrele și trunchiul. În tot cursul fazei de paralizie musculară completă, conștiința și sensibilitatea rămîn cu totul netulburate (vezi mai jos). Experiența este net dezagreabilă. Primii care își revin sînt mușchii feței și diafragmul, urmați, în ordine, de mușchii picioarelor, brațelor, centurii scapulare, trunchiului, laringelui, mîinilor, plantelor și faringelui. Ordinea de interesare a musculaturii striate de către curară are o mare asemănare cu ordinea existentă la bolnavii cu miastenie gravă progresivă.

Curara paralizează fibra musculară striată, împiedicînd răspunsul său la impulsurile nervului motor, adică la eliberarea acetilcolinei de către aceste impulsuri; nu există nici o fază inițială de excitație. Pragul de răspuns la acetilcolina injectată poate fi crescut de o doză de curară mai mică decît cea necesară pentru a suprima reacția față de stimularea nervului motor. Formarea acetilcolinei și eliberarea sa de către impulsurile nervilor motori somatici, care vin la mușchiul striat, nu sînt împiedicate de curară, însă este blocată reacția față de acetilcolina eliberată. Se mai poate determina contracția mușchiului prin stimulare directă și prin aplicarea anumitor substanțe chimice, cum sînt ionii de bariu și potasiu. În anumite limite de doză, curara este antagonistă în privința acțiunilor sale asupra musculaturii striate, cu acțiunile esterilor colinei și ale anticolinesterazicelor (vezi mai jos). Curara produce blocajul, atît al efectului excitator al concentrațiilor mici, cît și al efectului inhibitor datorit concentrațiilor mari de acetilcolină, împiedicînd și inhibiția musculară provocată de o stimulare nervoasă foarte rapidă.

La aceeași bază de greutate, *d*-tubocurarina are la om aproximativ 1/3 din puterea derivatului său dimetileter și a patra parte din puterea decametoniului (C 10); durata acțiunii sale este mai lungă decît a celor 2 substanțe menționate. Tratamentul prealabil cu *d*-tubocurarină reduce mult eficacitatea injecției ulterioare cu C 10. În ciuda unor afirmații care susțin contrariul, nu s-a stabilit încă în mod sigur faptul că decametoniul, curara sau oricare alte substanțe de blocaj neuro-muscular au o superioritate clinică netă în privința limitei de siguranță dintre doza care provoacă o relaxare musculară suficientă și doza care provoacă paralizia respiratorie. Proprietățile farmacologice ale *d*-tubocurarinei, comparativ cu ale C 10, sînt enumerate în tabelul 30 (Paton și Zaimis, 1949 și anii următori; Unna și alții, 1950, 1951 și mulți alți autori).

S-a arătat că sistemul de fibre nervoase motorii pentru placa motorie fusală la amfibii și la mamifere este de natură colinergică și este activat de acetilcolină, cît și de anticolinesterazice. La mamifere, acest sistem inervează fibrele din interiorul fusurilor musculare; atunci cînd fibrele din interiorul fusurilor se scurtează, salvele aferente se descarcă din fusurile activate și inițiază reflexe medulare care intensifică tonicitatea mușchiului striat. S-a arătat că *d*-tubocurarina provoacă blocajul reacțiilor fibrelor din interiorul fusurilor, față de stimularea micilor nervi motori ai plăcii motorii fusale și față de acetilcolină, întocmai cum produce blocajul reacțiilor paralele ale fibrelor obișnuite din mușchii striați, față de stimularea marilor nervi motori; nu s-a stabilit însă pînă în prezent dacă există o selectivitate în această acțiune a curarei. S-ar putea dovedi că efectul terapeutic „litic" al substanței, urmărit în tulburările spastice, se datorește acțiunii sale asupra fibrelor din interiorul fusurilor (Kuffler și alții, 1947; Hunt și Kuffler, 1951; Hunt, 1952).

Locul și mecanismul acțiunii. Faptele menționate mai sus ca și cele prezentate în alt loc, în legătură cu acțiunile acetilcolinei și neostigminei asupra musculaturii striate, arată categoric că curara acționează selectiv asupra regiunii plăcii terminale motorii crescîndu-i pragul față de aceticolină. Metodele mai rafinate de cercetare au adus dovada definitivă a locului și mecanismului de acțiune ale curarei. Atunci cînd se aplică substanța direct la nivelul plăcii terminale a unei singure fibre musculare izolate, sub controlul microscopic, celula musculară devine insensibilă la impulsurile nervului motor și la acetilcolina aplicată direct; totuși, regiunea plăcii terminale își păstrează sensibilitatea sa normală față de stimularea electrică directă și față de aplicarea ionilor de potasiu. Prin măsurarea efectivă a potențialelor de membrană la nivelul plăcilor motorii terminale și pe suprafețele din afara plăcilor terminale ale unor fibre musculare izolate a fost posibil să se precizeze caracteristicile potențialului de placă terminală (p.p.t.).

Atunci cînd o salvă motorie duce la eliberarea de acetilcolină la nivelul joncțiunii neuro-musculare, se produce o depolarizare parțială a regiunii plăcii terminale; atunci cînd p.p.t. atinge o valoare critică, se produce un impuls propagat complet în fibra musculară. În cursul curarizării progresive a unui mușchi, p.p.t. scade treptat ca amplitudine și se scurtează ca durată, chiar înainte de suprimarea potențialului de vîrf al mușchiului; uneori, amplitudinea p.p.t. este insuficientă pentru a iniția un impuls muscular propagat și astfel contracția nu se produce ca răspuns la un impuls nervos izolat. Curara nu influențează excitabilitatea electrică directă a fibrei musculare normal inervate, chiar într-o concentrație de 3—4 ori mai mare decît aceea necesară pentru blocarea transmiterii neuro-musculare a impulsurilor. Curara nu numai că inhibează potențialul de sinapsă produs de impulsurile nervoase, dar scade în mod asemănător depolarizarea plăcii terminale provocată de aplicarea directă a acetilcolinei. Curara împiedică de asemenea în mod parțial creșterea și prelungirea p.p.t., datorite ezerinei. În anumite limite de concentrație, aceste efecte oferă baza antagonismului util din punct de vedere terapeutic dintre curară și anticolinesterazicele de tipul ezerinei și neostigminei. Totuși, dozele

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 30

Compararea decametoniului cu *d*-tubocurarina [1]

	Decametoniu (C10	*d*-tubocurarină
Instalarea acțiunii	3—5 minute	3—5 minute
Durata acțiunii la om	aproximativ 20 de minute	aproximativ 40 de minute
Doza clinică inițială obișnuită	2—3 mg i.v.	10—15 mg i.v.
Efectul clorurii de *d*-tubocurarină administrată în prealabil	efect antagonist	efect de sumație
Efectul C10 administrat în prealabil	oarecare tahifilaxie; de obicei nici un efect de acumulare	nici un efect sau efect de sumație
Efectul eterului	întrucîtva antagonist	efect de sumație netă
Efectul anticolinesterazicelor asupra blocajului	nici un antagonism	efect anticurarizant
Efectul asupra plăcii motorii terminale	depolarizare parțială persistentă	creșterea pragului față de acetilcolină
Efectul excitator inițial asupra mușchiului striat	contracții fasciculare trecătoare	nici un efect
Caracterul răspunsului muscular la stimularea indirectă prin tetanos în cursul blocajului parțial	contracție bine susținută	contracție slab susținută
Efectul KCl sau al tetanosului asupra blocajului	nici un antagonism	efect anticurarizant trecător
Efectul curentului aplicat în regiunea plăcii terminale:		
— curent catodic	intensifică paralizia	reduce paralizia
— curent anodic	reduce paralizia	intensifică paralizia
Eliberarea de histamină endogenă	numai în doză uriașă	în limitele dozelor clinice
Blocaj al ganglionilor vegetativi după doze clinice	nici un blocaj	blocaj moderat
Sensibilitate de specie	pisică > iepure > maimuță > șoarece > > șobolan	șobolan > șoarece > iepure > pisică
	$\frac{\text{acțiunea la pisică}}{\text{acțiunea la șobolan}} \doteq 200$	$\frac{\text{acțiunea la pisică}}{\text{acțiunea la șobolan}} \doteq 0{,}5$
Selectivitate pentru mușchi	paralizează mai puțin musculatura respiratorie („roșie") decît musculatura membrelor *la pisică*	paralizează mai mult musculatura respiratorie decît mușchii membrelor *la pisică*

[1] Pe baza datelor lui Paton și Zaimis (1949, 1952).

mari de ezerină reduc amplitudinea p.p.t., întocmai ca și curara. După o denervare cronică, sensibilitatea membranei plăcii terminale față de acetilcolină crește pînă la 100 000 de ori. În ciuda acestei sensibilități mult crescute, acțiunea acetilcolinei rămîne strict limitată la regiunea plăcii terminale, iar curara își mai exercită încă antagonismul său caracteristic. Mușchiul striat denervat în mod cronic este astfel asemănător cu mușchiul normal, prin aceea că pragul său față de acetilcolină este crescut sub acțiunea curarei. Totuși, mușchiul de mamifer denervat manifestă, la concentrațiile foarte mari de curară, o reacție care nu se observă la mușchiul normal, și anume o creștere a activității electrice și o contracție efectivă printr-o acțiune asupra membranei musculare în afara zonei plăcii terminale (Eccles și alții, 1942; Kuffler, 1942 și ulterior; McIntyre, 1947; Burns și Paton, 1951; Simpozion, 1951 și alții).

Sistemul nervos. *Sistemul nervos central.* Încă de cînd Brodie, în 1812, a afirmat că „curara acționează asupra creierului", problema dacă această substanță are efecte centrale a constituit un subiect de ipoteze

și de experimentare. Comunicările amănunțite mai vechi sînt lipsite de tehnici fine de cercetare și sînt compromise de preparatele brute de curară utilizate. Într-adevăr, adesea se observau excitație și convulsii, însă nu se poate stabili astăzi dacă acțiunea de stimulare era produsă de același principiu care era răspunzător de paralizia musculară. Experimentarea mai modernă prezintă date destul de contradictorii. Experiențele pe animale, care sugerează că administrarea curarei este urmată de o stimulare centrală, au fost complicate prea deseori de utilizarea concomitentă a unor inhibitoare centrale, de prezența anoxiei sau de utilizarea unor căi nefiziologice de administrare. Mai mult, aceste cercetări aduc informații reduse sau nule privitoare la conștiință și senzoriu. Observațiile efectuate la om constau în majoritatea cazurilor din relatări subiective ale unor bolnavi la care s-a administrat curară pentru operații chirurgicale; valoarea datelor obținute este redusă datorită unor factori ca durerea, *stress*-ul emotiv, tratamentul preanestezic, șocul etc.

Experiențele cele mai decisive, efectuate pentru a rezolva problema dacă curara afectează în mod semnificativ funcțiile centrale în limitele dozelor utilizate în clinică, sînt experiențele lui Smith și colaboratorilor (1947). Smith (un anestezist) a lăsat să i se injecteze intravenos o cantitate de *d*-tubocurarină de 2,5 ori mai mare decît cea necesară pentru paralizia respiratorie completă și suficientă pentru a produce o paralizie completă a musculaturii striate. Schimburile respiratorii erau corect menținute prin respirație artificială cu oxigen. Printre diferitele funcții cercetate continuu sau în mod repetat se găseau electroencefalograma, senzoriul, pragul la durere, starea mintală și memoria, vederea, mirosul și auzul, semnele neurologice, electrocardiograma, frecvența pulsului, respirația și presiunea arterială. În nici o fază nu au fost semne de pierdere a conștiinței, de scădere a memoriei, reducere a senzoriului, analgezie, tulburare a simțurilor speciale sau modificare a electroencefalogramei de repaus sau a reacțiilor sale la imagini-standard. Nu s-au observat nici un fel de semne de stimulare respiratorie sau vasomotorie centrală. S-a tras concluzia că *d*-tubocurarina administrată intravenos, chiar în doze mari, nu are la om nici o acțiune semnificativă, de stimulare centrală, de inhibiție sau analgezie, și că singura sa acțiune de valoare în anestezie este efectul de paralizare periferică asupra musculaturii striate. La animale s-a arătat că doze foarte mari de curara au efecte complexe asupra proceselor sinaptice centrale; acestea au un interes pur teoretic și depășesc scopul acestei prezentări.

Ganglionii vegetativi. Curara paralizează ganglionii vegetativi, așa cum a arătat pentru prima dată Langley, în 1918. Blocajul poate fi precedat de o fază trecătoare de stimulare. Curara seamănă cu nicotina în producerea excitației inițiale a celulelor ganglionare și se deosebește de hexametoniu, care este exclusiv inhibitor. După blocajul prin curară, celulele ganglionare nu mai răspund la stimularea nervului preganglionar sau la acetilcolina injectată, însă mai sînt capabile să se descarce sub acțiunea ionilor de potasiu. Curara nu împiedică formarea acetilcolinei sau eliberarea sa de către impulsurile nervilor preganglionari, însă crește pragul celulelor ganglionare față de această substanță. Neostigmina și edrofoniul pot învinge într-o oarecare măsură paralizia ganglionară provocată de curară; *d*-tubocurarina este mai puternică decît derivatul său dimetilat, ca substanță de blocaj ganglionar. Deși, atît curara, cît și nicotina, inhibează transmiterea neuro-musculară și ganglionară a impulsurilor, acțiunea curarei este mai specifică pentru celulele musculare striate, acțiunea nicotinei pentru celulele ganglionare. Celulele medulosuprarenalei sînt, de asemenea, inhibate sub acțiunea curarei și prin aceasta scade secreția de adrenalină. Ganglionii manifestă o sensibilitate diferită față de acțiunea de blocaj a curarei; ganglionii ciliari și vagali sînt mai sensibili la substanță decît ganglionii care deservesc fibrele simpatice pentru pupilă, pentru membrana nictitantă, inimă și vasele splanhnice (Guyton și Reeder, 1950). Mecanismul blocării ganglionare de către curară este un mecanism de competiție cu acetilcolina (Paton și Perry, 1953). Întrucît sînt necesare doze considerabil mai mari de curară pentru blocarea transmiterii sinaptice a impulsurilor decît pentru blocarea transmiterii neuro-musculare, este improbabil ca utilizarea terapeutică a curarei să cuprindă vreun element semnificativ de blocaj al ganglionilor vegetativi.

Acțiunile cardio-vasculare. Dozele terapeutice de curară nu au efect însemnat asupra frecvenței bătăilor inimii, asupra ritmului lor sau asupra presiunii arteriale. Electrocardiograma rămîne în esență nemodificată la om, chiar la cantități mult mai mari decît cele utilizate în clinică. Totuși, injecția intravenoasă rapidă a unor doze mari de intocostrină sau *d*-tubocurarină poate provoca o scădere a presiunii arteriale, uneori bruscă. Aceste efecte hemodinamice care pot apărea după curară ar fi în parte secundare hipoxiei provocate de insuficiența respiratorie sau scăderii întoarcerii venoase din cauza pierderii tonicității musculaturii striate și a reducerii excursiilor respiratorii. Totuși, datele existente arată că vasodilatația periferică datorită eliberării de histamină provocată de curară constituie cauza principală a hipotensiunii (vezi mai jos). Comunicările clinice asupra unor colapsuri cardio-vasculare grave la bolnavii curarizați supuși intervențiilor chirurgicale sînt foarte greu de interpretat, din cauza complexității factorilor participanți.

Experiențele pe animale, cu *d*-tubocurarină, arată de asemenea că alcaloidul nu are nici un fel de efecte semnificative atunci cînd se administrează lent, în doze potrivite. Chiar cantități uriașe, injectate în preparatele de inimă-plămîn, la cîini, nu produc nici un fel de modificări ale frecvenței bătăilor inimii, ale debitului cardiac sau presiunii venoase. Inimile izolate și perfuzate, de broaște sau iepuri, sînt de asemenea refractare la doze enorme de *d*-tubocuranină. Hipotensiunea pronunțată provocată la animale prin injectarea intravenoasă rapidă a unor doze mari de *d*-tubocurarină nu poate fi neutralizată de neostigmină, și de aceea pare improbabil ca hipotensiunea provocată de curara să aibă legătură cu paralizia ganglionilor simpatici.

Acțiunile de tip histaminic. Relatări sporadice lasă să se întrevadă posibilitatea ca, la om, curara să exercite anumite acțiuni de tip histaminic. Spre exemplu s-a notat în clinică bronhoconstricția; s-a mai arătat că substanța produce bronhospasm la animale și la nivelul unor segmente izolate de musculatură bronșică. Într-adevăr, un număr de cercetători

Scanned with OKEN Scanner

au discutat necesitatea unei respirații artificiale cu presiune pozitivă pentru a destinde plămînii după insuficiența respiratorie provocată de doze mari de curară. S-a expus anterior hipotensiunea pronunțată provocată de curara injectată rapid. La animalele de experiență, dozele mari sau repetate de curară pot fi letale, în ciuda unei respirații artificiale eficiente și prelungite, moartea fiind de obicei rezultatul efectelor nocive cardio-vasculare; s-au observat stări de șoc și chiar hemoragii intestinale. S-a comunicat uneori o salivație excesivă și o secreție bronșică exagerată, la om, după administrarea curarei și s-au relatat unele cazuri de urticarie după curară.

Totuși, eliberarea histaminei nu este implicată în mod specific ca factor etiologic în vreunul din fenomenele menționate mai sus. Alam și colaboratorii (1939) au realizat prima demonstrare a faptului că sub acțiunea curarei poate fi eliberată histamină din mușchiul normal sau denervat; ei au injectat curara în artera unui membru la cîine și au constatat o creștere a conținutului de histamină în sîngele venos, asociată cu o scădere concomitentă a conținutului de histamină al mușchiului extremității injectate. Comroe și Dripps (1946) au descoperit apoi faptul că intocostrina și *d*-tubocurarina produc papule tipice, cu caracter histaminic, atunci cînd se injectează intracutanat sau intraarterial, la om. Ei au emis ipoteza că anumite fenomene (bronhospasmul, hipotensiunea), observate în cursul utilizării clinice a curarei, ar putea fi provocate de eliberarea histaminei și că substanțele antihistaminice ar putea fi utilizate cu folos o dată cu curara. Ulterior, numeroși cercetători au verificat și dezvoltat aceste constatări. Spre exemplu, injectarea intraarterială a *d*-tubocurarinei la nivelul antebrațului produce papule, tumefierea brațului, vasodilatație locală și generalizată, cît și o creștere a secreției gastrice de acid. Administrarea intravenoasă sau intramusculară provoacă efecte generale mai puțin pronunțate și nici o tumefiere sau papulă locală (Grob și alții, 1947). Efectele vasculare locale și generale ale curarei sînt inhibate de tripelenamină, dar nu de atropină sau de neostigmină. Fenomenele descrise seamănă în toate privințele cu cele provocate de histamină, cu excepția eficacității mai mari a histaminei, atunci cînd se administrează pe cale intravenoasă sau intramusculară. Întrucît nu există nici o corelație perceptibilă între acțiunea curariformă a diferitelor substanțe și proprietatea lor de a elibera o substanță de tip histaminic din mușchiul striat, această acțiune a curarei este fără legătură cu mecanismul paralizării musculare. *În rezumat*, faptele arată că curara provoacă eliberarea histaminei sau a unei substanțe de tip histaminic din mușchiul striat, fapt care poate explica anumite reacții nocive observate în clinică. S-a stabilit de asemenea valoarea administrării unor substanțe antihistaminice înaintea curarei, pentru a neutraliza efectele histaminei eliberate.

Acțiuni diverse. Au fost menționate contracția musculaturii bronșice sub acțiunea curarei și explicația acestui fenomen.

Curara crește uneori secrețiile salivare și bronșice, însă nu se știe dacă eliberarea de histamină constituie mecanismul responsabil de aceasta. Există dovezi în sensul că dozele mari de curară pot reduce tonicitatea și motilitatea musculaturii netede, mai ales a tractului intestinal și a vezicii urinare; experiențele pe animale sugerează de asemenea că această substanță tinde să reducă reacția cardio-vasculară față de stimularea vagului. Pare astfel probabil ca unele concentrații mari de curară să poată inhiba celulele efectoare inervate de nervii colinergici postganglionari. Frecvența aritmiilor ventriculare provocate la pisici de administrarea de adrenalină, asociată cu inhalare de eter, este mult scăzută sub acțiunea *d*-tubocurarinei; această scădere nu reprezintă rezultatul unui blocaj ganglionar, ci mai curînd este un efect direct al curarei asupra miocardului (Roy și alții, 1953). Ca și C6, *d*-tubocurarina împiedică descărcarea senzitivă cutanată, determinată de administrarea acetilcolinei intraarterial (Douglas și Gray, 1953). La mamifere, dimensiunea pupilei și reflexele acestela nu sînt influențate de curară; la păsări, ea paralizează irisul, care conține fibre musculare striate.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Curara nu se absoarbe prin piele, fără soluție de continuitate. De asemenea este fără acțiune după administrarea pe cale bucală, afară de cazul cînd se ingerează doze uriașe. Indienii cunoșteau bine acest fapt, mîncînd fără urmări neplăcute carnea vînatului omorît cu săgeți otrăvite cu ajutorul curarei. Ei știau de asemenea că se pot trata rănile provocate de aceste săgeți sugînd otrava din plagă, cu condiția să nu existe nici o leziune deschisă a gurii. Lipsa de eficacitate a curarei pe cale bucală nu are la bază, nici distrugerea în sistemul port, nici eliminarea rapidă prin rinichi; nu se știe dacă substanța se absoarbe insuficient din tractul gastro-intestinal sau este distrusă în cuprinsul său. Absorbția este cu totul suficientă din sediile subcutanate și intramusculare, însă administrarea pe cale subcutanată nu realizează o absorbție suficient de rapidă și de controlată a substanței pentru scopurile unei relaxări dozate în cursul anesteziei. Afirmația că substanța se absoarbe la om prin mucoasa sublinguală necesită o verificare.

d-Tubocurarina se repartizează peste tot în țesuturile organismului și nu se concentrează la nivelul joncțiunii neuro-musculare. Ea nu pătrunde în hematii și nu este fixată de proteinele plasmatice. Deși anumite experiențe biologice (durata paraliziei musculare la animalele nefrectomizate și hepatectomizate) arată că ficatul și rinichiul participă la descompunerea și eliminarea curarei, aceste căi de eliminare nu explică durata scurtă a acțiunii unor doze izolate de substanță. Durata scurtă a paraliziei se datorește probabil redistribuirii substanței; atunci cînd se administrează doze repetate, țesuturile se saturează și factorii de distrugere și eliminare influențează direct intensitatea și durata acțiunii. La om, aproximativ 1/3 dintr-o doză de *d*-tubocurarină administrată se elimină prin urină pe o perioadă de mai multe ore, independent de doza și calea injecției. Practic nu trece nici o cantitate semnificativă de curară prin placentă pentru a ajunge la făt (Marsh, 1952; Kalow, 1953 și alții).

Rapiditatea distrugerii curarei este atît de mare, încît atunci cînd se injectează intravenos o cantitate medie izolată, acțiunea începe să dispară în aproximativ 20 de minute, deși se mai pot percepe oarecare efecte reziduale după 2—4 ore sau mai mult. Totuși, atunci cînd se administrează o a doua doză de curară, la 24 de ore după prima, este nevoie de mai puțină substanță pentru un grad echivalent de paralizie.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate, căi de administrare şi posologie. Pentru utilizarea în clinică există un extract purificat de curara, cît şi alcaloidul *d*-tubocurarină sub formă cristalizată; în plus se difuzează dimetileterul *d*-tubocurarinei. Extractul de *Chondrodendron tomentosum* purificat (intocostrina), M.N.N., este un preparat care conţine constituenţii utili din punct de vedere terapeutic ai curarei brute extrase din coaja şi trunchiurile de *C. tomentosum*. Se găseşte sub formă de soluţie apoasă sterilă, în fiole de 10 ml. Preparatul este testat prin metoda relaxării muşchilor cervicali *(head drop)*, la iepuri, iar concentraţia este dozată în aşa fel încît 1 ml soluţie de intocostrină conţine 20 unităţi de acţiune, o unitate fiind puterea a 0,15 mg clorură de pentahidrat de *d*-tubocurarină. Acţiunea curariformă a intocostrinei este aproape în întregime rezultatul conţinutului său de *d*-tubocurarină. Soluţia este foarte stabilă în condiţii corecte de păstrare.

Clorura de d-tubocurarină, F.S.U., este un alcaloid cristalizat, alb, fără miros, care se poate extrage din *C. tomentosum*. 1 g se dizolvă în aproximativ 40 ml apă. Ca probă de puritate, substanţa se testează biologic prin metoda relaxării musculaturii cervicale la iepure. Se difuzează în fiole care conţin 10 sau 20 ml dintr-o soluţie apoasă sterilă de 0,3% (concentraţie după Farmacopee); fiecare mililitru de soluţie conţine 3 mg clorură de pentahidrat de *d*-tubocurarină, adică 20 unităţi de acţiune. Se găseşte de asemenea o soluţie foarte puternică, în fiole de 1 şi 5 ml. Fiecare mililitru conţine 15 mg (100 unităţi) de alcaloid. Nu trebuie confundate între ele cele 2 preparate, iar soluţia foarte activă nu trebuie injectată niciodată fără diluare, din cauza pericolului de supradozare, prin administrarea prea rapidă. Ea este destinată în primul rînd pentru prepararea mixturilor de curară şi tiopental. Suspensiile-depozit de curară, destinate pentru injectare subcutanată, nu sînt înscrise în Farmacopee şi nici nu sînt admise în Colecţia medicamentelor noi şi neoficiale.

Dimetiltubocurarina este înscrisă în Formularul naţional. Substanţa este dimetileterul *d*-tubocurarinei, adică cele 2 grupări OH din *d*-tubocurarină sînt înlocuite prin grupări CH_3O. Iodura *(iodura de metubină*, M.N.N.) şi clorura *(clorura de mecostrină*, M.N.N.) sînt pulberi cristalizate albe, fără miros, suficient de solubile în apă. Ele se găsesc în fiole care conţin 1 mg sare la fiecare mililitru de soluţie sterilă. La om, derivatul metilat este aproximativ de 3 ori mai activ decît *d*-tubocurarina. După cum se ştie, proprietăţile farmacologice sînt asemănătoare cu ale *d*-tubocurarinei. Unii cercetători comunică faptul că dimetileterul are o limită mai largă de siguranţă, afectează mai puţin mişcările respiratorii în dozele care provoacă o relaxare musculară suficientă şi are o tendinţă mai slabă la eliberarea de histamină; alţi autori neagă aceste fapte.

Preparatele apoase de curară se administrează de obicei *intravenos*, deoarece această cale permite o instalare rapidă a acţiunii şi o dozare precisă a intensităţii paraliziei musculare. Doza variază cu numeroşi factori, îndeosebi cu rezultatul urmărit şi cu preparatul utilizat. Doza de dimetiltubocurarină este în general 1/3 din doza de *d*-tubocurarină; prima se prescrie în miligrame, iar a doua în miligrame sau unităţi. Intocostrina se prescrie în unităţi. Utilizarea *d*-tubocurarinei pentru a produce o relaxare musculară în scopuri chirurgicale poate fi citată drept exemplu al schemelor de dozare folosite. Preanestezia se administrează ca de obicei. După instituirea unei anestezii chirurgicale uşoare se injectează intravenos o doză-test de 6—9 mg *d*-tubocurarină (40—60 unităţi). După 3—5 minute se poate administra o doză suplimentară de 3,0—4,5 mg (20—30 unităţi); apoi se injectează, după necesităţi, mici suplimente, la diferite intervale. Atunci cînd se utilizează pentru anestezie eterul, dozele de mai sus de curară trebuie reduse cu cel puţin 60%. Doze mai mici decît cele utilizate în chirurgie sînt suficiente pentru relaxare la bolnavii psihici la care se fac electroşocuri (3 mg la 40 livre[1] de greutate corporală, injectate lent, intravenos). O doză intravenoasă foarte mică (0,3 mg la 40 livre de greutate corporală) este suficientă în testul de diagnostic pentru miastenia gravă (vezi mai jos); *d*-tubocurarina poate fi administrată intramuscular (3 mg la 40 livre greutate corporală), pentru a provoca o relaxare musculară suficientă, astfel că la bolnavii cu tulburări spastice poate fi aplicată gimnastica medicală pentru mişcările voluntare.

Măsuri de precauţie şi contraindicaţii. Măsura de precauţie cea mai importantă care trebuie respectată este utilizarea curarei numai de către persoane foarte bine instruite pentru această operaţie. Trebuie să existe totdeauna la îndemînă cele necesare pentru intubaţie traheală şi pentru o respiraţie artificială cu presiune pozitivă şi cu oxigen, continuă şi corect aplicată. Trebuie să existe la îndemînă şi neostigmină pentru administrarea intravenoasă în caz de supradozare a curarei. Limita de siguranţă dintre cantităţile care produc relaxarea musculară urmărită şi cele care provoacă paralizia diafragmului este îngustă; din această cauză, substanţa nu trebuie niciodată injectată rapid şi nu trebuie administrate doze suplimentare înainte să se fi manifestat complet efectul maxim al injecţiei anterioare. Trebuie asigurate tot timpul căi aeriene permeabile, deoarece musculatura faringiană este interesată în mod precoce, cu jenă consecutivă a respiraţiei. Trebuie asigurată îndepăr-

[1] O livră corespunde unei greutăţi de 453,6 g.

tarea secreţiilor salivare şi a celorlalte secreţii care nu pot fi înghiţite. În caz contrariu, ele sînt aspirate în plămîni. Este indicat să se administreze atropină înainte de curară, pentru a se reduce aceste secreţii. Trebuie reamintit faptul că curara reduce reflexele laringiene, în aşa fel încît diminuează tusea de protecţie.

Atunci cînd se utilizează anestezia cu eter, doza de curară recomandată trebuie redusă cu cel puţin 60%. Ea trebuie administrată cu mare atenţie la bolnavii foarte tineri sau bătrîni, sau la cei care sînt operaţi în poziţia Trendelenburg, ori în poziţiile pentru litotomie. Dacă respiraţia este dinainte inhibată, substanţa trebuie utilizată cu deosebită prudenţă sau de loc. Persoanele cu miastenie gravă sînt deosebit de sensibile la curară şi manifestă de obicei o exagerare profundă a simptomelor respective după o doză de numai 10% din cea necesară pentru producerea efectelor la persoanele normale (Bennett şi Cash, 1943; Pelikan şi alţii, 1953); de aceea, substanţa este contraindicată în acest sindrom, cu excepţia scopurilor de diagnostic. Dacă se administrează curară la intervale mai mici de 24 de ore, cantitatea utilizată trebuie redusă în mod corespunzător. La bolnavii cu tulburări alergice este posibil ca această substanţă să poată provoca (prin eliberarea histaminei) efecte nocive, cum ar fi spasmul bronşic la bolnavii cu astm, şi astfel devine indicată folosirea profilactică a substanţelor antihistaminice. Avînd în vedere acţiunea deosebit de energică a curarei şi pericolul permanent al paraliziei muşchilor respiratori, prin utilizare greşită sau supradozare, utilizarea în siguranţă a substanţei este limitată de regulă la anesteziştii cu experienţă, care cunosc în amănunţime metodele de reanimare, ca intubaţia traheală, respiraţia artificială cu presiune pozitivă etc.

Substanţele sinergice şi antagoniste cu acţiunile curarei. Anestezia cu eter acţionează în mod sinergic cu curara în intensificarea paraliziei musculare provocate de acest alcaloid; acesta este motivul pentru care doza de curară trebuie considerabil redusă atunci cînd se foloseşte eterul. Deşi mecanismul mai intim nu este bine cunoscut, experienţele pe oameni, cît şi pe animale, arată că eterul exercită o acţiune curariformă asupra musculaturii striate; spre deosebire de acesta, ciclopropanul şi tiopentalul, aşa cum sînt utilizate în clinică, au un efect puţin pronunţat asupra transmiterii neuro-musculare. Activitatea musculară favorizează de asemenea inhibiţia musculară determinată de curară.

O serie de substanţe neutralizează paralizia musculară produsă de curară. Printre cele care exercită o acţiune parţial decurarizantă, atunci cînd sînt cercetate în condiţii propice, se numără adrenalina, efedrina şi guanidina. Ionii de potasiu ajută, de asemenea, transmiterea neuro-musculară în preparatele curarizate. Acţiunea ionului de potasiu se poate exercita, atît asupra potenţialului de placă terminală, cît şi asupra substanţei contractile însăşi; totuşi, favorizarea transmiterii este urmată curînd de inhibiţie şi nu se mai poate obţine nici un folos practic de pe urma acestui antagonism. Curentul catodic aplicat la nivelul regiunii plăcii terminale, într-un muşchi parţial curarizat, reduce în mod instantaneu intensitatea paraliziei şi restabileşte transmiterea neuromusculară normală. Spre deosebire de aceasta, curentul anodic intensifică blocajul. Efectele realizate de aceşti curenţi sînt exact inverse în cazul blocajului neuromuscular determinat de decametoniu (tabelul 30). Roşul de Congo şi anumiţi alţi azocoloranţi exercită o acţiune anticurarizantă, probabil prin combinarea chimică cu curara. S-au consacrat numeroase cercetări antagonismului reciproc dintre curară şi esterii colinei de o parte şi anticolinesterazice de alta, mai ales în legătură cu valoarea de antidot a *neostigminei* în supradozarea curarei. Deşi dozele corecte de anticolinesterazice pot neutraliza curara, antagonismul este limitat, iar dozele mari pot chiar intensifica paralizia. Metilsulfatul de neostigmină este considerat de obicei substanţa decurarizantă de elecţie; doza obişnuită este de 1—2 ml dintr-o soluţie 1:2 000, combinată de preferinţă cu 0,6 mg sulfat de atropină. Utilizarea *edrofoniului* ca antagonist al *d*-tubocurarinei, cît şi utilizarea derivaţilor săi dimetilaţi, sînt prezentate în alt loc.

Toxicologie. Efectele nocive ale curarei sînt secundare mai ales inhibiţiei respiraţiei cu hipoxie consecutivă. Dacă se injectează rapid doze mari de substanţă, eliberarea consecutivă a histaminei poate produce hipotensiune şi colaps circulator. Spasmul bronşic grav este foarte rar, probabil din cauză că substanţele anestezice utilizate concomitent inhibează adesea reacţia musculaturii bronşice faţă de histamină. Intoxicaţia prin curară este aproape totdeauna rezultatul supradozării sau al utilizării nejudicioase a substanţei în clinică. Tratamentul constă în intubaţia rapidă a traheei şi utilizarea respiraţiei artificiale cu presiune pozitivă, cu oxigen, pînă la revenirea activităţii musculare; la animalele de experienţă se poate arăta că acest tratament poate creşte doza letală de curară de 20 de ori. Respiraţia artificială cu presiune atmosferică poate fi cu totul insuficientă, mai ales dacă există o bronhoconstricţie; de asemenea, un diafragm flasc permite deplasarea viscerelor abdominale în sens cranial, în dauna conţinutului toracelui, în aşa fel încît presiunea atmosferică este incapabilă să destindă suficient alveolele. Utilizarea neostigminei ca antidot a fost menţionată; este mai indicat să se administreze atropină cu neostigmină, pentru a preveni

Scanned with OKEN Scanner

reacţiile de tip muscarinic. Neostigmina neutralizează numai acţiunea curarei asupra musculaturii striate şi poate agrava unele efecte secundare ale curarei, ca hipotensiunea sau spasmul bronşic. Se pot administra amine simpaticomimetice pentru a susţine presiunea arterială. Poziţia bolnavului trebuie să fie astfel aleasă, încît să favorizeze reîntoarcerea sîngelui venos din musculatura flască. Substanţele antihistaminice sînt valoroase pentru neutralizarea reacţiilor de tip histaminic, numai dacă se administrează înainte de curară.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Indicaţia clinică principală a curarei este ca adjuvant în anestezia chirurgicală. Ea se mai utilizează pentru a preveni traumatismele în tratamentul prin electroşoc al afecţiunilor psihice, pentru acţiune adjuvantă în endoscopie, pentru a realiza o relaxare musculară în cursul reducerii fracturilor sau luxaţiilor, pentru a reduce spasmul în anumite tulburări neuro-musculare, pentru a reduce gravitatea spasmelor musculare în tetanos şi în alte afecţiuni convulsivante, pentru precizarea diagnosticului de miastenie gravă. În plus, curara este un ajutor de nepreţuit în laborator, pentru o serie de cercetări farmacologice şi fiziologice.

Întrebuinţări ca adjuvant în anestezie. Utilizarea curarei ca adjuvant în anestezie trebuie întreprinsă numai de un anestezist calificat. Obiectivul urmărit este relaxarea muşchilor striaţi, mai ales ai peretelui abdominal, în aşa fel încît să se înlesnească manevrele chirurgicale. Atunci cînd se administrează curara, se poate obţine o relaxare musculară suficientă în stadiile iniţiale ale anesteziei generale; ca rezultat este nevoie de utilizarea unei cantităţi mai mici de substanţă anestezică; limita de siguranţă creşte prin aceasta, iar evoluţia postanestezică este mai benignă. Curara prin ea însăşi nu constituie o substanţă analgezică sau anestezică şi se administrează exclusiv pentru acţiunea sa asupra musculaturii striate. Substanţa a fost folosită în aproape toate tipurile de intervenţii chirurgicale, în combinaţie cu eterul, ciclopropanul, protoxidul de azot, etilenul sau tiopentalul. Folosirea curarei asociată cu protoxid de azot şi cu etilen permite utilizarea acestor substanţe relativ slabe pentru operaţii chirurgicale care necesită un grad înaintat de relaxare musculară. Curara este mai valoroasă în diferite manevre ortopedice, cum ar fi corectarea luxaţiilor sau reducerea fracturilor. Ea a fost folosită în mod avantajos pentru înlesnirea laringoscopiei, bronhoscopiei şi esofagoscopiei, de obicei în asociaţie cu anestezicele locale şi cu tiopentalul.

Întrebuinţări pentru a împiedica traumatismele în tratamentul prin şoc. Tratamentul convulsivant cu pentilentetrazol sau cu electroşoc în afecţiunile psihice se poate însoţi uneori de traumatisme provocate bolnavului; determinarea unor accese convulsive de tip *grand mal* pot produce luxaţii sau fracturi; întrucît componenta musculară a convulsiei nu este esenţială pentru ameliorarea obţinută prin şocuri, s-au încercat diferite mijloace pentru diminuarea manifestărilor motorii exterioare ale acceselor convulsive. Printre acestea se situează folosirea curarei. Doza obişnuită este o cantitate suficientă pentru a împiedica bolnavul să-şi ridice capul sau picioarele de pe pat. Asocierea curarei cu depresiunea de după acces poate duce la o jenă respiratorie sau la o apnee temporară. Trebuie să existe totdeauna la îndemînă o canulă endotraheală, oxigen şi neostigmină, şi trebuie respectate cu stricteţe măsurile de precauţie enumerate anterior. De îndată ce se relaxează muşchii maxilarului inferior (după accesul convulsiv), trebuie introdusă o sondă buco-faringiană şi luate măsuri de împiedicare a aspiraţiei de mucus şi salivă.

Întrebuinţări în tulburările spastice. Curara a fost folosită în mod sporadic pentru acţiunea sa „litică" în tratamentul simptomatic al unei serii de afecţiuni neuro-musculare, caracterizate prin spasm, scăderea coordonării, tremurături, rigiditate sau hiperkinezia muşchilor striaţi, cum ar fi paraliziile prin leziuni cerebrale, hemiplegia şi paraplegia, coreea, stările atetoide şi de distonie etc. Obiectivul este reducerea hipertoniei, a tremurăturii şi a lipsei de coordonare, fără o pierdere a motilităţii voluntare, în aşa fel încît reeducarea şi antrenarea muşchilor să poată fi mai eficiente, ca şi procedurile ortopedice sau cele fizioterapice. Întrucît tratamentul este cronic, se foloseşte calea intramusculară. Schemele de dozaj variază considerabil. Rezultatele comunicate diferă de la unele încurajatoare la altele descurajatoare. Din nefericire, necesitatea administrării parenterale şi acţiunea relativ trecătoare a curarei, administrată în soluţii apoase, limitează mult folosirea acesteia în afecţiunile cronice. Preparatele-depozit sînt riscante pentru utilizarea generală.

Curara a fost întrebuinţată şi pentru a reduce spasmul muscular dureros la bolnavii cu traumatisme musculare directe, în lumbago, în miozite şi în artrite. Utilizarea sa la bolnavii cu poliomielită anterioară acută a fost vehement discutată. S-au comunicat, atît rezultate favorabile, cît şi eşecuri. În faza paralitică acută a bolii, substanţa este net contraindicată şi poate fi primejdioasă. Totuşi, în stadiul postacut, spasmul poate fi redus suficient de mult pentru a permite o scară mai largă de mişcări voluntare, ceea ce face posibilă o reantrenare precoce a bolnavului. Utilizarea nejudicioasă a curarei în poliomielită trebuie combătută cu energie.

Întrebuinţări pentru diagnostic în miastenia gravă. Există numeroase asemănări între muşchiul miastenic şi cel curarizat parţial şi este bine cunoscută sensibilitatea extremă a bolnavului cu miastenie faţă de curară. Această substanţă ca şi chinina, a fost folosită ca substanţă de diagnostic, pentru a accentua slăbiciunea musculară la bolnavii suspectaţi de această boală, însă care nu prezintă semne obiective în momentul examinării. A 20-a parte pînă la a 10-a parte din doza curarizantă pentru adult se administrează intravenos pe o perioadă de 1 minut. Această doză de curară este insuficientă pentru a provoca o pareză însemnată la bolnavii fără miastenie, însă provoacă rapid semne pronunţate, subiective şi obiective, la persoanele miastenice. Testul se încheie în decurs de 2 sau 3 minute, prin injectarea intravenoasă a 1 mg neostigmină, asociată cu 0,6 mg atropină. Curara sau chinina trebuie folosită numai în cazul cînd rezultatul obţinut cu neostigmină sau edrofoniu singur este neconcludent.

Indicaţii diverse. Curara a fost încercată în mod sporadic în tratamentul simptomatic al spasmelor musculare din stările convulsivante acute, ca: *tetanosul, status epilepticus, intoxicaţia cu medicamente convulsivante, convulsiile datorite eterului* etc. Ea poate reduce componenta musculară dureroasă şi istovitoare a acceselor convulsive, însă nu modifică fenomenele cerebrale fundamentale. Curara este utilă pentru *diferenţierea dintre spasmul muscular şi modificările organice la nivelul articulaţiilor*, care prezintă o limitare a mişcărilor pasive. Substanţa mai poate fi întrebuinţată în scop diagnostic pentru *evidenţierea durerii determinate de compresiunea rădăcinilor nervoase*, care este mascată de spasmul dureros al

mușchilor care participă la crearea contracturii de protecție. S-a comunicat că *d*-tubocurarina este utilă în tratamentul intoxicației provocate de mușcătura păianjenului „văduva neagră".

ALCALOIZII DIN ERITRINĂ

Semințele în formă de fasole ale copacilor și arbuștilor din genul *eritrina*, o plantă din familia leguminoaselor, conțin subatanțe care posedă o acțiune de tipul curarei, așa cum au arătat, în 1877, Dominguez și Altamirano. Plantele sînt foarte răspîndite în regiunile tropicale și subtropicale ale continentului american, ale Asiei, Africii și Australiei, însă nu par să fie utilizate de indigeni pentru prepararea otrăvurilor de săgeți. Din cele 105 specii cunoscute au fost testate semințele a peste 50 și s-a constatat că toate conțin alcaloizi cu proprietăți curariforme (Folkers și Unna, 1939). *Eritroidina* din *E. americana* a fost primul alcaloid al grupului izolat sub formă cristalizată. Este format din cel puțin 2 alcaloizi izomeri, α- și β-eritroidina. Amîndouă sînt dextrorotatoare. Majoritatea cercetărilor experimentale și clinice s-au concentrat asupra formei β, deoarece se poate obține mai ușor în stare pură; β-eritroidina este o bază azotată terțiară. S-au preparat mai mulți derivați hidrogenați ai săi; dintre aceștia, dihidro-β-eritroidina a fost cercetată cel mai amănunțit și a fost supusă verificării clinice. Transformarea β-eritroidinei în sarea meto-, cuaternară (metiodură de β-eritroidină) nu intensifică, ci mai curînd suprimă aproape complet acțiunea sa curariformă. Aceasta reprezintă o excepție remarcabilă la regula după care transformarea multor alcaloizi în săruri meto-, cuaternare, duce la apariția acțiunii de tipul curarei.

Proprietățile farmacologice ale β-eritroidinei și ale derivatului său dihidro sînt foarte asemănătoare cu ale *d*-tubocurarinei și de aceea nu necesită o descriere amănunțită. Cele 2 substanțe se deosebesc de curara prin 3 aspecte importante, și anume: acțiune paralitică mai slabă asupra joncțiunilor neuro-musculare, o durată mai scurtă a paraliziei și eficacitatea pe cale bucală. Într-adevăr, absorbția gastro-intestinală a alcaloizilor este atît de rapidă și completă, încît diferențele dintre dozele eficiente pe cale bucală și cele pe cale subcutanată sînt destul de reduse. Dihidro-β-eritroidina acționează pe o perioadă mai lungă decît β-eritroidina și este aproximativ de 6 ori mai activă. Ca și curara, β-eritroidina și derivații săi dihidro sînt neutralizați la nivelul joncțiunii neuro-musculare sub acțiunea anticolinesteraziccelor de tipul neostigminei. Spre deosebire de curara, ele provoacă în doze clinice inhibiția sistemului nervos central.

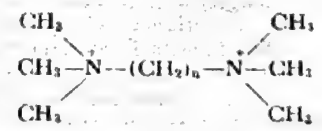
Alcaloizii din *eritrină* nu sînt înscriși în farmacopee. Ei se găsesc numai pentru cercetări clinice, sub formă de săruri hidro-solubile cu acizi halogenați. β-eritroidina și congenerul său dihidro au avut o utilizare clinică trecătoare pentru aceleași scopuri ca acelea prezentate în legătură cu curara, în deosebi pentru reducerea spasmului musculaturii striate și pentru împiedicarea fracturilor în cursul tratamentului prin șocurile convulsive. Singurul lor avantaj este eficacitatea pe cale bucală. Apariția a numeroase substanțe curariforme noi a dus la scăderea interesului pentru alcaloizii din *eritrină*.

COMPUȘII DE METONIU

În cursul căutării de substanțe sintetice capabile de blocaj neuro-muscular și de blocaj al transmiterii impulsurilor prin ganglionii vegetativi, adică de substanțe care să realizeze blocajul efectelor nicotinice ale acetilcolinei, s-au realizat mii de substanțe interesante și s-au cercetat serii foarte numeroase de noi substanțe chimice. Una din cele mai rodnice descoperiri a fost aceea a cercetătorilor britanici, care au introdus seria formată de polimetilen bistrimetilamoniu numită aici cu numele generic de „compușii de metoniu", nume aprobat de comisia Farmacopeei britanice. Seria metoniului s-a dovedit nu numai un domeniu cu totul nou de cercetare pentru raportul dintre structura chimică și activitate, aducînd mijloace valoroase de cercetare pentru farmacologia sistemului nervos vegetativ, dar a oferit totodată cel puțin 3 substanțe utile în clinică, dintre care una provoacă blocaj neuro-muscular la nivelul musculaturii striate (decametoniul), iar 2 provoacă blocajul ganglionilor vegetativi (pentametoniul și hexametoniul).

Istoric. Substanțele din clasa metoniului au fost cercetate concomitent și în mod independent pe de o parte de Barlow și Ing (1948), iar pe de alta de Paton și Zaimis (1949 și ulterior). Deoarece se știe că *d*-tubocurarina conține 2 atomi de azot cuaternar și întru-cît „cationii onium" posedau proprietatea generală de blocaj curariform asupra transmiterii neuromusculare a impulsurilor, Barlow și Ing au preparat și testat o serie de săruri simple de bisamoniu cuaternar în care atomii de azot erau legați direct de carbonii terminali ai lanțurilor polimetilenice de diferite lungimi; puterea era maximă în seria formată de bistrimetilamoniu și s-a găsit o putere de acțiune neobișnuit de mare atunci cînd lanțul conținea 10 atomi de carbon. Cercetătorii au fost impresionați de posibilitatea ca *d*-tubocurarina și numeroase substanțe sintetice curariforme să-și datorească marea lor selectivitate de acțiune atomilor de azot cuaternar, despărțiți printr-o anumită distanță optimă. În plus, ei au constatat că anumite săruri de bis „onium" inhibează în mod activ colinesterazele și intensifică contracția musculaturii striate înainte de a produce paralizia. Paton și Zaimis au comunicat de asemenea acțiunea curarizantă a seriei compușilor de metoniu; interesul lor a fost atras pentru prima oară în timpul cercetării acțiunii de eliberare a histaminei manifestată de o serie de baze organice, dintre care s-a constatat că una (octametilen bistrimetilamoniul) provoacă blocajul neuro-muscular. Ei au cercetat apoi amănunțit diferitele acțiuni farmacologice ale compușilor de metoniu (Paton și Zaimis, 1949 și ulterior). Cercetările s-au extins în curînd în clinică. Paton și Zaimis (1952) au trecut în revistă în amănunțime farmacologia sărurilor de metoniu.

Structură chimică și terminologie. Sărurile de polimetilen bistrimetilamoniu au următoarea formulă generală structurală:



Notația *n* se referă la numărul de grupări de metilen din lanțul care unește atomii de azot; în seria cercetată, numărul variază de la 2 la 18. Halogenul poate fi bromul, iodul sau clorul.

Sărurile astfel formate sînt hidrosolubile. Un anumit membru al seriei se denumește adăugînd la termenul generic de metoniu prefixul grecesc care desemnează numărul de atomi de carbon din puntea interazotată respectivă.

Astfel derivă denumirile celor 3 substanțe utilizate în clinică *pentametoniul*, *hexametoniul* și *decametoniul* notate și sub forma: C5 respectiv C6 și C10.

Proprietățile farmacologice generale și raportul dintre structura chimică și acțiune. Compușii de metoniu exercită acțiuni farmacologice multiple cuprinzînd blocajul ganglionilor vegetativi, blocajul neuro-muscular, stimularea de tip muscarinic a musculaturii netede, contracția directă a musculaturii

striate, inhibarea acetilcolinesterazei și efectele antibacteriene. Puterea și selectivitatea acestor acțiuni diferite depind de lungimea lanțului dintre atomii de azot. Spre exemplu, C5 și C6 sînt cele mai puternice ca paralizante ganglionare. C10 le depășește pe toate celelalte ca substanță curariformă, C12 manifestă acțiunea cea mai puternică de tip muscarinic și de inhibare a acetilcolinesterazei, iar C18 are cea mai puternică acțiune de suprafață (Paton și Zaimis, 1949). Se observă o deosebire de selectivitate chiar și între C5 și C6 în privința acțiunii lor asupra ganglionilor vegetativi (vezi mai jos). Amănuntele extrem de interesante însă complexe, asupra relației dintre structură și acțiune, sînt prezentate în alt loc (pag. 510 și 526). Una din cele mai combative critici asupra problemelor curente privind relația dintre structură și activitate și asupra teoriilor legate de metoniu și celelalte serii de substanțe curariforme este aceea a lui Loewe și Harvey (1952).

DECAMETONIUL (C10 SINCURINA)

Istoricul și chimia decametoniului, denumit în lucrarea de față C10, au fost prezentate în introducerea care a precedat expunerea compușilor de metoniu.

Proprietăți farmacologice. Efectul de prim plan al C10 este blocajul transmiterii neuro-musculare a impulsurilor în musculatura voluntară. În plus, substanța are o acțiune anticolinesterazică foarte slabă și are o ușoară acțiune de blocaj asupra ganglionilor vegetativi; în doze mari, provoacă eliberarea histaminei în organism. Proprietățile farmacologice principale ale C10 și *d*-tubocurarinei sînt prezentate în mod comparativ în tabelul 30.

Acțiunea asupra musculaturii striate. Acțiunea principală a C10 asupra musculaturii striate este aceea de a depolariza placa terminală motorie (Burns și Paton, 1951). De aceea se deosebește de *d*-tubocurarină, care crește pragul plăcii terminale motorii față de acetilcolină. C10 se mai deosebește de *d*-tubocurarină prin faptul că acțiunea sa nu este neutralizată de anticolinesterazicele de tipul fizostigminei și neostigminei. Din cauza depolarizării pe care o produce, C10 împiedică contracția musculară ca răspuns la injectarea acetilcolinei și la stimularea nervilor motori. Conducerea prin nervi nu se modifică, iar excitabilitatea directă a mușchiului striat se păstrează; nu este împiedicată eliberarea acetilcolinei de către terminațiile nervoase motorii.

La aceeași greutate C10 este aproximativ de patru ori mai puternic la om, decît *d*-tubocurarina. Viteza de instalare a acțiunii este în esență aceeași pentru C10 și *d*-tubocurarină, însă durata de acțiune este net mai scurtă în cazul decametoniului. De asemenea efectul de acumulare al dozelor repetate de C10 este mai puțin pronunțat; spre exemplu o a doua doză completă de C10 se poate injecta după circa 20 de minute, fără fenomene de acumulare, în timp ce acest interval este de aproximativ 90 de minute în cazul *d*-tubocurarinei. Într-adevăr poate exista o oarecare tahifilaxie în răspunsul la injecțiile repetate de C10. Dacă se administrează mai întîi o doză parțial eficientă de *d*-tubocurarină, reacția mușchiului la C10 injectată ulterior este mult redusă; aceasta se explică prin faptul că C10 seamănă cu acetilcolina în ceea ce privește acțiunea sa asupra mușchiului (vezi mai jos) și că, așa cum se știe, *d*-tubocurarina blochează acțiunea acetilcolinei. Totuși, acțiunea curarizantă a *d*-tubocurarinei nu este inhibată de injectarea prealabilă a C10. Experiențele pe animale arată că efectul C10 nu este intensificat atunci cînd se utilizează substanța în asociație cu eterul, divinileterul, ciclopropanul sau tiopentalul; aceasta concordă cu experiența clinică. Într-adevăr, eterul tinde să neutralizeze C10; spre deosebire de aceasta, eterul este sinergic cu curara (Panton și Zaimis, 1949; Unna și alții, 1950; Pelikan și alții, 1950; Mac Farlane și alții, 1950; Lang și alții, 1951).

Înainte de a produce paralizia, C10 provoacă contracturi musculare fasciculare trecătoare, observate în deosebi la nivelul toracelui și abdomenului. Pe măsură ce înaintează efectul paralizant, este cuprinsă musculatura gîtului, a membrelor superioare, a membrelor inferioare, pe cînd mușchii feței, cei masticatori, linguali, faringieni și laringieni prezintă numai o ușoară slăbire; în acest stadiu, slăbiciunea mușchilor respiratori nu este pronunțată, iar capacitatea vitală se reduce numai cu 25% (Grob și alții, 1949). Pe baza tipului de interesare a musculaturii striate, s-a afirmat că C10 se deosebește de *d*-tubocurarină prin aceea că produce relaxarea musculară, în doze care cruță mușchii respiratori, afirmație susținută de anumite cercetări clinice și experimentale. Dacă aceasta ar fi adevărat, C10 ar avea un avantaj net asupra *d*-tubocurarinei. Totuși Unna și colaboratorii (1950) n-au putut pune în evidență nici un fel de „cruțare" a respirației în experiențele pe voluntari umani la care s-au măsurat puterea dinamometrică și capacitatea vitală după C10, după *d*-tubocurarină și după dimetil-*d*-tubocurarină. Într-adevăr, ei au constatat că în timp ce curarele produc paralizia strîngerii pumnului fără o reducere serioasă a respirației, C10 nu face acest lucru. Paton și Zaimis (1950) aduc o derogare de la aceste date. Ei subliniază faptul că întrucît curara afectează în mod selectiv mușchii mîinii înaintea musculaturii abdominale, ea nu se poate compara cu C10 pe baza unor doze ecvipotente și că întrucît persoanele neanesteziate prezentau descărcări simpaticosuprarenale (tahicardie și creștere a presiunii arteriale) adrenalina circulantă putea să modifice și ea rezultatele din cauză că această substanță modifică în mod pronunțat reacțiile față de C10 și curara, favorizînd efectul de cruțare a respirației de către curara (vezi mai jos). Deși majoritatea clinicienilor sînt de acord că C10 poate provoca la bolnavi o relaxare suficientă din punct de vedere chirurgical a musculaturii striate fără să producă o depresiune respiratorie mai mare decît o doză ecvipotentă de *d*-tubocurarină, rămîne să se arate în mod concludent că acțiunea impresionantă de cruțare a respirației, observată pe anumite specii de animale, se obține și la om.

Mecanismul mai fin al acțiunii C10 asupra funcției neuromusculare a fost cercetat pe mușchiul striat de mamifere, denervat, cît și cu inervație normală. La nivelul mușchiului normal, dozele subparalitice de C10 exercită acțiuni de tip acetilcolinic, manifestate prin intensificarea „secusei" maximale provocate în mod indirect, prin contracții repetate la o salvă unică de impulsuri nervoase și prin contracții fasciculare spontane. Această fază trecătoare de excitație nu se datorește acțiunii anticolinesterazice slabe a C10 și este potențată de doze subliminare de neostigmină. O dată instalat blocajul prin C10, tetanizarea nervului motor sau injectarea acetilcolinei ori a clorurii de potasiu nici nu accentuează, nici nu reduce paralizia. De asemenea, la nivelul mușchiului denervat, efectul C10 nu poate fi diferențiat față de cel al acetilcolinei; amîndouă substanțele determină contracții asociate cu potențiale de acțiuni propagate, iar în doze mari, determină o contractură tipică. Atît în cazul mușchiului inervat, cît și al celui denervat, C10 inhibează potențialele de demarcație. Astfel blocajul transmiterii neuro-musculare prin C10 se explică cel mai bine printr-o *depolarizare parțială persistentă a plăcii terminale motorii*, asemănătoare cu aceea produsă de acetilcolină, atunci cînd este apărată de hidroliză printr-un anticolinesterazic (faza paralitică a acțiunii nicotinice a acetilcolinei asupra musculaturii striate); prin aceasta, amplitudinea potențialului de placă terminală se reduce sub amplitudinea necesară pentru inițierea unei reacții

Scanned with OKEN Scanner

electrice propagate în fibra musculară. Spre deosebire de aceasta, *d*-tubocurarina provoacă blocajul neuro-muscular prin *competiția sa cu acetilcolina*, pentru zona receptoare de pe placa terminală, crescînd astfel pragul acestei plăci pentru acetilcolină. Dacă un capăt lipsit de nervi al unui mușchi inervat este stimulat după *d*-tubocurarină, unda de excitație trece dincolo de regiunea plăcii terminale motorie și astfel va fi excitată întreaga lungime a fibrei; după C10, totuși unda de excitație se oprește în regiunea plăcii terminale. Aceasta arată că C10 nu numai că depolarizează placa terminală, dar realizează inexcitabilitatea electrică și a regiunii imediat înconjurătoare a mușchiului (Jarcho și alții, 1950; Paton și Zaimis, 1950; Zaimis, 1951; Burns și Paton, 1951).

Alte caractere neobișnuite sînt deosebirile pronunțate de specie ale reacțiilor la C10, selectivitatea diferită pentru mușchii „roșii" și „albi" și influența adrenalinei asupra blocajului neuro-muscular (Paton și Zaimis, 1949 și ulterior). Spre exemplu C10 este deosebit de activ la pisică și fără efect la șobolani, în timp ce în cazul *d*-tubocurarinei se întîmplă situația inversă; în reacția sa față de C10, omul seamănă cu pisica. La pisici, iepuri și om durata efectului provocat de C10 este mult mai scurtă decît pentru curara, însă la maimuță este mult mai lungă. La pisici, inhibarea musculaturii respiratorie este ușoară într-o fază în care C10 a produs un blocaj neuro-muscular aproape complet al mușchiului peroneu; spre deosebire de aceasta, *d*-tubocurarina produce paralizia respiratorie fără un efect semnificativ asupra acestui mușchi. S-a emis explicația că musculatura respiratorie („roșie") este relativ rezistentă la C10 și sensibilă la *d*-tubocurarină, în timp ce pentru musculatura „albă" se întîmplă invers. Adrenalina, despre care se știe că influențează transmiterea sinaptică la nivelul sediilor colinergice, are efecte complexe asupra răspunsului la substanțele curariforme. Ea crește acțiunea excitatoare trecătoare a C10, intensifică efectul său paralitic asupra musculaturii „roșii" însă scade efectul asupra musculaturii „albe"; spre deosebire de aceasta, efectele adrenalinei asupra celor 2 categorii de mușchi sînt inversate în cazul *d*-tubocurarinei. Faptele de mai sus subliniază ideea că aprecierea finală a oricărei substanțe curariforme trebuie să se bazeze pe rezultatele obținute la om în condiții atent controlate. Zaimis și colaboratorii (1952) și Zaimis (1953) au arătat că C10 la anumite specii și în condiții speciale poate paraliza musculatura striată printr-o altă acțiune decît o depolarizare.

Alte proprietăți. În dozele care determină o relaxare musculară satisfăcătoare, C10 nu eliberează cantități însemnate de histamină; el nu crește aciditatea gastrică, iar injectarea sa locală nu produce o papulă cutanată sau o zonă de congestie. În această privință, C10 se deosebește de *d*-tubocurarină; ca urmare nu se observă în clinică hipotensiunea și spasmul bronșic provocate de eliberarea endogenă a histaminei. Acțiunile de tip muscarinic ale C10 sînt neînsemnate. C10 la aceeași greutate are mai puțin de 1/5 din acțiunea *d*-tubocurarinei în privința blocajului ganglionilor simpatici; astfel presiunea arterială și frecvența bătăilor inimii nu se modifică în mod semnificativ. Deși C10 este un inhibitor slab al colinesterazei, dozele eficiente din punct de vedere clinic nu scad acțiunea enzimei în ser și în hematii la om. Substanța nu are nici un fel de acțiuni sedative, anestezice sau analgezice și de aceea în anastezia chirurgicală este utilă numai ca substanță adjuvantă pentru producerea relaxării musculare.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. C10 se absoarbe puțin și în mod variabil după ingestia pe cale bucală. El se răspîndește în lichidele extracelulare și, ca și ceilalți ioni cuaternari, nu pătrunde mult în celule. Substanța nu se distruge în mod apreciabil în organism și se elimină rapid și aproape complet prin urină, sub o formă nemodificată. Eliminarea se produce aproape complet prin filtrare glomerulară. Excreția urinară a substanței este mult redusă la bolnavii cu insuficiență renală. Pe cît se pare, substanța nu trece de la mamă la făt prin bariera placentară.

Preparate, mod de administrare și posologie. C10 se găsește sub denumirea de *sincurină*, care este bromură de decametilen-1,10-bistrimetilamoniu, o pulbere cristalizată, albă, hidrosolubilă. Substanța se livrează sub formă de soluție sterilă în flacoane de 10 ml astupate cu dopuri de cauciuc, conținînd mai multe doze, fiecare mililitru avînd 10 mg de sare. Soluția este stabilă și neiritantă pentru țesuturi. Substanța este compatibilă cu tiopentalul în aceeași soluție. Se injectează pe cale intravenoasă. Dozele trebuie adaptate la necesitățile fiecărui caz în parte, însă în mod obișnuit este suficientă o doză inițială totală de 2—3 mg administrată cu ritmul optim de 1 mg/min. La intervale de 10—30 de minute, se pot injecta suplimentar 0,5—1,0 mg în raport cu necesitățile. Substanța nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale.

Efecte secundare și reacții toxice. Efectele subiective datorite C10 sînt de obicei minime; ele sînt asemămătoare cu cele observate după *d*-tubocurarină. Starea de conștiință și sensibilitatea nu sînt diminuate. Presiunea arterială și frecvența pulsului rămîn de obicei nemodificate, iar motilitatea gastro-intestinală nu este afectată. Pericolul principal, în urma administrării C10, este că unii bolnavi manifestă o inhibiție neuro-musculară excesivă și prelungită prin efectele de acumulare ale dozelor repetate (Gray, 1950; Harris și Dripps, 1950; Dripps, 1953). Deși aceasta se poate evita de obicei printr-o alegere atentă a dozelor și intervalelor dintre ele, s-au produs uneori paralizii grave și prelungite ale musculaturii respiratorii și chiar moartea. După unele date C10 ar determina un grad de inhibiție respiratorie centrală. Injecțiile prea dese de doze suplimentare sau instalarea bruscă a unei insuficiențe renale secundare hipotensiunii acute pot explica unele dintre accidente. Măsurile destinate să asigure schimburi respiratorii suficiente și să susțină presiunea arterială, cît și celelalte funcții vitale, trebuie instituite imediat; restabilirea poate să aibă loc timp de multe ore. Neostigmina și edrofoniul (tensilonul) nu au nici o valoare ca antagoniști și pot chiar intensifica acțiunea paralitică a C10 în timp ce ambele substanțe neutralizează efectul *d*-tubocurarinei. În această privință, utilizarea C10 este mai riscantă decît utilizarea *d*-tubocurarinei. Deși s-au emis afirmații în sensul că C5 neutralizează acțiunea curarizantă a C10, acest lucru nu s-a demonstrat în clinică; într-adevăr, C5 poate provoca o hipotensiune pronunțată cu stare de șoc, care poate deveni mortală. Substanțele analeptice centrale sînt de obicei puțin utile în cazurile de supradozare cu C10. Motive practice și teoretice determină o cercetare activă pentru găsirea unor substanțe antagoniste față de C10.

Măsuri de precauție. C10 este o substanță puternică și periculoasă și trebuie utilizată numai de anestezişti experimentați, care cunosc aprofundat proprietățile sale farmacologice și sînt înzestrați cu toate mijloacele necesare pentru o reanimare rapidă, pentru intubație traheală și pentru respirație artificială dozată cu oxigen. Cel mai sigur este să se facă în mod curent intubația atunci cînd se utilizează C10.

Atunci cînd se administrează la bolnavi în poziția Trendelenburg sau în poziție pentru litotomie trebuie multă atenție. Bolnavii cu miastenie gravă nu sînt mai sensibili față de C10 decît persoanele normale, iar mușchii normali, din punct de vedere clinic, ai miastenicilor manifestă o toleranță pronunțată față de acțiunea depolarizantă a substanței; spre deosebire de aceasta, dozele mici de curara agravează considerabil miastenia (Pelikan și alții, 1953; Churchill-Davison și Richardson, 1953). C10 trebuie evitat atunci cînd se ob-

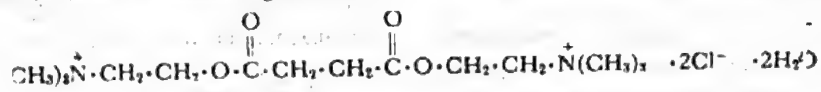
Scanned with OKEN Scanner

servă dinainte fenomene de insuficienţă respiratorie. Întrucît această substanţă se elimină rapid prin rinichii normali, ea trebuie utilizată cu prudenţă în afecţiunile renale. Nu trebuie folosită la bolnavii la care se poate prevedea hemoragie sau o stare de şoc, deoarece presiunea arterială poate scădea în acest caz la un nivel care compromite filtrarea glomerulară. Dacă este nevoie de o relaxare musculară suplimentară la sfîrşitul unei operaţii în care s-a utilizat C10, este preferabil să se adîncească anestezia generală, decît să se administreze o nouă doză din această substanţă.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Decametoniul a fost folosit în clinică, mai ales ca adjuvant în anestezia chirurgicală generală şi pentru a împiedica fracturile sau celelalte traumatisme la psihopaţi la care se fac electroşocuri.

Întrebuinţări ca adjuvant pentru relaxarea musculară în anestezia generală. C10 a fost utilizat ca substanţă curarizantă într-o serie de intervenţii chirurgicale la copii şi la adulţi. A fost folosit în asociere cu toate anesteziccle generale. Au



Clorura de succinilcolină dihidratată

mai fost prezentate dozele, avantajele, neajunsurile şi măsurile de precauţie necesare. În general, relaxarea musculară obţinută cu C10 este asemănătoare cu aceea datorită *d*-tubocurarinei. Substanţa este mai lipsită de nocivitate decît curara la bolnavii astmatici, iar doza nu trebuie să fie modificată în raport cu anesteziculgeneral utilizat, din motivele arătate. Majoritatea observaţiilor clinice arată că C10 nu are nici o acţiune specială de „cruţare" a respiraţiei. Este de importanţă esenţială permeabilitatea căilor respiratorii şi în toate cazurile care nu necesită intubaţia endotraheală trebuie utilizată o sondă buco-faringiană. Din cauza acţiunii de durată scurtă, respiraţia spontană revine de obicei destul de repede după ce s-a terminat operaţia. Trebuie reamintit faptul că, în timp ce *d*-tubocurarina a fost supusă timp de mulţi ani verificării clinice, C10 constituie o substanţă relativ nouă şi va mai fi necesară multă experienţă înainte de a putea emite o apreciere sigură asupra valorii şi dezavantajelor sale.

Întrebuinţări în accesele convulsive din electroşoc. Ca şi curara, C10 se utilizează pentru a diminua convulsiile şi, prin aceasta, pentru a preveni complicaţiile traumatice la bolnavii psihopaţi, la care se face un tratament cu electroşocuri. Pentru acest scop, C10 are asupra *d*-tubocurarinei avantajul unei acţiuni de durată mai scurtă, unei paralizii mai puţin pronunţate a musculaturii faringiene şi laringiene cît şi al lipsei de efecte de tip histaminic. De obicei este suficientă o doză de 1,5—2,0 mg, însă la fiecare bolnav trebuie stabilită doza optimă. C10 se asociază uneori cu tiopentalul şi cu atropina.

Alte indicaţii. C10 a fost folosit de obicei în asociaţie cu tiopentalul, pentru a înlesni *intubaţia endotraheală* şi *endoscopia pe cale bucală*. A mai fost folosit cu succes în tetanos, însă este nevoie de mai multă experienţă. Încercările preliminare de utilizare a substanţei în *hipertonia musculară* nu au fost încurajatoare.

SUCCINILCOLINA

Istoric. Faptul că Hunt şi Taveau (1906) au utilizat în experienţele lor asupra succinilcolinei animale curarizate, i-a împiedicat să observe acţiunea de blocaj neuromuscular a substanţei şi astfel această proprietate a rămas necunoscută timp de peste 40 de ani. În 1949, acţiunea curariformă a substanţei a fost descrisă în mod independent de cercetători din Italia, Anglia şi Statele Unite, iar curînd după aceasta a urmat o verificare clinică amănunţită. Succinilcolina se cunoaşte şi sub numele de *diacetilcolină* şi se difuzează sub diferite nume (*anectină* şi *cvelicină* în Statele Unite; *scolină*, *listenon*, *celocurină*, *suxametoniu* şi *tahicurariI* în Europa).

Chimie. Clorura de succinilcolină este esterul clorurii de dicolină al acidului succinic. Formula sa structurală este dată mai jos.

Substanţa poate fi considerată ca avînd 2 molecule de acetilcolină legate între ele la nivelul grupurilor α-metilice. Este o sare cristalizată albă, hidrosolubilă, hidrolizată rapid în soluţia alcalină; de aceea este incompatibilă cu soluţiile de tiopental sodic. Clorura este preferată iodurii întrucît aceasta din urmă poate provoca uneori iodism. Raportul dintre formula şi acţiunea succinilcolinei este prezentat în alt loc (pag. 510).

Proprietăţi farmacologice. Castillo şi de Beer (1950), Bovet şi colaboratorii (1951), Theslefl (1952) şi alţii au cercetat în amănunţime *la animale* acţiunile farmacologice ale succinilcolinei. Paralizia pe care o produce la nivelul musculaturii striate seamănă cu aceea datorită C10 şi dozelor mari de acetilcolină, însă este mai selectivă. Inhibiţia neuro-musculară este precedată de o stimulare trecătoare. Efectul paralizant al succinilcolinei nu este neutralizat de neostigmină sau de edrofoniu fiind chiar intensificat şi prelungit sub acţiunea acestor 2 substanţe anticurarizante. Dozele de succinilcolină, mult mai mari decît cele necesare pentru blocajul neuro-muscular, stimulează şi apoi inhibează ganglionii vegetativi, determinînd reacţii colinergice în musculatura netedă şi la nivelul glandelor exocrine. Substanţa nu pare să producă bronhoconstricţie sau alte semne de eliberare a histaminei.

La om, tipul de blocaj neuro-muscular este identic celui produs de C10. După o doză unică intravenoasă de 10—30 mg, relaxarea se produce în decurs de 1 minut, devine maximală în decurs de 2 minute şi dispare în timp de 5 minute. Se poate produce o apnee trecătoare în faza de acţiune maximală. Relaxarea musculară de lungă durată poate fi realizată, fie prin injecţii repetate la intervale potrivite, fie printr-o perfuzie intravenoasă continuă. Chiar după întreruperea unei perfuzii, efectele substanţei dispar de obicei rapid. Gradul relaxării musculare poate fi modificat în interval de 30—60 de secunde prin schimbarea ritmului de perfuzie. Uşurinţa cu care se poate regla intensitatea blocajului neuro-muscular minimalizează necesitatea respiraţiei artificiale. Dacă se administrează prea repede succinilcolina, se produc contracţii

Scanned with OKEN Scanner

musculare fasciculare și apoi dureri musculare. În cursul administrării prelungite a substanței, presiunea arterială poate crește ușor uneori, probabil ca rezultat al stimulării ganglionilor simpatici; în rest, succinilcolina nu afectează sistemul cardio-vascular. Pentru a împiedica salivația este necesar un tratament prealabil cu atropină sau scopolamină.

Metabolism intermediar. Hidroliza enzimatică rapidă a succinilcolinei, datorită în special colinesterazei plasmatice nespecifice, explică acțiunea sa foarte trecătoare. Hidroliza enzimatică se desfășoară în 2 faze. Mai întîi esterul de dicolină este repede transformat în *succinilmonocolină*, care este hidrolizat în continuare mai lent pînă la succinat și colină. Monoesterul intermediar posedă proprietăți de blocaj neuro-muscular, asemănătoare cu ale succinilcolinei, însă este mult mai puțin activ. Substanțele care inhibează colinesteraza (spre exemplu neostigmina) sau care intră în competiție cu succinilcolina pentru enzimă (spre exemplu procaina) prelungesc acțiunile succinilcolinei. Aceste substanțe sînt contraindicate la bolnavii care primesc succinilcolină. De asemenea substanța trebuie utilizată cu prudență la persoanele cu afecțiuni hepatice grave, subnutriție sau oricare altă afecțiune în care activitatea colinesterazei plasmatice este redusă. Așa cum s-a stabilit prin testare biologică, 5—15% din substanță se elimină prin urină.

Preparate și mod de administrare. *Clorura de succinilcolină*, F.S.U., se administrează numai pe cale intravenoasă. Se găsește în soluție sterilă, în flacoane de 10 ml conținînd doze multiple (20 mg/ml) pentru *injecții intermitente*, cît și în fiole de 10 ml (50 mg/ml) pentru prepararea soluțiilor de *perfuzie continuă*. Doza de succinilcolină variază de la individ la individ și diferă cu greutatea și starea bolnavului și cu gradul de relaxare cerută. Doza unitară pentru adulți în manevrele de tipul intubației endotraheale este de 10—30 mg. Rareori sînt necesare pînă la 50 mg. Se administrează doze suplimentare în măsura în care acestea sînt necesare pentru menținerea relaxării. Se poate utiliza răspunsul la o *doză-test* de 10 mg pentru a aprecia cantitatea necesară de substanță pentru gradul cerut de relaxare. Doza inițială trebuie administrată lent (30—60 de secunde) spre a reduce la minimum contracțiile fasciculare.

Pentru o relaxare musculară prelungită se administrează succinilcolina în perfuzie intravenoasă continuă. Prin administrarea unei soluții de 0,1—0,2% (în 5% glucoză sau soluție izotonică de clorură de sodiu) cu ritmul de 0,6—7,5 mg/min. se obține o relaxare suficientă. Doza medie pentru adult este de 2—3 mg/min. Intensitatea relaxării musculare este reglată atît de ușor prin viteza perfuziei încît este posibil un control de fiecare moment.

Toxicitate și măsuri de precauție. Succinilcolina pare să fie lipsită de efecte nocive serioase. Substanța nu provoacă eliberarea histaminei și a fost utilizată fără efecte secundare la bolnavii cu astm bronșic. Acțiunile asupra sistemului cardio-vascular sînt minime. Tratamentul prealabil cu atropină sau scopolamină este necesar pentru a împiedica hipersalivația. Perfuzia inițială, mai ales la bolnavii cu fracturi și dislocări, trebuie efectuată lent pentru a reduce frecvența și gravitatea contracțiilor musculare fasciculare. Uneori s-a observat o apnee prelungită, de obicei la bolnavii cu activitate colinesterazică plasmatică redusă; ea reprezintă efectul de acumulare în cursul supradozării și poate fi evitată în mod aproape invariabil prin reglarea corectă a vitezei de administrare, pe baza reacției inițiale a bolnavului. Succinilcolina trebuie utilizată cu prudență la bolnavii la care hidroliza enzimatică a substanței poate fi redusă.

Neostigmina, celelalte substanțe anticolinesterazice și edrofoniul nu neutralizează, ci prelungesc acțiunile succinilcolinei. Nu există pînă în prezent un antagonist farmacologic specific al substanței. Acțiunea colinesterazei plasmatice poate fi restabilită prin perfuzie cu plasmă sau sînge total. Ca și în cazul utilizării oricărei alte substanțe de blocaj neuro-muscular, trebuie să existe la îndemînă cele necesare pentru menținerea unor căi respiratorii permeabile, cît și pentru respirația artificială cu oxigen; numai persoanele antrenate în utilizarea de urgență a acestor mijloace trebuie să folosească substanțele curarizante.

Antagonismul farmacologic pe care-l manifestă *d*-tubocurarina față de C10 se extinde și față de succinilcolină. Întrucît atît C10 cît și succinilcolina sînt substanțe depolarizante ale plăcii terminale, ar fi de așteptat efecte de însumare în urma utilizării lor în asociație. Ca și în cazul C10, utilizarea eterului și ciclopropanului pentru anestezia generală nu intensifică efectul succinilcolinei.

Indicații și importanță actuală. Intensitatea relaxării realizate la nivelul musculaturii striate de succinilcolină este asemănătoare cu aceea obținută cu celelalte substanțe de blocaj neuro-muscular introduse în clinică. Acțiunea foarte trecătoare a injecțiilor izolate cu această substanță o face utilă pentru manevrele de scurtă durată de tipul intubației endotraheale, relaxării spasmului laringian, suturii peritoneului și tratamentului prin electroșocuri. Administrată prin perfuzie intravenoasă continuă, succinilcolina poate fi folosită în operațiile de durată mai lungă. Cercetătorii din clinică sînt de acord asupra faptului că substanța realizează o relaxare musculară convenabilă, ușor controlabilă, că poate fi utilizată împreună cu toate tehnicile încetățenite de anestezie și că frecvența efectelor nocive este considerabil de

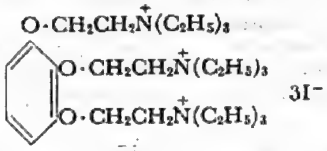
Scanned with OKEN Scanner

mică. Succinilcolina este o substanţă relativ nouă şi va fi nevoie de mai multă experienţă înainte de a se putea emite o apreciere definitivă asupra valorii sale pentru relaxarea musculară. Totuşi nu este imposibil ca succinilcolina sau o substanţă cu proprietăţi asemănătoare să cîştige un loc permanent în armamentul anestezistului (Bourne şi alţii, 1952; Dardel şi Thesleff, 1952; Foldes şi alţii, 1952, 1953; Lund, 1953 şi alţii).

GALAMINA (FLAXEDILUL)

Galamina (flaxedilul) face parte dintr-o serie de substituenţi sintetici ai curarei asupra căruia au scris pentru prima oară în mod amănunţit Bovet şi colaboratorii în 1946 (Bovet şi alţii, 1949). Lucrările lor în acest domeniu au început cu sinteza substanţelor înrudite cu *d*-tubocurarina, însă mai puţin complexe decît ea; ei au simplificat apoi formula membrilor activi ai diferitelor serii şi au constatat că eterii de biscolină ai fenolilor şi polifenolilor au acţiuni puternice de tipul curarei. În multe privinţe, galamina seamănă cu *d*-tubocurarina ca proprietăţi farmacologice, însă acţiunile sale se deosebesc destul pentru a justifica o scurtă prezentare. Huguenard (1948) a fost cel care a introdus-o în terapeutică drept primul substituent sintetic al curarei.

Chimie şi preparate. *Trietiodura de galamină* este o trietiodură de 1,2,3-tri(β-dietilamino-etoxi)-benzen. Formula sa structurală este următoarea:



Trietiodura de galamină

Substanţa este o pulbere albă, inodoră, hidrosolubilă. Se difuzează în flacoane de 10 ml pentru doze multiple, fiecare ml conţinînd 20 mg. Substanţa nu este înscrisă în Farmacopee şi nici în Colecţia medicamentelor noi şi neoficiale. Raportul dintre structura şi acţiunile galaminei este prezentat în alt loc (pag. 510).

Proprietăţi farmacologice. Acţiunea principală a galaminei este o paralizie curariformă a musculaturii striate, printr-un efect asupra potenţialului de placă terminală (p.p.t.) asemănător cu acela al *d*-tubocurarinei. Ea blochează atît transmiterea neuro-musculară cît şi efectele acetilcolinei asupra joncţiunii neuro-musculare. Ordinea interesării de către paralizie a diferitelor grupe musculare la om este asemănătoare cu cea observată după curara. La aceeaşi greutate, galamina are aproximativ 1/5 din puterea *d*-tubocurarinei. Durata sa de acţiune este întrucîtva mai scurtă. În doze cu efect asupra musculaturii striate, galamina se deosebeşte de curara prin aceea că are o acţiune redusă de blocaj asupra ganglionilor vegetativi. Nu afectează în mod semnificativ formaţiunile viscerale inervate de nervii vegetativi; totuşi substanţa produce o tahicardie sinuzală moderată, probabil ca rezultat al acţiunii parasimpaticolitice slabe însă selective asupra inimii. Ea apără de asemenea împotriva aritmiilor ventriculare provocate de adrenalină în asociaţie cu anestezicele pe bază de hidrocarburi. Nu afectează transmiterea sinaptică la nivelul axului cerebrospinal şi nu tulbură conştiinţa sau funcţiile senzoriale. Spre deosebire de *d*-tubocurarină, galamina nu provoacă eliberarea unor cantităţi însemnate de histamină. Chiar în doze mari, ea nu deprimă presiunea arterială; galamina nu determină spasm bronşic şi nu reduce motilitatea gastro-intestinală.

Marginea de siguranţă a galaminei la om este suficientă; intervalul dintre dozele necesare pentru o relaxare musculară utilă în chirurgie şi cele pentru paralizia respiratorie este de acelaşi ordin de mărime ca pentru *d*-tubocurarină. Întrucît galamina împiedică acetilcolina să producă o creştere critică a p.p.t., necesară pentru depolarizarea membranei muşchiului striat, acţiunea sa paralizantă asupra transmiterii neuromusculare a impulsurilor poate fi, ca şi în cazul curarei, neutralizată în mod eficient de anticolinesterazice de tipul neostigminei, cît şi de alte substanţe anticurarizante ca edrofoniul (tensilonul); spre deosebire de aceasta, decametoniul nu poate fi neutralizat în acest mod. S-a afirmat de unii şi s-a negat de alţii că acţiunea paralizantă a eterului asupra musculaturii striate este sinergică cu acţiunea galaminei, aşa cum se întîmplă în cazul curarei; pînă cînd se va preciza acest punct, galamina utilizată în asociaţie cu eterul trebuie dată în doze iniţiale mai mici. Efectele de acumulare rezultă dintr-o administrare repetată a substanţei; în această privinţă, ea seamănă cu *d*-tubocurarina şi se deosebeşte de decametoniu. Ca şi în cazul curarei, o doză prealabilă de galamină poate împiedica paralizia musculaturii striate determinată de decametoniu.

Durata de acţiune a galaminei este considerabil mai scurtă decît aceea a unor doze echiponente de *d*-tubocurarină; în această privinţă, ea seamănă cu decametoniul şi cu dimeteterul *d*-tubocurarinei. O fracţiune importantă din doza administrată se elimină prin urină în interval de 2 ore. Cercetările farmacologice importante asupra galaminei la animale şi la om sînt acelea executate de Bovet şi colaboratorii (1949), Mushin şi colaboratorii (1949), Unna şi colaboratorii (1950), Riker şi Wescoe (1951), Marbury şi colaboratorii (1951).

Administrare, posologie şi măsuri de precauţie. Galamina se administrează intravenos, după ce anestezicul general folosit a produs pierderea cunoştinţei şi înainte de a începea intubaţia traheală. Efectul are o instalare practic imediată şi este maximal în decurs de 4 minute. Doza depinde de numeroşi factori, îndeosebi de intervenţia chirurgicală, gradul de relaxare dorit şi tipul sau cantitatea substanţelor anestezice folosite; de aceea doza trebuie adaptată cu atenţie de la caz la caz. Cantitatea injectată iniţial este de obicei de 1,0 mg/kilocorp. După 30—50 de minute se poate da o doză suplimentară (0,5—1,0 miligrame) pe kilogram. Soluţia nu provoacă iritaţia ţesuturilor sau tromboza venelor în care se injectează. Galamina este eficientă şi după injectarea intramusculară, însă produce dureri locale pe această cale; este fără acţiune cînd se administrează pe gură. Galamina şi tiopentalul sînt compatibile în aceeaşi soluţie.

În general trebuie respectate aceleaşi măsuri de precauţie ca în cazul curarei. Dozele repetate la intervale scurte de timp pot duce la acumulare. Atunci cînd se foloseşte eterul, cantitatea de galamină injectată trebuie redusă. Trebuie să fie în imediată apropiere mijloacele necesare pentru intubaţia traheală şi respiraţie artificială cu oxigen. Trebuie să existe o soluţie sterilă de neostigmină pentru injectare intramusculară sau intravenoasă în scopul de a neutraliza interesarea excesivă a musculaturii respiratorii; doza este de 1,0—1,5mg, administrată cu o doză completă de atropină necesară pentru a anula efectele sale colinergice viscerale. Galamina nu trebuie utilizată la bolnavii la care tahicardia ar putea deveni nocivă. Ea este evident contraindicată în miastenia gravă. Bolnavii sensibili la ioduri pot reacţiona nefavorabil la galamină. Substanţa trebuie folosită cu prudenţă în afecţiunile

renale. Ea trebuie utilizată numai de anesteziști cu experiență în folosirea substanțelor curarizante și a tehnicilor necesare pentru reanimare.

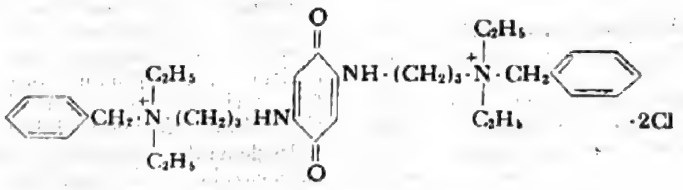
Indicații terapeutice. Galamina se folosește într-un mod foarte asemănător cu *d*-tubocurarina ca un adjuvant în anestezie, pentru a obține o relaxare suficientă a musculaturii striate. Ea a fost utilizată într-o serie mare de intervenții chirurgicale diferite, cu aproape toate anestezicele generale pe bază de gaze și vapori, cît și cu tiopentalul. Printre *intervențiile chirurgicale*, pentru care se folosește galamina, se pot cita următoarele: laparatomia, chirurgia toracică, artroplastiile, reducerea fracturilor și luxațiilor, intubația endotraheală, examenul endoscopic etc. Printre utilizările *extrachirurgicale* se enumără cele pentru împiedicarea fracturilor din timpul accesclor convulsive provocate de electroșocurile terapeutice la psihopați, cît și pentru întreruperea simptomatică a convulsiilor în tetanos. Trebuie reamintit faptul că galamina este o substanță relativ nouă și că va fi nevoie de o experiență clinică suplimentară înainte de a se preciza complet avantajele și neajunsurile sale în comparație cu celo ale *d*-tubocurarinei (Walton, 1950; Ruddell, 1950; Doughty și Wylie, 1951; Foldes și alții 1952 și alții).

BENZOCHINONIUL (MITOLONUL)

Benzochinoniul (mitolonul) este o substanță sintetică de blocaj neuro-muscular, obținută prin transformarea cuaternară a unui compus de sinteză propus inițial ca substanță antibacteriană. Proprietățile sale farmacologice au fost cercetate de Hoppe (1950, 1951) și a fost apoi supusă verificării clinice ca substanță de relaxare musculară (Arrowood, 1951; Foldes și alții 1952 și alții).

Clorura de benzochinoniu este o clorură de 2,5-bis-(3-dietil-aminopropilamino)-benzochinonă-bis-benzil. Este o substanță cristalizată de culoare roșie, hidrosolubilă, și are formula prezentată mai jos. Se găsește sub formă de soluție sterilă (3 mg/ml) în fiole de 10 ml astupate cu dopuri de cauciuc pentru administrare pe cale parenterală. Nu este înscrisă în Farmacopee și nici în Colecția medicamentelor noi și neoficiale. Raportul dintre formula și acțiunea sa este prezentat în alt loc (pag. 510).

Benzochinoniul posedă o acțiune de *blocaj neuro-muscular* asemănătoare cu *d*-tubocurarina și C10. Puterea și durata acțiunii sale diferă mult de la o specie la alta. La om, substanța este întrucîtva mai puternică decît *d*-tubocurarina iar



Clorura de benzochinoniu

durata acțiunii sale este intermediară între alcaloidul din curara și C10. Mecanismul blocajului său neuro-muscular nu a fost definitiv stabilit. Benzochinoniul reduce eficacitatea unei injecții ulterioare de C10, iar relaxarea musculară produsă de el este potențată de eter, nefiind precedată de o stimulare trecătoare. În aceste privințe seamănă cu *d*-tubocurarina. Totuși acțiunea sa este numai parțial și inconstant neutralizată de neostigmină, fiind efectiv accentuată de edrofoniu. Benzochinoniul manifestă o acțiune anticolinesterazică reprezentînd aproximativ 1/4 din aceea a neostigminei; această proprietate explică, probabil, efectul său parasimpaticomimetic asupra secrețiilor circulației și motilității gastro-intestinale. Substanța nu provoacă eliberarea histaminei. Ea se elimină repede prin rinichi sub o formă activă și determină o colorație roz a urinii. La animale, se elimină prin urină pînă la 75% din substanță.

La *om*, relaxarea musculaturii striate se produce la cîteva minute după administrarea intravenoasă a 6—15 mg benzochinoniu, iar efectele devin maximale după 8—15 minute. Pentru a menține o relaxare suficientă sînt necesare doze suplimentare de 3 mg de substanță la intervale de 15—25 de minute.

Pentru a împiedica bradicardia și eventualitatea unui colaps circulator, este necesară o atropinizare completă. Atunci cînd se utilizează ca anestezic eterul, doza de benzochinoniu trebuie redusă. Nu s-au comunicat spasme bronșice și alte semne de eliberare histaminică. Inhibiția respiratorie provocată de benzochinoniu este asemănătoare cu aceea determinată de *d*-tubocurarină și C10.

Neostigmina nu neutralizează în mod sigur efectele determinate de supradozarea acestei substanțe; trebuie continuată respirația artificială prin intubație pînă cînd schimburile respiratorii spontane devin suficiente. În cazuri de sincopă este utilă efedrina. Pot apărea aritmii cardiace atunci cînd se folosește substanța în cursul anesteziei profunde cu ciclopropan. Administrarea atropinei poate suprima salivația și lacrimația observate postoperator.

Indicații terapeutice și importanță actuală. Relaxarea musculară, pe care o realizează benzochinoniul în asociație cu tehnicile încetățenite de anestezia generală, este suficientă pentru intubația traheală și pentru majoritatea intervențiilor pe torace și abdomen. Din cauza acțiunii sale parasimpaticomimetice, substanța nu trebuie folosită la bolnavii cu afecțiuni respiratorii sau cu bloc atrio-ventricular sau intraventricular. Trebuie utilizată cu prudență la bolnavii cu afecțiuni renale. Benzochinoniul este o substanță nouă și va fi necesară multă experiență clinică suplimentară pentru a stabili valoarea sa în comparație cu a celorlalte substanțe de blocaj neuro-muscular.

B. SUBSTANȚELE GANGLIOPLEGICE: NICOTINA, TETRAETILAMONIUL, PENTAMETONIUL ȘI HEXAMETONIUL

Raportul dintre structura și acțiunile substanțelor de blocaj ganglionar vegetativ. Numeroase substanțe farmacologice împiedică transmiterea prin ganglionii vegetativi. Unele dintre acestea, cum ar fi anumite substanțe anestezice, barbituricele și mai multe simpaticomimetice, nu au nici o corelație chimică evidentă cu mediatorul de la nivelul sinapselor care este *acetilcolina* și este probabil că nu acționează asupra aceluiași sediu receptor. *Atropina* și congenerii săi, care au proprietăți slabe de blocaj ganglionar, cît și *nicotina*, au numai vagi înrudiri de formulă cu acetilcolina, însă corelația lor farmacologică este bine stabilită. *Procaina* posedă anumite caractere comune de formulă cu acetilcolina, însă numai o parte din acțiunile sale ganglionare pot fi considerate ca fiind antagonice cu ale mediatorului sinaptic. Majoritatea sub-

stanţelor de blocaj ganglionar au în comun cu acetilcolina o grupare de amoniu cuaternar şi sînt probabil strîns înrudite din punct de vedere farmacologic. Moe şi Freyburger (1950), Paton şi Zaimis (1952) şi alţii au trecut în revistă parţial substanţele de blocaj ganglionar.

Substanţele de blocaj ganglionar înrudite cu acetilcolina s-ar putea clasifica în 2 grupuri, şi anume în substanţe care stimulează mai întîi ganglionii şi apoi determină blocajul lor printr-o depolarizare persistentă şi substanţele care produc blocajul fără să determine în mod evident o depolarizare iniţială. Substanţele care stimulează ganglionii sînt prezentate la capitolele 20 şi 21 cît şi în legătură cu nicotina. Se admite din considerente teoretice că toate stimulantele ganglionare pot bloca totodată, în mod secundar ganglionii în condiţii corecte de dozaj şi de administrare; există însă numeroase stimulante ganglionare care nu au fost cercetate în privinţa blocajului; mai mult, în cîteva cazuri (spre exemplu, în cazul nicotinei), blocajul poate avea şi o componentă suplimentară pe lîngă aceea care rezultă din depolarizarea prelungită a membranei postsinaptice. S-a subliniat importanţa „capului" cationic pentru acţiunea stimulantă şi deci blocantă din anumite serii de substanţe (cap. 20); totuşi, substanţele terţiare mai complexe, ca nicotina, stimulează şi totodată produc blocajul transmiterii ganglionare. *Pilocarpina* poate stimula ganglionii, însă acţiunile sale de blocaj nu au fost dovedite.

Tetraetilamoniul (TEA) este un exemplu de substanţă simplă pe bază de amoniu monocuaternar care stabilizează membrana postsinaptică. *Tetrametilamoniul* este un stimulant ganglionar; atunci cînd se înlocuiesc 2 sau mai multe grupări metil prin radicali etil, acţiunea stimulantă se pierde şi apar proprietăţi de tipul TEA. Puterea creşte cu numărul de grupări etil: astfel TEA este cel mai puternic dintre compuşii metil-etil de amoniu cuaternar. Dacă unul dintre radicalii etil din TEA este înlocuit cu o grupare propil sau butil, acţiunea creşte; efectul grupărilor mai mari depinde de anumiţi substituenţi din lanţul alkil. Atunci cînd 2 grupări etil sînt înlocuite cu radicali alkil mai mari, activitatea optimă se constată la compusul dipropil care este aproape tot atît de activ ca TEA. Benzilul poate înlocui de asemenea etilul. Ramificarea creşte acţiunea; astfel congenerul izopropil este aproximativ de 2,5 ori mai puternic decît TEA, iar congenerul diizopropil este aproximativ de 12 ori mai puternic (Winbury, 1952). Introducerea unei grupări oxidrilice în TEA, pentru a forma β-hidroxietiltrietilamoniul scade puterea pînă la jumătate. Dacă gruparea oxidrilică este acetilată pentru a forma trietilul analog acetilcolinei, acţiunea de blocaj ganglionar se păstrează; analogul dietilic al acetilcolinei posedă de asemenea proprietăţi de blocaj însă este totodată un uşor stimulant ganglionar. Eterii benzilici, benzhidrilici şi α-naftilici ai β-hidroxiletiltrimetilamoniului (colina), sînt întrucîtva mai puternici decît TEA; anumiţi eteri fenilici de substituţie sînt foarte puternici. Azotul cuaternar poate fi inclus într-un inel heterociclic; anumiţi compuşi de pirolidiniu, piperidiniu şi izochinoliniu sînt de multe ori mai puternici decît TEA (Winbury, 1952 şi alţii) şi au în general o acţiune mai prelungită. *Bromura de 2,6-dimetilpiperidiniu* a fost încercată în mod sporadic în clinică. Ca şi în cazul congenerilor acetilcolinei (cap. 20). „capul" cationic poate conţine un alt atom central decît azotul; *trimetafanul*, *d*-camforsulfonatul de *d*-3,4-(1′,3′-dibenzil-2′-cetoimidazolido)-1,2-trimetilentiofaniul posedă o formulă complexă de spiro-sulfoniu; este aproximativ de 30 de ori mai puternic decît TEA (Randall şi alţii, 1949). Această substanţă cunoscută şi sub numele de *arfonad* a suferit o verificare clinică preliminară pentru producerea unei hipotensiuni dozate în chirurgie.

Hexametoniul (C6) stabilizează de asemenea membrana postsinaptică; totuşi, în anumite condiţii experimentale, C 6 poate stimula ganglionii însă nu există nici o dovadă asupra faptului că vreunul din congenerii săi apropiaţi provoacă în mod normal depolarizarea. La aceste substanţe, la care se află 2 grupări de amoniu cuaternar, există un număr optim de atomi în lanţul care leagă cele 2 grupări; numărul optim nu este acelaşi în toată seria şi diferă de asemenea întrucîtva în raport cu specia şi cu preparatul testat; se situează de obicei între 5 şi 7. În seria pe bază de polimetilen bistrimetilamoniu, C 6 pare să fie mai eficient decît *pentametoniul* ca substanţă de blocaj ganglionar la om. Omologii superiori ai C 6 sînt curarimimetici, mai ales pe baza depolarizării regiunii plăcii terminale motorii; totuşi, omologii inferiori sînt slab curarimimetici printr-o acţiune stabilizatoare asupra membranei. Astfel ar fi de aşteptat ca membrii inferiori ai seriei să neutralizeze efectele curarimimetice ale membrilor superiori, însă antagonismul nu este pronunţat. *Decametoniul* (C 10) este o substanţă de blocaj ganglionar foarte slabă; spre deosebire de acţiunea sa neuro-musculară, pare să stabilizeze membrana ganglionară postsinaptică. *d-Tubocurarina*, care are acelaşi număr de atomi ca şi C 10 în porţiunea intermediară a formulei, este de multe ori mai puternică decît C 10 ca substanţă de blocaj ganglionar. În seria pe bază de polimetilen bistrimetilamoniu, grupările N-metilice pot fi înlocuite prin grupări etil sau altele, sau atomii de azot pot fi cuprinşi în interiorul unui inel. Efectul altor grupări N-alkil depinde de numărul de atomi din porţiunea intermediară; în general un N-etil creşte puterea de blocaj ganglionar, iar 3 grupări N-etil scad considerabil această putere; grupările N-etil favorizează acţiunea curarimimetică. Analogul bis-(N-metilpirolidinium) al C 6 este mai puternic de mai multe ori decît C 6. Carbonul poate fi înlocuit de alţi atomi în porţiunea intermediară a formulei; spre exemplu, în cazul *pendiomidului*, un atom de carbon este înlocuit prin azot terţiar; oxigenul şi sulful pot înlocui de asemenea carbonul. Totuşi, înlocuirea carbonului, prin alţi atomi, duce la o scădere a puterii de acţiune; sulful pare să aibă efectul cel mai puţin defavorabil asupra acţiunii. O grupare ester în lanţ, ca în cazul succinilcolinei, scade puterea de acţiune. În anumite condiţii de formulă, atomii de azot din substanţele biscuaternare pot fi înlocuiţi prin atomi de azot terţiar; astfel, 1-metil-3-(δ-di-metilaminobutil)-piperidina este o substanţă de blocaj ganglionar, ca şi anumite curare de tipul „calabash", care conţin numai un azot terţiar şi unul cuaternar.

Numeroase alte substanţe au acţiune de blocaj ganglionar slabă pînă la moderată, în doze suficient de mari. Alcaloizii din beladona şi îndeosebi derivaţii lor cuaternari se situează printre aceste substanţe (capitolul 25). *Metantelina* poate exercita în doze terapeutice acţiuni uşoare de blocaj ganglionar; ea este întrucîtva mai activă decît TEA. *Dietazina* şi *caramifenul* par de asemenea să aibă uşoare efecte ganglionare. *Galamina*, care posedă atomi de azot cuaternari, manifestă o oarecare selectivitate pentru ganglionii vagali cardiaci. Selectivitatea este evidentă în cazul celorlalte substanţe de blocaj ganglionar, însă nu se pot face nici un fel de generalizări asupra fenomenului. Anumite anestezice locale şi îndeosebi derivaţii lor cuaternari pot bloca transmiterea ganglionară, pe lîngă faptul că paralizează fibrilele nervoase presinaptice.

NICOTINA

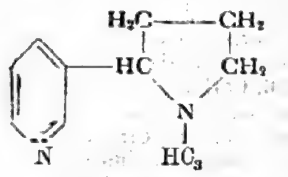
În 1828, Posselt şi Reiman au izolat pentru prima oară nicotina, din foile de tutun, *nicotiana tabacum*. În 1843 Orfila a început primele cercetări farmacologice asupra alcaloidului, iar în 1889 Langley şi Dickinson au descris acţiunile substanţei asupra ganglionilor vegetativi. Folosind nicotina

Scanned with OKEN Scanner

ca mijloc de cercetare farmacologică, Langley (1889 și ulterior a cercetat sediile sinapselor ganglionare ale fibrelor eferente vegetative și a lărgit mult în acest mod cunoștințele noastre asupra fiziologiei sistemului nervos vegetativ. El a descoperit că paralizia nicotinică a unui ganglion vegetativ împiedică reacțiile produse de stimularea nervilor preganglionari, dar nu și cele produse de stimularea celor postganglionari. De aceea, dacă o fibră trece printr-un ganglion anumit fără să facă sinapsă, ea nu este influențată de nicotina aplicată la nivelul acelui ganglion. Invers, dacă o cale nervoasă este blocată de nicotina aplicată unui ganglion, aceasta constituie dovada probabilă a faptului că sinapsa se produce în ganglionul respectiv.

Deși nicotina nu are nici un fel de utilizări terapeutice importante, ea are un mare interes farmacologic. Mai mult, toxicitatea sa mare și prezența în tutun îi dau o anumită importanță medicală. Preparatele de nicotină nu sînt înscrise în publicațiile oficiale și se găsesc numai pentru scopuri experimentale. Formele sub care se găsește nicotina sînt: sulfatul, salicilatul și bitartratul de nicotină, precum și baza alcaloidă lichidă.

Chimie. Nicotina este unul din puținii alcaloizi naturali lichizi. Este incoloră, volatilă și cu reacție puternic alcalină; prin expunerea la aer își schimbă culoarea în brun și capătă miros de tutun. Alcaloidul este ușor solubil în apă și formează săruri hidrosolubile. Formula structurală a nicotinei indică o combinație alcătuită dintr-o piridină și un inel pirolidinic.



Nicotina

Nicotina și alcaloidul strîns înrudit nornicotina (nicotina demetilată) posedă atomi asimetrici de carbon și de aceea există izomeri optici. Formele *d* și *l* ale nicotinei par să aibă aceeași putere de acțiune. Piperidina nesubstituită însăși are aproximativ a 20-a parte din puterea nicotinei. Foile din anumite varietăți de tutun pot avea un conținut relativ ridicat de nornicotină, care poate ajunge pînă la 15—20% din conținutul în nicotină al anumitor țigări de tutun (Referatul general de chimie al lui Jackson, 1941). Raportul dintre structura și acțiunile nicotinei este prezentat în alt loc.

Mecanism de acțiune. Acțiunea principală a nicotinei constă dintr-o stimulare primară trecătoare, și dintr-o inhibiție secundară mai persistentă a tuturor ganglionilor simpatici și parasimpatici. Atît excitația inițială, cît și paralizia secundară se datoresc unei acțiuni directe asupra celulelor ganglionare. În timpul stadiului de excitație provocată de nicotină, impulsurile nervilor preganglionari sînt mai eficiente; în timpul stadiului de paralizie completă, aceste impulsuri sînt cu totul fără acțiune. Totuși, reacția față de stimularea postganglionară rămîne cu totul nealterată. Nicotina nu împiedică eliberarea acetilcolinei la nivelul ganglionilor sub acțiunea impulsurilor nervilor preganglionari colinergici, însă face celulele ganglionare, temporar, mai sensibile și apoi mai rezistente față de acetilcolină. Efectele nicotinei asupra musculaturii striate sînt asemănătoare cu acelea asupra ganglionilor. În stadiul de paralizie, nicotina manifestă astfel o acțiune curariformă, care constituie în bună parte baza efectului toxic al alcaloidului asupra respirației. Numeroasele asemănări între transmiterea sinaptică a impulsurilor prin ganglionii vegetativi și prin joncțiunile neuro-musculare oferă o explicație pentru acțiunea curariformă a nicotinei și acțiunea de blocaj ganglionar a curarei. Totuși, curara este mult mai activă asupra musculaturii striate decît asupra ganglionilor, iar pentru nicotină se întîmplă situația inversă. Expresia de „acțiune nicotinică", care se aplică acțiunii esterilor de colină asupra ganglionilor vegetativi, asupra medulosuprarenalei și asupra musculaturii striate, ia naștere din asemănarea dintre efectele nicotinei și acetilcolinei asupra acestor formațiuni (cap. 19). Paton și Perry (1953) au clarificat mecanismul mai fin al acțiunii nicotinei asupra ganglionilor. Acești cercetători au pus în evidență faptul că nicotina stimulează mai întîi printr-un fenomen de depolarizare a celulei ganglionare și apoi împiedică transmiterea ganglionară printr-un blocaj cu caracter de competiție exercitat asupra acetilcolinei.

Pe lîngă acțiunile descrise mai sus, nicotina influențează și sistemul nervos central. Și în această privință, substanța stimulează mai întîi și apoi paralizează celulele nervoase. Există de asemenea date care sugerează că nicotina poate acționa direct asupra celulelor musculare netede ale vaselor sanguine, pentru a produce vasoconstricție, cît și asupra intestinului, pentru a crește motilitatea.

Proprietăți farmacologice. Modificările complexe și adesea imprevizibile care se produc în organism după administrarea nicotinei se datoresc nu numai unei serii de acțiuni arătate mai sus, dar și faptului că alcaloidul are, atît faze excitatoare de acțiune, cît și faze inhibitoare. Răspunsul ultim al unei formațiuni oarecare sau al unui sistem poate reprezenta astfel suma algebrică a mai multor efecte diferite și opuse ale nicotinei. Se poate înțelege cît de mare este complexitatea acestora, ținînd seama de faptul că substanța poate crește frecvența bătăilor inimii prin excitarea simpaticului sau paralizarea ganglionilor cardiaci parasimpatici și poate încetini ritmul cardiac prin paralizarea simpaticului sau prin stimularea ganglionilor cardiaci parasimpatici. În plus, efectele substanței asupra centrilor bulbari influențează frecvența bătăilor inimii, așa cum o fac și reflexele cardio-vasculare compensatoare care se produc datorită modificărilor de presiune arterială provocate de nicotină. În sfîrșit, nicotina tinde să provoace o descărcare de adrenalină din medulosuprarenală, iar acest hormon accelerează ritmul cardiac și crește presiunea arterială.

Sistemul nervos central. Nicotina stimulează în mod pronunțat sistemul nervos central. Aceasta este în deosebi evident pentru centrii respiratori, vasomotori și aceia ai vomei, din bulb. Excitarea respirației constituie o acțiune deosebit de pronunțată a nicotinei; deși dozele mari din această substanță acționează direct asupra bulbului, dozele mai mici intensifică respirația în mod reflex, prin excitarea chemoceptorilor din glomusul carotidian, așa cum au arătat pentru prima oară Heymans și colaboratorii (1931). Nicotina în doze mari provoacă tremurături și convulsii, ca rezultat al acțiunii sale de excitație centrală; acest efect poate fi blocat printr-o serie de substanțe cuprinzînd substanțele antiparkinsoniene, cele de tipul curarei, substanțele de blocaj adrenergic, anticonvulsivantele și hipnoticele. La animalele cu febră experimentală, nicotina exercită un efect antipiretic. Stimularea sistemului nervos central este urmată de inhibiție, iar moartea se produce prin insuficiență respiratorie. Totuși, înainte ca centrii bulbari să fie complet paralizați, efectul curariform periferic al nicotinei poate scoate din funcție mușchii respiratori.

S-a arătat că nicotina și fumatul tutunului exercită o acțiune *antidiuretică*. Atît la animale, cît și la om, nicotina inhibează diureza apoasă. La unele persoane sensibile, fumatul unei țigări inhibează diureza apoasă pe timp de 2—3 ore. Nefumătorii sînt mai sensibili decît fumătorii. Numeroase serii convergente de fapte arată că acțiunea antidiuretică a nico-

tinei, asemănătoare cu aceea a acetilcolinei, reprezintă rezultatul stimulării sistemului supraoptico-hipofizar, cu eliberarea consecutivă a hormonului antidiuretic hipofizar. Astfel, efectul este suprimat la şobolani prin hipofizectomie şi se reduce mult la majoritatea cazurilor de diabet insipid la om; mai mult, o substanţă antidiuretică (probabil retrohipofizară) apare în urina persoanelor sensibile, după ce au fumat o ţigară (Burn şi alţii, 1945; Walker, 1949; Taylor şi Walker, 1951).

Sistemul nervos vegetativ şi musculatura striată. Efectele nicotinei asupra ganglionilor vegetativi şi acţiunea sa curariformă asupra musculaturii striate au fost menţionate. Medulosuprarenala, ca şi ganglionii vegetativi, este mai întîi stimulată de nicotină şi prin aceasta, se descarcă adrenalină. Totuşi, faza de excitaţie este trecătoare, şi este urmată de paralizarea procesului secretor, în cursul căruia stimularea nervilor splanhnici este incapabilă să provoace eliberarea de adrenalină. Nu a fost studiată suficient posibilitatea creării unor substanţe mai specifice şi mai selective decît nicotina în producerea excitaţiei la nivelul ganglionilor vegetativi. Chen şi colaboratorii (1951) au descris o substanţă (1,1-dimetil-4-fenilpiperaziniul), care stimulează, atît ganglionii simpatici, cît şi cei parasimpatici, iar Loewe şi Puttuck (1952) au comunicat că mai mulţi derivaţi de crezoxicolină stimulează în mod selectiv numai ganglionii simpatici.

Dezvoltarea acestui domeniu interesant poate crea substanţe cu valoare terapeutică şi teoretică (Page şi McCubbin, 1953).

Sistemul cardio-vascular. Efectele nicotinei asupra circulaţiei sînt complexe, aşa cum s-a explicat mai sus, datorită sediilor multiple de acţiune. La animale, *ritmul* bătăilor inimii este de obicei încetinit la început, datorită îndeosebi stimulării nucleilor centrali ai vagului şi ganglionilor cardiaci vagali. Mai tîrziu sau după doze mari devine pronunţată tahicardia, datorită stimulării ganglionilor cardiaci simpatici. S-au realizat experimental, cu doze mari, diferite tipuri de aritmii; ele se datoresc, fie impulsurilor nervoase simpatice sau vagale intensificate, fie unei acţiuni directe a nicotinei asupra miocardului. *Presiunea arterială* este crescută din cauza vasoconstricţiei periferice provocată de stimularea centrală vasomotorie şi de stimularea ganglionilor simpatici, cît şi de eliberarea adrenalinei din medulosuprarenală.

Intervine şi o acţiune constrictoare directă a nicotinei asupra vaselor de sînge. *Vasele* mai mici de la periferie, în deosebi vasele pielii, se contractă după nicotină, însă se pot dilata atunci cînd stadiul de stimulare ganglionară simpatică este urmat de paralizie. Presiunea arterială scade mai tîrziu în cursul intoxicaţiei cu nicotină. Deşi se consideră în mod curent că nicotina provoacă vasoconstricţie coronară, multe din datele existente pe baza experimentării la animale arată că, atît nicotina, cît şi inhalarea fumului de tutun cresc efectiv *debitul de sînge coronar*. Atunci cînd se administrează nicotină sau fum de tutun unor cîini cu infarct miocardic acut, provocat prin ligaturarea unei artere coronare, se produc modificări electrocardiografice pronunţate cu doze de numai 1/4 din doza necesară pentru a produce modificări uşoare la animalul normal. Reactivitatea crescută dispare treptat pe măsură ce progresează cicatrizarea. Explicaţia dată a fost aceea că modificările electrocardiografice sînt provocate de lucrul mecanic suplimentar impus unui miocard lezat, din cauza presiunii arteriale crescute şi a ritmului cardiac accelerat sub acţiunea nicotinei (Bellet şi alţii, 1941). Efectele cardio-vasculare ale nicotinei la *om* au fost studiate de numeroşi cercetători, mai ales în legătură cu fumatul tutunului (vezi mai jos). Injectată intravenos la om, nicotina (2 mg) provoacă o creştere a ritmului cardiac, a presiunii arteriale şi a debitului cardiac, o scădere de amplitudine a undelor *T* şi o vasoconstricţie cutanată a extremităţilor, măsurată prin scăderea temperaturii la nivelul degetelor mîinilor şi picioarelor (fig. 34) (Roth şi alţii 1944; Boyle şi alţii, 1947). Modificările enumerate se produc atît la fumători, cît şi la nefumători şi la persoanele normale, cît şi la cele cu afecţiuni coronariene sau vasculare periferice.

Tractul gastro-intestinal. Creata determinată de nicotină este bine cunoscută oricui îşi aduce aminte de fumatul primei ţigări. Pot avea loc şi vărsături. Aceste efecte sînt probabil de origine centrală. Activitatea motorie crescută a intestinului, care duce uneori la diaree, este în mare parte consecinţa stimulării ganglionilor parasimpatici; ea este urmată de un stadiu de inhibare a tonusului şi motilităţii intestinale. Atropina poate bloca efectul stimulator al nicotinei asupra intestinului.

Efectele glandulare. Nicotina provoacă o stimulare iniţială a secreţiilor salivare şi bronşice, urmată de o inhibiţie. Salivaţia produsă de fumat este realizată pe cale reflexă sub acţiunea fumului iritant, mai curînd decît sub acţiunea unui efect general al nicotinei; injectarea subcutanată a 0,4 mg de alcaloid nu stimulează salivaţia la fumători sau la nefumători. La cîinii cu buzunare gastrice, nicotina (0,2—1,0 mg), administrată subcutanat, nu are nici un efect sau scade secreţia de acid a stomacului „à jeun", avînd aceleaşi acţiuni asupra secreţiei gastrice după un prînz de probă standard. Secreţia de lapte la femeile în lactaţie care fumează moderat rămîne evident netulburată.

Efecte diverse. La om, injectarea intradermică a unei soluţii diluate de nicotină provoacă o reacţie locală, caracterizată prin horipilaţie, sudoraţie şi vasoconstricţie. Se afirmă că reacţia este realizată pe calea reflexelor axonice cutanate şi că oferă un test de diagnostic pentru integritatea fibrelor simpatice postganglionare; ea este blocată de procaina injectată local, de atropină şi de tetraetilamoniu în concentraţii adecvate (Coon şi Rothman, 1941; Wada şi alţii, 1952 şi alţii).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Nicotina se absoarbe uşor nu numai de la nivelul mucoasei bucale, gastro-intestinale şi de la nivelul căilor respiratorii, dar şi de la nivelul tegumentelor. Într-adevăr s-au produs intoxicaţii grave prin absorbţie percutanată.

Aproximativ 80—90% din nicotină se modifică din punct de vedere chimic în organism, mai ales în ficat, dar şi la nivelul rinichilor şi plămînilor. Fracţiunea de nicotină, care scapă de procesul detoxificării, este eliminată complet ca atare prin urină, o dată cu formele modificate din punct de vedere chimic. Ritmul de excreţie a alcaloidului este rapid şi creşte în mod liniar o dată cu doza. Chiar eliminarea unor cantităţi mari este practic completă în decurs de 16 ore. Atunci cînd urina este alcalină, se elimină numai a patra parte din nicotina care se elimină cînd urina este acidă; aceasta se explică prin faptul că baza de nicotină se reabsoarbe dintr-o urină alcalină. Spre exemplu, o persoană care a fumat 20 de ţigări într-o zi a absorbit 58 mg de nicotină (calculată după cantitatea de fum); în cazul cînd pH urinar era de 5,3 s-a eliminat 10% din alcaloid, iar cînd acesta era de 7,3 s-a eliminat mai puţin decît 4%. Urina conţine de asemenea produşi de descompunere ai nicotinei; natura lor este în general necunoscută; se ştie însă că substanţa principală este una în care inelul pirolidinic a suferit un clivaj între azot şi carbonul din poziţia 5. Nicotina pare să fie substanţa răspunzătoare de acţiunea presoare pronunţată a multor probe de urină, iar factorul fumatului trebuie eliminat în cercetările asupra hipertensiunii atunci cînd se cercetează urina de om pentru un „principiu presor"; într-o probă de urină de 24 de ore se pot găsi pînă la 10 mg de alcaloid. Nicotina se elimină de asemenea

Scanned with OKEN Scanner

prin *lapte* la femeile fumătoare care alăptează, cantitatea de substanță fiind direct proporțională cu cantitatea de tutun fumat. Laptele mamelor fumătoare poate conține 0,5 mg/litru. Pe cît se pare, aceasta nu influențează în mod semnificativ, nici lactația, nici sugarul, deoarece se instalează probabil în mod rapid o creștere a toleranței care oferă o protecție (Haag și Larson, 1942; Larson și alții, 1942 și ulterior; Finnegan și alții, 1947; Ganz și alții 1951 și alții).

Intoxicația acută cu nicotină. Nicotina este una din cele mai toxice substanțe; acționează cu rapiditate asemănătoare cianurii. Intoxicația se poate produce prin ingerarea accidentală a lichidelor insecticide în care se găsește nicotină ca substanță activă. Utilizarea de către neștiutori a infuziilor de tutun ca purgative împotriva paraziților intestinali a dus la cazuri mortale. Tutunul conține cantități mari de alcaloid și se afirmă că nicotina cuprinsă într-o țigară de foi se apropie de 2 doze mortale pentru om. Deși doza letală acută de nicotină pentru un adult este probabil în jurul a 60 mg, iar la persoane neobișnuite chiar numai 4 mg pot provoca simptome îngrijorătoare, s-a comunicat un caz de supraviețuire după ingerarea pe cale bucală a aproximativ 2 g (!) de nicotină într-o soluție insecticidă (Ahn, 1952). Înghițită sub formă de tutun, nicotina este mult mai puțin toxică decît s-ar putea presupune. Copiii au ingerat țigări fără efecte mortale, în ciuda faptului că fiecare țigară conține 20—30 mg de nicotină. Pe cît se pare, absorbția gastrică a nicotinei din tutunul luat pe cale bucală este întîrziată, în așa fel încît vărsătura provocată de efectul central al primei fracțiuni absorbite îndepărtează mult tutunul rămas în stomac (Conferințele de terapeutică, 1950).

Instalarea simptomelor de intoxicație gravă, acută, este rapidă, iar moartea se poate produce în interval de cîteva minute. Datorită alcalinității sale, substanța are o acțiune caustică locală în cavitatea bucală și în stomac. Grețurile și salivația apar repede fiind urmate de dureri abdominale, vărsături și diaree gravă. Există o sudorație rece pronunțată. Bolnavul simte cefalee, amețeli, tulburarea auzului și vederii, confuzie mintală și slăbiciune pronunțată. Se observă o stimulare a respirației, iar presiunea arterială poate fi crescută. Pupilele se contractă, mai tîrziu însă se dilată. Frecvența pulsului este de obicei redusă la început și rapidă la sfîrșit, putîndu-se produce aritmii cardiace. Urmează o stare de slăbiciune și prostrație, presiunea arterială scade, respirația este dificilă, pulsul este slab, rapid și neregulat, iar colapsul poate fi urmat de convulsii terminale. Moartea se produce prin insuficiență respiratorie, determinată de paralizarea mușchilor respiratori.

Tratament. Uneori deznodămîntul fatal întîrzie suficient de mult pentru a permite instituirea tratamentului. Trebuie efectuată o spălătură gastrică, utilizînd o soluție de 1:10 000 permanganat de potasiu pentru a îndepărta nicotina și a oxida porțiunea rămasă în stomac. Trebuie acordată o atenție de prim plan insuficienței respiratorii. Cantitatea de nicotină necesară pentru a produce paralizarea centrului bulbar este mai mare decît aceea necesară pentru paralizarea mușchilor respiratori. Întrucît nicotina se distruge în organism destul de rapid, bolnavul poate fi salvat dacă i se poate asigura respirația pe intervalul de timp necesar detoxificării și eliminării substanței. De aci rezultă necesitatea instituirii respirației artificiale cu oxigen care trebuie continuată atît cît este necesar sau pînă cînd inima încetează să bată. De regulă stimulantele centrului respirator nu sînt indicate. Celelalte tratamente sînt pur simptomatice.

Toleranță. Creșterea toleranței față de nicotină se instalează atunci cînd se administrează în mod repetat substanța. Aceasta este foarte evident la fumătorii de tutun care nu sînt afectați de cantități de alcaloizi mult mai mari decît acelea care produc simptome pronunțate la nefumători. Există o toleranță încrucișată între nicotină și alcaloidul strîns înrudit, lobelina.

TUTUNUL ȘI INTOXICAȚIA CRONICĂ CU NICOTINĂ

Tutunul este foaia uscată de *Nicotiana tabacum*, o plantă originară din America, dar care se cultivă acum în multe regiuni ale lumii. Primii exploratori ai emisferei vestice au învățat utilizarea tutunului de la indienii localnici și au introdus obiceiul fumatului în Europa. Utilizarea tutunului pentru fumat, inestecat sau prizare, constituie un obicei al multor milioane de oameni din toată lumea. În Statele Unite se fumează anual aproximativ 400 miliarde de țigări. Castignoli, (1943) a făcut o prezentare foarte interesantă asupra utilizării tutunului printre indienii din America, asupra introducerii tutunului în Europa și asupra primelor utilizări medicinale ale plantei.

Compoziția chimică a tutunului. Nicotina este constituentul farmacologic cel mai important al tutunului. Procentul de nicotină din tutun variază considerabil și poate merge de la 0,5—8,0%. Tutunul din țigară conține aproximativ 1,5% (0,7—3,0%) nicotină, iar fumul dintr-o țigară mijlocie poate da mai multe doze „terapeutice" de nicotină (6—8 mg). Din fumul unei țigări obișnuite, medii din punct de vedere calitativ, se absorb 3—4 mg de nicotină. Fumul unei țigări de foi de 10 g poate conține de la 15 pînă la peste 40 mg nicotină. Cantitatea de nicotină conținută în fumul de tutun și cantitatea absorbită în timpul fumatului depind de numeroși factori. Nicotina se găsește în foile de tutun sub formă de sare cu acizii organici; este eliberată prin căldură și trece în grade diferite în fum. O parte din alcaloid arde, însă porțiuni apreciabile, variind cu umezeala tutunului, cu filtrele, căldura, rapiditatea fumatului, obiceiul de a inspira profund etc. — ajung în căile respiratorii. Nu se absoarbe toată substanța inhalată, deoarece o parte din ea este expirată sau expectorată. Majoritatea tutunurilor comerciale „denicotinizate" mai conțin cantități foarte mari de alcaloid. În cazul inhalării fumului de țigară se absoarbe aproximativ 90% din nicotină, pe cînd în cazul celor care trag fumul în gură și apoi îl expulzează se absoarbe numai 25—50% din nicotină. Pe lîngă nicotină, tutunul conține piridină și alte baze azotate, acizi volatili, substanțe gudronoase și fenolice și îndeosebi furfurol și acroleină. Aceste substanțe chimice contribuie fără îndoială la iritația mucoaselor produsă de tutun și de fumul de tutun. Tutunurile de țigări se deosebesc considerabil în privința conținutului lor de substanțe iritante producătoare de edem, așa cum rezultă din cercetarea efectului fumului asupra mucoasei palpebrale de iepure. Deși nicotina poate crește în mod net senzația subiectivă de iritație, nici alcaloidul, nici produșii săi de combustie nu contribuie în mod însemnat la proprietățile producătoare de edem ale fumului de țigară. Mai mult, proprietățile iritante ale fumului de țigară variază invers proporțional cu umiditate tutunului și cu etanșeitatea ambalajului însă sînt independente de substanțele higroscopice cum ar fi glicerina și dietilenglicolul (Larson și alții, 1946; Finnegan și alții, 1947; Laboratorul de chimie, 1953).

În fumul de tutun se pot găsi cantități apreciabile de oxid de carbon. Spre exemplu fumul de țigară dă aproximativ 1% din volumul său, fumul de pipă 2%, iar fumul de țigară de foi 6%. Din hemoglobina circulantă, 5—10% se poate transforma în carboxihemoglobină, ca rezultat al fumatului continuu de țigări de foi. Această concentrație nu reduce probabil eficiența fizică în condiții obișnuite, însă poate accentua nevoia

Scanned with OKEN Scanner

de oxigen la altitudini mari. Acidul cianhidric care se găseşte în fumul de tutun are o concentraţie prea mică pentru a avea importanţă. Soluţiile insecticide utilizate pe plantaţiile de tutun pot duce la un conţinut în plumb şi arsen al ţigărilor de foi care depăşeşte limitele legale permise pentru alimente. Tutunul de ţigări poate conţine 50 părţi la 1 milion trioxid de arsen sau mai mult, iar conţinutul său în fumul respirat se situează între 3—10 mg/m³. Deşi plumbul şi arsenul sînt virtual mai nocive atunci cînd sînt volatilizate şi inhalate, decît atunci cînd se ingerează pe cale bucală, nu există nici o dovadă evidentă pînă în prezent în sensul că efectele toxice ale tutunului ar fi provocate de conţinutul în aceste metale. Totuşi, această problemă necesită o cercetare mai amănunţită avînd în vedere unele cazuri discutabile de dermatită arsenicală observate în urma utilizării tutunului.

Efectele cronice ale tutunului. Efectele acute ale fumatului se datoresc aproape în întregime, ca la nefumători, conţinutului de nicotină. Acestea au fost descrise în paragraful asupra intoxicaţiei acute cu nicotină. Deşi neplăcute, simptomele sînt trecătoare şi neîngrijorătoare. Utilizarea cronică a tutunului de către marea parte din populaţia Statelor Unite ridică problema *toxicităţii cronice* a nicotinei. Într-o perioadă sau alta s-au atribuit utilizării tutunului numeroase simptome şi afecţiuni. În ciuda volumului foarte mare de lucrări efectuate, nu s-a stabilit dacă utilizarea moderată a acestei plante este nocivă pentru numărul covîrşitor de persoane care au obiceiul fumatului.

Iritaţia nazo-faringiană şi bronşică poate apărea în urma fumării tutunului, ca rezultat nu numai al acţiunii caustice a nicotinei, dar aşa cum s-a arătat, al iritării din cauza celorlalţi numeroşi constituenţi ai tutunului sau ai fumului său. În urma iritaţiei cronice provocate de aceşti constituenţi, cît şi de căldură, se pot produce şi epitelioame ale mucoasei. Proprietăţile carcinogenetice ale fumului de tutun şi raportul dintre utilizarea crescîndă a ţigărilor şi numărul crescînd al deceselor prin cancer pulmonar, depăşesc scopul acestei prezentări; aceste probleme sînt privite cu atenţia meritată de către medici. S-a descris un *sindrom respirator al fumătorului* care se caracterizează prin dispnee, sibilanţe, constricţie faringiană, dureri toracice şi infecţii frecvente ale căilor respiratorii superioare; confundată adesea cu astmul, această afecţiune dispare atunci cînd se înlătură fumatul (Waldbott, 1953). Există date obţinute printr-o cercetare a volumului pulmonar total şi a subdiviziunilor sale la fumători şi nefumători, care arată că fumatul poate reduce eficacitatea ventilaţiei pulmonare (Whitfield şi alţii, 1951).

Efectele fumatului asupra funcţiilor motorii şi secretoare ale *tractului gastro-intestinal* au fost cercetate în amănunţime la fumătorii cronici de ţigări, la nefumători şi la fumătorii cu boală ulceroasă (Schnedorf şi Ivy, 1939). Fumatul stimulează în mod reflex *secreţia salivară* datorită iritaţiei determinate de fum şi nu din cauza nicotinei. Injecţia subcutanată a 0,4 mg de nicotină nu stimulează secreţia salivară. La om *contracţiile de foame* ale stomacului sînt suprimate în mod reflex prin fumat, iar inhibiţia provocată de o ţigară poate dura timp de 15—60 de minute. Timpul de *evacuare gastrică* pentru un prînz de probă nu se modifică în mod semnificativ sub acţiunea fumatului la fumătorii cronici, însă se poate observa o reducere a aciditătii gastrice; la fumătorii cu boală ulceroasă fumatul unei ţigări nu influenţează nici evacuarea, nici aciditatea conţinutului gastric. Volumul şi aciditatea secreţiei gastrice continue interdigestive, scade în mod apreciabil la multe persoane normale iar aciditatea secreţiei gastrice bazale scade adesea la bolnavii cu boală ulceroasă. Aceste rezultate mai degrabă vin în contradicţie cu părerea a numeroşi clinicieni după care fumatul ţigărilor este nociv pentru bolnavii cu ulcere gastrice sau duodenale. Tulburările gastro-intestinale provocate uneori de utilizarea tutunului pot fi secundare tulburărilor cardio-vasculare. Afară de cazul cînd se poate demonstra în mod net la un anumit bolnav cu boală ulceroasă că folosirea tutunului este nocivă, pare probabil că nu este necesară interzicerea fumatului. Cei care folosesc în mod cronic tutunul simt o anumită plăcere şi euforie care pot ajuta funcţiile digestive. Totuşi, bolnavii cu ulcer trebuie preveniţi să nu privească cu prea multă indulgenţă toleranţa lor faţă de tutun. Dacă la un fumător cu boală ulceroasă reacţia la tratamentul cu substanţe antiacide este slabă, trebuie suspectat faptul că utilizarea tutunului a avut un efect nociv (Batterman şi Ehrenfeld, 1949). S-a studiat şi afirmaţia după care fumatul creşte activitatea motorie a colonului şi după care obişnuinţa de a fuma o ţigară după masă, spre a favoriza defecaţia este bine fondată din punct de vedere farmacologic; Shnedorf şi Ivy (1939) au constatat într-o cercetare experimentală sistematică că fumatul tinde să intensifice activitatea motorie a colonului. Este posibil ca anumiţi bolnavi cu colită sau cu iritabilitate a colonului să poată beneficia de limitarea utilizării tutunului. S-a acordat o deosebită atenţie efectelor fumatului asupra *sistemului cardio-vascular*. La anumiţi bolnavi, utilizarea excesivă a tutunului poate provoca extrasistole, iar în unele cazuri crizele de tahicardie paroxistică atrială pot fi atribuite fumatului. La unele persoane, tutunul poate produce o scădere de amplitudine sau o inversare a undei *T*. Nu există nici o dovadă în sensul că utilizarea tutunului produce arterioscleroză sau duce la angină pectorală. Totuşi, rareori, la unii indivizi care au dinainte scleroză coronariană şi angină pectorală, excesul de tutun poate constitui uneori un factor de precipitare a crizelor anginoase. Este probabil că ridicarea presiunii arteriale şi creşterea frecvenţei bătăilor inimii provocate de nicotină determină precipitarea observată adesea a acceselor anginoase sub acţiunea fumatului. Pe baza unui referat general asupra literaturii şi din propriile lor cercetări clinice, Pickering şi Sanderson (1945) trag concluzia că aplicarea termenului de „angină tabagică" este rareori justificată. Faptul că fumatul creşte frecvenţa crizelor anginoase poate fi stabilit numai prin cercetarea individuală a fiecărui bolnav, iar dovada în acest sens nu justifică interzicerea automată a tutunului la pesoanele cu angină pectorală. Utilizarea tutunului nu poate să joace nici un rol în producerea *trombozei coronariene*.

S-a suspectat multă vreme că întrebuinţarea tutunului ar avea o legătură etiologică cu *boala Buerger*, însă legătura exactă dintre ele este departe de a fi limpede. Peste 90% din toţi bolnavii cu tromboangeită obliterantă sînt fumători. Unii autori importanţi afirmă chiar că nici unul din cazurile tipice şi indiscutabile de boală Buerger nu s-a produs la nefumători. Boala pare să fie mai puţin gravă şi mai uşor de tratat la acei bolnavi care renunţă la fumat de la început şi în mod complet, cel puţin în măsura în care acest lucru reiese din frecvenţa amputaţiilor. Spre exemplu, într-o serie de 100 de bolnavi care au întrerupt complet fumatul şi care au fost urmăriţi pe o perioadă de 10 ani boala s-a oprit complet după o perioadă iniţială de tratament (Silbert, 1945). Este în bună parte inutil să se trateze bolnavii care continuă folosirea tutunului sub o formă oarecare. Faptul că, după cum se ştie, nicotina produce fenomene spastice vasculare, nu dovedeşte că nicotina ar fi agentul cauzal, în loc să fie numai un important factor adjuvant în producerea bolii.

Ambliopia tabagică constituie o sechelă relativ rară a fumatului. Se caracterizează de obicei printr-o scădere progresivă dar alteori printr-o scădere bruscă a acuităţii vizuale, mai pronunţată în centrul cîmpului vizual, mai ales pentru obiectele colorate. Dacă nu este tratată, această afecţiune poate progresa pînă la atrofia nervului optic şi la o alterare permanentă a vederii. Este indicată întreruperea completă a

Scanned with OKEN Scanner

fumatului. Pe baza faptului, acceptat pe scară largă, că ambliopia se datorește spasmului vaselor retiniene provocat de tutun s-a recomandat tratamentul vasodilatator; în general, se utilizează nitriții și metacolina. Există date care sugerează că fumatul poate influența vederea și prin alte mecanisme decît vasculare. Spre exemplu, s-a dovedit că nicotina scade în mod net nivelul sensibilității la lumină, atît al bastonașelor cît și al conurilor, iar Fink (1946) a constatat că fumatul

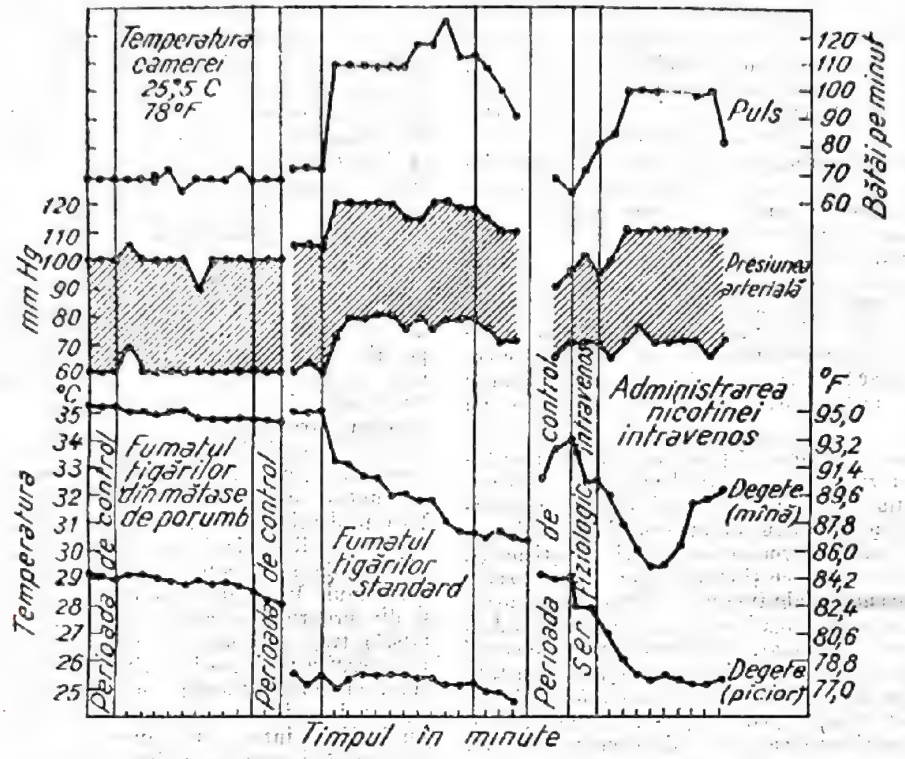


Fig. 34. — Efectul produs — la aceeași persoană — de fumatul a 2 țigări din mătase de porumb, a 2 țigări standard și de injectarea intravenoasă a 2 mg nicotină asupra temperaturii cutanate a extremităților, asupra presiunii arteriale și frecvenței pulsului.

Subiectul cercetat era un fumător obișnuit, care trăgea în piept în timpul fumatului și care era obișnuit cu manevrele experimentale din camera psihrometrică în care se efectuau cercetările. S-au utilizat țigări standard, iar țigările din mătase de porumb au servit drept martor. Temperatura înconjurătoare era de 25°,5C, iar umiditatea relativă 40%. Subiectul era pe nemîncate, culcat comod în timpul probei și purta o pijama ușoară, scurtă. S-au măsurat cu termocupluri temperatura suprafeței plantare a primului și celui de-al treilea deget la ambele picioare, cît și temperatura suprafeței palmare, a falangelor distale ale primului și celui de-al treilea deget la ambele mîini. S-au efectuat mai întîi determinări simultane ale frecvenței pulsului, presiunii arteriale și temperaturilor cutanate, în condiții bazale, iar apoi s-au repetat aceste determinări la intervale de 1 minut, în timpul perioadei fumatului, care a durat de obicei 12—16 minute; de asemenea, s-au repetat la 30—60 de minute după aceea. Datele cele mai importante ale rezultatelor obținute sînt reprezentate în figură.

De observat lipsa oricăror modificări semnificative în timpul fumatului țigărilor martor din mătase de porumb, comparativ cu creșterea frecvenței pulsului, cu ridicarea presiunilor sistolice și diastolice, cît și cu scăderea temperaturii cutanate, produse în timpul cît se fumau țigările. De notat faptul că injectarea intravenoasă a 2 mg nicotină a provocat modificări în esență asemănătoare cu cele determinate de fumatul a 2 țigări standard, în timp ce injectarea intravenoasă de control a unei soluții de clorură de sodiu 0,9%, a rămas fără efect semnificativ (după Roth, McDonald și Sheard, 1944; prin bunăvoința redacției revistei *Journal of American Medical Association*).

țigărilor provoacă o creștere a zonei de angioscotom, care se poate explica printr-o modificare a funcției sinaptice a retinei; ar fi de așteptat ca vasoconstricția retiniană să provoace o scădere a zonei de angioscotom. S-a dovedit că bolnavii cu glaucom prezintă o hiperreactivitate față de fumul de tutun dovedită prin angioscotometrie, iar la aceștia ar trebui recomandată probabil renunțarea la fumat.

Fumatul tutunului în condiții controlate produce la marea majoritate a oamenilor o vasoconstricție periferică, mai ales *a celei diastolice*. Totuși, aceasta nu arată că fumatul trebuie evitat de bolnavii cu hipertonie sau de cei cu afecțiuni vasculare periferice (cu excepția bolii Buerger). Fiecare bolnav trebuie cercetat, pentru a se stabili dacă în cazul său este nocivă o porție moderată de fumat. Există o divergență pronunțată de vederi printre cercetători asupra gradului în care este responsabilă nicotina din tutun de efectele cardio-vasculare enumerate mai sus, îndeosebi de vasoconstricția cutanată, de creșterea presiunii arteriale și a frecvenței bătăilor inimii.

Scanned with OKEN Scanner

Totuşi, cercetări amănunţite la om, în care s-a utilizat nicotina însăşi cît şi diferitele tipuri de ţigări (mătase de porumb, tutun cu şi fără nicotină etc.) şi diferite tehnici de fumat, au stabilit că nicotina conţinută este într-adevăr aceea răspunzătoare de modificările observate. Au fost descrise cazuri de sensibilitate idiopatică (nereaginică) faţă de fumul de tutun, avînd drept element caracteristic tahicardia; aceste persoane trebuie sfătuite să întrerupă fumatul sau să reducă în mod considerabil consumul lor de tutun. Efectele fumatului şi ale administrării nicotinei pe cale intravenoasă la om sînt prezentate în figura 34.

Trebuie acordată atenţie efectului utilizării cronice a tutunului asupra longevităţii. Pearl (1938) a cercetat efectul fumatului asupra longevităţii la aproape 7 000 de bărbaţi în timp ce fumatul *intens* reduce în mod net durata vieţii, fumatul *moderat* scade numai uşor durata acesteia. Dacă aceste concluzii se verifică, ar trebui să se pună în balanţă totuşi plăcerile provenite din tutun şi posibilitatea de a avea o viaţă mai scurtă într-un caz dat. Pearl a mai notat faptul că după vîrsta de 70 de ani, deosebirile dintre grupuri dispar în mod practic şi a emis ipoteza că acei „care supravieţuiesc vîrstei de 70 de ani sau unei vîrste apropiate, sînt indivizi atît de solizi şi rezistenţi încît tutunul nu le mai face nici un rău apreciabil statistic".

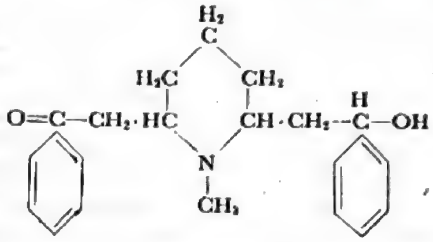
În *rezumat*, se poate afirma că fiecare bolnav trebuie cercetat cu atenţie pentru a decide dacă tutunul produce în cazul respectiv o intoxicaţie cronică. Tutunul este contraindicat în boala Buerger şi în ambliopia nicotinică, iar folosirea sa trebuie restrînsă la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, cu infarct cardiac acut şi cu cardită reumatică activă. Nu se pot face însă afirmaţii generale privitoare la efectele nocive ale fumatului asupra bolnavilor cu majoritatea celorlalte sindroame. Este nedrept şi adesea inutil să se pretindă cuiva să renunţe la fumat, afară de cazul cînd există motive mult mai puternice decît cele aduse în mod obişnuit (Roth şi alţii, 1944; Boyle şi alţii, 1947; Levy şi altii, 1947; Levy, 1950; Roth, 1951 şi alţii).

Obiceiul fumatului nu este tocmai uşor de părăsit. Deşi se spune că Mark Twain afirma că părăsirea fumatului a fost lucrul cel mai uşor pe care l-a făcut vreodată, s-a grăbit însă să adauge că el trebuie să ştie acest lucru, deoarece l-a făcut de 1 000 de ori. Simptomele de abstinenţă sînt mai ales psihice (sete chinuitoare, agitaţie etc.) şi nu au baza organică profundă a simptomelor care se produc la narcomani. Adesea este necesar pentru bolnav numai să scadă cantitatea de tutun utilizat sau intensitatea inhalării fumului; este mai puţin necesar ca medicul curant să interzică fumatul cu totul. În timp ce nicotina din tutun joacă un rol important pentru obiceiul fumatului la anumite persoane, acest lucru nu este valabil la altele; de asemena nu există nici o corelaţie între volumul fumatului la o anumită persoană şi gradul în care nicotina intră ca factor în obiceiul său de a fuma (Kahn şi Gildea, 1941; Finnegan şi alţii 1945).

LOBELIA

Lobelia, înscrisă în Formularul naţional (tutunul indian) se obţine din foile uscate şi din vîrfurile ierburilor de *Lobelia inflata*. Ea s-a folosit în medicina americană ca substanţă producătoare de greţuri, vărsături, ca expectorant şi antiastmatic. Un alcaloid, *lobelina*, este elementul constituent principal din lobelia. Wieland a obţinut-o primul în 1915 sub formă cristalizată şi a denumit-o „α-lobelină". Ceilalţi alcaloizi din lobelia sînt asemănători cu lobelina ca acţiune, însă sînt mai slabi. Formula structurală a lobelinei este prezentată în continuare.

Proprietăţi farmacologice. Lobelina are în esenţă aceleaşi acţiuni ca nicotina în organism, însă este mai puţin activă; într-adevăr, animalele care suportă nicotina prezintă o toleranţă încrucişată faţă de lobelină. Substanţa stimulează



Lobelina

sistemul nervos central, îndeosebi centrul bulbar respirator şi centrul vomei. Excitarea centrală a vagului poate duce la bradicardie, hipotensiune şi bronhoconstricţie. Ca şi nicotina, alcaloidul stimulează chemoreceptorii glomusului carotidian şi creşte astfel pe cale reflexă ritmul şi profunzimea respiraţiilor. Acţiunile *ganglionare* ale lobelinei constau dintr-o excitaţie iniţială urmată de inhibiţie. Substanţa are şi o acţiune curariformă asupra musculaturii striate. Efectele *cardiovasculare* ale lobelinei sînt complexe şi în esenţă asemănătoare cu cele ale nicotinei. Ca urmare a acţiunii directe a alcaloidului asupra miocardului se produc tulburări de conducere. Substanţa mai produce şi o descărcare de adrenalină din medulosuprarenală.

Preparate. Se livrează atît *clorhidratul de α-lobelină*, cît şi sulfatul de lobelină însă nici unul dintre prepatate nu este înscris în F.S.U. sau M.N.N. Superioritatea pretinsă a „α-lobelinei", faţă de alte preparate de lobelină în privinţa stimulării respiraţiei, nu a fost confirmată. Substanţa poate fi administrată pe cale bucală sau parenterală. Tinctura de lobelia este înscrisă în F.N.

Indicaţii terapeutice. Utilizarea lobeliei şi a preparatelor sale galenice este depăşită. Totuşi, lobelina a fost folosită ca *stimulant respirator*, mai ales pentru reanimarea nou-născuţilor şi în cazurile de intoxicaţie cu substanţe inhibitoare centrale. Doza subcutanată pentru adulţi este de 3—10 mg. Acţiunea alcaloidului, ca stimulant respirator şi ca analeptic, este destul de capricioasă, iar efectul este variabil. În cel mai bun caz, efectele salutare ale lobelinei au o durată scurtă. Excitaţia bulbară cuprinde adesea centrul vomei, iar acţiunea asupra nucleilor centrali ai vagului poate duce la o scădere a presiunii arteriale, cu scăderea frecvenţei bătăilor inimii. Doza necesară pentru a produce o stimulare a respiraţiei variază mult de la bolnav la bolnav cît şi cu afecţiunea care se tratează. O ameliorare de scurtă durată poate fi urmată de o depresiune chiar mai pronunţată. Într-adevăr, ameliorarea poate să nu se producă. Scăderea presiunii arteriale poate apărea îndeosebi cînd bolnavul este sub narcoză profundă. Comunicările clinice, entuziaste, asupra valorii lobelinei ca stimulant respirator şi ca analeptic, nu au fost confirmate; acţiunea substanţei este prea periculoasă şi prea nesigură pentru a justifica utilizarea sa cu precădere faţă de substanţe terapeutice mai eficiente şi mai lipsite de nocivitate.

Din cauza toleranţei încrucişate care există între lobelină şi nicotină s-a propus lobelina pentru *suprimarea obiceiului* fumatului. Ea se administrează pe cale bucală în capsule care conţin 8 mg de sulfat, repetîndu-se doza în cursul zilei în raport cu necesităţile pentru a înlătura simptomele de întrerupere bruscă. Scăderea progresivă a dozei pe o perioadă de o săptămînă se consideră suficientă. Totuşi această utilizare a

lobelinei poate provoca slăbiciune, vărsături, dureri epigastrice și anorexie, iar majoritatea bolnavilor manifestă dorința de a renunța la fumat fără ajutorul acestei substanțe înlocuitoare (s-a menționat mai înainte faptul că nicotina nu joacă întotdeauna un rol în obiceiul fumatului).

Lobelina a fost propusă ca substanță pentru determinarea timpului de circulație. Se injectează 3—5 mg într-o venă a antebrațului și se măsoară intervalul de timp dintre injecție și apariția tusei. Se consideră că tusea este determinată de un reflex respirator pus în mișcare de stimularea chemoceptorilor glomusului carotidian. Metoda cu lobelină pentru măsurarea timpului de circulație are neajunsuri note (Lilienfeld și Berliner, 1942). Injectarea intravenoasă a substanței la om provoacă pe lîngă tuse și o senzație de arsură retrosternală, ca rezultat al stimulării receptorilor pleurali pentru durere; tetraetilamoniul produce blocajul acestei reacții la lobelină (Eckenhoff și Comroe, 1951).

TETRAETILAMONIUL (TEA)

Istoric. Compușii de amoniu cuaternar posedă, după cum se știe, acțiuni vegetative atît de tip muscarinic cît și de tip nicotinic. Ei se deosebesc în privința gradului de selectivitate a acțiunii lor și unii exercită un efect mai pronunțat asupra ganglionilor și musculaturii striate decît asupra musculaturii netede, asupra miocardului și celulelor secretoare exocrine. Printre substanțele cu proprietăți de tip nicotinic, ionul de *tetraetilamoniu*, denumit în continuare „TEA", este neobișnuit prin aceea că acțiunea sa se limitează aproape complet la ganglionii vegetativi, iar efectul său asupra acestor formațiuni are un caracter exclusiv inhibitor. Deși Burn și Dale (1915) au descris primii acțiunea de „paralizie nicotinică" a ionului asupra ganglionilor, iar alți cercetători au comunicat anumite proprietăți farmacologice în plus, TEA a fost în bună parte trecută cu vederea pînă cînd Acheson și Moe (1945-1946) și Acheson împreună cu Pereira (1946) au publicat cercetările lor definitive asupra efectelor ionului la nivelul sistemului cardio-vascular și asupra ganglionilor vegetativi. Au urmat o serie de comunicări de confirmare, iar efectele farmacologice ale TEA au fost cercetate la om și aplicate în clinică într-o serie de tulburări în care se urmărea blocajul reversibil al ganglionilor simpatici. Descoperirea hexametoniului a creat pentru TEA o situație inferioară, ca substanță de diagnostic și ca agent terapeutic, însă datele obținute prin analiza aprofundată a acțiunilor și a utilizării TEA au creat baza pentru dezvoltarea rapidă a domeniului substanțelor de blocaj ganglionar. Moe și Freyburger (1950) au studiat și au trecut în revistă farmacologia TEA și aceea a blocajului ganglionar.

Chimie. Ionul de tetraetilamoniu are următoarea formulă: $(C_2H_5)_4N^+$. Există o literatură vastă asupra raportului dintre formulă și acțiunile substanțelor pe bază de amoniu cuaternar. Anumite aspecte din acest domeniu important și complex sînt prezentate la pagina 510, cît și în legătură cu esterii colinei (pag. 371) și cu compuși pe bază de polimetilen bistrimetilamoniu (pag. 526). Dintre cele 3 tipuri de acțiune farmacologică observate în legătură cu bazele de monoamoniu cuaternar, anume muscarinică, nicotinică și curariformă, derivații cu etil produc o paralizie a ganglionilor vegetativi și un efect curariform minimal asupra musculaturii striate; ei se deosebesc de derivații metilați care manifestă proprietăți muscarinice puternice și stimulează ganglionii vegetativi.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Ganglionii vegetativi. Acțiunea cea mai importantă a TEA este un blocaj specific al ganglionilor vegetativi, iar pe baza acestui fapt se pot explica aproape toate modificările fiziologice observate după administrarea substanței. Substanța blochează transmiterea impulsurilor prin ganglionii simpatici, cît și prin cei parasimpatici. Paralizia nu este precedată de stimulare, iar în această privință substanța se deosebește, atît de nicotină, cît și de curara, ca acțiune asupra celulelor ganglionare. Substanța împiedică, atît impulsurile nervilor preganglionari, cît și esterii colinei, să descarce celulele ganglionare. Totuși, transmiterea impulsurilor prin nervii preganglionari și postganglinoari rămîne nemodificată, celulele ganglionare mai pot fi descărcate sub acțiunea ionilor de potasiu, iar răspunsul celulelor efectoare periferice față de mediatorii specifici sau față de alți agenți rămîne neinfluențat. Caracteristicile blocajului cu TEA, enumerate mai sus, au fost clarificate complet mai ales de către Acheson și Pereira, (1946), care au utilizat ganglionul cervical superior și inervația postganglionară a membranei nictitante de pisică. Există motive suficiente pentru a considera că modul de acțiune este valabil pentru toți ganglionii vegetativi, atît simpatici, cît și parasimpatici. Spre exemplu, după TEA, ocluzia carotidiană sau stimularea centripetă a vagului nu mai produce o reacție presoare, iar stimularea nervului lui Hering nu mai provoacă o reacție depresoare; se dau mai jos numeroase alte exemple de blocaj ganglionar provocat de substanță. Totuși numărul redus de căi nervoase viscerale nu suferă un blocaj sub acțiunea TEA, fie din cauză că trec fără întrerupere sinaptică, fie deoarece sinapsele interesate sînt impermeabile față de această substanță. Spre exemplu, nu este suprimat răspunsul presor la asfixie, nu este blocată accelerarea nodului atrio-ventricular produsă de stimularea simpaticului preganglionar, iar vasodilatația periferică nu este atît de intensă la om după TEA ca după blocajul paravertebral cu procaină (Pardo și alții, 1950; Freyburger și alții, 1950). Paton și Perry (1953) au clarificat în mod amănunțit mecanismul de acțiune al ionului asupra celulelor ganglionare; ei au arătat că, prin blocajul de competiție, substanța crește pragul pentru excitația determinată de acetilcolină.

Acțiunile cardio-vasculare la animale. Clarificarea sediului ganglionar al acțiunii TEA a fost o rezultantă a cercetării amănunțite efectuate de Acheson și Moe (1945, 1946) asupra efectelor ionului la nivelul inimii și circulației. Acești cercetători au observat că injecția intravenoasă cu această substanță la pisici și cîini provoca o scădere a presiunii arteriale, o creștere a debitului de sînge periferic, și o încetinire moderată a frecvenței bătăilor inimii. S-a constatat că reacțiile vasodepresoare și cardioacceleratoare sînt independente de orice acțiune directă asupra inimii, vaselor sanguine sau centrului vasomotor bulbar și s-a dovedit că rezultă din blocajul ganglionilor de pe căile eferente ale nervilor simpatici vasoconstrictori și ale nervilor cardioacceleratori. Atunci cînd ritmul inițial al inimii era lent din cauza predominanței tonusului cardioinhibitor, TEA provoca o accelerare datorită blocajului ganglionilor situați pe căile vagale eferente. Substanța nu a provocat nici o modificare a ritmului cardiac în cazul inimii lipsită de inervația extrinsecă; dacă însă frecvența bătăilor inimii era crescută prin stimularea nervilor preganglionari acceleratori sau era scăzută prin stimularea fibrelor preganglionare vagale, TEA suprima aceste modificări de ritm. Spre deosebire de aceasta, dacă ritmul unei astfel de inimi era crescut prin stimularea fibrelor postganglionare ale ganglionului stelat, substanța nu producea nici o modificare a ritmului accelerat. Distrugerea bulbului sau secționarea măduvei cervicale împiedica acțiunea hipotensoare a TEA. Totuși, atunci cînd tonicitatea vasculară și presiunea arterială erau restabilite prin stimularea măduvei cervicale la un nivel situat distal față de secțiune, substanța provoca din nou hipotensiunea caracteristică. Acțiunile precedente

Scanned with OKEN Scanner

ale TEA asupra circulației la mamifere se explică poate destul de bine printr-un efect de blocaj ganglionar al substanței. În condiții potrivite, concentrațiile mari pot manifesta o acțiune constrictoare directă asupra vaselor sanguine și o acțiune inotropă pozitivă asupra inimii în stare de insuficiență; nici unul dintre aceste efecte nu participă la modificările hemodinamice descrise mai sus. Dozele toxice pot provoca modificări ale electrocardiogramei și extrasistole ventriculare, tahicardie sau fibrilație, printr-o acțiune directă asupra miocardului.

Tonusul vasoconstrictor crescut, care există la animalele cu hipertensiune neurogenă este suprimat de TEA. Atunci cînd se produce o hipertensiune prin perfuzie cu adrenalină sau cu angiotonină, reacția la TEA, administrată ulterior, este redusă sau absentă, probabil datorită faptului că tonusul vasoconstrictor simpatic era dinainte scăzut prin mecanisme compensatoare reflexe. Într-adevăr, dacă se administrează mai întîi TEA, reacția presoare la adrenalina injectată ulterior sau la substanțele înrudite poate fi exagerată; invers, reacția hipotensoare, față de manevrele care provoacă vasodilatație (spre exemplu, administrarea nitroglicerinei, histaminei, metacolinei sau hemoragiile), poate fi mai mare după TEA. Deși s-au emis diferite teorii, pentru a explica reacția exagerată față de substanțele presoare și cele depresoare administrate după TEA, explicația cea mai probabilă ar fi aceea că transmiterea ganglionară de la nivelul căii eferente a reflexelor cardio-vasculare compensatoare este blocată; totuși, fenomenul este complex, iar mecanismele care participă sînt controversate (Moe și alții 1949; Page și Taylor 1950; St. Clair și Stone, 1951 și alții).

Acțiuni diverse. Concentrațiile de TEA, mai mari decît cele necesare pentru paralizarea ganglionilor, produc contracții fasciculare în musculatura striată. Dozele foarte mari pot produce o paralizie de tipul curarei; efectele inhibitoare evidențiabile pe cale experimentală la nivelul musculaturii striate diferă în mod pronunțat de efectele produse sub acțiunea curarei și prezintă o serie de anomalii (Kensler, 1950; Jepson și alții, 1953 și alții). S-a descris și o acțiune de tip veratrinic asupra nervului periferic (Cowan și Walter, 1937); substanța face să apară descărcări repetitive după șocuri scurte izolate și crește postpotențialul negativ. S-a arătat că TEA inhibează în mod selectiv chemoceptorii glomusului carotidian; astfel hiperpneea determinată de acetilcolină, nicotină și lobelină prin acțiune la acest nivel, este blocată de acest ion, însă efectul cianurii și al hipoxiei nu este blocat (Moe și alții, 1948). Sistemele aferente somatice sînt influențate în mod diferențiat; astfel pragul pentru durerea superficială (pulpa degetului) crește, însă nu crește și acela pentru durerea profundă (pulpa dentară) (Sonennschein și alții, 1949). Acțiunea substanței asupra durerii viscerale este prezentată mai jos. TEA produce blocajul reacției medulosuprarenale față de stimularea nervilor splanhnici (Morrison și Farrar, 1949). Totuși dozele mari injectate direct în sîngele aferent al suprarenalei provoacă eliberarea hormonului din medulosuprarenală (Stone și alții, 1951).

Acțiunile farmacologice la om. *Sistemul cardiovascular.* La persoanele normale, TEA produce în doze suficiente hipotensiune și tahicardie, crește fluxul sanguin din extremități, crește temperatura corpului, mărește debitul cardiac, scade presiunea venoasă, suprimă tonusul vasoconstrictor neurogen și provoacă blocajul reacțiilor cardiovasculare reflexe (spre exemplu reacția la comprimarea sinusului carotidian, la apnee, reacția presoare la rece etc.). Modificările descrise rezultă dintr-o paralizare a ganglionilor vegetativi. În general, modificările persistă timp de 15—60 de minute după administrarea intravenoasă a substanței și timp de 4—6 ore după administrarea intramusculară. Nu se produc nici un fel de modificări semnificative pe electrocardiogramă.

Scăderea presiunii arteriale se produce, atît la persoanele normale, cît și la cele cu hipertensiune. Scăderea presiunii la bolnavii cu hipertensiune este în linii mari proporțională cu presiunea diastolică inițială. Hipotensiunea posturală poate fi pronunțată și se poate produce o sincopă la trecerea bolnavului în ortostatism. Hipotensiunea posturală poate persista după ce presiunea arterială a revenit la nivelul său dinainte de injecție. La unele persoane hipertensive, fenomenele de hipotensiune ortostatică pot apărea în ciuda faptului că nu se observă nici o scădere a presiunii arteriale, în perioada în care subiectul se află în clinostatism. În aceste cazuri este probabil că tonusul vasoconstrictor reflex nu reprezintă un factor important pentru creșterea presiunii arteriale observată în repausul la pat. Accelerarea frecvenței bătăilor inimii, observată la om, după TEA, poate fi explicată prin predominanța normală a tonusului vagal asupra celui simpatic în reglarea frecvenței cardiace; la animale, se întîmplă de obicei situația inversă, explicînd bradicardia moderată observată după administrarea substanței.

Creșterea temperaturii *pielii* mîinilor și picioarelor este identică celei produse după simpatectomia lombară, după blocajul anestezic local paravertebral sau după blocajul adrenergic cu dibenamină. Hipertermia persistă cîtva timp după ce fluxul periferic sanguin crescut a revenit la nivelurile inițiale. *Debitul de sînge* al extremităților crește mai mult în cele inferioare decît în cele superioare. Creșterea se produce în ciuda unei scăderi concomitente a presiunii arteriale. Ea depășește creșterea obținută cu substanțe vasodilatatoare, însă nu este atît de pronunțată ca aceea realizată prin căldură aplicată la nivelul trunchiului sau prin blocaj simpatic cu anestezice locale. Acest fapt de observație sugerează că în doze clinice, substanța nu produce un blocaj vegetativ complet. După denervarea simpaticului extremității, fluxul de sînge nu mai crește sub acțiunea TEA (Lyons și alții, 1947; Hoobler și ulții, 1949; Grob și Harvey, 1950 și mulți alții).

Efectele TEA asupra *circulației și funcției renale* au fost cercetate amănunțit la persoane normale și cu hipertensiune arterială. Volumul de urină poate să scadă moderat atunci cînd substanța produce o scădere semnificativă a presiunii arteriale. Atît la persoanele normale cît și la cele hipertensive, fluxul de sînge renal, măsurat prin coeficientul de epurație al acidului paraaminohipuric, nu se modifică semnificativ în cazul cînd se produce doar o hipotensiune moderată. Totuși, filtrarea glomerulară măsurată prin coeficientul de epurare al tiosulfatului de sodiu scade proporțional cu scăderea presiunii arteriale, atît la persoanele normotensive, cît și la cele hipertensive; astfel fracția de filtrare crescută, care caracterizează hipertensiunea tinde să se apropie de valorile normale. La animalele cu hipertensiune neurogenă, fluxul de sînge renal nu se modifică în urma hipotensiunii provocate de substanță. Observațiile de mai sus sugerează faptul că TEA poate să determine o vasodilatație renală moderată, întrucît debitul de sînge renal se menține, în ciuda unei scăderi a presiunii arteriale. Totuși, hipotensiunea pronunțată legată de colapsul circulator periferic, care se produce uneori după administrarea substanței la bolnavii cu hipertensiune gravă, provoacă o scădere marcată a debitului de sînge renal, a filtrării glomerulare și a formării de urină.

Alte efecte la om. TEA produce o *midriază* incompletă și o pierdere parțială a *acomodării* ca rezultat al blocajului ganglionilor ciliari. Tonusul colinergic predomină la om în reglarea reflexului de acomodare și în reglarea reflexului fotomotor în așa fel încît paralizarea ganglionilor ciliari se manifestă în mod mai pronunțat decît paralizarea conco-

Scanned with OKEN Scanner

mitentă a ganglionilor cervicali superiori. La majoritatea indivizilor se produce un oarecare grad de *ptoză* a pleoapelor superioare; deși aceasta reprezintă probabil rezultatul blocajului parțial al ganglionului cervical superior, nu s-a comunicat apariția enoftalmiei.

Cercetările radiografice și radioscopice arată că TEA scade la om tonusul și motilitatea *tractului gastro-intestinal*. Aspectul esofagului normal nu se modifică, însă stomacul apare relaxat și dilatat, peristaltismul gastric se întrerupe, iar golirea stomacului este împiedicată. Aspectul general al stomacului după TEA este asemănător cu cel întîlnit după vagotomie. Totuși cardiospasmul nu este suprimat de substanță. Mișcările peristaltice ale intestinului subțire se pot opri după doze potrivite. În multe cazuri, mișcările cutelor mucoase ale intestinului subțire se opresc complet după 2—4 ore. Modificările la nivelul colonului sînt mai puțin importante. După administrarea substanței, intestinul gros poate fi destins foarte mult sub acțiunea bariului; această distensie nu produce nevoia de defecare (Holt și alții, 1947; Brown și alții, 1948; Neligh și alții, 1949 și alții).

Volumul și aciditatea *sucului gastric* scad mult sub acțiunea TEA, însă aceasta nu influențează răspunsul secretor caracteristic față de histamină. După administrarea substanței, se observă o anhidroză pronunțată și se produce uscăciunea gurii ca urmare a inhibării *secreției salivare*.

TEA influențează funcția *vezicii urinare* normale, cît și a celei anormale (Nesbit și alții, 1947); efectul principal este o reducere parțială sau totală a contracțiilor de evacuare ale vezicii, cu o creștere consecutivă a capacității vezicale. Tulburarea funcției vezicale este determinată de blocajul ganglionilor parasimpatici de-a lungul căilor eferente ale arcului spinal reflex care participă la micțiune. Distensia vezicii urinare nu provoacă nevoia imperioasă de micțiune, iar dozele mari de substanță pot duce la incapacitatea de a urina. Dozele mijlocii pot duce la unele persoane la golirea incompletă a vezicii și la creșterea reziduului vezical.

În cazurile în care vezica este complet izolată de controlul nervos central, ca urmare a distrugerii rădăcinilor motorii și senzitive ale arcului reflex medular care reglează contracția detrusorului, TEA nu mai are efect asupra funcției vezicale. Influența substanței asupra tulburărilor vezicale neurologice variază cu natura leziunii. Senzațiile viscerale vezicale nu sînt influențate de această substanță, iar proprietatea vezicii de a menține o presiune intravezicală aproximativ constantă indiferent de variațiile de volum ale lichidului nu este suprimată. Efectele descrise dispar în interval de 4—8 ore după administrarea intramusculară și în decurs de 30 de minute după injectarea intravenoasă a substanței.

TEA poate înlătura uneori *durerea de origine viscerală*; mecanismul acestei ameliorări nu este explicat, însă se consideră că nu are legătură cu vasodilatația concomitentă (vezi mai jos). În doze mari, ionul provoacă o *inhibiție centrală*; s-a afirmat că aceste doze exercită și o *acțiune curariformă* însă este nevoie de mai multe dovezi.

Substanțe antagoniste din punct de vedere farmacologic. Întrucît efectele nocive principale ale TEA sînt legate de blocajul ganglionilor simpatici și deoarece ionul nu afectează răspunsul celulelor efectoare periferice față de mediatorii specifici sau de alți agenți, poate fi utilizată *adrenalina* pentru a corecta în mod rapid multe din semnele subiective și obiective care rezultă din întreruperea impulsurilor nervilor adrenergici. După TEA se intensifică adesea reacția la adrenalină din motivele arătate mai sus și de aceea dozele curente trebuie să fie întrucîtva reduse. Un alt antagonist este *neostigmina*, care suprimă în mod eficient blocajul ganglionar. Atît la cîini, cît și la om, injectarea intravenoasă a neostigminei restabilește repede funcțiile cardio-vasculare și celelalte funcții viscerale întrerupte de TEA. Spre exemplu, neostigmina (0,5—1,0 mg intravenos) restabilește repede reacțiile la comprimarea sinusului carotidian și la apneea în expirație, suprimînd hipotensiunea posturală și paralizia parțială a reflexelor pupilare și a celor de acomodare.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. TEA se absoarbe greu din tractul intestinal și numai 10% dintr-o doză administrată pe cale bucală apare în urina omului. Totuși, se produce o absorbție suficientă în urma injectării intramusculare. Ionul se elimină complet și rapid prin rinichi. La om, 50% dintr-o doză intravenoasă apare în urină după 30 de minute, iar 50% dintr-o doză intramusculară apare în 4 ore; aproape toată cantitatea poate fi recuperată în 24 de ore. Excreția rapidă explică durata relativ scurtă a acțiunii substanței. Eliminarea renală a ionului este realizată, atît prin filtrare glomerulară, cît și prin excreție tubulară. Se poate produce și resorbția tubulară a TEA: Dovezile experimentale obținute la cîini sugerează faptul că, după doze frecvente, se poate produce acumularea, în ciuda procesului de excreție rapidă. Bolnavii cu insuficiență renală pot să excrete ionul în mod lent. Substanța nu se distruge în intestin sau în ficat (Rennick și alții, 1947).

Preparate, căi de administrare și posologie. S-au folosit atît bromura, cît și clorura de tetraetilamoniu. Ele sînt săruri cristalizate, albe, hidrosolubile. Clorura de tetraetilamoniu se difuzează pentru uz clinic *(clorură de etamon* — M.N.N.), în fiole care conțin 20 ml dintr-o soluție apoasă sterilă 10% (0,1 g/ml). Tratamentul pe cale bucală nu este posibil, chiar cu doze de 6 g, deoarece ionul se absoarbe greu din tractul gastro-intestinal; calea subcutanată nu se folosește din cauza durerii foarte accentuate provocate la sediul injecției. Doza unitară pentru adulți este de 200—500 mg administrate pe cale *intravenoasă*, sub formă de soluție 10%; injecția trebuie să dureze cel puțin 1/2 minut pînă la 1 minut. Nu trebuie injectat mai mult de 500 mg intravenos o singură dată. Doza pe cale *intramusculară* nu trebuie să depășească 20 mg/kilogram, iar volumul necesar de soluție trebuie injectat în regiuni diferite. Administrarea intramusculară a substanței poate fi însoțită de o ușoară senzație de arsură cu oarecare durere locală prelungită; se pot produce contracții musculare fasciculare locale. Durata efectelor clinice după administrarea pe cale intramusculară este de aproximativ 4—6 ore; după administrarea intravenoasă este de un sfert de oră pînă la 1 oră. Doza unitară poate fi repetată o dată sau de 2 ori pe zi sau la intervale mai lungi, pe o perioadă de una sau mai multe săptămîni.

Reacții secundare și toxicitate la om. Efectele toxice grave sînt rare după TEA însă nu sînt necunoscute și există cazuri de moarte produsă de această substanță; insuficiența respiratorie constituie cauza obișnuită a morții (McLemore și alții, 1951). Uneori la bolnavii hipertensivi se poate produce o scădere severă a presiunii arteriale; aceasta se însoțește de obicei de colaps circulator periferic, grețuri, paloare și transpirație. Dificultatea în respirație se observă numai rareori; cauza nu este lămurită. Imediat după injecție sînt destul de frecvente amorțeli trecătoare, țiuituri în urechi și o senzație de răceală, mai ales în extremități. La unii bolnavi se poate produce disfagie, însoțită de o uscăciune pronunțată și plictisitoare a gurii. S-au observat de asemenea congestia nasului, senzația de gust metalic, anorexie, grețuri și diaree. Un număr mic de persoane se plîng de slăbiciune, dificultate în mișcări, moleșeală, oboseală și ușoară confuzie mintală; vorbirea poate fi lentă iar sensibilitatea diminuată, însă puterea musculară nu pare să fie redusă, iar sindromul poate fi de origine centrală. Ca urmare a unor injecții intramusculare repetate se poate observa incapacitatea de a urina sau de a defeca. Midriaza și pierderea acomodării reduc

vederea de aproape. Hipotensiunea posturală împiedică bolnavul să se deplaseze. Se pot nota uneori tremurături musculare, mai ales după dozele mari.

Injecţiile intravenoase cu doze neobişnuit de mari de substanţă provoacă efecte grave. Cu astfel de doze, s-au produs: disartrie, disfagie, relaxarea musculaturii gîtului şi a faringelui, colaps circulator, paralizia muşchilor intercostali şi chiar oprirea respiraţiei (Birchall şi alţii, 1947); în aceste condiţii devin indicate respiraţia artificială cu oxigen şi injectarea parenterală a neostigminei. Deşi s-ar părea că paralizia musculaturii striate este provocată de o acţiune curariformă a substanţei, ea poate avea origine centrală. Efectele toxice sînt grave şi neplăcute, în proporţie directă cu durata blocajului ganglionilor vegetativi; în general, bolnavul simte o stare rea foarte accentuată, dacă efectele substanţei se menţin permanent pe o perioadă mai lungă de 36 de ore. TEA trebuie utilizată cu atenţie la bolnavii în vîrstă sau la cei hipertensivi şi pare să fie contraindicată la bolnavii cu un grad înaintat de insuficienţă renală.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Marea valoare teoretică şi de problematică generală a TEA, ca substanţă pentru cercetările de fiziologie a sistemului nervos vegetativ, depăşeşte utilitatea sa clinică. Ea a fost întrebuinţată într-o serie de afecţiuni clinice, mai ales în cele ale sistemului cardio-vascular, ca substanţă de diagnostic, prognostic şi tratament. Neajunsurile TEA sînt: acţiunea de durată scurtă, lipsa de selectivitate suficientă în acţiune, necesitatea de administrare parenterală şi producerea unor efecte secundare supărătoare.

Hexametoniul şi celelalte substanţe au înlocuit în mare măsură TEA. În *afecţiunile vasculare periferice* această substanţă a fost utilizată pentru reducerea spasmului vascular şi pentru creşterea afluxului de sînge, cu diminuarea consecutivă a durerii şi cu favorizarea cicatrizării proceselor inflamatoare sau ulcerative asociate în sindroame ca: boala Buerger, arterioscleroza obliterantă, emboliile arteriale, tromboflebita, degerăturile, boala Raynaud, în acrocianoză, *livedo reticularis* etc. TEA este utilă pentru suprimarea durerii în diferite tipuri de *cauza gie* şi în *stări posttraumatice dureroase*, în *herpes zoster* şi în *dureri toracice* înrudite cu cele cauzalgice şi provocate de embolii, neoplasme, pleurite etc. În unele cazuri TEA poate înlătura în mod permanent durerea. Această substanţă poate fi folositoare ca mijloc de diagnostic pentru alegerea cazurilor care se pot ameliora prin simpatectomie. Mecanismul ameliorării spectaculoase a durerii toracice şi a herpesului zoster sub acţiunea substanţei este necunoscut, însă poate fi pus în legătură cu observaţia lui Eckenhoff şi Comroe (1951), după care TEA împiedică senzaţia de arsură retrosternală provocată la om de lobelină, probabil produsă de stimularea chemoreceptorilor pleurali. La anumiţi bolnavi cu *hipertensiune* s-a constatat că TEA reduce cefaleea gravă, ortopneea sau simptomele subiective şi obiective legate de crizele de hipertensiune acută. Substanţa nu este utilă pentru tratamentul zilnic, permanent al hipertensiunii.

TEA a mai fost utilizată în anumite tulburări *gastro-intestinale*. Ea poate suprima temporar crampele abdominale şi diareea, cum se întîmplă la bolnavii cu colită ulceroasă. Poate reduce durerea refractară la tratament, legată de ulcerul duodenal, probabil ca rezultat al opririi secreţiei gastrice şi al întîrzierii evacuării gastrice, efecte care permit conţinutului alcalin al duodenului să scalde ulcerul. TEA poate reduce uneori *durerea viscerală*, prin mecanisme fără legătură directă cu acţiunea sa de blocaj ganglionar: spre exemplu, s-a produs o ameliorare simptomatică pronunţată la unii bolnavi cu afecţiuni vasculare periferice, la care nu se observa vasodilataţia. La bolnavii cu tromboză coronariană sau cu angină pectorală, s-a observat că substanţa ameliorează sau înlătură complet *durerea cardiacă* asociată, în ciuda scăderii concomitente a presiunii arteriale. Deşi acest tratament nu este recomandabil, rămîne interesantă problema mecanismului prin care se suprimă durerea. TEA (200—400 mg intravenos) a fost folosită ca *substanţă de diagnostic în feocromociloame*, aşa cum au propus pentru prima oară LaDue şi colaboratorii (1948); ca şi histamina şi metacolina, provoacă un acces paroxistic tipic de hipertensiune. S-au emis mai multe explicaţii, pentru a arăta de ce se descarcă adrenalina din tumoare ca rezultat al administrării de TEA, însă datele existente sugerează că substanţa acţionează direct asupra celulelor tumorale (Entwisle şi alţii, 1951). TEA a fost folosită la bolnavii cu diferite *dermatoze* în scopul de a reduce pruritul, senzaţia de arsură, durerea şi parestezile; ameliorarea observată poate fi explicată prin proprietatea substanţei de a inhiba anumite reflexe de axon la nivelul pielii.

PENTAMETONIUL (C5) ŞI HEXAMETONIUL (C6)

Pentametoniul şi hexametoniul, notate mai jos prin C5 şi respectiv C6, pot fi prezentate corect laolaltă deoarece acţiunile lor farmacologice se aseamănă în multe privinţe. Istoricul şi chimia lor sînt expuse în partea care tratează compuşii de metoniu (pag. 520), cît şi în legătură cu raportul dintre structura şi acţiunile substanţelor de blocaj ganglionar (pag. 526), de asemenea în legătură cu substanţele curarimimetice (pag. 510).

Proprietăţi farmacologice. Cele mai multe dintre efectele farmacologice ale C5 şi C6 constituie rezultatul blocajului puternic pe care îl produc în transmiterea sinaptică a impulsurilor prin ganglionii vegetativi. În doze obişnuite, cele 2 substanţe sînt lipsite în mod remarcabil de alte acţiuni farmacologice deosebindu-se în această privinţă de tetraetilamoniu (TEA). Ele nu au acţiuni apreciabile curariforme, muscarinice sau de eliberare a histaminei; spre deosebire de TEA, nu acţionează asupra receptorilor senzitivi pentru a produce parestezii. Paton şi Zaimis (1952) au trecut în mod amănunţit în revistă farmacologia blocajului ganglionar cu săruri de metoniu.

Blocajul ganglionilor vegetativi. C5 şi C6 produc blocajul transmiterii impulsurilor prin ganglionii vegetativi, printr-o acţiune selectivă asupra membranei postsinaptice. Conducerea nervoasă nu este modificată prin fibrele preganglionare şi postganglionare; aceste substanţe nu împiedică eliberarea acetilcolinei de către impulsurile nervoase preganglionare şi resinteza ei. Paralizia nu este precedată de o fază iniţială de excitaţie. C5 şi C6 nu depolarizează celula ganglionară; blocajul pe care îl produc rezultă exclusiv din creşterea pragului celulei ganglionare faţă de acetilcolina eliberată de impulsurile nervoase ale fibrelor preganglionare. Astfel C5 şi C6 seamănă cu *d*-tubocurarina şi cu TEA în privinţa acţiunii lor asupra ganglionilor; se deosebesc de acetilcolină, care mai întîi stimulează, iar apoi produce blocajul ganglionilor prin acţiunea sa depolarizantă. Durata acţiunii C5 şi C6 este mai lungă decît în cazul TEA (Paton şi Zaimis, 1949, 1951; Paton, 1951, 1952; Paton şi Perry, 1953).

Puterea de acţiune a C5 şi C6 în blocarea ganglionilor simpatici este de aproximativ de 20 de ori mai mare decît a TEA, măsurată la nivelul ganglionului cervical superior de pisică. C6 este întrucîtva mai activ asupra acestui ganglion decît C5. Atunci cînd cei 2 compuşi de metoniu sînt comparaţi privitor la proprietatea lor de a bloca un sistem ganglionar

Scanned with OKEN Scanner

parasimpatic (reflexul peristaltic al ileonului de iepure), C6 este de 3 ori mai activ decît C5. Aceste date înseamnă de fapt că substanțele de blocaj ganglionar au efecte selective asupra diferiților ganglioni vegetativi, fapt care în general nu este luat în considerație, dar care nu este prea surprinzător, dacă se ține seama de deosebirile pronunțate de origine, structură și organizare funcțională dintre diferiții ganglioni. Spre exemplu, ordinea de sensibilitate descrescîndă pentru acțiunea de blocaj a C6 este următoarea: ganglionii salivari parasimpatici, ganglionul cervical superior simpatic, ganglionii intestinali parasimpatici împreună cu cei vasomotori simpatici și ganglionii cardiaci vagali. Are mare importanță constatarea că, în cuprinsul aceluiași sistem visceral de ganglioni, există deosebiri de răspuns la o substanță oarecare de blocaj. Nu este prea îndepărtată posibilitatea descoperirii unor substanțe terapeutice cu efecte foarte selective asupra unui anumit grup de ganglioni vegetativi.

Consecințele blocajului vegetativ. Efectele fiziologice care rezultă din blocajul ganglionilor vegetativi au fost descrise cu oarecare amănunțime în legătură cu TEA și au fost analizate pe larg în referate generale întocmite de Moe și Freyburger (1950) cît și de Paton și Zaimis (1952). Atenția este îndreptată în cele ce urmează mai ales asupra efectelor C6 și C5 *la om*. Majoritatea cercetărilor la oameni s-au referit la sistemul cardio-vascular și la tractul gastro-intestinal.

Sistemul cardio-vascular. Efectele cardio-vasculare ale C5 și C6 sînt în esență identice la om. Substanțele scad presiunea arterială și amplifică fluxul de sînge periferic. La aceeași greutate, C5 și C6 sînt aproximativ de 5—10 ori mai puternice decît TEA la om, iar efectele lor durează de 3 sau 4 ori mai mult. Modificările cardio-vasculare sînt complexe și depind de doza și calea de administrare a substanței, cît și de prezența sau absența unei afecțiuni, îndeosebi hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă. *Presiunea arterială* scade doar într-o măsură minimă la persoanele normotensive în clinostatism; la hipertensivi, ea poate scădea în mod pronunțat, deși există mari variații individuale. Scăderea tensională este însoțită numai de o tahicardie ușoară, fapt care indică un blocaj ganglionar destul de complet. Atunci cînd bolnavul șade sau stă în picioare, pot avea loc fenomene de hipotensiune posturală mergînd pînă la sincopă. Hipotensiunea posturală persistă mai mult decît hipotensiunea din clinostatism. Simptomele provocate de ea (grețurile, amețelile, amorțelile, scotoamele, paloarea, țiuiturile în urechi, căscatul, oftatul etc.) constituie o problemă importantă după administrarea C5 și C6 la bolnavi; ele pot fi înlăturate într-o oarecare măsură de activitatea musculară și pot fi înlăturate complet prin clinostatism, tinzînd să devină mai puțin pronunțate după continuarea tratamentului. Reflexele vasomotorii transmise pe cale simpatică (modificările tensionale din cursul manevrei Valsalva) sînt inhibate sau suprimate, iar reacția presoare la frig este redusă. Reacțiile cardio-vasculare față de substanțele hipertensoare și hipotensoare cu acțiune periferică se exagerează la persoanele cu blocaj prin C5 și C6, probabil din cauza întreruperii ganglionare a reflexelor vegetative compensatoare care funcționează în mod normal. Substanțele provoacă o reacție hipotensoare chiar la bolnavii cu simpatectomie, probabil deoarece există căi vasoconstrictoare ganglionare care nu au fost îndepărtate în cursul intervenției. *Debitul cardiac* scade adesea la bolnavii cu compensare cardiacă sub acțiunea C6, dar crește adesea la cei cu insuficiență cardiacă; acest din urmă efect constituie probabil rezultatul presiunii scăzute din inima dreaptă și al rezistenței periferice scăzute datorită substanței. La persoanele hipertensive scad debitul cardiac, debitul pe bătaie și lucrul mecanic al ventriculului stîng; debitul de sînge coronar este nemodificat. Electrocardiograma se poate ameliora după tratamentul cu C6 la bolnavii hipertensivi, probabil ca urmare a efectului salutar asupra hipertensiunii arteriale. Pierderea de sodiu, simpatectomia și encefalopatia hipertensivă cresc efectul hipotensor al C6, ca și tratamentul concomitent cu hidrazinoftalazină.

Vasele sanguine periferice se dilată după C5 și C6 ca urmare a blocajului ganglionar al impulsurilor vasomotorii simpatice. Fluxul de sînge periferic și amplitudinea pulsului cresc, mai ales la nivelul extremităților inferioare. *Temperatura pielii* crește, dar nu proporțional cu creșterea debitului de sînge. Vasele *retiniene* și cele *coroidiene* se dilată. Atunci cînd este crescută, *presiunea lichidului cefalorahidian scade*; aceasta poate explica în parte ameliorarea cefaleei determinată de hipertensiune. Dozele parenterale complete de C5 și C6 provoacă în esență același grad de creștere a fluxului de sînge la nivelul membrului inferior, ca și blocajul lombar extradural sau intradural cu ajutorul unui anestezic local; aceasta sugerează cu tărie faptul că cei 2 derivați de metoniu produc practic un blocaj complet al ganglionilor prin care trec fibrele vasoconstrictoare simpatice, către extremitatea inferioară. C6 exercită o acțiune vasodilatatoare, mai curînd selectivă decît generalizată; spre exemplu, *debitul de sînge în musculatura striată* nu se modifică, în timp ce *debitul de sînge splanhnic* scade proporțional cu efectul hipotensor, fapt care arată că C6 nu provoacă o vasodilatație splanhnică. La bolnavii hipertensivi cu retinopatie, s-a arătat că substanța reduce în mod egal *rezistența vasculară cerebrală* și presiunea arterială medie, fără o schimbare a debitului de sînge cerebral, modificări care sînt favorabile hemodinamicii cerebrale în hipertensiune (Grob și Harvey, 1950; Schnaper și alții, 1951; Reynolds și alții, 1953; Kelley și alții, 1953; Grob și alții, 1953; Freis și alții, 1953 și mulți alții).

Efectele renale ale compușilor de metoniu care determină un blocaj ganglionar la om sînt de o deosebită importanță dată fiind utilizarea C6 la hipertensivi, mulți dintre aceștia suferind de afecțiuni renale concomitente. La aproape jumătate din subiecții normali sau suferind de hipertensiune benignă, injectarea intravenoasă a unei singure doze de C6 fie că nu determină nici o modificare, fie că duce la o creștere a rezistenței vasculare renale (R.V.R.) astfel că filtrarea glomerulară (F.G.) și fluxul plasmatic renal (F.P.R.) sînt scăzute în perioada de maximă reducere a presiunii sanguine; cu toate acestea, revenirea către valorile normale are loc în aproximativ o oră în ciuda faptului că hipotensiunea persistă. La restul de subiecți, R.V.R. scade în perioada de maximă hipotensiune, astfel că F.G. și F.P.R. sînt practic nemodificate. Administrarea prelungită pe cale orală a C6 la bolnavii hipertensivi scade R.V.R., crește ușor F.P.R. și nu modifică F.G. sau capacitatea excretoare tubulară (TmPAH), coeficienții arătați mai sus fiind măsurați la subiecții menținuți în clinostatism. Modificările renale observate de obicei la bolnavi hipertensivi menținuți la pat (creșterea R.V.R. și scăderea F.P.R., F.G. și Tm PAH) nu sînt blocate de administrarea orală prelungită de hexametoniu; într-adevăr aceste modificări sînt de obicei exagerate, probabil din cauza scăderii debitului cardiac asociată cu hipertensiunea ortostatică. În cursul terapiei prelungite cu C6 la bolnavii suferind de hipertensiune benignă nu s-au observat fenomene de retenție sodică sau hidrică. Cu toate acestea, la bolnavii cu hipertensiune malignă, acțiunea hipotensivă cronică a C6 poate determina insuficiență renală progresivă și uremie cu sfîrșit fatal (Ford și alții, 1953; Mills și Moyer, 1953; Ullmann și Diengott, 1953; Grob și alții, 1953 și alții).

Tractul gastro-intestinal. C6 a fost cercetat mai mult decît C5 pentru efectele sale gastro-intestinale, deoa-

Scanned with OKEN Scanner

rece este mai activ decît omologul său în privinţa blocajului ganglionilor parasimpatici viscerali. C6 scade volumul şi aciditatea secreţiei gastrice spontane şi diminuează secreţia nocturnă.

O singură doză intramusculară de 100 mg la om produce anaclorhidrie pe o perioadă de 3 ore. Reacţia secretoare la histamină este neinfluenţată, însă reacţia la hipoglicemia insulinică este redusă. C6 inhibează activitatea motorie a tractului intestinal. Motilitatea gastrică este suprimată, iar timpul de golire este mult prelungit. Aceşti factori se asociază pentru a reduce durerea din ulcerul duodenal. Acţiunile intestinale ale C6 sînt mai persistente decît ale TEA. Deşi dozele izolate eficiente pe cale bucală pot să nu aibă nici o influenţă semnificativă asupra presiunii arteriale, hipotensiunea posturală poate împiedica bolnavul să părăsească patul în cursul utilizării prelungite a substanţei. Nu toţi bolnavii cu boală ulceroasă beneficiază de pe urma efectelor favorabile ale substanţei asupra secreţiei gastrice. Tratamentul pe cale bucală este mult mai puţin sigur decît injectarea intramusculară a substanţei (Kay şi Smith, 1951; Douthwaite şi Thorne, 1951).

Alte efecte. Spre deosebire de TEA, C5 şi C6 nu provoacă parestezii, cum ar fi senzaţia de frig. Cele 2 substanţe suprimă hiperhidroza. Pupilele sînt uşor dilatate; aceasta poate arăta că substanţa inhibă transmiterea impulsurilor prin ganglionii ciliari, mai mult decît prin ganglionul cervical superior. Faptul că C5 şi C6 pot produce o vasodilataţie suplimentară la nivelul membrelor complet simpatectomizate, sugerează că pot exercita un anumit efect dilatator direct asupra vaselor periferice. C6 exagerează reacţia hipoglicemică la insulină, împiedicînd descărcarea simpatico-suprarenală compensatoare. Ca şi TEA, C6 produce un blocaj selectiv al anumitor căi senzitive.

Spre exemplu, împiedică acetilcolina să provoace descărcări de impulse senzitive cutanate şi determină blocajul reacţiilor glomusului carotidian la nicotină, lobelină şi acetilcolină, însă nu al reacţiilor la anoxie şi la cianide (Douglas, 1952; Douglas şi Gray, 1953). Dozele mari de C6 au o acţiune inhibitoare asupra joncţiunii neuro-musculare striate, acţiune care nu este neutralizată de neostigmină. În paragraful următor, asupra reacţiilor nocive, sînt prezentate celelalte răspunsuri la C6.

Efecte secundare şi reacţii grave. După C5 şi C6 se observă o serie de acţiuni secundare nocive; aşa cum se întîmplă însă de obicei cu substanţele care produc modificări atît de întinse ale proceselor fiziologice, interpretarea fenomenelor care reprezintă o acţiune nedorită depinde de specificul obiectivelor urmărite prin utilizarea lor terapeutică. Spre exemplu, hipotensiunea posturală este deosebit de supărătoare, atunci cînd se utilizează C6 pentru ulcer duodenal, în timp ce inhibarea motilităţii intestinale complică utilizarea sa în tratamentul simptomatic al crizelor de hipertensiune. Printre reacţiile nedorite mai uşoare, care se observă, sînt: tulburările vizuale (ca midriaza şi îngreunarea acomodării), uscăciunea gurii, sufuziunile conjunctivale, micţiunea dificilă, scăderea potenţei sexuale, senzaţia subiectivă de frig, constipaţia moderată, uneori diareea, durerile abdominale, anorexia, senzaţia de arsură precordială, greţurile, eructaţiile şi gustul amar, cît şi simptomele subiective şi obiective enumerate anterior în legătură cu sincopa provocată de hipotensiunea posturală. Aceste efecte secundare tind să-şi reducă intensitatea pe măsură ce se continuă administrarea substanţei.

Reacţiile mai grave cuprind: hipotensiunea pronunţată, constipaţia, ileusul paralitic şi retenţia de urină. Durerea anginoasă poate fi precipitată la bolnavii cu angină pectorală dacă hipotensiunea este exagerată. Se poate produce o sincopă fără prodroame, iar hipotensiunea şi colapsul pot fi accentuate. S-au produs cazuri mortale în urma tratamentului cu C6 singur, cît şi în urma utilizării sale în asociaţie cu hidrazinoftalazina. În cursul tratamentului prelungit cu C6, la bolnavii cu hipertensiune gravă, se poate produce o formă pulmonară neaşteptată de dispnee, însoţită de modificări radiologice la nivelul plămînilor; aceasta poate fi urmată de moarte. Leziunea pulmonară (un edem fibrinoid organizat) este considerată a fi secundară crizelor de insuficienţă cardiacă stîngă, modificată de hipotensiunea intermitentă (Morrow şi alţii, 1953; Doniach şi alţii, 1954). S-au comunicat exitusuri prin uremie în urma tratamentului cu C6 pentru hipertensiuni *maligne*. Injectarea, chiar a unor cantităţi mici de C5 ca antidot pentru supradozajul cu C10 la bolnavii anesteziaţi, a dus la reacţii îngrijorătoare; această utilizare a C5 este ineficientă, negarantată şi periculoasă. În utilizarea C5 şi C6 la bolnavii cu insuficienţă circulatorie cerebrală, coronariană, cardiacă sau renală este necesară o prudenţă extremă. Administrarea repetată a C6 pe cale bucală poate duce la un accident grav în modul următor: timpul de golire al stomacului este atît de prelungit încît se pot reţine 2 sau 3 doze în stomac; apoi conţinutul gastric poate pătrunde brusc în duoden, iar absorbţia cantităţii toxice acumulate poate provoca o hipotensiune gravă cu colaps. Din cauză că C6 este absorbit în mod incomplet şi neregulat din intestin, se recomandă ca persoanele cu tratament pe cale bucală să aibă un scaun zilnic chiar dacă pentru acest scop trebuie luate laxative, pentru a împiedica acumularea substanţei în intestin. Neostigmina ar trebui să fie un antagonist eficient al paraliziei ganglionare produse de C5 şi C6, dacă concepţia asupra mecanismului lor de acţiune la nivelul celulelor ganglionare este corectă; totuşi datele experimentale asupra acestui antagonist sînt neconcludente pînă în prezent, astfel că sînt necesare date suplimentare. Dacă C5 şi C6 acţionează la fel cu TEA, 0,5—1,0 mg de neostigmină administrate intravenos (cu atropină) ar trebui să restabilească transmiterea impulsurilor prin ganglioni şi ar trebui să suprime semnele de paralizie. Celulele efectoare periferice rămîn sensibile faţă de substanţele vegetative; astfel, spre exemplu, hipotensiunea provocată de C5 şi C6 poate fi corectată prin administrarea adrenalinei, noradrenalinei şi substanţelor simpaticomimetice înrudite, iar retenţia urinară şi ileusul paralitic pot fi reduse cu substanţe colinergice de tipul betanecolului. Trebuie amintit faptul că după C5 sau C6, ca şi după TEA, reacţiile tensionale faţă de aminele simpaticomimetice şi faţă de substanţele colinergice sînt exagerate, astfel că aceste substanţe trebuie administrate în doze mai reduse. Prin blocajul ganglionilor simpatici C6 poate exagera scăderea glicemiei pe care o provoacă insulina, iar la bolnavul diabetic anesteziat, poate masca multe din semnele de hipoglicemie gravă, provocată de insulină.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. C5 şi C6 se absorb în mică măsură după ingestia pe cale bucală; astfel doza pe cale bucală este de 10—25 de ori mai mare decît cea parenterală. Administrarea pe cale bucală este greu de controlat din cauză că absorbţia intestinală variază mult, chiar la acelaşi individ. Substanţa se repartizează în mod egal în tot lichidul extracelular. Cea mai mare parte dintr-o doză intramusculară se elimină rapid, nemodificată, prin urină, mai ales prin filtrare glomerulară. Substanţele se acumulează în organism în insuficienţa renală, astfel că utilizarea lor în această situaţie poate fi periculoasă (Harrington, 1953; Morrison şi Paton, 1953).

Preparate, mod de administrare şi posologie. Pentametoniul şi hexametoniul se găsesc sub formă de săruri halogenate cristalizate, albe, hidrosolubile. Nu sînt înscrise în Farmacopee însă Colecţia medicamentelor noi şi neoficiale (M.N.N.) descrie clorura de hexametoniu *(clorura de metiu)* şi bromura

Scanned with OKEN Scanner

de hexametoniu *(bromura de bistriu)*. Alte nume neoficiale pentru C6 sînt: *clorura de esomid* și *clorura de hexametoniu*. Mai există și bitartratul de C6. Clorura este probabil sarea de electie; bromura trebuie evitată, deoarece dozele mari necesare pe cale bucală, au dus la intoxicații bromice. Clorura de hexametoniu se găsește pentru utilizarea pe cale bucală în tablete marcate care conțin 125, 250 sau 500 mg de substanță și sub formă de sirop care conține 250 mg la 4 ml; se găsește o soluție sterilă (25 mg de hexametoniu/ml) pentru injectare parenterală. *Doza parenterală inițială* intravenoasă sau subcutanată nu trebuie să depășească 1,25—2,5 mg de hexametoniu; calea subcutanată este preferabilă. Dozele ulterioare trebuie crescute progresiv pe o perioadă de mai multe zile, pînă ce se obține și se menține efectul dorit. *Creșterea toleranței* față de C6 se poate instala rapid, încît în curînd să fie necesare doze de 50—100 mg, pentru a obține rezultatele observate la început cu 5—10 mg. Doza subcutanată trebuie repetată în mod obișnuit de 2 sau 3 ori pe zi pentru efecte susținute. Doza unitară *pe cale bucală* variază de la 125 la 500 mg, întrebuințînd cantități mai mici la începutul tratamentului; de obicei se administrează de 3 ori pe zi o dată cu mesele. Uneori pot fi tolerate doze zilnice de 4—5 g pe cale bucală. Există o toleranță încrucișată între C5 și C6. Absorbția după administrarea pe cale bucală este variabilă și în consecință rezultatele obținute pe această cale nu sînt totdeauna satisfăcătoare. Este clar că se impune o dozare foarte individualizată. Bolnavii cu regim sărac în sodiu ca și aceia cu simpatectomie sau encefalopatie hipertensivă, manifestă o sensibilitate crescută față de substanță. S-a recomandat ca începerea tratamentului și adaptarea dozei să se efectueze în condiții de spitalizare a bolnavului. Acesta trebuie să stea culcat timp de 1 — 2 ore după fiecare doză parenterală, de C6. Rămîn de precizat încă foarte multe lucruri privitoare la schemele optime de tratament în diferitele afecțiuni în care se utilizează C5 și C6.

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

C5 și C6 au fost supuse unei verificări clinice, mai ales în tratamentul cardiopatiei hipertensive, al tulburărilor vasculare periferice și al ulcerului duodenal.

Întrebuințarea în hipertensiune. C5 și mai ales C6 au fost folosiți ca substanțe pentru „simpatectomie chimică" în afecțiunile cardio-vasculare hipertensive. C5 s-a dovedit întrucîtva mai puțin activ decît C6 și cu tendință mai pronunțată de a provoca grețuri și tahicardie; de aceea, majoritatea cercetătorilor au preferat C6; tratamentul pe cale bucală este mai greu de controlat decît cel parenteral. Această variabilitate de răspuns la tratamentul pe cale bucală, instalarea unei toleranțe crescute și hipotensiunea posturală, ca și celelalte efecte toxice sau nocive datorite dozelor curente, constituie piedici în tratamentul curent cu derivați de metoniu. Substanțele s-au mai folosit și ca mijloc de diagnostic pentru alegerea bolnavilor care ar putea obține o ameliorare în urma simpatectomiei dorso-lombare, însă ele nu prezintă siguranță pentru acest scop. În crizele de hipertensiune, utilizarea lor cu caracter de urgență a redus edemul papilar, exsudatele retiniene, encefalopatia, insuficiența renală, congestia pulmonară și celelalte complicații grave. S-au ameliorat de asemenea simptomele refractare de tipul cefaleei, al dispneei paroxistice nocturne și amețelile. Comunicările clinice pînă la ora actuală sînt cu totul divergente, iar unii cercetători nu au obținut rezultate satisfăcătoare. Ameliorarea simptomatică poate fi observată fără o scădere semnificativă a presiunii arteriale. Un regim sărac în clorură de sodiu poate intensifica în mod primejdios reacția hipotensoare față de C6, astfel că cele 2 măsuri terapeutice nu trebuie utilizate concomitent decît cu o deosebită prudență. Tratamentul prelungit cu C6 în hipertensiunea malignă este periculos. Va fi necesară mult mai multă experiență clinică, atît în utilizarea curentă, cît și în cea de urgență a C6, înainte de a se putea stabili corect valoarea lui în diferitele tipuri și faze de hipertensiune, singur sau asociat cu alte substanțe antihipertensive, și înainte de a se putea compara cu acțiunea unor substanțe hipotensive cum ar fi dibenzilina și congenerii săi, tolazolina, fentolamina, alcaloizii ergotinici dihidrogenați, alcaloizii din *Rauwolfia*, hidrazinoftalazina și alcaloizii din *Veratrum* (Locket și alții, 1951; Smirk și Alstad, 1951; Grob și alții, 1953; Moyer și alții, 1953; Morrison, 1953; Hoobler și Dontas, 1953 și mulți alții).

Afecțiunile vasculare periferice. C6 poate fi util în tratamentul afecțiunilor vasculare ale extremităților ca: *tromboflebita, embolia arterială acută, boala Raynaud, boala Buerger și cauzalgia*. Rezultatele cele mai bune se obțin în afecțiunile acute care necesită un tratament de scurtă durată. Spasmul neurogen, durerea și insuficiența circulatorie reacționează aproximativ tot atît de bine la C6 ca și la blocajul simpatic paravertebral (Finnerty și Freis, 1951). Sînt necesare informații clinice suplimentare pentru o apreciere corectă a utilității hexametoniului în bolile vasculare periferice.

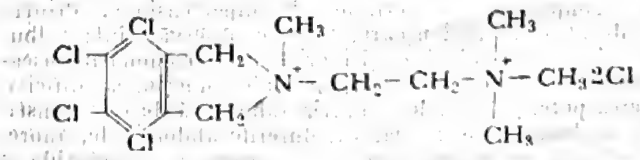
Alte indicații. Acțiunea vasodepresoare a C5 și C6 a fost folosită și în tratamentul hipertensiunii asociate cu *toxemia gravidică*. Substanțele au mai fost folosite pentru a produce o „hipotensiune controlată" în vederea scăderii *hemoragiei chirurgicale*, însă această aplicație nu este lipsită de pericol și trebuie efectuată numai de persoane experimentate. Substanțele de blocaj ganglionar, inclusiv C6, pot influența favorabil bolnavii cu *insuficiență cardiacă*, printr-o redistribuire a volumului sanguin, în așa fel încît să scadă presiunea venoasă și presiunea atrială; concomitent crește capacitatea vitală. C6 a fost supus unei verificări preliminare în tratamentul *ulcerului duodenal*; s-a arătat mai sus baza acestui tratament. Rezultatele sînt prea variabile, iar efectele secundare sînt prea supărătoare pentru a încuraja utilizarea curentă a C6 la bolnavii ulceroși. Substanța a mai fost utilizată cu rezultate promițătoare la copiii mici cu eritrodermie.

Trebuie menționat și faptul că C5 și C6 constituie, datorită marii lor selectivități în acțiunea de blocaj ganglionar vegetativ *substanțe experimentate* importante și specifice pentru cercetările clinice și cele de laborator.

ALTE GANGLIOPLEGICE*

ECOLIDUL

Ecolidul sau clorisondamina este derivat de amoniu cuaternar cu structură asimetrică. Deși este cunoscut numai din 1955, el constituie obiectul unui mare număr de cercetări clinice și experimentale.



Ecolidul

Acțiuni farmacologice. Produsul se comportă întocmai ca celelalte ganglioplegice, cu deosebirea că este mai activ. O cantitate de 50—100 mg exercită efecte blocante ale transmiterii sinaptice ganglionare egale ca intensitate cu acelea provocate de 200—400 mg pentoliniu, dar de mai lungă durată. Acțiunea hipotensivă consecutivă ganglioplegiei se instalează

* Completări aparținînd Editurii medicale.

Scanned with OKEN Scanner

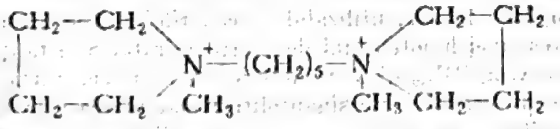
în 2—3 ore de la administrarea bucală şi se menţine 12—24 de ore. Aceasta se datoreşte mai mult reducerii debitului cardiac ca urmare a scăderii tonusului venomotor şi încetinirii întoarcerii venoase. Tulburările hemodinamice care determină coborîrea presiunii sanguine se însoţesc de deprimarea funcţiei de filtrare renală şi reducerea excreţiei de apă, Na, K şi Cl, precum şi de scăderea conţinutului plasmatic în catecolamine (Giger, 1958). La efectele neuro-umorale periferice se adaugă acţiunea deprimantă centrală. Acţiunea hipotensivă este mai puternică la animalele anesteziate. Dozele mari blochează, nu numai sinapsele ganglionare, ci şi placa neuro-musculară.

Întrebuinţări clinice. Principala indicaţie terapeutică a ecolidului o constituie hipertensiunea arterială severă. În cazurile complicate cu tromboză cerebrală recentă, infarct miocardic sau insuficienţă renală, drogul este contraindicat. Dozajul va fi fixat prin tatonare. Tratamentul se începe cu cantităţi mici, de 25 mg, de 2 ori pe zi, înaintea meselor; ele se măresc în mod progresiv pînă la stabilirea dozei active. În tot cursul administrării se controlează tensiunea arterială, atît în clinostatism, cît şi în ortostatism. Hipotensiunea ortostatică poate fi combătută cu perfuzii de noradrenalină sau efedrină. Un alt inconvenient este reprezentat de atonia musculaturii netede viscerale şi de diminuarea secreţiilor. Aceste efecte pot fi îndepărtate cu ezerină, prostigmină şi pilocarpină. Pentru a înlătura tulburările de tranzit intestinal, s-a propus asocierea de ecolid cu serpasil (1 mg serpasil + 100 mg ecolid). În felul acesta, serpasilul permite reducerea dozei de ecolid şi în acelaşi timp stimulează peristaltica şi secreţiile prin mecanismul eliberării de serotonină. În tratamentul hipertensiunii de origine renală se asociază 200 mg neprosol la doza eficientă de ecolid pentru a preveni agravarea tulburărilor renale.

Utilizarea ecolidului, cu toate că reprezintă un pas înainte în terapia bolii hipertensive, prezintă dezavantajul tahifilaxiei şi resorbţiei slabe gastro-intestinale.

PENTOLINIUL

Pentoliniul (ansolisen, pentapirolidiniu) are următoarea formulă structurală:



Pentoliniul

Acţiuni farmacologice. Din punct de vedere farmacologic, pentoliniul este de 5—10 ori mai activ decît hexametoniul şi provoacă hipotensiune marcată, atît la normotensivi, cît şi la hipertensivi. Folosirea efectelor sale ganglioplegice în tratamentul hipertensiunii arteriale s-a dovedit mai avantajoasă, atît pentru faptul că drogul este mai activ, cît şi datorită posibilităţii de a-l administra pe cale bucală, cu rezultate mai constante în comparaţie cu ceilalţi derivaţi de metoniu. După administrare bucală, efectul hipotensiv maxim apare la 2—3 ore şi persistă 10—12 ore. În cazul injectării subcutanate acţiunea durează 6—8 ore. La aceste avantaje se adaugă lipsa tahicardiei şi tulburărilor gastro-intestinale consecutive blocajului ganglionar simpatic, deoarece drogul afectează îndeosebi ganglionii simpatici, lăsînd sinapsele vagale puţin influenţate. Singurele manifestări de tip vagolitic sînt uscăciunea mucoaselor şi tulburările de vedere (Perry şi Schroeder, 1955) [1].

[1] *Perry H. M., Schroeder H. A.* — *New Engl. J. Med.*, 1955, 25, 1 057.

Mecanismul de acţiune a pentoliniului este identic cu al celorlalte ganglioplegice şi constă în întreruperea transmiterii influxului preganglionar la fibrele postganglionare, ca urmare a blocării receptorilor colinergici simpatici. Spre deosebire de hexametoniu, nu antagonizează efectul curarizant al decametoniului. Dozele repetate administrate timp îndelungat produc tahifilaxie.

Întrebuinţări clinice. Pentoliniul bitartrat este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale şi îndeosebi în formele complicate cu fenomene de insuficienţă coronariană sau cardiacă.

Pe cale bucală se pot administra doze progresive, începînd cu 20 mg şi continuînd pînă la 1 400 mg/zi în caz de nevoie. Subcutanat se injectează cantităţi variabile între 3 şi 100 mg, sub controlul tensiunii arteriale pentru a preveni colapsul vascular.

ARFONADUL

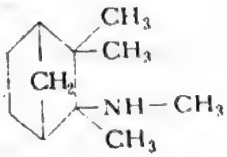
Arfonadul sau camfosulfonatul de trimetafan este unul din derivaţii de tiofaniu cunoscut din 1949 pentru efectele sale ganglioplegice şi histaminoliberatoare (Mitchell şi colaboratorii, 1951) [2]. Din punct de vedere chimic el este *d*-3:4 (1′: 3′-dibenzil-2′-ketoimidazolino) - 1:-trimetilen - tiofaniu - *d*-camfosulfonat.

Acţiuni farmacologice. Drogul produce efecte hipotensive şi vasodilatatoare prin mecanismul blocării sinapselor ganglionare simpatice. În afară de acţiunea ganglioplegică are şi proprietăţi spasmolitice directe. Efectele hipotensive şi vasodilatatoare sînt rezultatul, atît al proprietăţilor antisinaptice, cît şi al acţiunilor musculotrope. Căderea presiunii sanguine durează însă puţin timp după întreruperea administrării. Din acest motiv, arfonadul se foloseşte mai ales pentru suprimarea spasmelor vasculare ale hipertensivilor.

Întrebuinţări clinice. Arfonadul se găseşte în fiole cu soluţie 1‰ şi se administrează intravenos în ritm lent de 1—5 mg/min., în cazurile de hipertensiune arterială cu spasme cerebrale sau periferice. După 5—10 minute de la încetarea injectării, presiunea sanguină revine la valorile iniţiale. Spre deosebire de arfonad, mecamilamina exercită efecte ganglioplegice de lungă durată.

MECAMILAMINA

Mecamilamina, denumită încă şi inversină sau mevasină, este o amină secundară a piperidinei, cu următoarea formulă structurală:



Mecamilamina

Acţiuni farmacologice. Cu toate că nu face parte din categoria derivaţilor de amoniu cuaternar, mecamilamina blochează transmiterea impulsurilor vegetative eferente la nivelul ganglionilor simpatici şi parasimpatici printr-un mecanism similar acestora. Substanţa împiedică efectele excitante ganglionare ale acetilcolinei eliberate în timpul influxului nervos şi suprimă reacţiile presoare ale obstruării carotidelor şi depresoare ale excitării vagului fără să modifice acţiunea muscarinică a acetilcolinei. Acelaşi lucru se întîmplă şi cu

[2] *Mitchell R., Necoman P. I., Mc, Gillivray D., Clark B. B.* — *Fed. Proc.*, 1951, 10, 325.

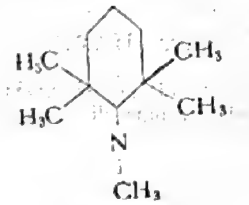
vasoconstricția adrenalinică, care poate fi chiar potențată. Durata blocajului ganglionar este de 10—20 de ori mai lungă decît a hexametoniului și de 3—4 ori mai persistentă decît a pentoliniului. Față de acestea prezintă avantajul unei resorbții digestive mai bune, de aproximativ 75%. Pe lîngă acțiunile antisinaptice periferice, drogul este prevăzut și cu proprietăți sedative centrale, reprezentate de suprimarea convulsiilor nicotinice și potențarea somnului barbituric (Milne și colaboratorii, 1957)[1]. Principala consecință a acestor acțiuni centrale și periferice este coborîrea presiunii sanguine de lungă durată (20—22 de ore), atît la normali, cît mai ales la hipertensivi. Efectul hipotensiv se instalează lent, la 34—95 de minute de la administrare, și este însoțit de scăderea rezistenței periferice și debitului cardiac.

Întrebuințări clinice. Mecamilamina este indicată în hipertensiunea arterială moderată și severă. Tratamentul trebuie început cu cantități mici de 2,5 mg, de 2 ori pe zi și continuat cu doze progresive pînă la obținerea efectului hipotensiv dorit. Cantitatea medie necesară este de 32 mg/zi. Principalul avantaj al utilizării sale îl constituie faptul că administrarea bucală pare a fi tot așa de eficace ca și cea parenterală.

Consecutiv cu scăderea valorilor tensionale dispar sau se ameliorează mult tulburările subiective și obiective. Filtrarea glomerulară este însă deprimată de tratamentul îndelungat cu mecamilamină. Celelalte inconveniente sînt reprezentate, pe lîngă obișnuință, de hipotensiunea ortostatică, constipație, astenie, anorexie și tremurături. Pentru a le preveni s-a preconizat asocierea mecamilaminei cu serpasil, hidralazină sau clorotiazid. Contraindicațiile sînt reprezentate, ca și în cazul celorlalte ganglioplegice, de stenozele organice ale tubului digestiv, insuficiența renală, infarctul miocardic și tromboza cerebrală recentă.

PEMPIDINA

Pempidina este o amină terțiară a piperidinei, cu proprietăți farmacologice asemănătoare mecamilaminei și cu structura 1: 2: 2: 6 : 6-pentametilpiperidină.



Pempidina

Acțiuni farmacologice. Substanța este o bază puternică prevăzută cu acțiuni ganglioplegice de lungă durată. Ea poate fi administrată și pe gură, deoarece se resoarbe în întregime din intestin și se elimină prin urină în timp de 2 zile. Eliminarea sa este mai intensă la un pH urinar acid. Toxicitatea mai mică decît a mecamilaminei (DL_{50} = 175 mg/kilocorp șobolan intraperitoneal, în raport cu 44 mg/kilocorp șobolan intraperitoneal) și limitele terapeutice mai mari constituie avantaje care stau la baza utilizării sale pe scară tot mai largă în hipertensiunea arterială. La aceste avantaje se adaugă faptul că drogul, spre deosebire de toate celelalte ganglioplegice, nu creează toleranță (Harrington și colaboratorii, 1958)[2]. În ceea ce privește mecanismul de acțiune al pempidinei, acesta are la bază procese de blocaj ganglionar simpatico-parasimpatic, identice cu ale mecamilaminei și ale derivaților de metoniu. Efectul hipotensiv consecutiv întreruperii impulsurilor simpatice eferente durează 5—6 ore după 5 mg injectate intravenos și 6—8 ore după 5—20 mg administrate bucal. Descori însă, hipotensiunea durează pînă la 24—36 de ore. După instalarea efectului dorit se poate menține nivelul tensional la valori scăzute cu doze mici de 2,5 mg administrate bucal, de 3—4 ori pe zi. În general nu sînt necesare cantități mai mari de 16 mg/zi.

Ca incidente pot apărea tulburări de tranzit, reprezentate de constipație și foarte rar ileus paralitic. Efectele hipotensive ale pempidinei sînt potențate de rezerpină și clorotiazid. Dozele mari pot da accidente, cu tremurături și hipotonie musculară, prin mecanism de curarizare.

Omologul etilat al pempidinei sau produsul 26 539 pare mai rapid absorbit, deși are aceeași activitate (Spinks și colaboratorii, 1958)[3].

TROFENIUL

Trofeniul sau clorura de fenacilhomatropiniu este un ganglioplegic fugace, utilizabil în cazurile cînd se urmărește obținerea unei hipotensiuni de scurtă durată. Substanța este puțin toxică (DL_{50} = 380 mg/kilocorp șoarece, intraperitoneal) și provoacă efecte sinaptolitice mai marcate la nivelul ganglionilor simpatici. Acțiunea ganglioplegică, deși este mai puternică decît a hexametoniului, apare de scurtă durată (Quevanviller și Garret, 1959)[4]. Pe plan clinic este puțin studiat.

BIBLIOGRAFIE

Acheson, G. H., G. K. Moe. Some effects of tetraethyl ammonium on the mammalian heart. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **84**, 189—195.

———. The action of tetraethylammonium ion on the mammalian circulation. *Ibid.*, 1946, **87**, 220—236.

Acheson, G. H., S. A. Pereira. The blocking effect of tetraethylammonium ion on the superior cervical ganglion of the cat. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 273—280.

Ahn, B. von. Paroxysmal auricular fibrillation in acute nicotine poisoning. *Cardiologia*, 1952, **21**, 765—772.

Alam, M., Anrep, G. V., Barsoum, G. S., Talaat, M., E. Wieninger. Liberation of histamine from the skeletal muscle by curare. *J. Physiol.*, 1939, **95**, 148—158.

Arrowood, Julia G. Mytolon chloride, a new agent for producing muscular relaxation; preliminary report. *Anesthesiology*, 1951, **12**, 753—761.

[1] *Milne M. D., Rowe G. G., Somers K., Muehacke R. C., Crawford M. A.* — *Clin. Sci.*, 1957, 16, 599.

[2] *Harrington M., Kincaid-Smith P., Milne M. E.* — *Lancet*, 1958, 2, 6, 7 036.

[3] *Spinks A., Young E. H. P., Harrington F. A., Dunlop D.* — *Brit. J. Pharmacol*, 1958, 13, 501.

[4] *Quevanviller A., Garet J.* — *Thérapie*, 1959, XIV, 534.

Barlow, R. B., H. R. Ing. Curare-like action of polymethylene bis-quaternary ammonium salts. *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, **3**, 298—304.

Batterman, R. C., I. Ehrenfeld. The influence of smoking upon the management of the peptic ulcer patient. *Gastroenterology*, 1949, **12**, 575—585.

Bellet, S., Kershbaum, A., Meade, R. H., Jr., L. Schwartz. The effects of tobacco smoke and nicotine on the normal heart and in the presence of myocardial damage produced by coronary ligation. *Am. J. M. Sc.*, 1941, **201**, 40—51.

Bennett, A. E. Preventing traumatic complications in convulsive shock therapy by curare. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 322—324.

Bennett, A. E., P. T. Cash. Myasthenia gravis. Curare sensitivity; a new diagnostic test and approach to causation. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1943, **49**, 537—547.

Bernard, C. Analyse physiologique des propriétés des systèmes musculaire et nerveux au moyen du curare. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 1856, **43**, 825—829.

———. Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1857.

Bernard, C., T.-J. Pelouze. Recherches sur le curare. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 1850, **31**, 533—537.

Birchall, R., Taylor, R. D., Lowenstein, B. E., I. H. Page. Clinical studies of the pharmacologic effects of tetraethyl ammonium chloride in hypertensive persons made in an attempt to select patients suitable for lumbodorsal sympathectomy and ganglionectomy. *Am. J. M. Sc.*, 1947, **213**, 572—578.

Bourne, J. G., Collier, H. O. J., G. F. Somers. Succinylcholine (succinoylcholine), muscle-relaxant of short action. *Lancet*, 1952, **1**, 1225—1229.

Bovet, D. Some aspects of the relationship between chemical constitution and curare-like activity. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1951, **54**, 407—437.

Bovet, D., Bovet-Nitti, F., Guarino, S., Longo, V. G., R. Fusco. Recherches sur les poisons curarisants de synthèse. IIIe Partie: Succinylcholine et dérivés aliphatiques. *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1951, **88**, 1—50.

Bovet, D., Depierre, F., Courvoisier, Simone și Yvonne de Lestrange. Recherches sur les poisons curarisants de synthèse. IIme Partie. Èthers phènoliques à fonction ammonium quaternaire. Action du tri-iodoéthylate de tri (diéthylaminoéthoxy) benzène (2559 F.). *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1949, **80**, 172—188.

Boyle, Margaret N., Wégria, R., Cathcart, R. T., Nickerson, J. L., R. L. Levy. Effects of intravenous injection of nicotine on the circulation. *Am. Heart J.*, 1947, **34**, 65—79.

Brown, H. S., Posey, E. L., Jr., E. E. Gambill. Studies of the effect of tetraethylammonium chloride on gastric motor and secretory function in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 1948, **10**, 837—847.

Burn, J. H., H. H. Dale. The action of certain quaternary ammonium bases. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1915, **6**, 417—438.

Burn, J. H., Truelove, L. H., Isabel Burn. The antidiuretic action of nicotine and of smoking. *Brit. M. J.*, 1945, **1**, 403—406.

Burns, B. D., W. D. M. Paton. Depolarization of the motor end-plate by decamethonium and acetylcholine. *J. Physiol.*, 1951, **115**, 41—73.

Castiglioni, A. The use of tobacco among the American Indians. *Ciba Symposia*, 1943, **4**, 1426—1435.

———. The introduction of tobacco in Europe. *Ibid.*, 1943, **4**, 1436—1456.

Castillio, J. C., E. J. deBeer. The neuromuscular blocking action of succinylcholine (diacetylcholine). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **99**, 458—464.

Chemical Laboratory. A study of cigarettes, cigarette smoke, and filters. 1. Filter-tip cigarettes. 2. Special low-nicotine cigarettes. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 917—920; 1035—1036.

Chen, G., Portman, Ruth, Agnes Wickel. Pharmacology of 1,1-dimethyl-4-phenyl-piperazinium iodide, a ganglion stimulating agent. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **103**, 330—336.

Churchill-Davidson, H. C., A. T. Richardson. Neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J. Physiol.*, 1953, **122**, 252—263.

Comroe, J. H., Jr., R. D. Dripps. The histaminelike action of curare and tubocurarine injected intracutaneously and intra-arterially in man. *Anesthesiology*, 1946, **7**, 260—262.

Conferences on Therapy. Household poisoning, II. *Am. J. Med.*, 1950, **8**, 372—383.

Coon, J. M., S. Rothman. The sweat response to drugs with nicotine-like action. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **73**, 1—11.

Cowan, S. L., W. G. Walter. Effects of tetraethylammonium iodide on electrical response and accommodation of nerve. *J. Physiol.*, 1937, **91**, 101—126.

Crum Brown, A., T. R. Fraser. On the connection between chemical constitution and physiological action. Part I. On the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from strychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia. *Tr. Roy. Soc. Edinburgh*, 1868, **25**, 151—203.

———. Part II. On the physiological action of the ammonium bases derived from atropia and conia. *Ibid.*, 1869, **25**, 693—739.

———. On the connection between chemical constitution and physiological action. On the physiological action of the salts ammonia, of tri-methylamine, and of tetra-methylammonium; of the salts of tropia, and of the ammonium bases derived from it; and of tropic, atropic, and isatropic acids and their salts. With further details on the physiological action of the salts of methyl-strychnium and of ethylstrychnium. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, 1869, **6**, 556—561.

Dardel, O. von, S. Thesleff. Succinylcholine iodine as a muscular relaxant. A report of 500 surgical cases. *Acta. chir. scandinav.*, 1952, **103**, 321—336.

Douiach, I., Morrison, Brenda, R. E. Steiner. Lung changes during hexamethonium therapy for hypertension. *Brit. Heart J.*, 1954, **16**, 101—108.

Doughty, A. G., W. D. Wylie. An assessment of flaxedil (gallamine triethiodide, B. P.). *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1951, **44**, 375—388.

Douglas, W. W. The effect of a ganglion-blocking drug, hexamethonium, on the response of the cat's carotid body to various stimuli. *J. Physiol.*, 1952, **118**, 373—383.

Douglas, W. W., J. A. B. Gray. The excitant action of acetylcholine and other substances on cutaneous sensory pathways and its prevention by hexamethonium and *d*-tubocurarine. *J. Physiol.*, 1953, **119**, 118—128.

Douthwaite, A. H., M. G. Thorne. The effects of hexamethonium bromide on the stomach. *Brit. M. J.*, 1951, **1**, 111—114.

Dripps, R. D. Abnormal respiratory responses to various „curare" drugs during surgical anesthesia : incidence, etiology and treatment. *Ann. Surg.*, 1953, **137**, 145—155.

Eccles, J. C., Katz, B., S. W. Kuffler. Effect of eserine on neuromuscular transmission. *J. Neurophysiol.*, 1942, **5**, 211—230.

Scanned with OKEN Scanner

Jepson, R. P., Simeone, F. A., R. B. Lynn. Effects of certain autonomic blocking agents on striated muscle. *Am. J. Physiol.*, 1953, **173**, 70-74.

Kahn, E., E. F. Gildea. How to overcome the smoking habit. *Connecticut M. J.*, 1941, **5**, 886—888.

Kalow, W. Urinary excretion of *d*-tubocurarine in man *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 74—82.

Kay, A. W., A. N. Smith. The effect of the ganglion-blocking methonium salts on gastric secretion and motility. *Gastroenterology*, 1951, **18**, 503—517.

Kelley, R. T., Freis, E. D., T. F. Higgins. The effects of hexamethonium on certain manifestations of congestive heart failure. *Circulation*, 1953, **7**, 169—174.

Kensler, C. J. The anticurare activity of tetraethylammonium ion in the cat. *Brit. J. Pharmacol.*, 1950, **5**, 204—209.

King, H. Curare alkaloids. I. Tubocurarine. *J. Chem. Soc.*, 1935, 1 381—1 389.

Kuffler, S. W. Electric potential changes at an isolated nerve-muscle junction. *J. Neurophysiol.*, 1942, **5**, 18—26.

———. Further study on transmission in an isolated nerve-muscle fibre preparation. *Ibid.*, 1942, **5**, 309—322.

———. Specific excitability of the endplate region in normal and denervated muscle. *J. Neurophysiol.*, 1943, **6**, 99—110.

———. Electric excitability of nerve-muscle fibre preparations. *Ibid.*, 1945, **8**, 77—88.

Kuffler, S. W., R. W. Gerard. The small-nerve motor system skeletal muscle. *J. Neurophysiol.*, 1947, **10**, 383—394.

Kuffler, S. W., Laporte, Y., R. E. Ransmeier. The function of the frog's small-nerve motor system. *J. Neurophysiol*, 1947, **10**, 395—408.

LaDue, J. S., Murison, P. J., G. T. Pack. The use of TEA as a diagnostic test for pheochromocytoma. *Ann. Int. Med.*, 1948, **29**, 914—921.

Lang, D. A., Kimura, K. K., K. R. Unna. The combination of skeletal muscle relaxing agents with various central nervous system depressants used in anesthesia. *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1951, **85**, 257—272.

Langley, J. N., On the stimulation and paralysis of nerve cells and nerve endings. Part II. Paralysis by curari, strychnine and brucine and its antagonism by nicotine. *J. Physiol.*, 1918, **52**, 247—266.

Langley, J. N., W. L. Dickinson. On the local paralysis of peripheral ganglia, and on the connexion of different classes of nerve fibers with them. *Proc. Roy. Soc.*, 1889, **46**, 423—431.

Larson, P. S., H. B. Haag. Studies on the fate of nicotine in the body. II. On the fate of nicotine in the dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **76**, 240—244.

———. Studies on the fate of nicotine in the body. III. On the pharmacology of some methylated and demethylated derivatives of nicotine. *Ibid.*, 1943, **77**, 343—349.

Larson, P. S., Haag, H. B., J. K. Finnegan. Studies on the fate of nicotine in the body. IV. Observations on the chemical structure of an end product of nicotine metabolism. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **86**, 239—241.

Larson, P. S., Schwartz, J. J., Finnegan, J. K., H. B. Haag. The biochemorphology of nicotine. I. Observations on the effect of progressive degradation of the pyrrolidine ring. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 82—86.

Levy, R. L. Smoking for the cardiac patient. *M. Clin. North America*, 1950, **34**, 697—703.

Levy, R. L., Mathers, J. A. L., Mueller, A. A., J. L. Nickerson. Effects of smoking cigarets on the heart in normal persons and in cardiac patients. *J. Am. M. A.*, 1947, **135**, 417—422.

Lilienfeld, A., K. Berliner. Duplicate measurements of circulation time made with the alpha lobeline method. *Arch. Int. Med.*, 1942, **69**, 739—745.

Locket, S., Swann, P. G., W. S. M. Grieve. Methonium compounds in the treatment of hypertension. *Brit. M. J.*, 1951, **1**, 778—784.

Loewe, S., S. C. Harvey. Equidistance concept and structure-activity relationship of curarizing drugs. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1952, **214**, 214—226.

Loewe, S., Susanne L. Puttuck. Selektive Erregung sympathischer Ganglien durch Cresoxycholine (COC). *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1952, **215**, 525—546.

Lund, P. C., A clinical evaluation of succinylcholine chloride as a muscle relaxant in anesthesia. *Am. J. Surg.*, 1953, **86**, 312—317.

Lyons, R. H., Moe, G. K., Neligh, Rosalie B., Hoobler, S. W., Campbell, K. N., Berry, R. L., Barbara R. Rennick. The effects of blockade of the autonomic ganglia in man with tetraethylammonium. Preliminary observations on its clinical application. *Am. J. M. Sc.*, 1947, **213**, 315—323.

Macfarlane, D. W., Unna, K. R., Pelikan, E. W., Cazort, R. J., Sadove, M. S., J. T. Nelson. Evaluation of curarizing drugs in man. III. Antagonism to curarizing effects of *d*-tubocurarine and decamethylene-bis (trimethylammonium bromide). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **99**, 226—233.

McLemore, G. A., Jr., Green, H. D., T. N. Lide. Respiratory complications from tetraethylammonium ion. Report of two deaths. *Circulation*, 1951, **4**, 47—53.

Marbury, B. E., Artusio, J. F., Jr., Wescoe, W. C., W. F. Riker, Jr. The effects of a synthetic curarelike compound. The tri-iodo salt of tris (triethylaminoetoxy) 1,2,3 benzene (flaxedil), on the anesthetized surgical patient. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **103**, 280—287.

Marsh, D. F. The distribution, metabolism, and excretion of *d*-tubocurarine chloride and related compounds in man and other animals. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **105**, 299—316.

Mills, L. C., J. H. Moyer. The acute effects of hexamethonium on renal hemodynamics in normotensive and hypertensive human subjects. *Am. J. M. Sc.*, 1953, **226**, 1—15.

Moe, G. K., Capo, L. R., P. R. Braulio. Action of tetraethylammonium on chemoreceptor and stretch receptor mechanisms. *Am. J. Physiol.*, 1948, **153**, 601—605.

Moe, G. K., Rennick, Barbara R., Capo, L. R., M. R. Marshall. Tetraethylammonium as an aid in the study of cardiovascular reflexes. *Am. J. Physiol.*, 1949, **157**, 158—167.

Morrison, Brenda. Parenteral hexamethonium in hypertension, *Brit. M. J.*, 1953, **1**, 1 291—1 299.

Morrison, Brenda, W. D. M. Paton. Effects of hexamethonium on normal individuals in relation to its concentration in the plasma. *Brit. M. J.*, 1953, **1**, 1 299—1 305.

Morrison, J. L., C. H. Farrar. Effect of tetraethylammonium bromide on adrenal medulla. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1949, **71**, 235—237.

Morrow, J. D., Schroeder, H. A., H. M. Perry, Jr. Studies on the control of hypertension by hyplex. II. Toxic reactions and side effects. *Circulation*, 1953, **8**, 829—839.

Moyer, J. H., Miller, S. I., R. V. Ford. Orally administered hexamethonium chloride in hypertension. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 1 121—1 129.

Moyer, J. H., Snyder, H. B., Johnson, I., Mills, L. C., S. I. Miller. Results with oral hexamethonium alone and in combination with 1-hydrazinophthalazine (apresoline) in the therapy of hypertension. *Am. J. M. Sc.*, 1953, **225**, 379—398.

Scanned with OKEN Scanner

Waldbott, G. L. Smoker's respiratory syndrome, a clinical entity. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 1 398—1 400.
Walker, J. M. The effect of smoking on water diuresis in man. *Quart. J. Med.*, 1949, N.S. **18**, 51—55.
Walton, F. A. Flaxedil, a new curarizing agent. *Canad. M. A.J.*, 1950, **63**, 123—129.
West, R. Curare in man. *Proc. Roy Soc. Med.*, 1932, **25**, 1 107—1 116.
Whitfield, A. G. W., Arnott, W. M., J. A. H. Waterhouse. The effect of tobacco on lung-volume. *Quart. J. Med.*, 1951, N.S. **20**, 141—147.
Winbury, M. M. Autonomic blocking compounds .I. Ganglion blocking action of some aliphatic quaternary ammonium salts, related alkyl piperidinium salts and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium salts. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **105**, 326—335.
Wintersteiner, O., J. D. Dutcher. Curare alkaloids from *Chondodendron tomentosum*. *Science*, 1943, **97**, 467—470.
Zaimis, Eleanor J. The action of decamethonium on normal and denervated mammalian muscle. *J. Physiol.*, 1951, **112**, 176—190.
——— Motor end-plate differences as a determining factor in the mode of action of neuromuscular blocking substances. *Ibid.*, 1953, 1953, **122**, 238—251.
Zaimis, Eleanor J., Churchill-Davidson, H. C., A. T. Richardson. Motor end-plate differences as a determining factor in the mode of action of neuromuscular blocking substances. *Nature*, 1952, **170**, 617—618.

Monografii și referate generale

Boehm, R. Chemische Studien über Curare. *Beitr. z. Physiol.*, C. Ludwig-Festschr., Leipzig, 1886.
———. Curare und Curarealkaloide. In, Handbuch der experimentellen Pharmakologie. (Edited by A. Heffter.) Julius Springer, Berlin, 1920, **2**, 179—248.
Bovet, D., F. Bovet-Nitti. Curare. *Experientia*, 1948, **4**, 325—348.
Craig, L. E. Curariform activity and chemical structure. *Chem. Rev.*, 1948, **42**, 285—410.
Gill, R. C. White waters and black magic. Henry Holt & Co., New York, 1940.
Hoobler, S. W., A. S. Dontas. Drug treatment of hypertension. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 135—174.
Hunt, C. C., S. W. Kuffler. Pharmacology of the neuromuscular junction. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 96—120. (171 indicații bibliografice.)
Ing, H. R. The curariform action of onium salts. *Physiol. Rev.*, 1936, **16**, 527—544.
Jackson, K. F. Alkaloids of tobacco. *Chem. Rev.*, 1941, **29**, 123—197. (278 indicații bibliografice.)
McIntyre, A. R. Curare. Its history, nature, and clinical use. University of Chicago Press, Chicago, 1947.
———. Some physiological effects of curare and their application to clinical medicine. *Physiol. Rev.*, 1947, **27**, 464—477.
Moe, G. K., W. A. Freyburger. Ganglionic blocking agents. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 61—95. (258 indicații bibliografice.)
Paton, W. D. M. The pahrmacology of curare and curarising substances. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 1949, **1**, 273—286.
———. The paralysis of autonomic ganglia, with special reference to the therapeutic effects of ganglion blocking drugs. *Brit. M. J.*, 1951, **1**, 773—778.
———. Ganglionic blocking agents, with special reference to the effect of hexamethonium on the cardiovascular system. *Brit. M. Bull.*, 1952, **8**, 310—315.
Paton, W. D. M., Eleanor J. Zaimis. The methonium compounds. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 219—253. (187 indicații bibliografice.)
Riker, W. F., Jr. Excitatory and anti-curare properties of acetylcholine and related quaternary ammonium compounds at the neuromoscular junction. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 1—86 (271 indicații bibliografice).
———. Some aspects of the pharmacology of neuromuscular function. *Am. J. Med.*, 1953, **15**, 231—249.
Roth, Grace M. Tobacco and the cardiovascular system; the effects of smoking and of nicotine on normal persons. Charles C. Thomas, Springfield, III., 1951.
Symposium. (Diverși autori.) Curare and anticurare agents. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1951, **54**, 297—530.
Taylor, D. B. Some basic aspects of the pharmacology of synthetic curariform drugs. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 412—444 (129 indicații bibliografice).

Scanned with OKEN Scanner

HISTAMINA ŞI ANTAGONIŞTII SĂI

CAPITOLUL 28

HISTAMINA ŞI SUBSTANŢELE ANTIHISTAMINICE

Histamina mai este şi astăzi o enigmă pentru farmacologi şi fiziologi. S-a presupus că ea participă într-o serie întreagă de procese fiziologice şi farmacologice şi a constituit baza a numeroase discuţii contradictorii. Dragstedt (1945) declară că dovezile asupra participării histaminei la anumite reacţii fiziologice şi patologice sînt foarte neomogene, variind de la afirmaţia nefundamentată şi de la deducţia lipsită de logică, pînă la probele bine consolidate. Motivele pentru care histamina s-a bucurat de multă atenţie sînt evidente. Această substanţă este un constituent natural al multor ţesuturi, atît vegetale, cît şi animale şi în ciuda acestui fapt nu i s-a stabilit un rol fiziologic bine definit. Histamina provoacă un mare număr de acţiuni farmacologice în concentraţii de un ordin care ar permite ca histamina endogenă să fie agentul cauzal în numeroase procese de gravitate extremă, la care este expus organismul mamiferelor. Succesiv s-au atribuit histaminei roluri fiziologice în iniţierea contracţiilor de naştere, în activitatea secretoare a glandelor stomacului şi ale pancreasului, în transmiterea chimică a percepţiilor dureroase la nivelul pielii, în producerea hiperemiei funcţionale etc. I s-a mai atribuit de asemenea rolul de agent nociv fundamental în diferite fenomene alergice, în şocul chirurgical, în toxemiile datorite arsurilor şi graviditătii, în boala ulceroasă şi în anumite tipuri de cefalee.

Din expunerea de mai sus ar trebui să fie evident faptul că histamina posedă o serie de acţiuni farmacologice din cele mai manifeste. Acestea vor fi prezentate pe scurt pentru motivul că situaţia histaminei ca medicament poate fi comparată în mod util cu rolul său fiziologic. Astfel histamina a fost propusă pentru tratamentul a numeroase sindroame clinice, însă mai trebuie consolidată verificarea ei ca agent terapeutic de mare valoare. De asemenea, în expunerea ce va urma se vor sublinia corelaţiile posibile dintre acţiunile farmacologice şi rolul fiziologic al histaminei, ori de cîte ori se va prezenta ocazia.

Proprietăţile farmacologice principale ale histaminei, cît şi rolul său fiziologic posibil, au stimulat demult cercetările pentru găsirea agenţilor activi de blocaj. Deşi s-au descris curînd antagoniştii fiziologici pentru anumite acţiuni ale sale, compuşii care par să împiedice combinarea histaminei cu receptorii celulari au fost elaboraţi numai în ultima vreme. Proprietăţile farmacologice ale acestor agenţi de blocaj le-au depăşit pe acelea care conferă histaminei un rol în anumite procese biologice şi ca rezultat s-au introdus în tratament o serie de substanţe care au aplicaţii terapeutice importante, şi anume antihistaminicele.

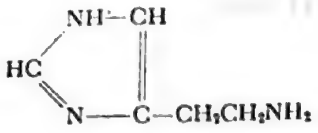
HISTAMINA

Istoric. Histamina a fost sintetizată pentru prima dată în 1907, de Windaus şi Vogt, care au preparat-o din acid imidazolpropionic. Prezenţa în natură a histaminei a fost pusă în evidenţă pentru prima dată de Barger şi Dale (1910) şi Kutscher (1910), care au izolat-o din secara cornută[1]. Acţiunile farmacologice ale acestei amine au fost descrise pentru prima dată de Dale şi Laidlaw (1910). Observaţiile lui Ackerman (1910) că bacteriile de putrefacţie ar putea forma histamina prin decarboxilarea histidinei, împreună cu constatările lui Mellanby şi Twort (1912), că histamina se găseşte în tractul intestinal şi fecalele omului, ca rezultat al acţiunii bacteriilor, au constituit cele dintîi dintre numeroasele indicaţii că histamina joacă rolul de agent cauzal într-o serie de stări patologice, cum ar fi sindromul incomplet definit al intoxicaţiei intestinale. Curînd, clarificarea mai completă a acţiunilor farmacologice ale histaminei, asociată cu demonstrarea răspîndirii ei largi în ţesuturi, a format baza pentru alte teorii care implică această amină în unele sindroame patologice.

Chimie. Histamina este o β-imidazoletilamină, produs de decarboxilare al aminoacidului histidina. Ea oferă un exemplu foarte bun al faptului că decarboxilarea unui aminoacid duce adesea la o substanţă

[1] Micelilile ciupercii *Claviceps purpurea* (N.T.).

cu activitate farmacodinamică pronunţată. Structura chimică a histaminei este următoarea:



Histamina

Modificările în structura histaminei provoacă o pierdere accentuată a activităţii farmacologice. Substituirea la nivelul grupului aminic liber, sau la nivelul diferitelor poziţii ale inelului dă o substanţă cu activitate redusă (Alles şi alţii, 1943; Rocha e Silva, 1944). De asemenea, trecerea de la imidazol la formaţiuni ciclice strîns înrudite reduce mult activitatea (Lee şi Jones, 1949). O trăsătură interesantă a anumitor substanţe înrudite cu histamina este faptul că ele pot manifesta o anumită acţiune, caracteristică histaminei, în timp ce alte acţiuni sînt mult atenuate. Spre exemplu, 3-(β-etilamina)-pirazolul este foarte activ în stimularea secreţiei gastrice, fără a produce reacţii cardio-vasculare (Rosiere şi Grossman, 1951). O astfel de substanţă poate fi utilă în probele funcţionale gastrice.

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Acţiunile farmacologice principale ale histaminei sînt cele obţinute asupra sistemului vascular, asupra muşchilor netezi şi glandelor exocrine.

Sistemul cardio-vascular. *Capilarele.* Histamina este un dilatator puternic al capilarelor. Acţiunea sa se exercită direct asupra mecanismului de contracţie; răspunsul este independent de inervaţie, este contracarat de adrenalină, nu este blocat de atropină şi este împiedicat numai parţial de substanţele antihistaminice. După doze mari, capilarele se dilată în măsură atît de mare, încît permeabilitatea lor se modifică. Aceasta duce la o pierdere de proteine plasmatice şi de lichid prin peretele capilar către spaţiile extracelulare. Spre exemplu, după injectarea de histamină în artera humerală a omului, sîngele din vena cubitală prezintă o creştere pronunţată a hematocritului şi hemoglobinei, fără o creştere corespunzătoare a proteinelor plasmatice, indicînd o trecere a plasmei în spaţiile interstiţiale (Stead şi Warren, 1944). Atunci cînd histamina ajunge în circulaţia generală, toate capilarele corpului participă la reacţie. Dilatarea capilarelor pielii este net evidentă şi este cea mai pronunţată la nivelul zonei de congestie. Temperatura pielii creşte. După injectarea intradermică de histamină are loc o interesantă reacţie locală la sediul de administrare. Aceasta constă din dilatarea capilarelor în contact direct cu medicamentul şi dintr-o pată congestivă difuză, datorită dilatării arteriolelor învecinate ca urmare a reflexelor locale de axon; la cîteva minute după injecţie se produce o zonă de edem care corespunde întinderii dilataţiei capilare anterioare. Asemănarea evidentă observată de Lewis (Lewis, 1934), între această reacţie şi „răspunsul triplu" la diferite tipuri de stimulare a pielii, a dus la concluzia că drept răspuns la lezările ţesuturilor se poate elibera o substanţă asemănătoare histaminei (substanţa H) sau chiar histamina.

Arteriolele. Acţiunea histaminei asupra modificărilor arteriolare se schimbă pe măsură ce ne ridicăm în scara zoologică (Dale, 1929). Spre exemplu, la rozătoare medicamentul produce o contracţie arteriolară pronunţată; la pisici, o uşoară arteriolocontracţie; la cîine, maimuţă şi om, o dilatare arteriolară.

Teritorii vasculare speciale. Afară de efectele generale asupra vaselor sanguine, histamina are acţiuni speciale asupra circulaţiei diferitelor organe, în raport cu diferitele specii. Spre exemplu, la o specie, histamina poate determina o contracţie pronunţată a arterelor coronare, la alta, dilatarea lor. La cîine, histamina produce contracţia venei hepatice. Astfel de reacţii prezintă în majoritatea lor numai interes teoretic. Totuşi merită să fie menţionată acţiunea substanţei asupra circulaţiei cerebrale. După administrarea histaminei, vasele meningelor şi cele ale creierului se dilată. Aceste modificări circulatorii sînt însoţite de o creştere a presiunii lichidului cefalorahidian. Cefaleea caracteristică, consecutivă administrării de histamină, a fost pusă în legătură cu modificările circulaţiei cerebrale (fig. 35);

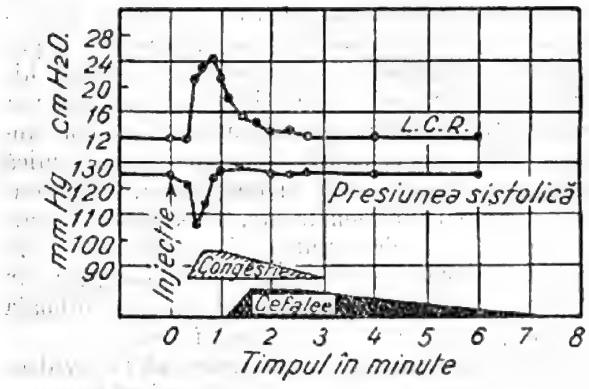


Fig. 35. — Cefalee histaminică.

Graficul prezintă fenomenele care urmează injectării intravenoase a 0,1 mg fosfat de histamină la o persoană normală. În interval de 20 de secunde după injecţie, faţa se congestionează, pulsul se accelerează, presiunea arterială scade, iar tensiunea lichidului cefalorahidian creşte. Curba tensiunii lichidului cefalorahidian evoluează aproape paralel cu intensitatea congestiei feţei. De observat faptul că cefaleea nu începe înainte ca presiunea arterială şi aceea a lichidului cefalorahidian să revină la normal. Cefaleea nu apare în cursul perfuzării continui cu histamină. Cefaleea histaminică, o dată declanşată, poate fi întreruptă, printr-o a doua injecţie de histamină sau printr-o altă tehnică, cu ajutorul căreia se creşte presiunea lichidului cefalorahidian sau se scade rapid presiunea arterială. Se emite ipoteza că cefaleea s-ar datori distensiei formaţiunilor senzitive situate în imediata apropiere a arterelor meningiene (după Pickering, 1933; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Clinical Science*).

durerea este probabil urmarea distensiei arterelor din pia mater şi dura mater, cît şi a ţesuturilor învecinate (Pickering, 1933, 1939; Clark şi alţii, 1934; Friedman şi Brenner, 1944). Tulburările vizuale care urmează după administrarea histaminei au fost atribuite dilatării vaselor retiniene şi creşterii consecutive bruşte a tensiunii intraoculare.

Inima. Histamina nu are nici o acţiune directă pronunţată asupra inimii. Inima izolată şi perfuzată răspunde la concentraţiile mici printr-o creştere a ritmului şi amplitudinii contracţiilor. Dacă această concentraţie creşte, miocardul slăbeşte şi pot apărea tulburări de conductibilitate. La oameni s-a observat că atunci cînd se administrează histamina prin perfuzie continuă intravenoasă, cu ritmul de 0,02—0,04 mg/min., cresc frecvenţa bătăilor şi debitul cardiac (Weiss şi alţii, 1932). Aceasta nu reprezintă urmarea unei stimulări directe a inimii, ci mai curînd un reflex compensator ca răspuns la vasodilataţie. Observaţiile făcute asupra animalelor de experienţă arată că histamina creşte fluxul de sînge coronarian (Essex şi alţii, 1940).

Alte dovezi asupra faptului că histamina nu are nici o acţiune directă importantă asupra inimii s-au obţinut din cercetările electrocardiografice la oamenii fără afecţiuni cardiovasculare. În timpul perfuziei intravenoase cu histamină, constatarea cea mai frecventă este, pe lîngă o tahicardie de compensaţie, scăderea amplitudinii şi, în anumite cazuri, inversarea undei *T*. Aceasta se atribuie presiunii intrapulmonare crescute. Timpul de conducere este scăzut. În 25% din cazuri se observă deviaţia axului electric spre stînga. La viteze mari de injectare apar uneori sistole ventriculare premature. Toate modificările au o importanţă fiziologică redusă (Peters şi Horton, 1944).

Presiunea arterială. Dilatarea extremă a arteriolelor şi a capilarelor provocată de histamină duce la o cădere pronunţată a *presiunii arteriale generale*. După doze mici de histamină, revenirea din această scădere este rapidă. Cei 2 factori răspunzători de această revenire sînt distrugerea rapidă a histaminei din organism şi punerea în acţiune a unor reflexe compensatoare eficiente, şi anume: accelerarea bătăilor inimii, vasoconstricţia şi creşterea debitului cardiac, datorite descărcării de substanţe simpaticoadrenergice. De fapt, adrenalina însăşi, în doze adecvate, poate antagoniza complet vasodilataţia produsă de histamină, cît şi numeroase alte acţiuni ale sale. Weiss şi colaboratorii au observat în experienţele citate mai sus că atunci cînd se perfuza histamina intravenos, reacţiile reflexe compensatoare erau suficiente pentru a împiedica oscilaţii mari ale presiunii arteriale, presiunea sistolică rămînînd nemodificată. Wakim şi colaboratorii (1949) au făcut observaţii asemănătoare.

Studiile privind modificările presiunii sanguine pulmonare, provocate de histamină la cîini neanesteziaţi, au dat la iveală o creştere care apare numai după instalarea hipotensiunii generale; de asemenea au pus în evidenţă o revenire la normal înainte de dispariţia acestei hipotensiuni (Woodbury şi Hamilton, 1941). Modificarea presiunii din mica circulaţie a fost atribuită creşterii fluxului sanguin care rezultă din vasodilataţia generală periferică şi din accelerarea bătăilor inimii.

Şocul histaminic. După ce se administrează doze mari de histamină, scăderea presiunii arteriale poate fi pronunţată şi persistentă şi se produce şocul histaminic. Dale şi Laidlaw (1919) au cercetat în mod amănunţit şocul histaminic produs experimental la animale. Cauza primară a şocului este dilataţia excesivă a capilarelor, care permite o plasmexodie şi duce la o scădere a volumului de sînge circulant. Inima continuă să bată rapid şi cu putere, însă debitul cardiac scade datorită stazei sîngelui în capilare, anhidremiei şi întoarcerii venoase reduse.

(B) **Musculatura netedă.** *Uterul.* Deoarece histamina a fost izolată prima dată din cornul de secară, acţiunea sa asupra uterului a fost printre primele cercetată. La cele mai multe specii, histamina stimulează uterul izolat, ca şi uterul *in situ*. Acţiunea asupra miometrului este directă. Deşi literatura abundă în referinţe privind acţiunea ocitocică a histaminei la femeile gravide, McElin şi Horton (1949) n-au reuşit să observe o reacţie ocitocică semnificativă faţă de dozele terapeutice obişnuite ale acestei amine administrate în cursul graviditătii.

Bronhiolele. Histamina contractă bronhiolele printr-o acţiune musculară directă aşa cum se poate arăta pe preparate de plămîn izolat şi perfuzat; acest efect este fără legătură cu inervaţia şi de obicei nu este influenţat de atropină. Sensibilitatea diferitelor specii faţă de această acţiune a histaminei variază mult. O doză de numai 0,1 mg substanţă provoacă moartea la cobai, ca rezultat al contracţiei bronhiolelor şi al edemului mucoasei. Efectul histaminei asupra bronhiolelor este neglijabil la persoanele normale, însă ea are o acţiune bronhoconstrictoare la bolnavii cu bronşită, cu astm bronşic, cu emfizem şi cu astm cardiac (fig. 36) (Weiss şi alţii, 1932; Curry, 1946; Curry şi Lowell, 1948).

Vezicula biliară. Vezicula biliară izolată reacţionează la histamină prin contracţie. Totuşi, la animalul intact, răspunsul este nesigur. Lueth şi colaboratorii (1929) au observat la om că evacuarea veziculei biliare se produce numai uneori după administrarea histaminei. Ei au considerat că această evacuare se datoreşte acţiunii acidului din stomac atunci cînd intră în duoden, mai curînd decît unei acţiuni stimulatoare directe a histaminei asupra musculaturii veziculei biliare.

(C) **Glandele.** *Glandele gastrice.* Histamina stimulează multe din glandele cu secreţie externă, însă efectul cel mai pronunţat se manifestă asupra glandelor gastrice. După administrarea sa la animalele de experienţă sau la oameni se produce o secreţie gastrică abundentă. Caracteristicile sucului gastric secretat ca răspuns la histamină diferă de la o specie la alta. La cîine, cercetările cantitative arată că se secretă un volum

important de suc foarte acid. Totuşi, producerea de pepsină nu creşte, concentraţia enzimei proteolitice din sucul gastric diminuînd. La om, secreţia de pepsină pare să crească proporţional cu ceilalţi constituenţi (vezi Ashford şi alţii, 1949). Mecanismul prin care histamina stimulează glandele de histamină, care se observă în stomac, să constituie un factor fundamental pentru secreţia abundentă, prin aceea că aduce glandelor o cantitate mai mare de sînge. Alte vasodilatatoare secretagoge, cum sînt esterii colinei, produc de asemenea un flux abundent de suc gastric, însă secreţia are un caracter foarte diferit

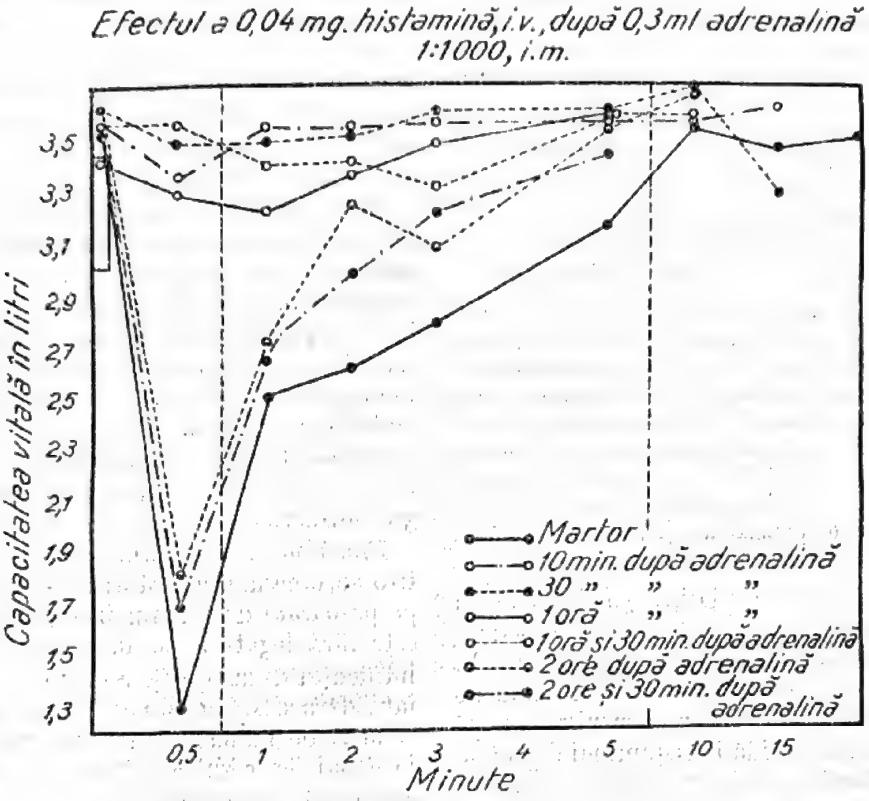


Fig. 36. — Scăderea capacităţii vitale provocată de histamină administrată intravenos la o persoană cu astm şi efectul de protecţie exercitat de adrenalină administrată intramuscular.

Persoana din experienţă era o femeie în vîrstă de 28 de ani, cu astm cronic, care fusese cercetată în experienţe asemănătoare pe o perioadă de 10 luni şi care era bine familiarizată cu tehnica acestora. S-a utilizat un aparat de metabolism tip Benedict-Roth, pentru măsurătorile de capacitate vitală, care s-au înregistrat pe un cilindru înnegrit, care se învîrtea cu viteza de 34 cm/min., avînd un semnal electromagnetic care marca intervale de o secundă. Astfel, puteau fi studiate curba expiraţiei forţate şi volumul său şi se putea deosebi bronhoconstricţia de imposibilitatea de a efectua proba cu efort maxim. S-au efectuat mai multe măsurători de control ale capacităţii vitale în condiţii bazale (zona indicată prin dreptunghiul situat în porţiunea superioară a axei ordonatelor). S-a evitat oboseala. Histamina s-a injectat intravenos în doză de 0,04 mg (bază). De observat scăderea cu 2 225 ml a capacităţii vitale (înregistrarea de control). Restabilirea s-a produs după cum se vede. Linia timpului arată minutele după injecţia de histamină, iar cele 2 linii punctate verticale arată modificările pe scara timpului. Atunci cînd capacitatea vitală a revenit la nivelul de repaus s-au injectat intramuscular 0,3 ml din soluţia 1: 1 000 de clorhidrat de adrenalină. 10 minute mai tîrziu, s-a repetat doza de histamină, însă capacitatea vitală s-a redus numai cu 205 ml, o cifră care este situată în limitele variaţiilor izilogice ale bolnavului. Acţiunea de protecţie a persistat timp de 90 de minute, aşa cum se vede din incapacitatea histaminei (injectată la intervalele indicate, după administrarea profilactică a adrenalinei), de a reduce în mod semnificativ capacitatea vitală. Histamina repetată la 2 şi la 2½ ore după adrenalină a scăzut din nou în mod pronunţat capacitatea vitală.

S-a arătat de asemenea că teofilina, difenhidramina, tripelenamina, atropina şi efedrina sînt eficiente în anumite condiţii şi doze, putînd împiedica acţiunea bronhoconstrictoare a histaminei administrată pe mai multe căi diferite (după Curry, 1946; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Journal of Clinical Investigations*).

gastrice nu este cunoscut. El este independent de inervaţie; astfel, un buzunar gastric izolat răspunde tot atît de repede, ca şi mucoasa gastrică normal inervată. Aplicarea locală a unei soluţii de histamină la nivelul mucoasei gastrice provoacă, de asemenea, o reacţie secretoare. Este posibil ca vasodilataţia provocată (cap. 20). Acţiunea histaminei asupra secreţiei gastrice poate fi neutralizată numai în mică măsură de atropină şi nu poate fi neutralizată de loc de substanţele antihistaminice (vezi Code, 1951).

S-a stabilit o relaţie strînsă între histamină şi *gastrina* secretagogă, o substanţă care se poate extrage din mucoasa

pilorică, şi care este considerată de unii drept elementul răspunzător de activitatea secretoare a stomacului în cursul „fazei gastrice" a digestiei. Totuşi, dovezile cele mai sigure arată că cele 2 substanţe sînt deosebite. Oricum, este posibil ca gastrina să poată exercita în cele din urmă efectele sale prin eliberarea histaminei din mucoasa gastrică (Grossman, 1950). Într-adevăr, histamina poate fi găsită în sucul gastric secretat ca răspuns la numeroşi stimuli diferiţi, iar aceasta poate indica un rol generalizat al aminei (Code şi alţii, 1947; Grossman, 1950).

La animalele de experienţă se poate produce boala ulceroasă prin administrarea cronică a unor doze mari de histamină (Hay şi alţii, 1942). Ulceraţia este probabil rezultatul secreţiei unor cantităţi mari de suc gastric foarte acid, însă pot să participe şi alţi factori (Hanson şi al'ii, 1948).

Glandele salivare. La animalele de experienţă, histamina stimulează fluxul de salivă cînd se administrează în doze relativ mari, însă efectul nu este pronunţat la om. Nu s-a stabilit mecanismul de acţiune. Pe cît se pare, creşterea fluxului salivar nu este rezultatul unei creşteri a fluxului de sînge prin glande, deoarece reacţia secretoare depăşeşte mult reacţia circulatoare. Acţiunea histaminei asupra secreţiei salivare a fost pusă în legătură cu inervaţia colinergică a glandei submaxilare, întrucît reacţia poate fi potenţată de ezerină şi poate fi suprimată de atropină (Gibbs şi McClanahan, 1937).

Secreţia intestinală. Histamina stimulează într-o oarecare măsură secreţia pancreatică. Acţiunea este de scurtă durată. Substanţa stimulează, de asemenea, glandele mucoase ale tractului intestinal. Nu se cunoaşte mecanismul acestei acţiuni, însă s-a observat că atropina poate inhiba reacţiile.

Medulosuprarenala şi ganglionii vegetativi. Se poate demonstra prin utilizarea unor tehnici farmacologice speciale faptul că histamina poate elibera adrenalină din medulosuprarenală. Această acţiune are, probabil, o importanţă redusă sau nulă la persoanele normale. Într-adevăr, descărcarea simpatico-suprarenală reflexă ca răspuns la scăderea presiunii arteriale produse de histamină ar realiza o reacţie adrenergică mult mai pronunţată decît aceea provocată de o acţiune directă a histaminei asupra ţesutului cromafin. Totuşi, la un individ cu feocromocitom, histamina poate elibera cantităţi suficiente de hormoni pentru a provoca o creştere paroxistică a presiunii arteriale. Aceasta constituie baza utilizării histaminei în diagnosticul feocromocitomului (vezi mai jos).

Histamina poate stimula, de asemenea, celulele ganglionilor vegetativi. Acţiunea sa este foarte slabă şi se poate pune în evidenţă numai pe ganglionul perfuzat (Konzett, 1952). Este probabil că nu prezintă nici o importanţă pentru acţiunile substanţei eliberată în torentul circulator.

Acţiunile histaminei endogene. S-a subliniat mai sus faptul că histamina a fost implicată ca factor care joacă un rol în numeroase procese fiziologice şi patologice. Cîteva dintre acestea vor fi prezentate pe scurt, întrucît oferă baza farmacologică pentru aplicarea terapeutică a substanţelor antihistaminice şi în unele cazuri pentru aplicarea histaminei însăşi.

Repartizarea şi eliberarea histaminei. Histamina este larg răspîndită în diferite ţesuturi, unde pare să existe în combinaţie cu anumiţi constituenţi ai celulei. Cantitatea de histamină legată din organism este atît de mare, încît eliberarea sa totală ar fi mortală. Conţinutul de histamină legată în diferitele ţesuturi variază întrucîtva în raport cu specia. Ea se găseşte în cantităţi mari în plămîni, piele şi tractul gastrointestinal la aproape toate mamiferele. La cîine, ficatul constituie un izvor important de histamină legată, însă aceasta nu se întîmplă şi la om. Histamina poate fi izolată din sîngele total, datorită prezenţei sale în leucocitele polinucleare. Celelalte elemente figurate ale sîngelui de om conţin foarte puţină amină.

S-a demonstrat pe larg faptul că histamina poate fi eliberată din celule sub acţiunea unor stimuli nocivi de natură chimică sau fizică. O serie întreagă de baze organice pot elibera histamina legată din celule (Macintosh şi Paton, 1949). Printre acestea se găsesc substanţe terapeutice ca *d*-tubocurarina (cap. 27) şi diamidinele (cap. 53). De asemenea, aşa cum se arată mai jos, antigenele eliberează histamina din ţesuturile animalelor sensibilizate. Într-adevăr, semnele subiective şi obiective provocate de injectarea unui antigen şi acelea provocate de substanţe chimice simple, care eliberează histamina, sînt foarte asemănătoare.

Este necunoscut mecanismul care participă la eliberarea histaminei legate. Ţesuturile din care antigenul eliberează histamina diferă în raport cu specia. Se observă un tablou asemănător după substanţe organice simple, totuşi este greu de conceput un mecanism comun. Un alt paralelism izbitor este faptul că la anumite specii, atît bazele organice, cît şi antigenele, eliberează heparina şi histamina din celule, modificînd prin aceasta coagulabilitatea sîngelui. Macintosh şi Paton (1949) emit ipoteza că explicaţia cea mai simplă a mecanismului prin care bazele organice eliberează histamina este acela al unei dislocări prin competiţie dintr-un receptor celular, însă subliniază că în această teorie rămîn neexplicate numeroase fapte. Rocha e Silva consideră că reacţia intracelulară dintre antigen şi anticorp duce la activarea unei enzime proteolitice, care eliberează histamina legată de proteinele intracelulare. Această teorie se bazează în parte pe faptul că enzima proteolitică, tripsina, este foarte activă în eliberarea histaminei legate (Rocha e Silva, 1950). Clarificarea mecanismului prin care se eliberează histamina va constitui o contribuţie importantă la înţelegerea reacţiei celulelor faţă de o serie de factori nocivi.

Rolul histaminei în anafilaxie. Dale şi Laidlaw (1910) au menţionat pentru prima dată posibilitatea ca histamina să joace un rol în anafilaxie; ei au constatat asemănarea dintre simptomele imediate ale şocului anafilactic şi acelea provocate prin doze mari de histamină. Demonstrarea ulterioară a faptului că histamina se găseşte în mod normal în ţesuturi a constituit baza teoriei (Dale, 1929) după care lezarea ţesutului datorită reacţiei intracelulare dintre antigen şi anticorp duce la o eliberare de histamină dintr-o formă legată, inactivă (vezi mai sus). Teoria lui Dale a constituit punctul central a numeroase cercetări, de fapt prea numeroase pentru a fi rezumate mai jos. Cititorul se poate documenta din referatele generale foarte bune întocmite de Dragstedt (1941, 1945, 1950), Feldberg (1941), Rocha e Silva (1942), Code (1944) şi Selle (1946). Complexul de date convergente este de aşa na-

Scanned with OKEN Scanner

tură, încît aproape nimeni n-ar putea nega că la anumite specii histamina are un rol important, dacă nu cel mai important, în sindromul caracteristic al anafilaxiei. Pe scurt, dovezile se concentrează în jurul demonstrării eliberării de histamină din organele sensibilizate, atît *in situ*, cît şi *in vitro* şi de asemenea, în jurul găsirii unei substanţe asemănătoare cu această amină în sîngele sau lichidul de perfuzie obţinut după administrarea antigenului. Dovada care arată că histamina este răspunzătoare de multe din reacţiile caracteristice anafilaxiei a fost admisă în mod tacit ca valabilă şi pentru alte reacţii alergice. Astfel există o bază logică pentru aplicarea terapeutică a substanţelor antihistaminice în bolile alergice. De fapt, eficacitatea relativă a unor substanţe antihistaminice active atît împotriva anafilaxiei experimentale, cît şi împotriva stărilor alergice clinice, constituie probabil dovada cea mai puternică în favoarea teoriei lui Dale.

Histamina şi cefaleea. Histamina s-a dovedit a fi o substanţă utilă pentru cercetarea mecanismelor cefaleei. Aşa cum s-a arătat mai sus, cefaleea care se poate atribui distensiei arterelor din pia mater şi din dura mater poate fi produsă de injectarea acestei amine. Interesul s-a concentrat în jurul rolului posibil al histaminei în etiologia cefaleelor spontane, cuprinzînd şi migrenele. Schumaker şi Wolff (1941) au comparat cefaleea provocată de histamină cu cefaleea din crizele migrenoase, cît şi cu aceea legată de hipertonia arterială. Ei au tras concluzia că cefaleea histaminică este în mare parte urmarea dilatării şi distensiei arterelor cerebrale, în timp ce cefaleea din migrenă are o origine asemănătoare la nivelul arterelor extracerebrale, mai ales la nivelul ramurilor arterei carotide externe. Astfel, cefaleea provocată de histamină, spre deosebire de aceea de origine spontană, poate fi înlăturată prin creşterea presiunii intracraniene, ceea ce realizează o susţinere extraparietală pentru arterele cerebrale. Totuşi, Schumaker şi Wolff au notat o anumită contribuţie a arterelor extracerebrale la cefaleea provocată de histamină, iar aceasta poate explica observaţiile lui Storch (1940), după care cefaleea poate fi provocată la bolnavii care suferă de migrenă, cu ajutorul unor doze de histamină lipsite de efect la persoanele care nu suferă de cefalee spontană. Crizele provocate au anumite asemănări cu cele care apar spontan. Astfel poate exista o anumită corelaţie între substanţele vasodilatatoare — poate histamina — şi cefalee. Pe această bază s-au făcut încercări de a trata migrena şi celelalte tipuri de cefalee cu medicamente „desensibilizatoare" faţă de histamină sau cu substanţe antihistaminice.

Un alt tip de cefalee, a cărei etiologie este probabil legată de histamină, este „cefalalgia histaminică". Sindromul, descris pentru prima dată de Horton şi colaboratorii săi (Horton şi alţii, 1939; Horton, 1941), are următoarele caracteristici: o durere permanentă, unilaterală, repartizată de-a lungul ramificaţiilor arterei carotide externe şi asociată cu lăcrimare profuză, cu congestia mucoaselor conjunctivale şi nazale; creşterea temperaturii superficiale a feţei; instalare rapidă — de obicei în cursul somnului — şi o durată scurtă; de asemenea, revenirea regulată la aceeaşi oră. Sindromul Horton poate fi reprodus în întregime la un mare procent din persoanele afectate, printr-o injecţie de histamină şi pe cît se pare poate fi tratat în mod satisfăcător prin utilizarea judicioasă a acestei amine (vezi mai jos).

Nervii histaminergici. Kwiatkowski (1943) a adus dovada interesantă a faptului că nervii senzitivi din piele şi acei nervi despre care se ştie că produc o vasodilataţie antidromică pot fi histaminergici. Concluzia se bazează pe observaţia că se poate extrage din diferiţi nervi o substanţă care nu se poate deosebi din punct de vedere farmacologic de histamină, concentraţia cea mai mare găsindu-se în aceia care determină vasodilataţia antidromică. Mai mult, stimularea rădăcinilor senzitive ale membrelor posterioare la pisică eliberează o substanţă de tipul histaminei în sîngele venos. Vor fi necesare date suplimentare în aceste direcţii pentru înţelegerea anumitor acţiuni ale substanţelor antihistaminice, îndeosebi suprimarea pruritului şi a urticariei.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Există mai multe mecanisme prin care este inactivată histamina în organism şi este probabil că fiecare deserveşte o funcţie importantă. Amina poate fi inactivată prin: (1) diaminooxidază, care este cunoscută şi sub numele de histaminază; (2) conjugarea cu acidul acetic; (3) fixarea intracelulară. Histaminaza se găseşte în numeroase ţesuturi ale organismului. Ea este îndeosebi abundentă în rinichi, ficat şi peretele intestinal. A fost propusă pentru utilizarea terapeutică în calitate de antagonist al histaminei, însă nu a găsit nici o aplicaţie terapeutică utilă. Acetilarea histaminei este un proces enzimatic care seamănă cu celelalte acetilări biologice prin aceea că depinde de coenzima A. Conjugarea histaminei poate fi efectuată de bacteriile intestinale şi de enzimele care se găsesc în ficat şi în celelalte ţesuturi (Millican şi alţii, 1949; Tabor şi Mosettig, 1949; Urbach, 1949). Din faptele de mai sus, cît şi din datele asupra eliminării urinare a histaminei libere şi conjugate, se poate întocmi o imagine logică a metabolismului intermediar şi a excreţiei acestei amine.

Histamina exercită o acţiune farmacologică slabă atunci cînd este ingerată pe cale bucală în doze care ar fi toxice dacă s-ar administra parenteral. Ea este probabil acetilată de bacteriile intestinale şi de enzimele din ficat, fiind totodată distrusă de histaminază. Majoritatea speciilor, inclusiv omul, excretă prin urină cantităţi apreciabile de histamină conjugată, însă histamină liberă în cantitate mică sau de loc; izvorul este probabil histamina preformată din alimentaţie şi aceea produsă de bacterii în intestin (Anrep şi alţii, 1944). După administrarea la ciini pe cale bucală, o mică proporţie apare în urină sub formă de histamină conjugată. Restul se distruge probabil în lumenul intestinului şi în ţesuturi.

Histamina se absoarbe uşor după administrarea parenterală. Acţiunea sa este foarte trecătoare, datorită inactivării sale rapide. După administrarea parenterală, nu se pot găsi în urină decît urme de histamină liberă şi nici o cantitate de substanţă conjugată. Inactivarea sa rapidă se consideră a fi determinată

Scanned with OKEN Scanner

de fixarea în țesuturi, urmată de distrugerea enzimatică (Waters, 1950).

S-au făcut multe încercări de a corela sindroamele patologice cu anomaliile metabolismului histaminei. Prezintă un interes considerabil faptul că activitatea histaminolitică a plasmei femeilor crește mult în timpul gravidității (Kapeller-Adler, 1949). Izvorul enzimei este placenta. Nu este încă evidentă semnificația fiziologică sau fiziopatologică a acestei constatări.

Încercările de a corela bolile alergice cu niveluri anormale ale histaminei din sînge sau din urină au dus la constatări interesante, însă neconcludente (Adam și alții, 1950; Rose și alții, 1950). Fără îndoială că cercetările din acest domeniu vor continua.

Toleranța la histamină. Problema dacă se poate instala o creștere a toleranței față de histamină are importanță socotind participarea pretinsă a histaminei endogene în anumite fenomene fiziologice și patologice. Afirmația că se poate instala o astfel de creștere a toleranței, cel puțin la persoanele sensibile, oferă baza utilizării terapeutice a histaminei în tratamente de lungă durată și cu doze crescînde (vezi mai jos). Dovezile experimentale în sensul că se poate instala un anumit grad de creștere a toleranței sînt sugestive, însă neconcludente. Pentru a cita numai cîteva exemple, Katzenstein (1944) a crescut toleranța unor cîini la histamină, prin injectarea zilnică a unor doze progresiv crescînde, pînă la un grad la care prezentau numai reacții ușoare la o cantitate de histamină, care producea reacții grave sau mortale la animalele martore. În mod asemănător, Essex și Horton (1941) au crescut rezistența cobailor față de acțiunea mortală a histaminei, prin injecții subcutanate repetate. Totuși, utilizînd ca indicator secreția buzunarelor gastrice la cîini, Wells și colaboratorii (1941) nu au putut pune în evidență un grad semnificativ de creștere a toleranței la animalele care primeau substanța pe perioade lungi de timp. Astfel, este posibil ca puterea de apărare cîștigată împotriva efectelor nocive ale histaminei să reprezinte o rezistență nespecifică față de o reacție de tipul reacției de „alarmă". În legătură cu aceasta este interesant faptul că numeroși cercetători au constatat o sensibilitate crescută față de histamină la animalele suprarenalectomizate. În prezent, datele experimentale nu oferă o bază prea sigură pentru „desensibilizarea" histaminică, la om.

Toxicologie. Intoxicația cu histamină este rară și rezultă de obicei dintr-o greșeală de dozare. Simptomele sînt mai mult zgomotoase decît periculoase. Ele constau dintr-o scădere bruscă a presiunii arteriale, o vasodilatație generalizată, cu creșterea temperaturii cutanate, cefalee intensă, tulburări vizuale, contracția bronhiilor și dispnee, gust metalic, vărsături, diaree, iar în cazurile grave, stare de șoc. Adrenalina constituie un antagonist fiziologic specific al histaminei și împiedică sau neutralizează toate simptomele, dacă este administrată repede. În aceste condiții ar putea constitui un antidot mai util decît substanțele de blocaj histaminic. Totuși, în eventualitatea că se poate opri absorbția histaminei, spre exemplu printr-un bandaj compresiv (tip „garou"), administrarea substanțelor anthistaminice ajută la înlăturarea reacțiilor consecutive. Dacă se produce starea de șoc este nevoie de restabilirea volumului sanguin normal.

Preparate. Sărurile de histamină care se găsesc sînt cele pure, hidrosolubile. *Fosfatul de histamină*, F.S.U. și *dihidroclorura de histamină* constituie preparatele utilizate. Amîndouă sînt hidrosolubile, cristalizate, incolore. *Fosfatul de histamină injectabil*, F.S.U., conține 1 mg sare/ml.

ÎNTREBUINȚĂRI CLINICE

Avînd în vedere diferitele acțiuni farmacologice ale histaminei și funcțiile sale fiziologice probabile nu este surprinzător faptul că s-au făcut multe încercări pentru a se defini împrejurările și condițiile cerute pentru ca histamina să poată deveni utilă ca agent terapeutic. Din nefericire, majoritatea încercărilor clinice efectuate cu histamină au fost descurajatoare și numai în cîteva cazuri se poate afirma categoric că substanța este utilă. Aplicațiile practice ale histaminei pot fi împărțite corect în utilizări ca mijloc de diagnostic, care au în majoritatea lor o bază fiziologică solidă și utilizări în terapeutică, mai ales în afecțiunile alergice, pentru care mai rămîn de rezolvat multe date contradictorii.

Întrebuințări diagnostice. Histamina este o substanță utilă pentru cercetarea funcției gastrice. Ea are următoarele avantaje asupra altor teste: este stimulantul cel mai puternic cunoscut al secreției de acid clorhidric liber; sucul gastric secretat se obține sub o formă pură, nediluată; reacția este neinfluențată de diferiți factori, cum ar fi pofta de mîncare, teama și alți factori psihici. Pentru a testa funcția secretoare a stomacului, se administrează dimineața 0,25—0,5 mg histamină subcutanat, după 12 ore de repaus digestiv. Este de preferat să se injecteze la nivelul unei extremități, în așa fel, încît o reacție neplăcută să poată fi suprimată repede prin aplicarea unui garou care să încetinească absorbția. Reacția gastrică maximă la histamină se produce între 60 și 90 de minute. Lipsa obținerii acidului clorhidric liber constituie o indicație de anaciditate gastrică reală.

Zona de congestie observată în jurul periferiei papulei histaminice depinde de integritatea reflexelor de axon, adică de capacitatea funcțională a nervilor senzitivi periferici. De aceea, cu condiția ca circulația să fie suficientă, injecția intradermică de histamină poate fi utilizată ca test pentru următoarele *tulburări neurologice* (Loeser, 1938): diferențierea dintre anestezia cutanată organică și cea isterică, descoperirea simulanților, observarea procesului de degenerare și de regenerare la nivelul nervilor senzitivi periferici, localizarea leziunilor medulare întinse, care cuprind ganglionii rădăcinilor posterioare, și diferențierea dintre leziunile nervilor periferici și leziunile măduvei spinării.

Invers, în prezența unor reflexe normale de axon, reacția papuloasă histaminică tipică poate fi utilizată pentru a stabili nivelul *eficienței circulatorii*. Întrucît formarea unei papule ca răspuns la injectarea intradermică a unei soluții de histamină 1:1 000 depinde de o circulație suficientă a sîngelui prin vasele mici, testul este util pentru precizarea nivelului de amputare a unui membru cu gangrenă.

Histamina a mai fost folosită pentru măsurarea *vitezei de circulație*, luînd congestia feței drept indicator. Totuși, se utilizează pe scară mai largă alte substanțe.

Histamina este utilă ca test de prezumție pentru feocromocitom. La individul normal, cît și la cel cu hipertonie arterială, injectarea intravenoasă a 0,025—0,05 mg histamină duce la un ușor efect depresor, urmat de o mică creștere compensatoare. Creșterea presiunii arteriale este întrucîtva mai slabă

Scanned with OKEN Scanner

decît aceea obţinută prin proba presoare la rece. Totuşi la bolnavii cu feocromocitom histamina provoacă o creştere a presiunii arteriale cu aproximativ 100 mm Hg mai mare decît aceea produsă de cufundarea mîinii în apă rece (Roth şi Kvale, 1945).

Întrebuinţări terapeutice. Acţiunea vasodilatatoare a histaminei a fost folosită pentru diferite scopuri. Pentru a fi eficientă, substanţa trebuie să ajungă în regiunea dorită, într-o concentraţie mare. Administrarea histaminei prin ionoforeză a fost propusă în tratamentul *afecţiunilor vasculare periferice* şi în diferite *afecţiuni traumatice acute sau posttraumatice* (Hummon, 1944). La bolnavii cu afecţiuni arteriale obstructive, Mufson (1948) a obţinut rezultate favorabile prin perfuzarea histaminei intraarterial, săptămînal. Deşi acţiunea vasodilatatoare directă a substanţei este doar de scurtă durată, perfuziile în artere permit stabilirea unei circulaţii colaterale şi prin aceasta reduc spasmul vascular reflex. Aceste constatări au fost confirmate de Mackey (1950). S-a afirmat, de asemenea, că injectarea intramusculară a histaminei încorporată într-un excipient format din ulei şi ceară pentru resorbţie întîrziată poate avea o acţiune moderată în afecţiunile vasculare periferice (Greenblatt şi alţii, 1949). Histamina a mai fost încorporată într-o bază de unguent pentru tratamentul *ulceraţiilor atone.*

Horton şi colaboratorii (1944) au comunicat că histamina administrată prin perfuzie intravenoasă în serii de tratament cu doze repetate a realizat o ameliorare simptomatică în *scleroza multiplă*, poate ca rezultat al vasodilataţiei. Alţi autori au fost, de asemenea, impresionaţi în mod favorabil de tratamentul cu histamină (Abramson, 1949; Jonez, 1950), însă evoluţia spontană a bolii face ca interpretarea efectelor histaminei să fie foarte grea.

Histamina a fost folosită pentru tratamentul unei serii de afecţiuni în care a fost implicată ea însăşi ca factor etiologic. Această amină a fost administrată în serii de tratament, de obicei printr-o mărire progresivă a dozei, în scopul de a realiza un anumit grad de creştere a toleranţei. Deşi dovada experimentală a faptului că se poate instala o creştere a toleranţei la histamină este departe de a fi completă, se pare că unele sindroame beneficiază de tratamentul prelungit cu aceasta. Acestea cuprind *boala Ménière* şi *cefalalgia histaminică.* În boala Ménière s-au comunicat: ameliorarea surzeniei, a ţiuiturilor şi ametelilor (Shelden şi Horton, 1940; Lillie şi alţii, 1944; Williams, 1947). În cefalalgia histaminică, o cură de tratament poate fi urmată de o înlăturare a crizelor de cefalee pentru o perioadă lungă de timp (Horton, 1941). Rezultatele lui Horton au fost confirmate de alţii şi se aşteaptă cu interes cercetări suplimentare. Histamina a fost folosită în tratamentul *migrenei* (Thomas şi Butler, 1946; Macy şi Horton, 1948), de asemenea cu rezultate încurajatoare; este nevoie însă de un volum mult mai mare de date înainte de a se putea stabili valoarea sa reală.

S-au folosit serii de injecţii de histamină în tratamentul diferitelor tipuri de afecţiuni alergice. Roth şi Horton (1937) afirmă că semnele subiective şi obiective ale *alergiei la frig* pot fi ameliorate în acest mod. S-au făcut încercări sporadice de a utiliza histamina în tratamentul *alergiilor nazale.* Deşi s-au comunicat rezultate favorabile, literatura este foarte contradictorie şi mulţi cercetători n-au fost impresionaţi favorabil de eficacitatea histaminei în tulburările alergice.

SUBSTANŢELE ANTIHISTAMINICE

Istoric. Numeroasele teorii care consideră histamina drept factorul cauzal într-o serie de procese fiziologice şi patologice au fost prezentate în legătură cu histamina. De multă vreme a devenit evident faptul că antagoniştii acestei amine foarte active puteau fi mijloace utile de cercetare şi eventual medicamente folositoare. Totuşi nu s-a descoperit o substanţă care să realizeze în mod eficient blocajul histaminic decît după mai mult de 25 de ani de la precizarea proprietăţilor farmacologice ale acestei amine. În acest interval de timp s-au descoperit antagonişti fiziologici. Pe primul plan a fost adrenalina, care contracara efectele histaminei, atît asupra vaselor sanguine, cît şi asupra musculaturii bronşice. Abia în 1937, Bovet şi Staub au arătat că anumiţi eteri fenolici pot bloca efectele histaminei, probabil împiedicînd accesul său pînă la substanţa receptoare din celulele efectoare. Substanţa cea mai activă din această serie a fost 2-izopropil-5-metilfenoxietildietilamina (929 F). Deşi 929 F putea împiedica moartea datorită şocului anafilactic la cobai, toxicitatea sa relativ mare a stimulat cercetarea pentru găsirea unor substanţe cu un indice terapeutic mai mare. Cercetările unei alte serii de substanţe înrudite din punct de vedere chimic cu 929 F (Staub, 1939) au pus în evidenţă acţiunea antihistaminică a N-fenil-N-etil-N′-dietiletilendiaminei (1 571 F), care neutraliza o serie din reacţiile la histamină, însă manifesta şi ea proprietăţi toxice. Totuşi a devenit evident din acel moment faptul că raportul dintre structura şi acţiunile substanţelor antihistaminice era de asemenea natură, încît toxicitatea nu evolua în mod necesar în mod paralel cu puterea antihistaminică şi că studiile ulterioare aveau să fie rodnice. Halpern (1942) a descris primii antagonişti ai histaminei cu acţiune intensă şi cu toxicitate relativ redusă. Din această serie, N-fenil-N-benzil-N′-dimetilendiamina (2 339 RP sau anterganul) s-a dovedit a fi cel mai activ şi cel mai puţin toxic, fiind primul antihistaminic care a fost supus unei verificări terapeutice suficiente. Neoanterganul (N-piridil-N-*p*-metoxi-N′-dimetiletilendiamina, 2 786 RP), care a fost studiat pentru prima dată de Bovet şi colaboratorii (1944), s-a dovedit a fi chiar mai puţin toxic şi mai activ decît anterganul.

Efectul celui de-al doilea război mondial asupra schimbului reciproc de date ştiinţifice a fost de asemenea natură, încît cunoştinţele cercetătorilor francezi asupra antihistaminicelor cu acţiune clinică nu au fost puse imediat la îndemîna farmacologilor americani, care au efectuat cercetări independente (Lehmann şi Knoefel, 1944; Lehmann şi Young, 1945; Loew şi alţii, 1945; Mayer şi alţii, 1945; Yonkman şi alţii, 1945).

Cercetările lui Loew şi ale colaboratorilor au dus la identificarea farmacologică a eterului benzhidrilic de β-dimetilaminoetil (difenhidramina, benadrilul) ca substanţă antihistaminică eficientă, în timp ce lucrările lui Mayer şi Yonkman, împreună cu colaboratorii lor, au realizat substanţa activă N-piridil-N-benzil-N′-dimetiletilendiamina (tripelenamina, piribenzamina). Amîndouă s-au dovedit a fi active din punct de vedere clinic.

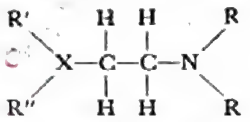
Primirea antihistaminicelor în clinică a fost atît de entuziastă, încît au început cercetări în multe laboratoare pentru descoperirea unor noi antagonişti ai histaminei. Raportul dintre structură şi acţiune în acest domeniu s-a dovedit a fi de aşa natură încît majoritatea eforturilor au fost încununate cu succes. Ca rezultat al acestei situaţii s-au introdus serii întregi de substanţe antihistaminice în terapeutică, ceea ce a dus la dezorientarea medicilor practicieni. În ciuda numărului mare de compuşi s-au pus în evidenţă diferenţe foarte mici de eficacitate între diferitele preparate, aşa cum se va arăta mai jos. Pletora de substanţe antihistaminice persistă încă. Poate că în nici o altă clasă de substanţe terapeutice nu se bucură medicul practician de o posibilitate mai largă de alegere a preparatelor; în nici un alt grup de substanţe însă nu este mai puţin utilă o alegere diferenţială.

Raportul dintre structură şi acţiune. Raportul dintre structura şi acţiunile substanţelor antihista-

Scanned with OKEN Scanner

minice este foarte complex. S-au cercetat sute de substanțe și s-au publicat referate generale amănunțite asupra acestei probleme (Bovet, 1950; Idson, 1950; Leonard și Huttrer, 1950). Adesea este grea compararea precisă a activității diferitelor grupuri de substanțe, deoarece s-au utilizat metode diferite de testare. Oricum, au fost stabilite relațiile fundamentale dintre structură și acțiuni. În următoarea expunere se vor prezenta numai principiile cele mai generale.

În tabelul 31 sînt redate substanțele histaminice dintr-un grup reprezentativ. Ele constituie substanțe care au interes istoric sau sînt înscrise în Farmacopee ori în Colecția medicamentelor noi și neoficiale (M.N.N.). Există multe alte substanțe antagoniste cu histamina, însă caracterele cele mai proeminente ale raportului dintre structură și acțiune se pot pune în evidență în grupul prezentat. Numerele romane din expunerea de mai jos indică substanțele din tabel. Reprezentarea cea mai simplă a unei substanțe antihistaminice poate fi redată prin următoarea formulă structurală schematică:



Reiese imediat în evidență faptul că partea centrală a acestei formule este o etilamină substituită, $-CH_2CH_2N=$, care există și în histamină. Se poate presupune că această porțiune din moleculă este aceea care intră în competiție cu histamina pentru receptorii celulari. În marea majoritate a substanțelor antihistaminice, gruparea etilaminică se găsește sub forma unui lanț drept, însă la cîteva dintre ele, reprezintă o parte dintr-o structură inelară (I, II).

Cu cîteva excepții, etilamina substituită din antagoniștii histaminei este terțiară. Acțiunea aminelor secundare sau primare este mult mai redusă. Mai mult, grupările de substituire din amine au mare importanță. În majoritatea serilor, N-dimetilalkil constituie gruparea optimă. Aproape în mod invariabil, substanțele cu N-dietil sînt mult mai puțin active și mai toxice, așa cum se vede din exemplele primelor antihistaminice studiate (XIV, XV). La unele substanțe antagoniste cu histamina, amina substituită este încorporată într-un inel heterociclic (I, II), fără pierderea acțiunii. Transformarea cuaternară a aminei terțiare scade, însă nu suprimă acțiunea.

Substituirea la nivelul fracțiunii etilenice a lanțului etilaminic poate crește activitatea dacă acest lucru se face la carbonul α, însă suprimă acțiunea dacă se efectuează la carbonul β. Prelungirea lanțului scade, de asemenea, activitatea, cu excepția seriei alkilaminelor (vezi mai jos), unde propilamina reprezintă formula cea mai activă (IV,X).

Elementul desemnat prin „X" în formula generică prezentată mai sus poate fi azot, oxigen sau carbon. Dacă este azot, substanța rezultată poate fi considerată drept un derivat etilendiaminic: $=NCH_2CH_2N=$ (I, II, III, VIII, IX, XI, XII, XIII, XV, XVI); dacă este oxigenul, poate fi considerat drept un eter aminoalkil: $-O-CH_2CH_2N=$ (V, VI, VII, XIV); dacă este carbonul, drept o alkilamină: $=CH\ CH_2CH_2\ N=$ (IV,X). Nu este posibil să se facă o deosebire pronunțată între aceste 3 grupe în privința acțiunii antihistaminice. Totuși, substanțele din seria aminoalkileter au o tendință mai pronunțată de a produce inhibiție centrală comparativ cu alkilaminele sau cu diaminele. Totodată, ele au aplicații terapeutice unice, bazate pe aceste acțiuni centrale. Pe lîngă tipul de structuri chimice enumerate mai sus, următoarele substanțe se mai pot însoți de activitate antihistaminică; aminocetonele: $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_2N=$; aminoalcoolii secundari: $-CHOHCH_2CH_2N=$; alkilesterii; $RCOOCH_2CH_2N=$; haloalkilaminele.

Legat prin intermediul carbonului, oxigenului sau azotului, se găsește așa-numitul nucleu al substanței antihistaminice. Nucleul trebuie să fie constituit dintr-un minimum de 2 grupări aril sau aralkil, sau echivalentele lor, într-un sistem inelar policiclic. Este, de asemenea, necesară o greutate moleculară de minimum 150. Nucleul optim se deosebește în cele 3 serii de substanțe descrise mai sus. Nucleul determină caracterele fizico-chimice ale substanței, cum ar fi rezonanța, „formula spațială", constanta de disociere etc., care sînt importante pentru acțiunea optimă. Diferiții nuclei legați de activitatea antihistaminică reies în mod evident din formulele tabelului 31.

Prezentarea de mai sus oferă numai conturarea cea mai rezumativă a corelației complicate dintre structură și activitate, care există la antagoniștii histaminei. Totuși ea arată de ce pot exista în acest grup atît de multe substanțe active, cu formulă chimică deosebită.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Substanțele antihistaminice au acțiuni farmacologice și aplicații terapeutice comune și de aceea pot fi prezentate corect laolaltă. Într-adevăr, majoritatea lor au acțiuni atît de asemănătoare, încît fiecare substanță în parte va fi menționată numai în puținele cazuri în care se îndepărtează de la caracteristicile grupului. Pentru comoditate, acțiunile farmacologice ale substanțelor antihistaminice pot fi împărțite în 2 categorii principale: unele care rezultă din antagonismul cu histamina, și altele care rezultă dintr-o acțiune directă a substanței asupra sistemelor efectoare.

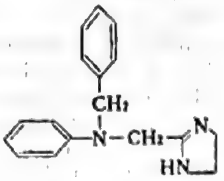
Acțiunile antihistaminice. Substanțele antihistaminice pot contracara într-un grad variabil multe, dar nu toate acțiunile farmacologice ale histaminei. Mai mult, ele pot modifica și reacțiile alergice sau cele anafilactice. Această din urmă proprietate este aceea care oferă baza pentru principalele lor aplicații terapeutice.

Mecanismul de acțiune. Antihistaminicele aparțin clasei mari de substanțe de blocaj. Ele împiedică ajungerea histaminei pînă la sediul receptorului său din celulă și prin aceasta realizează blocajul reacției celulei efectoare față de histamină. Nu se cunoaște mecanismul celular intim. Se presupune că substanța antihistaminică se poate localiza la nivelul receptorului, fără să provoace o reacție celulară. Cercetările cantitative asupra raportului dintre doză și răspuns, existent între histamină și antihistaminice, susțin această concepție a inhibiției prin competiție (Wells, 1950). Un alt argument al acestei teorii reiese din faptul cunoscut că nu există nici o reacție chimică sau vreun antagonism chimic între histamină și substanțele an-

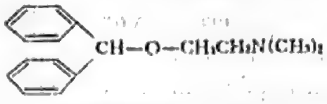
Scanned with OKEN Scanner

Substanţele antihistaminice principale*

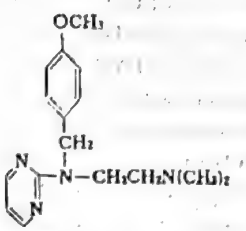
Tabelul 31



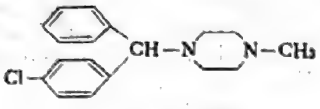
Antazolina, F. S. U.
(antistina)
I



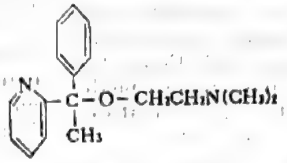
Difenhidramina, F.S.U.
(benadril)
VI



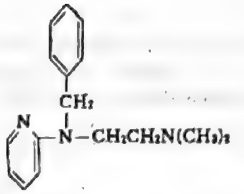
Tonzilamina, F.S.U.
(neohetramina)
XII



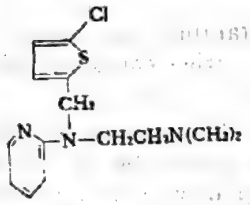
Clorciclizina, F.S.U.
(diparalen)
II



Doxilamina, F.S.U.
(decaprin)
VII

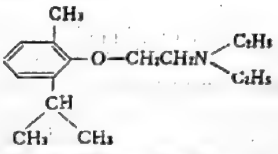


Tripelenamina, F.S.U.
(piribenzamina)
XIII



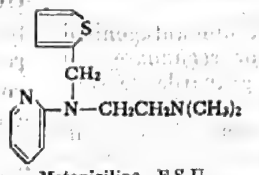
Cloroten, F.S.U.
(clorometapirilen)
III

Metafenilina, M.N.N.
(diatrina)
VIII

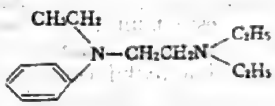


929 F
XIV

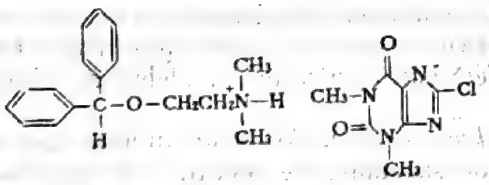
Clorfenamina, F.S.U.
(clortrimeton)
IV



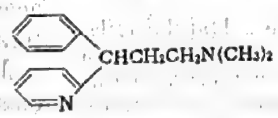
Metapirilina, F.S.U.
(histadil, semicon, tenilen)
IX



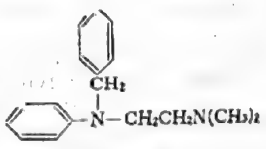
1 571 F
XV



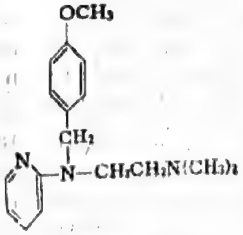
Dimenhidrinat, F.S.U.
(dramamina)
V



Profenpiridamina, M.N.N.
(trimeton)
X



2 339 RP
(antergan)
XVI



Pirilamina, F.S.U.
(neoantergan)
XI

* Au fost figurate în acest tabel substanţele care sînt înscrise în F.S.U. sau în M.N.N. sau care au un interes istoric. În paranteză sînt trecute denumirile neoficiale. Cifrele romane se referă la discuţia din text privind raportul dintre structură şi activitate.

tihistaminice. De asemenea, substanțele antihistaminice nu împiedică eliberarea histaminei din celule ca răspuns față de leziuni, substanțe sau antigene. În sfîrșit, antihistaminicele nu posedă nici un fel de acțiuni farmacodinamice care ar putea duce la un antagonism fiziologic cu efectele histaminei, cum se întîmplă în cazul adrenalinei.

Musculatura bronșică. Bronhoconstricția provocată de histamină poate fi neutralizată în mod eficient de către antihistaminice. Acest antagonism poate fi pus ușor în evidență la cobai, specie care sucombă la doze mici de histamină din cauza marii sensibilități a musculaturii bronșice. Administrarea profilactică a substanțelor antihistaminice realizează la cobai o protecție împotriva histaminei administrate prin injecție sau prin aerosoli (Loew și alții, 1945; Mayer, 1946; Winter, 1947). Aceeași acțiune antihistaminică poate fi pusă în evidență la nivelul plămînului de cobai izolat și perfuzat, cît și pe plămînul de cîine *in situ* (Ellis, 1947). Mai mult, bronhoconstricția produsă la oameni sub acțiunea histaminei și tradusă printr-o scădere a capacității vitale poate fi împiedicată de substanțele antihistaminice (Curry, 1946).

Alți mușchi netezi. Stimularea musculaturii netede a intestinului de către histamină este blocată în mod activ de substanțele antihistaminice, așa cum se poate arăta ușor la nivelul ileonului izolat de cobai. Deși alte substanțe care relaxează musculatura netedă manifestă și ele această proprietate, substanțele antihistaminice sînt unice prin aceea că lizează spasmul musculaturii netede provocat de histamină, într-un mod mult mai selectiv decît celelalte substanțe spasmolitice și sînt relativ fără acțiune în cazul contracției musculaturii netede, provocate prin stimularea cu acetilcolină sau cu bariu. Aspectele cantitative ale acestei probleme interesante au fost trecute în revistă de Loew (1947). Efectul stimulator al histaminei asupra musculaturii netede a intestinului poate fi de asemenea blocat *in vivo*, așa cum s-a arătat la cîinele anesteziat (Sherrod și alții, 1947).

Substanțele antihistaminice mai pot bloca de asemenea efectele ocitocice ale histaminei. Totuși, ele nu reduc motilitatea spontană sau tonicitatea organului. Într-adevăr, derivații de etilendiamină, în doze mari, exercită o ușoară acțiune spasmogenă (Loew, 1950).

Efectele vasodepresoare. Efectul histaminei asupra vaselor de sînge nu este blocat atît de complet ca efectul asupra celorlalți mușchi netezi. Totuși, acțiunea vasodepresoare a acestei amine poate fi mult redusă la pisică și la cîine, cu substanțe antihistaminice (Loew și alții, 1946; Yonkman și alții, 1946; Marsh și Davis, 1947; Sherrod și alții, 1947). Mai mult, celelalte efecte circulatorii ale histaminei pot fi blocate în mod suficient cu antihistaminice; ca exemple se citează: reacția presoare la iepure și creșterea presiunii în circulația pulmonară la pisică (Marsh și Davis, 1947).

Glandele stomacului. Hipersecreția glandelor gastrice determinată de histamină nu este blocată de antihistaminice. Aceasta este valabil, atît la cîine (Loew și alții, 1946; Sangster și alții, 1946), cît și la om (Ashford și alții, 1949). Mai mult, la bolnavii cu boală ulceroasă, substanțele antihistaminice nu scad secreția gastrică spontană sau răspunsul glandelor stomacale față de histamină sau față de un prînz de probă (Moersch și alții, 1946; Hartman și Moore, 1948). Pare evident faptul că în glandele stomacului, mecanismul receptor pentru histamină este net diferit de mecanismul din musculatura netedă.

Reacțiile papuloase. Papulele și zonele de congestie caracteristice care se pot produce local prin injectarea intradermică a histaminei pot fi mult modificate sau chiar complet blocate de substanțele antihistaminice. Același lucru se întîmplă dacă papulele se produc prin leziuni mecanice sau antigenice (Arbesman și alții, 1946; Friedlaender și Feinberg, 1946). Reacțiile papuloase pot fi considerabil reduse prin administrarea pe cale generală a unei substanțe antihistaminice, însă se poate obține un grad mai pronunțat de antagonism dacă se aplică local substanța antihistaminică. Papulele care rezultă din acțiunile cutanate ale histaminei sînt considerate ca fiind determinate de creșterea permeabilității capilare. Pe de altă parte, zona congestivă depinde mult de vasodilatația realizată printr-un reflex de axon. De aceea, modificarea reacțiilor locale cutanate de către substanțele antihistaminice implică 2 tipuri de acțiune. Problema se complică și mai mult prin faptul că toate substanțele antihistaminice prezintă o puternică acțiune anestezică locală (vezi mai jos). Este bine cunoscut faptul că aplicarea unui anestezic local la nivelul pielii poate afecta reacțiile cutanate. Totuși s-a stabilit cu numeroase dovezi faptul că antihistaminicele pot modifica reacțiile cutanate printr-o acțiune independentă de anestezia locală. În primul rînd s-a arătat mai înainte că administrarea pe cale bucală a unui antihistaminic modifică în mod real reacțiile cutanate locale; administrarea pe cale bucală nu produce anestezie locală. În al doilea rînd, după aplicarea locală a unui antihistaminic, antagonismul față de reacțiile cutanate depășește cu mult anestezia senzitivă. În sfîrșit, există o corelație redusă între puterea anestezică a unei substanțe antihistaminice și capacitatea sa de a neutraliza reacțiile cutanate față de histamină (Loew, 1950; Code și alții, 1950).

Oricum, trebuie recunoscut faptul că atunci cînd se aplică pe o zonă substanţe antihistaminice, acţiunea lor anestezică locală contribuie la efectele lor asupra sediului de aplicare.

Se consideră că substanţele antihistaminice reduc papulele şi zonele de congestie, acţionînd în două zone diferite. Scăderea papulei trebuie să reprezinte o acţiune directă asupra capilarelor, în sensul de a împiedica dilataţia şi creşterea permeabilităţii, produsă în mod normal de histamină. Pe de altă parte, scăderea congestiei rezultă probabil din blocarea impulsurilor nervoase care produc acest fenomen, printr-un mecanism diferit de acela al unui blocaj al conducerii nervoase obţinut printr-o anestezie locală. În situaţia actuală a cunoştinţelor noastre, aceasta se poate interpreta doar ca o acţiune antihistaminică asupra ţesutului nervos.

Deşi există un acord general în sensul că substanţele antihistaminice pot reduce papulele histaminice cît şi papulele alergice sau cele de transfer pasiv, rezultatele privind efectele acestor substanţe asupra reacţiei *tuberculinice* au fost variabile. La cobaii infectaţi, reacţia cutanată la tuberculină poate fi considerabil atenuată (Sarber, 1948). La copii nu s-a observat nici un efect (Friedman şi Silverman, 1949, Kendig şi alţii, 1949), în timp ce la adulţi s-a comunicat o inhibare a reacţiei la tuberculină (Graub şi Barrist, 1950).

Reacţiile anafilactice. Capacitatea substanţelor antihistaminice de a apăra animalele împotriva reacţiilor anafilactice mortale vine în sprijinul rolului jucat de histamină în acest fenomen. Substanţele antihistaminice pot împiedica moartea prin şoc anafilactic la cobai (Arbesman şi alţii, 1946; Friedlaender şi alţii, 1946) şi la cîini (Yonkman şi alţii, 1945). La cîine se poate obţine dovada clară a faptului că sub influenţa antigenului nu este împiedicată eliberarea histaminei, ci mai degrabă este atenuată acţiunea histaminei eliberate asupra celulelor efectoare.

Deşi simptomele şocului anafilactic şi acelea ale intoxicaţiei cu histamină sînt foarte asemănătoare la animalele de experienţă, substanţele antihistaminice sînt mult mai active în apărarea împotriva histaminei injectate decît împotriva unui antigen. Pentru a explica acest fapt se admite în general că substanţa de blocaj este mai activă împotriva histaminei care ajunge pînă la celula efectoare pe calea circulaţiei, decît împotriva histaminei eliberată intracelular în cursul reacţiei dintre antigen şi anticorp. Un fenomen asemănător se produce în cazul substanţelor de blocaj vegetativ care la nivelul anumitor sedii neutralizează în mod mai eficient efectele mediatorilor neuro-umorali circulanţi decît cele ale impulsurilor nervoase. Aceasta poate oferi o explicaţie parţială pentru unele particularităţi ale tratamentului antihistaminic. Spre exemplu, substanţele antihistaminice nu sînt prea active în tratamentul astmului, în timp ce pot fi foarte eficiente în tratamentul febrei de fîn; totuşi, după injecţia cu histamină, reacţia musculaturii netede a căilor respiratorii este blocată cu mai multă eficacitate decît reacţia vasculară. Acest paradox poate fi rezolvat dacă se admite că în astm reacţia dintre antigen şi anticorp se produce direct în celula efectoare din musculatura netedă, în timp ce în febra de fîn histamina trebuie să difuzeze de la sediul său de eliberare pentru a acţiona asupra vaselor de sînge învecinate. Dale (1950) a propus o explicaţie asemănătoare pentru a motiva eficacitatea substanţelor antihistaminice în suprimarea reacţiilor urticariene.

Sistemul nervos central. Cele mai importante acţiuni farmacodinamice directe ale substanţelor antihistaminice sînt cele asupra sistemului nervos central. Ele constau, atît din stimulare, cît şi din inhibiţie. Ca şi anestezicele locale şi anumite alte amine terţiare, antihistaminicele pot produce o stimulare centrală atunci cînd sînt administrate în doză mare. La animale atunci cînd se administrează doze toxice se produc: agitaţie, stare de excitaţie şi convulsii; moartea se produce prin inhibiţia respiratorie instalată după acces. Intoxicaţia acută poate provoca un sindrom asemănător la om (vezi mai jos).

În limitele dozelor terapeutice, substanţele antihistaminice pot provoca uneori nelinişte, nervozitate şi insomnii, însă mai adesea exercită o acţiune sedativă. Eterii aminoalkilici şi îndeosebi difenhidramina sînt mai sedativi decît membrii celorlalte clase de substanţe chimice, însă toate antihistaminicele pot produce somnolenţă la un anumit procent de persoane. Este probabil că aceasta constituie rezultatul inhibiţiei corticale. Totuşi, acţiunea interesează şi centrii inferiori, aşa cum reiese din unele aplicaţii terapeutice reuşite ale substanţelor antihistaminice. Numeroşi membri ai seriei sînt foarte activi în tratamentul răului de mare. Ei reduc greţurile şi vărsăturile, provocate de tulburările labirintice, cum ar fi labirintita, operaţiile de „fenestrare" etc., însă la cîini şi pisici nu împiedică vărsăturile provocate de apomorfină (Schmidt şi alţii, 1953). Difenhidramina are de asemenea o acţiune moderată în tratamentul bolii Parkinson.

Nu se cunoaşte mecanismul acţiunii inhibitoare centrale a substanţelor antihistaminice. El nu este legat de proprietatea lor antihistaminică. Acţiunile centrale seamănă cu ale atropinei şi scopolaminei. Mai mult, majoritatea membrilor din grupul antihistaminic posedă într-un grad evident proprietatea de a bloca impulsurile nervilor colinergici (vezi mai

Scanned with OKEN Scanner

jos). Rămîne să se dovedească dacă acțiunile centrale ale celor 2 tipuri de substanțe prezintă sau nu vreo relație cu blocajul colinergic. Este interesant faptul că, atît alcaloizii beladonei, cît și anumite substanțe antihistaminice, pot corecta anomaliile de funcționare ale sistemului nervos central, cît și aspectele electroencefalografice provocate de anticolinesterazicul DEP (Johns și Himwich, 1950; Schiff și alții, 1950).

Un ultim exemplu asupra acțiunilor combinate excitatoare și inhibitoare ale substanțelor antihistaminice la nivelul sistemului nervos central reiese din observațiile asupra bolnavilor cu epilepsie. Atît difenhidramina, cît și tripelenamina, probabil ca și alte antihistaminice, pot produce accese convulsive la bolnavii cu leziuni în focar ale scoarței cerebrale. Totuși, în *petit mal*, tripelenamina intensifică activitatea electrică și frecvența acceselor convulsive, în timp ce difenhidramina exercită un efect opus (Churchill și Gammon, 1949).

Acțiunea anestezică locală. Toate substanțele antihistaminice pot exercita un anumit grad de acțiune anestezică locală. Cercetările nu sînt destul de complete pentru a permite sub acest aspect o comparație între puterile de acțiune relative ale fiecărei substanțe în parte. Nu există nici o relație cantitativă între acțiunea anestezică locală și acțiunea antihistaminică. Singura importanță a proprietății substanțelor antihistaminice de a bloca conducerea prin nervi rezidă în aplicarea lor locală (vezi mai sus).

Acțiunile vegetative. Majoritatea substanțelor antihistaminice sînt slab parasimpaticolitice. Această acțiune nu este destul de intensă pentru a avea importanță terapeutică, deși poate contribui la uscăciunea gurii, pe care o simt unii bolnavi. De asemenea, blocajul colinergic poate contribui la anumite acțiuni centrale ale antihistaminicelor (vezi mai sus). Unele dintre ele, îndeosebi primele substanțe ale lui Fourneau cît și haloalkilaminele, au acțiune simpaticolitică pronunțată. Aceasta nu este valabil pentru substanțele utilizate în clinică. Pe de altă parte, multe din antihistaminicele obișnuite posedă într-o măsură slabă, proprietatea de a intensifica efectele adrenalinei injectate. Aceasta nu are nici o semnificație practică și nu contribuie în nici un fel la antagonizarea acțiunilor histaminei.

Sistemul cardio-vascular. Acțiunile substanțelor antihistaminice asupra sistemului cardio-vascular nu sînt pronunțate. La animale injectarea rapidă intravenoasă provoacă o scădere trecătoare a presiunii arteriale, care poate fi pusă în legătură cu acțiunea anestezică locală (cap. 18); în schimb în cazul unei administrări lente, presiunea arterială rămîne la valori normale sau chiar crește. Deși s-au observat puține anomalii electrocardiografice, este probabil că dozele masive de antihistaminice produc același tip de tulburări de conducere ca și anestezicele locale (Mackmull, 1948). Utilizarea terapeutică a substanțelor antihistaminice nu este însoțită de nici un fel de efecte importante asupra sistemului cardio-vascular.

Musculatura netedă. Acțiunile directe ale substanțelor antihistaminice asupra mușchilor netezi nu sînt pronunțate. Majoritatea substanțelor exercită o ușoară acțiune spasmogenă asupra intestinului, uterului și a vezicii urinare. Aceasta poate explica frecvența destul de mare a simptomelor subiective gastro-intestinale, cît și apariția rară a disuriei în timpul tratamentului cu substanțe antihistaminice.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Substanțele antihistaminice se absorb ușor din tractul gastro-intestinal și din sediile de administrare parenterală. După administrarea pe cale bucală efectele încep la un interval de 15—30 de minute. Durata de acțiune a unei singure doze este de aproximativ 4 ore pentru majoritatea antihistaminicelor.

Nu se cunoaște metabolismul intermediar al celor mai multe substanțe antihistaminice. Totuși cîteva dintre ele au fost cercetate amănunțit, iar acestea seamănă atît de mult în privința repartizării, metabolismului intermediar și excreției, încît se va prezenta numai difenhidramina. După absorbție, difenhidramina părăsește repede circulația și este captată de țesuturi unde atinge concentrații maxime în aproximativ o oră. Țesuturile sînt lipsite de substanță după aproximativ 6 ore. Concentrația cea mai mare se găsește în plămîni, concentrații progresiv mai mici fiind găsite în splină, rinichi, ficat, creier, mușchi și piele. Numai un mic procent din substanță se elimină nemodificat prin urină. Restul apare sub formă de produși de degradare neidentificați, care se elimină aproape complet în decurs de 24 de ore. Sediul principal al degradării este ficatul, însă se pare că plămînii și rinichii pot de asemenea metaboliza substanța (Glazko și Dill, 1949).

Preparate și posologie. Substanțele antihistaminice sînt amine bazice care se livrează sub formă de săruri acide. Sărurile sînt substanțe cristalizate, albe, foarte solubile în apă. În prezentarea următoare se vor lua în considerare numai preparatele înscrise în Farmacopee și în M.N.N. Formulele structurale ale substanțelor prezentate apar în tabelul 31.

Clorhidratul de antazolină, F.S.U. *(clorhidratul de antisină)* se găsește sub forma unei soluții oftalmologice sau pentru uz nazal de 0,5% cît și în tablete de 100 mg. Soluția se poate aplica local la nivelul mucoaselor datorită acțiunii sale iritative reduse. După administrarea pe cale bucală, frecvența reacțiilor secundare este de 20%. Doza pe cale bucală este de 100 mg, de 2 pînă la 4 ori pe zi.

Clorhidratul de clorciclizină, F.S.U. *(clorhidratul de diparalen)* se găsește în tablete de 25 și de 50 mg. Frecvența reacțiilor secundare se situează între 10—20%. Doza pe cale bucală este de 100 mg, de două sau trei ori pe zi.

Clorotenul, F.S.U. *(clorometapirilina)* se găsește în tablete de 25 mg. Frecvența efectelor secundare este în jur de 25%. Doza medie pe cale bucală este de 25 mg, de trei sau patru ori pe zi.

Maleatul de clorfenamină, F.S.U. *(maleatul de clortrimeton)* se găsește sub formă de sirop (0,5 mg/mililitru) și în tablete de 4 mg. Se consideră că efectele secundare au o frecvență redusă (aproximativ 10%). Seamănă ca eficacitate

Scanned with OKEN Scanner

terapeutică cu celelalte antihistaminice, atunci cînd este administrat oral, în doză mică, de 4 mg, de 4 ori pe zi.

Dimenhidrinatul, F.S.U. *(dramamina)* este o combinaţie formată din difenhidramină şi 8-cloroteofilină, în proporţii moleculare şi se găseşte în tablete de 50 mg. Nu se foloseşte ca substanţă antihistaminică, ci mai mult pentru tratamentul răului de mare. Fracţiunea cloroteofilinică nu contribuie cu nimic la acţiunea sa terapeutică, difenhidramina avînd o acţiune egală. Doza pe cale bucală este de 50—100 mg de patru ori pe zi.

Clorhidratul de difenhidramină, F.S.U. *(clorhidratul de benadril)* se găseşte în capsule de 25 şi de 50 mg, sub formă de poţiune (2,5 mg/mililitru) şi sub formă de soluţie sterilă (100 mg la 10 ml) pentru administrarea pe cale parenterală. Difenhidramina produce sedaţie la aproape 50% din persoane; altfel, frecvenţa efectelor secundare produse de ea este de acelaşi ordin ca în cazul celorlalte substanţe antihistaminice. Este utilă ca antihistaminic şi pentru acţiunile sale centrale. Doza pe cale bucală este de 50 mg, de trei-patru ori pe zi. Doza parenterală este de 50 mg, administrată în injecţie intravenoasă lentă.

Succinatul de doxilamină, F.S.U. *(succinatul de dicaprin)* se găseşte în tablete de 12,5 şi 25 mg şi sub formă de sirop (1,25 mg/mililitru). Alături de difenhidramină este singurul eter aminoalkilic care mai prezintă importanţă. Determină sedaţie într-o proporţie mare a cazurilor. Doza obişnuită este de 12,5—25 mg, de patru ori pe zi.

Clorhidratul de metafenilină, M. N.N. *(clorhidratul de diatrină)* se găseşte în tablete de 50 mg. Frecvenţa efectelor secundare este în limitele obişnuite de 15—20%. Doza medie pe cale bucală este de 50 mg, de patru ori pe zi.

Clorhidratul de metapirilină, F.S.U. *(clorhidratul de histadil, clorhidratul de semikon, clorhidratul de tenilen)* se găseşte în tablete de 25, 50 şi 100 mg, cît şi într-o cremă de 2% pentru aplicaţii locale. Se afirmă că efectele secundare apar la o proporţie de 20% din cazuri. Doza pe cale bucală este de 50—100 mg, de patru ori pe zi.

Profenpiridamina, M.N.N. *(trimeton)*, se găseşte în tablete de 25 mg. Sarea sa, *maleatul de profenpiridamină* (M.N.N.) *(maleatul de trimeton)* se livrează sub formă de poţiune (1,88 mg/mililitru) şi sub formă de cremă (3%) pentru aplicaţii locale. Frecvenţa efectelor secundare se situează între 15—20%. Doza pe tabletă este de 25 mg, de trei ori pe zi. Poţiunea, destinată copiilor se administrează în doză medie de 7,5 mg (4 ml).

Maleatul de pirilamină, F.S.U. *(maleat de neoantergan, maleat de paraminil, maleat de stangen)* a fost una din primele substanţe antihistaminice care au fost supuse unei verificări clinice şi care este prezentată în datele istorice introductive. Ea este şi astăzi un medicament valoros în comparaţie cu duzinile de substanţe antihistaminice care au fost introduse ulterior. Se găseşte în tablete de 25 şi 50 mg. Frecvenţa efectelor secundare este în jurul a 20%. Doza medie pe cale bucală este de 25—50 mg, de trei pînă la patru ori pe zi.

Clorhidratul de tonzilamină, F.S.U. *(clorhidratul de neohetramină)* se găseşte în tablete de 25, 50 şi 100 mg, sub formă de cremă (2%) pentru utilizare locală şi în poţiune (6,25 mg/mililitru). Numeroase cercetări arată că frecvenţa acţiunilor secundare după tonzilamină (aproximativ 10%) este mai mică decît frecvenţa determinată de celelalte antihistaminice. Totuşi există un acord general asupra faptului că această substanţă este întrucîtva mai slabă decît ceilalţi antagonişti ai histaminei. A fost unul din primele antihistaminice care s-au putut obţine fără prescripţie medicală şi probabil a fost utilizat pentru automedicaţie, mai frecvent decît orice alt medicament, în afară de aspirină. Se găseşte fără prescripţie sub o mare varietate de denumiri neoficiale. Doza medie este de 50—100 mg, de trei-patru ori pe zi.

Clorhidratul de tripelenamină, F.S.U. *(clorhidrat de piribenzamină)* se găseşte în tablete de 50 mg şi sub formă de unguent sau cremă (2%). Tripelenamina a fost una din primele substanţe antihistaminice introduse în terapeutică în Statele Unite şi se prescrie pe cît se pare mai mult decît oricare alt antagonist al histaminei. Ca urmare, a fost implicat în diferite reacţii nocive neobişnuite, cu caracter grav, mai mult decît alte substanţe antihistaminice înrudite; faptul acesta era de aşteptat, socotind folosirea sa pe scară largă şi de lungă durată. Frecvenţa efectelor secundare minore este de aproximativ 25%. Doza medie pe cale bucală este de 50 mg, de trei-patru ori pe zi.

Alegerea preparatului. Există un număr inutil de mare de substanţe antihistaminice şi nu se poate face decît o deosebire minimă între ele, pe baza eficacităţii lor de antagonişti ai histaminei. Ei se deosebesc întrucîtva în privinţa puterii de acţiune, dozei, frecvenţei relative a efectelor secundare şi în privinţa tipurilor de preparate existente. În mod natural, medicul curant urmăreşte să aleagă acel antihistaminic care îi asigură maximum de posibilităţi de succes terapeutic, cu minimum de acţiuni secundare. Din nefericire, nici o substanţă antihistaminică nu se evidenţiază în această privinţă. Dificultatea constă în aprecierea cantitativă, atît a eficacităţii terapeutice, cît şi a frecvenţei şi gravităţii acţiunilor secundare, pentru un număr mare de substanţe, cercetate de numeroşi autori. Cercetarea de laborator nu dă decît un ajutor redus. Nu există nici o corelaţie strînsă între puterea unei substanţe antihistaminice, măsurată prin tehnicile obişnuite de laborator şi eficacitatea ei clinică. În prezentarea preparatelor s-a arătat pe scurt eficacitatea şi frecvenţa reacţiilor secundare pentru o substanţă dată, însă în majoritatea cazurilor aceste date rezultă mai mult din impresii clinice.

Difenhidramina este unică printre substanţele antihistaminice, prin aceea că produce sedaţie la un procent mult mai mare de bolnavi decît oricare alt membru al grupului. Aceasta poate interzice utilizarea sa în timpul zilei cînd poate jena activitatea, însă face din ea adesea medicamentul de elecţie pentru doza dată la ora culcării. Constituie de asemenea substanţa de elecţie cînd acţiunile centrale formează scopul tratamentului.

Trebuie menţionat faptul că tratamentul cu antihistaminice a fost însoţit de agranulocitoză. Frecvenţa este foarte mică, mai ales dacă se consideră utilizarea largă a acestor substanţe. Această reacţie gravă s-a produs atît faţă de derivaţii etilendiaminei cît şi cei alkilaminici. În prezent, nu există nici o bază care să indice că o substanţă este mai nocivă decît alta, deoarece preparatele, care nu s-au însoţit de tulburări la nivelul măduvei oaselor, pot fi acelea care nu s-au bucurat de o utilizare pe scară largă.

Scanned with OKEN Scanner

Agranulocitoza trebuie considerată ca un accident rar, legat de tratamentul cu oricare antihistaminic și atîta vreme cît nu sînt implicați în mod mai evident anumiți agenți, această posibilitate nu trebuie să influențeze alegerea preparatului.

Intoxicația acută. Intoxicația acută cu substanțe antihistaminice s-a produs destul de frecvent pentru a duce la o apreciere generală a problemelor implicate în tratament, însă nu s-au observat destule cazuri pentru a stabili o schemă terapeutică acceptată în mod unanim (Wyngaarden și Seevers, 1951). De fapt, simptomele subiective și obiective sînt atît de variabile, încît este mai bine să se pună bază pe tratamentul simptomatic decît pe o schemă fixă. Problema rezultă din faptul că substanțele antihistaminice pot provoca o inhibiție centrală directă, o stimulare directă și o inhibiție după acces. Succesiunea se desfășoară de obicei în ordinea enumerată și, întrucît tratamentul eficient al celor 2 tipuri de inhibiție este foarte diferit, este nevoie de o judecată perspicace în tratamentul bolnavilor intoxicați.

Majoritatea cazurilor de intoxicație acută cu substanțe antihistaminice s-a produs la copii care au avut acces la dulapul cu medicamente al familiei. Copiii mici sînt deosebit de sensibili la acțiunile convulsivante ale substanțelor și pot manifesta sau nu semne de inhibiție înaintea celor de excitație și înainte de instalarea convulsiilor. Pe de altă parte, adulții pot fi mai întîi comatoși și mai tîrziu prezintă semne de excitație centrală. În ambele grupuri, convulsiile sînt urmate de inhibiție, iar moartea se produce prin oprirea respirației. Copiii pot prezenta și un eritem cu hipertermie pronunțată, asemănătoare celei observate în intoxicația cu atropină.

Tratamentul. Dacă bolnavul este examinat pentru prima oară în cursul fazei de inhibiție inițială, nu este judicios să se administreze substanțe analeptice, care pot doar servi să deslănțuie sau să intensifice faza de excitație centrală. În prezentarea tratamentului intoxicației cu barbiturice au fost prezentate părerile care pledează pentru și cele care pledează împotriva utilizării substanțelor analeptice. Inhibiția centrală directă prin antihistaminice nu este atît de profundă ca aceea datorită barbituricelor. Respirația nu este jenată în mod pronunțat, iar tensiunea arterială se menține. De aceea substanțele analeptice sînt rareori necesare. Dacă inhibiția respiratorie devine gravă, susținerea mecanică a acestui proces este mult mai lipsită de nocivitate și mai eficientă decît utilizarea stimulantelor respiratorii.

Convulsiile trebuie tratate cu inhibitoare centrale. S-au utilizat multe substanțe, cuprinzînd sulfatul de magneziu, fenobarbitalul și cloralhidratul. Totuși, avînd în vedere pericolul inhibiției respiratorii de după accesele convulsive, o substanță barbiturică cu acțiune de durată scurtă reprezintă preparatul de elecție. Administrarea intravenoasă a tiopentalului în dozele necesare pentru a suprima accesele convulsive s-a dovedit a fi o metodă eficientă în intoxicația experimentală a primatelor.

Barbituricele cu acțiune de durată întrucîtva lungă, de tipul secobarbitalului sau pentobarbitalului, pot fi utilizate de asemenea în mod judicios. În cazul unei dozări perfecte substanțele barbiturice trebuie să împiedice accesele convulsive și inhibiția respiratorie apărută după acces. Totuși în intoxicația gravă acest deziderat este adesea greu de realizat. Stimularea centrală excesivă este urmată de o inhibiție care se intensifică în prezența unei substanțe barbiturice. În aceste condiții trebuie menținut prin mijloace mecanice un minut-volum respirator adecvat pînă cînd se revine la funcția normală. Stimulantele respiratorii sînt fără efect și nu trebuie utilizate.

La copiii intoxicați cu substanțe antihistaminice se observă uneori o hiperpirexie care atinge valori periculoase. Compresele cu alcool servesc la reducerea temperaturii.

Acțiuni secundare. Toate substanțele antihistaminice provoacă acțiuni secundare. Deși acestea sînt rareori grave și dispar adesea o dată cu continuarea tratamentului, ele pot necesita uneori întreruperea medicamentului din cauza stării proaste a bolnavului. Nu există aproape nici o îndoială asupra faptului că fiecare antihistaminic se deosebește întrucîtva de celelalte prin tendința de a provoca acțiuni secundare. Este greu de stabilit cifre precise privind frecvența comparativă, întrucît aceasta ar necesita o cercetare obiectivă a unei serii întregi de substanțe în condiții strict identice. Totuși s-a dat o cifră aproximativă pentru frecvența acțiunilor secundare ale fiecărei substanțe în parte. În general, aproximativ 20% din persoane acuză un tip oarecare de reacții secundare.

Reacția cu frecvența cea mai mare, și care este comună tuturor antagoniștilor histaminei, este sedația. Deși o acțiune sedativă a unei substanțe antihistaminice poate fi de dorit, atunci cînd tratamentul este administrat înainte de culcare, somnolența împiedică mult activitățile de zi ale bolnavilor și tulbură activitatea mintală într-o măsură care a dus la accidente. Scăderea dozei, folosirea unei alte substanțe antihistaminice sau tratamentul asociat cu o amină simpaticomimetică, avînd acțiunea stimulantă centrală, constituie metodele prin care se poate evita acest efect nedorit.

Alte efecte nedorite ale antihistaminicelor legate de acțiunile centrale sînt: *amețelile, țiuiturile, moleșeala, tulburările de coordonare, oboseala, vederea tulbure* și *diplopia*. Pe de altă parte, stimularea centrală poate produce *euforie, nervozitate, insomnie și tremurături*. Tractul gastro-intestinal este al doilea în ceea ce privește frecvența reacțiilor secundare. Acestea constau din: *pierderea poftei de mîncare, grețuri, vărsături, dureri epigastrice, constipație* sau *diaree*. Administrarea substanței antihistaminice în același timp cu mesele poate ajuta la scăderea frecvenței reacțiilor gastro-intestinale. Acțiunile secundare diverse cuprind: *uscăciunea gurii, micțiunile frecvente* și *disuria, palpitațiile, hipotensiunea, cefaleea, senzația de constricție în torace și țiuituri în urechi, senzația de greutate și slăbiciune a mîinilor*.

În mod paradoxal, substanțele antihistaminice pot produce reacții de hipersensibilitate. După administrarea pe cale bucală se poate produce uneori o *dermatită*, aceasta însă se întîmplă mai frecvent după administrarea locală. Într-adevăr, Colecția medicamentelor noi și neoficiale nu acceptă preparatele acestea pentru utilizare locală. Din utilizarea acestor medicamente și a tuturor membrilor grupului de antihistaminice pot rezulta reacții grave de hipersensibilitate,

interesînd măduva oaselor, cum ar fi *leucopenia* şi *agranulocitoza*; astfel toţi membrii acestui grup trebuie consideraţi ca agenţi potenţial nocivi. Din fericire, frecvenţa acestor reacţii grave este extrem de mică.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Substanţele antihistaminice exercită o acţiune paleativă valoroasă pentru ameliorarea simptomatică a unei serii de tulburări alergice, care rezultă probabil din eliberarea histaminei. În plus anumiţi membri ai seriei manifestă acţiuni centrale care au o aplicaţie terapeutică.

Bolile alergice. *Dermatozele.* Anumite dermatoze alergice reacţionează într-un mod satisfăcător la substanţele antihistaminice, în timp ce altele sînt complet rezistente la acest tratament. În tratamentul *urticariei acute*, antagoniştii histaminei constituie medicamentele de elecţie. Aproximativ 80% dintre bolnavi reacţionează în mod favorabil. În unele cazuri, pruritul poate fi înlăturat, chiar dacă edemele şi eritemul persistă. *Urticaria cronică* reacţionează întrucîtva mai slab, însă se poate obţine o ameliorare simptomatică într-o mare proporţie de cazuri, pentru perioada de timp în care se continuă tratamentul. *Edemul angio-neurotic* reacţionează de asemenea favorabil la tratamentul antihistaminic. Totuşi, în accesele grave şi periculoase, ca spre exemplu în edemul laringian, trebuie pusă mai multă bază pe adrenalină în vederea unei ameliorări imediate. Substanţa antihistaminică trebuie administrată concomitent pentru acţiunea sa adjuvantă.

Substanţele antihistaminice au o valoare netă în ameliorarea *dermatitei alergice*. Comunicările privitoare la eficacitatea lor diferă mult din cauza criteriilor deosebite folosite pentru aprecierea lor. În aproximativ 60% din cazuri, tratamentul pe cale bucală ameliorează pruritul. Ca urmare se întrerupe scărpinatul iar leziunile se ameliorează datorită evitării iritaţiei mecanice şi infecţiei secundare. În tratamentul dermatitei alergice a fost utilizată pe scară largă aplicarea locală a substanţelor antihistaminice sub formă de unguente şi creme. Această cale este eficace prin aceea că acţiunea anestezică locală a substanţelor contribuie la ameliorarea pruritului. Totuşi, dacă se folosesc mai mult de o săptămînă sau două, se poate produce o sensibilizare a pielii.

În tratamentul *dermatitei de contact*, acţiunea principală a substanţelor antihistaminice se manifestă în ameliorarea pruritului cu evoluţie favorabilă secundară leziunilor. Se ameliorează aproximativ 50% din cazuri. Aplicarea locală este eficientă, însă prezintă riscul menţionat mai sus.

Pruritul de diverse tipuri se ameliorează uneori simptomatic prin tratament antihistaminic, fie că formele respective au sau nu o bază alergică. *Pruritul anal, scrotal* şi *vulvar* reacţionează uneori la tratamentul pe cale bucală, însă mai adesea la aplicarea locală. În acest din urmă caz, anestezia locală joacă probabil un rol principal. În alte forme de prurit, independent de etiologie, este justificată încercarea unei substanţe antihistaminice deşi rezultatele sînt sub aşteptări în numeroase cazuri. Totuşi se poate obţine pînă la un punct o ameliorare simptomatică în afecţiuni diverse ca: herpes zoster, muşcăturile de insecte, intoxicaţia cu iederă etc.

Febra de fîn sezonieră. În general, persoanele cu febră de fîn sezonieră reacţionează într-un mod cu totul mulţumitor la tratamentul antihistaminic pe cale bucală. Aplicarea locală a substanţei la nivelul mucoasei nazale este mult mai puţin eficientă. Aproximativ 80% dintre bolnavi se ameliorează, deşi această ameliorare este rareori completă. În general se rezolvă mai uşor strănutul, rinoreea şi pruritul ocular, cît şi cel faringo-laringian, decît obstruarea nazală şi cefaleea datorite edemului mucoasei sinuzale. Durata expunerii la polenul nociv şi cantitatea de polen constituie factori importanţi. Simptomele care rezultă dintr-o expunere de scurtă durată la o cantitate mică de polen se ameliorează în mod eficient. Totuşi, dacă expunerea este de lungă durată şi intensă, tratamentul antihistaminic devine mai puţin activ pe măsură ce trece timpul. Rezultatele cele mai bune în febra de fîn se realizează prin asocierea tratamentului de desensibilizare cu substanţele antihistaminice.

Rinita vasomotorie recidivantă. Numai aproximativ 30—60% dintre bolnavii cu rinită vasomotorie recidivantă se ameliorează sub acţiunea substanţelor antihistaminice. Simptomele acute se rezolvă mai uşor decît congestia nazală permanentă. Valoarea principală a substanţelor antihistaminice rezidă în ameliorarea simptomatică pe care o pot realiza pînă cînd se instituie un tratament desensibilizant activ.

Astmul. Antihistaminicele au dat rezultate sub aşteptări în tratamentul astmului. Aproximativ 30—50% dintre bolnavii astmatici se ameliorează cu aceste substanţe însă în mod invariabil este vorba de cazuri uşoare care răspund şi la efedrină sau aminofilină. În aceste cazuri, substanţele antihistaminice trebuie utilizate, fie singure, fie în asociaţie cu alt tip de medicamente. Totuşi, în astmul grav, trebuie acordat creditul principal celorlalte substanţe, iar în tratamentul crizelor grave acute, antihistaminicele n-au nici un rol. Cercetările s-au îndreptat asupra administrării substanţelor antihistaminice sub formă de aerosoli, însă eficienţa lor terapeutică nu este mult intensificată pe această cale.

Boala serului. Substanţele antihistaminice au fost folosite cu succes pentru suprimarea simptomelor din boala serului. După administrarea lor pe cale bucală, erupţia dispare rapid iar febra cedează. Tratamentul trebuie menţinut pe durata presupusă a reacţiei, pentru a se evita recidiva simptomelor. Pentru o suprimare simptomatică satisfăcătoare a bolii serului este necesar adesea să se administreze substanţele histaminice pînă la limita de toleranţă.

Reacţiile medicamentoase. Numeroase reacţii medicamentoase răspund la substanţele antihistaminice, îndeosebi acelea de tipul urticariei şi edemului angio-neurotic. Reacţiile de tipul „bolii serului" răspund de asemenea la tratamentul intensiv. Reacţiile medicamentoase cu caracter grav, cum ar fi agranulocitoza şi dermatitele grave, nu sînt influenţate de tratamentul antihistaminic.

Afecţiuni diverse. Substanţele antihistaminice au fost utilizate într-o serie de afecţiuni considerate cu bază alergică, însă fără un succes evident. *Alergia gastro-intestinală* se ameliorează rareori prin tratamentul cu acest grup de substanţe. Sindromul *cefalalgiei histaminice* a fost tratat cu substanţe antihistaminice, însă numai un mic procent de cazuri cu acest diagnostic au răspuns favorabil la tratament.

Răceala banală. Curînd după introducerea anthistaminicelor în terapeutică s-a afirmat că ar fi active în tratamentul răcelii banale. Concluziile se bazau pe analizele statistice care pretindeau că, dacă se începe tratamentul antihistaminic în momentul primului simptom al unei răceli banale, criza poate fi jugulată. Dacă tratamentul începe mai tîrziu, s-ar obţine o ameliorare simptomatică, iar evoluţia infecţiei din căile respiratorii superioare s-ar scurta. Presa extramedicală s-a grăbit să facă publicitate acestei descoperiri epocale care prin coincidenţă s-a produs în acelaşi timp cu perioada în care Administraţia alimentaţiei şi medicamentelor a permis eliberarea anumitor antihistaminice în comerţ, fără prescripţie medicală. Reclamele făcute pentru aceste substanţe erau entuziaste şi vinderea fără reţetă a substanţelor antihistami-

Scanned with OKEN Scanner

nice a luat o proporţie uriaşă. În curînd au apărut cercetări atent verificate care nu susţineau datele iniţiale şi a devenit evident faptul că primele comunicări puteau fi criticate din cauza unor criterii de diagnostic insuficiente, datorită faptului că nu excludeau rinita alergică şi din cauza metodelor statistice deficitare (comunicatul Consiliului, 1950). Mai mult, Feller şi colaboratorii (1950) au dovedit într-o cercetare verificată cu grijă că substanţele antihistaminice nu pot influenţa evoluţia infecţiilor produse la voluntari prin inocularea virusului răcelii, chiar dacă tratamentul era început înainte de infectare. Ca urmare, Comisia comerţului federal a restrîns reclamele pentru aceste medicamente la afirmaţii privitoare la ameliorarea simptomelor fără să mai afirme realizarea vindecării. Astfel, substanţele antihistaminice întrunesc o listă lungă şi respectabilă de substanţe recomandate pentru acest scop.

De fapt antihistaminicele pot realiza un oarecare grad de ameliorare simptomatică. Acţiunea slabă parasimpaticolitică poate reduce rinoreea, iar persoanele cu rinită alergică cronică, suferind de răceli acute supraadăugate, pot beneficia direct, datorită ameliorării componentei alergice, cît şi indirect, datorită faptului că rezistenţa la infecţii a mucoasei nazale poate fi mai mare atunci cînd nu există nici o reacţie alergică concomitentă (Sherman, 1951).

Răul de mişcare. Anumite antihistaminice sînt active în tratamentul răului de mişcare, probabil mai active decît oricare alte tipuri de medicamente (Gay şi Carliner, 1949; Gay, 1951). Nu se cunoaşte mecanismul acţiunii (vezi mai sus). Acţiunea nu constituie efectul direct al sedaţiei. Deşi dimenhidrinatul a fost substanţa utilizată pe scara cea mai largă în tratamentul răului de mare şi al tulburărilor asemănătoare, difenhidramina este de asemenea eficientă, iar alte antihistaminice sau substanţe înrudite pot fi uneori superioare (vezi Chinn şi Milch, 1952). Pentru o rezolvare cît mai eficientă a răului de mişcare trebuie administrate substanţele antihistaminice potrivite, în mod profilactic, în doză suficientă. Prima doză se administrează la 30 de minute înainte de expunerea la mişcare, iar această doză se repetă înaintea meselor şi la culcare, pe timpul expunerii. Substanţele sînt întrucîtva mai puţin active, după ce s-au manifestat simptomele subiective şi obiective, fiind mai puţin utile pentru împiedicarea răului de avion decît în celelalte forme de rău de mişcare.

Alte tulburări vestibulare. Substanţele antihistaminice pot reduce intensitatea simptomelor subiective şi obiective datorite altor tipuri de tulburări vestibulare. Campbell (1949) a comunicat faptul că dimenhidrinatul reduce ameţelile, greţurile şi vărsăturile, care apar după intervenţiile de fenestraţie labirintică; Gay (1951) a folosit cu succes această substanţă pentru reducerea ameţelilor la bolnavii care sufereau de o serie de tulburări labirintice, obţinînd un anumit grad de ameliorare în 75% din cazuri.

Întreruperea vărsăturilor. S-au efectuat numeroase cercetări care au drept scop aprecierea eficacităţii substanţelor antihistaminice pentru întreruperea greţurilor şi vărsăturilor apărute după intervenţiile chirurgicale, după iradiere şi după o serie de substanţe, cît şi în cursul graviditătii. Majoritatea acestora au constituit succese statistice. Într-adevăr dintre multele substanţe recomandate pentru îndepărtarea greţurilor şi vărsăturilor, antihistaminicele sînt poate cele mai eficiente, însă faptul este mai evident pentru statistician decît pentru bolnav. Congenerii fără acţiune antihistaminică se pot dovedi mai activi ca substanţe antivomitive (capitolul 48).

Boala Parkinson. Substanţele antihistaminice, îndeosebi difenhidramina, au fost utilizate în tratamentul bolii Parkinson cu rezultate mijlocii (McGavack şi alţii, 1947; Budnitz, 1948). Ele sînt mai active, atunci cînd se asociază cu alte substanţe utile pentru această afecţiune, decît atunci cînd se folosesc în mod izolat (Effron şi Denker, 1950). Nu se cunoaşte mecanismul acţiunii, fapt care constituie un obiect de discuţie pentru farmacologi şi clinicieni. Atunci cînd se ia în considerare faptul că substanţele antihistaminice existente au fost alese pentru utilizarea în clinică dintr-o mii de substanţe propuse, mai ales pe baza proprietăţii lor de a apăra cobaii împotriva efectelor letale ale histaminei, este evident că numeroase substanţe aşteaptă cercetarea acţiunilor centrale respective care par să nu aibă legătură cu antagonismul faţă de histamină.

BIBLIOGRAFIE

Abramson, H. A. Histamine iontophoresis in the therapy of multiple sclerosis. *New York State J. Med.*, 1949, **49**, 1151—1155.

Ackermann, D. Über den bakteriellen Abbau des Histidins. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1910, **65**, 504—510.

Adam, H. M., Hunter, R.B., T. W.G. Kinnear. Observations on the urinary excretion of histamine in urticaria. *Quart J. Exper. Physiol.*, 1950, **36**, 49—59.

Alles, G. A. Wisegarver, B. B., M. A. Shull. Comparative physiological actions of some beta-(imidazolyl-4-) alkylamines. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **77**, 54—62.

Anrep, G. V., Ayadi, M. S., Barsoum, G. S., Smith, J. R., M. M. Talatt. The excretion of histamine in urine. *J. Physiol.*, 1944, **103**, 155—174.

Arbesman, C. E., Koepf, G. F., G. E. Miller. Some antianaphylactic and antihistaminic properties of N′ pyridyl, N′ benzyl dimenthylethylenediamine monohydrocloride (pyribenzamine). *J. Allergy*, 1946, **17**, 203—209.

Ashford, C. A., Heller, H., G A. Smart. The action of histamine on hydrochloric acid and pepsin secretion in man. *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, **4**, 153—156.

———. The effect of anthistamine substances on gastric secretion in man. *Ibid.*, 1949, **4**, 157—161.

Barger, G., H. H. Dale. Presence in ergot and physiological activity of β-imidozolylethylamine. *J. Physiol.*, 1910, **40**, 38—40.

Bovet, D. Introduction to antihistamine agents and antergan derivatives. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1950, **50**, 1089—1126.

Bovet, D., Horclois, R., F. Walthert. Propriétés anthistaminiques de la N-p-méthoxybenzyl-N-diméthylaminoéthyl et aminopyridine. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1944, **137**, 99—100.

Bovet, D., Anne-Marie Staub. Action protrectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1937, **124**, 547—549.

Budnitz, J. The use of benadryl in Parkinson's disease. A preliminary report of 8 cases. *New England J. Med.*, 1948, **238**, 874—875.

Campbell, E. H. The effectiveness of dramamine in relieving the vestibular reactions following the labyrinthine fenestration operation. *Laryngoscope*, 1949, **59**, 1 261—1 272.

Chinn, H. I., L. J. Milch. Comparison of airsickness preventives. *J. Appl. Physiol.*, 1952, **5**, 162—164.

Churchill, J. A., G. D. Gammon. The effect of antihistaminic drugs on convulsive seizures. *J. Am. M. A.*, 1949, **141**, 18—22.

Kapeller-Adler, R. Histamine metabolism in pregnancy. *Lancet*, 1949, **2**, 745—747.

Katzenstein, R. Histamine tolerance. *Yale J. Biol. & Med.*, 1944, **16**, 325—331.

Kendig, E. L., Spencer, W. P., C. W. LaFratta. The effect of antihistaminic drugs on the tuberculin patch test. *J. Pediat.*, 1949, **35**, 750—751.

Konzett, H. The effect of histamine on an isolated sympathetic ganglion. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1952, **19**, 149—153.

Kutscher, F. Die physiologische Wirkung einer Secalebase und des Imidazolylathylamins. *Zentralbl. f. Physiol.*, 1910, **24**, 163—165.

Kwiatkowski, H. Histamine in nervous tissue. *J. Physiol.*, 1943, **102**, 32—41.

Lee, H. M., R. G. Jones. The histamine activity of some β-aminoethyl heterocyclic nitrogen compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **95**, 71—78.

Lehmann, G., P. K. Knoefel. Spasmolytic and local anesthetic action of some esters of 9,10-dihydroanthracene-carboxylic acid and related compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **80**, 335—342.

Lehmann, G., J. W. Young. The antihistamine activitiy of diethylaminoethyldihydroanthracene-carboxylate and other substances. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **83**, 90—95.

Leonard, F., C. P. Huttrer. Histamine antagonists. Chemical-Biological Coordination Center, Nat. Research Council. Rev. #3, 1950.

Lewis, T. Clinical science, illustrated by personal experiences. Shaw & Sons, London, 1934.

Lillie, H. I., Horton, B. T., W. C. Thornell. Ménière's symptom complex: observations on the hearing of patients treated with histamine. *Ann. Otol., Rhinol. & Laryngol*, 1944, **53**, 717—742.

Loeser, L. H. Cutaneous histamine reaction as test of peripheral nerve function. *J. Am. M. A.*, 1938, **110**, 2 136—2 138.

Loew, E. R. Pharmacology of antihistamine compounds. *Physiol. Rev.*, 1947, **27**, 542—573.

———. The pharmacology of benadryl and the specificity of antihistamine drugs. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1950, **50**, 1142—1160.

Loew, E. R., Kaiser, Margaret E., V. Moore. Synthetic benzhydryl alkamine ethers effective in presenting fatal experimental asthma in guinea pigs exposed to atomized histamine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **83**, 120—129.

Loew, E. R., Macmillan, R., Margaret E. Kaiser. The antihistaminic properties of benadryl, β-dimethylaminoethyl benzhydryl ether hydrochloride. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **86**, 229—238.

Lueth, H. E., Orndoff, B. H., A. C. Ivy. Effect of histamine on gall-bladder evacuation. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1929, **26**, 311—312.

McElin, T. W., B. T. Horton. The administration of histamine during pregnancy: apparent lack of a clinical oxytocic effect with small doses. *Am. J. M. Sc.*, 1949, **218**, 432—438.

McGavack, T. H., Elias, H., L. J. Boyd. Some pharmacological and clinical experiences with dimethylaminoethyl benzhydryl ether hydrochloride (benadryl). *Am. J. M. Sc.*, 1947, **213**, 418—434.

Macintosh, F. C., W. D. M. Paton. The liberation of histamine by certain organic bases. *J. Physiol.*, 1949, **109**, 190—219.

Mackey, W. A. Intra-arterial histamine in treatment of claudication and rest pain. *Brit. M. J.*, 1950, **2**, 1086.

Mackmull, G. The influence of intravenously administered benadryl on blood pressure and electrocardiogram. *J. Allergy*, 1948, **19**, 365—370.

Macy, Dorothy, B. T. Horton. Treatment of migraine with histamine. Review of one hundred fortyfour cases. *J. Am. M. A.*, 1948, **137**, 1110—1114.

Marsh, D. F., A. J. Davis, Jr. Comparative activity of various antihistaminic substances towards vasodepressor response to histamine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **89**, 234—246.

Mayer, R. L. Antihistamine substances with special reference to pyribenzamine. *J. Allergy*, 1946, **17**, 153—165.

Mayer, R. L., Huttrer, C. P., C. R. Scholz. Antihistaminic and antianaphylactic activity of some α-pyridinoethylenediamines. *Science*, 1945, **102**, 93—94.

Mellanby, E., F. W. Twort. On the presence of β-imidazolethylamine in the intestinal wall. *J. Physiol.*, 1912, **45**, 53—60.

Millican, R. C., Rosenthal, S. M., H. Tabor. On the metabolism of histamine. A Urinary excretion following oral administration. B. Conjugation *in vitro*. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 4—13.

Moersch, R. V., Rivers, A. B., C. G. Morlock. Some results of the gastric secretory response of patients having duodenal ulcer noted during the administration of benadryl. *Gastroenterology*, 1946, **7**, 91—99.

Mufson, I. A new treatment for the relief of obliterative diseases of peripheral arteries. *Ann. Int. Med.*, 1948, **29**, 903—913.

Peters, G. A., B. T. Horton. Continuous intravenous histamine: effect on the electrocardiogram and serum potassium. *Am. Heart J.*, 1944, **21**, 854—857.

Pickering, G. W. Observations on mechanism of headache produced by histamine. *Clin Sc.*, 1933, **1**, 77—101.

———. Experimental observations on headache. *Brit. M. J.*, 1939, **1**, 907—912.

Report of the Council. Status report on antihistaminic agents in the prophylaxis and treatment of the common „cold." *J. Am. M. A.*, 1950, **142**, 566—569.

Rocha e Silva, M. The histamine theory of anaphylactic shock. *Arch. Path.*, 1942, **33**, 387—408.

———. Recent advances concerning the histamine problem. *J. Allergy*, 1944, **15**, 399—413.

———. The role played by leucocytes and platelets in anaphylactic and peptone shock. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1950, **50**, 1045—1067.

Rose, B., Rusted, I., J. A. Fownes. Intravascular catheterization studies of bronchial asthma. I. Histamine levels in arterial and mixed venous blood of asthmatic patients before and during induced attacks. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 1113—1119.

Rosenthal, S. R., R. R. Sonnenschein. Histamine as the possible chemical mediator for cutaneous pain. *Am. J. Physiol.*, 1948, **155**, 186—190.

Rosiere, C. E., M. I. Grossman. An analog of histamine that stimulates gastric acid secretion without other actions of histamine. *Science*, 1951, **113**, 651.

Roth, Grace M., B. T. Horton. Hypersensitiveness to cold; treatment with histamine and histaminase: report of case. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1937, **12**, 129—133.

Roth, Grace M., W. F. Kvale. A tentative test for pheochromocytoma. *Am. J. M. Sc.*, 1945, **210**, 653—660.

Saugster, W., Grossman, M. I., A. C. Ivy. The effect of two new histamine antagonists (benadryl and cpd 63) on histamine stimulated gastric secretion in the dog. *Gastroenterology*, 1946, **6**, 436—438.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTELE CARDIO-VASCULARE

Un mare număr de medicamente au ca acţiune farmacologică principală capacitatea de a modifica funcţia cardio-vasculară; în această parte a cărţii ne vom ocupa de ele. Există şi alte medicamente care influenţează puternic inima şi vasele sanguine; ele sînt însă descrise în altă parte, în legătură cu celelalte proprietăţi farmacodinamice importante pe care le posedă. Grupul acesta al doilea cuprinde xantinele, stimulanţii sistemului nervos central, medicamentele parasimpaticomimetice şi simpaticomimetice, alcaloizii beladonei, agenţii care blochează sistemul ganglionar şi adrenergic, histamina, tiamina, tiroida, hipofiza posterioară, bioxidul de carbon şi numeroase alte medicamente.

CAPITOLUL 29

DIGITALA ŞI GLICOZIZII CARDIACI ÎNRUDIŢI

Digitala şi anumite medicamente strîns înrudite au în comun o acţiune specifică şi puternică asupra miocardului, acţiune care este necegalată ca valoare în tratamentul insuficienţei cardiace congestive. Aceste substanţe cardiotonice se găsesc într-o serie de plante, dar cîteva dintre ele se găsesc şi în veninul unor anumite broaşte *(Bufo vulgaris)*. Preparatele întrebuinţate în mod obişnuit sînt obţinute din *Digitalis*, *Strophantus* şi *Scilla*. În expunerea ce urmează, termenul de *digitalice* este adesea utilizat pentru a desemna întregul grup de *glicozizi cardiaci*, şi nu numai grupul celor din digitală. Descrierea farmacologiei şi utilizărilor digitalei se aplică la toţi glicozizii cardiaci înrudiţi, exceptînd cazurile în care se fac precizări speciale.

Istorie. Un mare număr de extracte de plante, care conţin glicozizi cardiotonici a fost întrebuinţat de băştinaşii din diferitele părţii ale lumii ca otrăvuri pentru săgeţi şi la ordalii (judecăţi mistice). *Scilla* era cunoscută vechilor egipteni ca medicament şi este menţionată în papirusul lui Ebers (circa 1 500 de ani î.e.n.). Romanii o întrebuinţau ca diuretic, tonicardiac, vomitiv şi ca otravă pentru şobolani. *Strophantus* a fost introdus în medicină de Sir Thomas Fraser (1890), care, în timp ce studia otrăvurile săgeţilor africane, i-a descoperit acţiunea de tip digitalic. Pielea uscată a broaştelor obişnuite a fost utilizată timp de secole de chinezi ca medicament sub numele de *Ch'an Su* fiind recomandată mai ales pentru dureri de dinţi şi hemoragii ale gingiilor. Ultima întrebuinţare este cu atît mai interesantă, cu cît ea a precedat cu mult demonstrarea faptului că pielea de broască din genul *Bufo vulgaris* conţine un mare procent de adrenalină, un hemostatic local. Pielea de broască pulverizate au fost folosite curent pentru tratamentul hidropiziei, şi în medicina populară a ţărilor apusene, pînă cînd au fost înlocuite cu digitala.

Digitala sau degeţelul a fost menţionată în 1250, în lucrările medicilor din Ţara Galilor (Anglia). A fost descrisă din punct de vedere botanic cu 300 de ani mai tîrziu de Fuchsius (1542), care i-a dat numele de *Digitalis purpurea*, pentru că floarea seamănă cu un deget şi este de culoare purpurie. „Degeţelul" a fost utilizat pe cale internă sau în aplicaţii locale într-o serie de boli neînrudite între ele, de la epilepsie pînă la ulcerele cutanate.

În 1785, William Withering, profesor de medicină şi botanist la Birmingham (Anglia), şi-a publicat vestita sa carte intitulată: *„O dare de seamă asupra degeţelului şi unele din întrebuinţările sale medicale: cu observaţii practice asupra hidropizici şi altor boli"*. Fiecare medic, care întrebuinţează digitala, ar trebui să citească această lucrare instructivă, pentru că Withering a prevenit în mod clar împotriva multora din erorile curente, obişnuite în medicaţia cu digitală. El povesteşte, cum a ajuns să utilizeze degeţelul, cu 10 ani înainte de a-şi publica rezultatele, după cum urmează: „În anul 1785, mi s-a cerut părerea în legătură cu o reţetă a unei familii, pentru vindecarea hidropiziei. Mi s-a spus că a fost mult timp ţinută în secret de o bătrînă din Shropshire, care uneori obţinuse vindecări, după ce cei mai experimentaţi practicieni au dat greş. Am fost informat, de asemenea, că efectele produse erau vomitarea şi purgaţia violentă; efectele diuretice par să fi fost trecute cu vederea. Acest medicament era compus din cel puţin 20 de ierburi diferite, dar nu era prea greu pentru cineva versat în această problemă să observe că planta activă nu putea fi alta decît degeţelul".

Withering ştia că digitala avea efect numai în unele forme de hidropizie dar, pe cîte se pare, el nu punea acest fapt în

legătură cu acțiunile cardiace ale medicamentului. El a observat totuși că aceasta influențează inima, pentru că scria: „Ea are o putere asupra activității inimii pînă la un grad încă neobservat la nici un alt medicament și această putere poate fi pusă în valoare în scopuri salutare". Se pare că, John Ferriar, în 1799, a fost primul care a atribuit digitalei o acțiune primară asupra inimii, trecînd efectul diuretic pe un plan secundar. Deși Withering a arătat avantajele care rezultă din utilizarea corectă a degețelului, sfatul său nu a fost totdeauna urmat. Chiar în secolul al XIX-lea digitala a fost întrebuințată fără discernămînt pentru diverse tulburări, adesea în doze toxice. În timpul primei perioade a secolului al XX-lea, ca un rezultat al lucrărilor lui Cushny, Mackenzie, Lewis și alții, acest medicament a ajuns în mod treptat să fie privit ca specific în tratamentul fibrilației atriale. Numai în ultimii 40 de ani s-a stabilit în mod precis că principala indicație a digitalei este tratamentul insuficienței cardiace congestive.

Originea și compoziția substanțelor digitalice. Digitala oficială este frunza uscată a degețelului, *Digitalis purpurea*, plantă frumoasă și larg răspîndită, care înflorește la 2 ani și crește în mod natural în multe părți ale Statelor Unite. Semințele și frunzele altor specii de digitală conțin, de asemenea, principii cardiace active. Frunzele de *Digitalis lanata* sînt întrebuințate pe scară întinsă în Europa și stau la baza unor preparate purificate întrebuințate în S.U.A. *Strophantus*, inclus mai înainte în Farmacopee, era obținut din semințele de *Strophantus Kombé* sau *Strophantus hispidus*, reprezentanți ai familiei *Apocynaceae*. *Ouabaina* se extrage din *Strophantus gratus*. Scilla, bulbul cărnos uscat de „ceapă de mare" este furnizată de *Urginea (Scilla) maritima*, o specie de *Liliaceae*. Un alt reprezentant din aceeași familie, *Convallaria majalis* (mărgăritărelul, lăcrămioara) a fost întrebuințată multă vreme în Rusia pentru tratamentul hidropiziei; ea conține un glicozid cardiac, *convallatoxina*, care nu este întrebuințat în clinică, dar care posedă o activitate puternică și caracteristică de tip digitalic. *Thevetia neriifolia* (oleandrul galben), care aparține aceleiași familii ca și planta *Strophantus*, este un arbore tropical, care produce un fruct cunoscut sub numele de nuca malaeză. Miezul acestei nuci conține glicozizi cardioactivi; unul din aceștia *(thevetin)* a fost incomplet verificat în clinică. Multe alte plante, cuprinzînd anumiți reprezentanți din familia *Helleborus* conțin glicozizi cardiaci, dar nu sînt menționați aici, pentru că valoarea lor clinică nu a fost stabilită.

Constituenții activi ai medicamentelor cardiace menționate mai sus sînt *glicozizii*. Glicozizii cardiaci de origine vegetală se găsesc de obicei în asociație cu *saponinele*. Saponinele sînt de asemenea substanțe glicozidice, dar sînt lipsite de efectele specifice asupra inimii. Saponinele cele mai bine cunoscute ale grupului digitalei sînt *digitonina* și *gitonina*. Deși sînt prezentate la preparatele galenice, saponinele nu exercită nici o acțiune terapeutică, dar pot influența solubilitatea substanțelor cu acțiune cardiacă.

Numeroșii glicozizi cardiaci sînt alcătuiți din mai multe părți constitutive. Fiecare glicozid reprezintă o combinație între un *aglicon* sau *genină*, cu 1 pînă la 4 molecule dintr-un *zahar* (tabelul 32). Activitatea farmacologică este asigurată de aglicon, dar se consideră că zaharurile legate de el favorizează solubilitatea în apă și capacitatea de pătrundere în celule. Astfel intensitatea și persistența acțiunii cardiace sînt sporite. De exemplu, zaharurile sînt inactive atunci cînd sînt date singure și prezența lor nu este esențială pentru acțiunea cardiacă, dar numărul și tipul moleculelor de zahăr atașate agliconilor pot determina activitatea și toxicitatea glicozizilor rezultați (Chen și alții, 1938 și ulterior). Zaharurile sînt monozaharide. Unele dintre ele sînt banale ca glucoza și ramnoza. Altele, ca digitoxoza, sînt dezoxihexoze rar întîlnite, care se găsesc numai în substanțele digitalice și sînt deosebite de toate celelalte zaharuri cunoscute. Același monozaharid poate fi legat de agliconi diferiți. De asemenea, diferiți glicozizi pot produce prin hidroliză același aglicon. De exemplu, glicozizii convallatoxina și convallasida, din *Convallaria majalis* și glicozizii cimarina și K-strofantina-β, din *Strophantus Kombé*, produc toate prin hidroliză, agliconul *strofantidina*.

Natura chimică și proprietățile agliconilor cardiaci. În ultimele 3 decenii au fost făcute progrese foarte importante în complicata chimie a agliconilor cardiaci. Printre contribuțiile mai importante din acest interesant domeniu trebuie menționate cele ale lui Windaus, Wieland, Jacobs, Elderfield, Reichstein, Stoll și Fieser [vezi referatele generale ale lui Jacobs (1933), Elderfield (1935), Stoll (1937, 1949) și Fieser și Fieser (1949)].

Discuția ce urmează este numai o scurtă schițare a trăsăturilor caracteristice ale acestui domeniu.

Agliconii pot fi puși în libertate din glicozizii cardiaci prin hidroliză acidă, alcalină și enzimatică. Structura lor complexă a fost puțin cunoscută, pînă cînd s-a descoperit că ei erau în mod chimic înrudiți cu acizii biliari, sterolii, hormonii sexuali și corticosuprarenali.

Structura de bază este un nucleu ciclopentaperhidrofenantronic la care este legat un inel lactonic nesaturat la C17. În afară de acesta sînt legate în poziție specifică, care variază cu agliconul respectiv, grupe metilice, hidroxilice și aldehidice. Toți agliconii produși în mod natural au grupări OH la poziția 14 și mulți dintre ei au grupări OH suplimentare, mai ales la poziția 3. Porțiunile formate din zaharuri sînt în mod obișnuit atașate la inelul sterolic printr-un O la poziția 3. Grupul OH secundar în poziția 3 este puternic reactiv și, datorită lui, un număr de *derivați semisintetici* au fost realizați prin reacții ale agliconilor cu acizi organici, zaharuri, xantine etc. (Chen și colaboratorii, 1943, 1947); astfel de compuși deschid un nou cîmp de cercetare (vezi mai jos). Un număr de agliconi cardiaci naturali au fost comparați cu

Tabelul 32

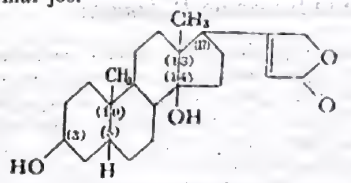
Sursele vegetale şi componentele chimice principale ale glicozizilor cardiaci care au importanţă clinică

Planta de origine		Glicozidul precursor	Desfacerea prin hidroliză enzimatică şi hidroliză uşor alcalină	Glicozidul	Scindare prin hidroliză acidă*	Aglicon sau genină
1		2	3	4	5	6
Digitalis	*D. purpurea* (foi)	Glicozidul A din *D. purpurea* (desacetil-digilanid A).	glucoză	digitoxină	digitoxoză (3)	digitoxigenină
		Glicozidul B din *D. purpurea* (desacetil-digilanid B)	glucoză	gitoxină	digitoxoză (3)	gitoxigenină
		—	—	gitulină	digitoxoză (2)	gitaligenină (hidrat de gitoxigenină)
	D. lanata (foi)	lanatozidul A (digilanid A)	glucoză + acid acetic	digitoxină	digitoxoză (3)	digitoxigenină
		lanatozidul B (digilanid B)	glucoză + acid acetic	gitoxină	digitoxoză (3)	gitoxigenină
		lanatozidul C (digilanid C; cedilanid)	glucoză + acid acetic	digoxină	digitoxoză (3)	digoxigenină
Strophanthus	*S. Kombé* (sămînţă)	strofantozid K	glucoză	β-strofantin K (strofantină)	glucoză + cimaroză	strofantidină
		strofantozid K	glucoză (2)	cimarină	cimaroză	strofantidină
		β-strofantină K	glucoză	cimarină	cimaroză	strofantidină
		—	—	cimarol	cimaroză	strofantidol
	S. gratus (sămînţă)	—	—	ouabaină (strofantidină G)	ramnoză	ouabagenină (strofantidină G)
Scilla	*Urginea maritima* sau *indica* (bulb)	scilaren A	glucoză	proscilaridină A	ramnoză	scilaridină A

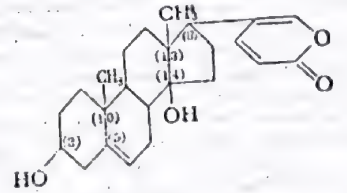
* Scindarea unui mol de glucoză sau acid acetic, afară de cazul cînd este indicat în paranteză un alt număr de moli.

glicozizii corespunzători în ce priveşte activitatea lor cardiacă la animale. În general, acţiunile agliconilor asupra miocardului sînt mai trecătoare şi mai slabe; ei produc însă efecte toxice, ca vărsături şi convulsii, în aceeaşi măsură sau chiar mai mari (Chen şi colaboratorii, 1938). La bolnavii cu insuficienţă cardiacă s-a văzut că acţiunea cardiacă a agliconilor este mai slabă decît aceea a glicozizilor corespunzători, că se instalează în interval de cîteva minute în loc de cîteva ore şi că dispare în 30 de minute în loc de ore sau zile.

Inelul lactonic nesaturat, ataşat la C17, are structura $\Delta^{\alpha,\beta}$. Se întîlnesc 2 tipuri de inele lactonice. Grupul *Digitalis-Strophantus* al agliconilor are un inel lactonic pentagonal, pe cînd grupul *Scilla*-venin de broască are un inel lactonic hexagonal cu 2 duble legături, după cum se vede în formulele respective. Acest din urmă grup de agliconi este prin urmare intermediar ca structură între *glicozizii Digitalis-Strophantus* şi acizii biliari. Inelele lactonice înrudite cu cele care apar în glicozizii cardiaci sînt lipsite de activitate cardiotonică. Formulele structurale ale *digitoxigeninei* şi *scillaridinei A*, care reprezintă agliconii cardiaci din grupele de *Digitalis-Strophantus* şi respectiv grupele *Scilla*-venin de broască sînt reprezentate mai jos.



Digitoxigenina



Scillaridina A

Ceilalţi agliconi cardiaci importanţi diferă în mică măsură de cei arătaţi mai sus. Se pot cita următoarele exemple: *gitoxigenina* care se află în frunzele de digitală alături de *digitoxigenină*, diferă de aceasta din urmă numai printr-un grup hidroxil legat la C 16.

Strofantidina se deosebeşte de digitoxigenină numai printr-un hidroxil la C 5 şi un radical aldehidic în loc de unul metilic la C 10. *Digoxigenina*, un aglicon care se găseşte în *Digitalis lanata*, are aceeaşi structură ca şi digitoxigenina. Posedă însă un al treilea grup hidroxil la C 12. Glicozidul obţinut din *Strophantus gratus* este ouabaina care conţine un aglicon numit *ouabagenină*; acesta diferă de digitoxigenină prin faptul că are un grup CH_2OH în loc de CH_3 la C 10 şi grupuri hidroxil la C 1 şi C 5.

Datele esenţiale asupra surselor vegetale şi părţilor componente chimice ale principalilor glicozizi cardiaci sînt rezumate în tabelul 32. O justificare particulară pentru un astfel de tabel rezumativ o constituie faptul că terminologia întrebuinţată în literatură este confuză şi greoaie, în special pentru că denumirile nu se referă la structurile chimice, ci mai degrabă la originea botanică. Tabelul 32 arată că frunzele de *Digitalis purpurea* şi *Digitalis lanata* conţin 2 glicozizi identici — *digitoxina şi gitoxina* — dar că fiecare specie conţine, în plus, cîte un glicozid ce nu se află în cealaltă. S-a arătat că glicozizii cardiaci există în plante ca precursori, numiţi glicozizi „nativi", „naturali" sau „puri". De exemplu, frunzele de *Digitalis lanata* conţin precursorii denumiţi *lanatozizi* (sau digilanizi) A,B şi C; după hidroliză slab alcalină (pierderea grupului acetil) şi hidroliză enzimatică (pierderea glucozei) se obţin glicozizii mai obişnuiţi, respectiv digitoxina, gitoxina şi digoxina. Hidroliza acidă consecutivă desface digitoxozele mai sus-menţionate şi eliberează agliconii corespunzători. În frunzele de *Digitalis purpurea*, însă, glicozizii precursori nu conţin grupe acetil şi nici un glicozid asemănător lanatozidului C; ei sînt cunoscuţi ca dezacetildigilanizii *A* şi *B*, şi prin hidroliză enzimatică rezultă digitoxina şi respectiv gitoxina. În plus, această specie mai conţine glicozidul *gitalină*, care nu se găseşte în frunza de *D. lanata*.

Mai menţionăm şi glicozizii cardiaci „semisintetici". *Acetilstrofantidina* (esterificată cu acid acetic pe calea OH la poziţia 3) diferă de glicozizii strofantusului, prin faptul că este destul de bine absorbită, după administrarea orală; cînd substanţa este administrată intravenos, acţiunea cardiacă se instalează repede, dar durează numai 1 oră sau 2; s-au semnalat cazuri mortale prin fibrilaţie ventriculară, după injectarea ei intravenoasă la bolnavi cu aritmie tahisistolică (Gold şi alţii, 1946, 1948; Enselberg şi alţii 1951). *Triptamin-strofantidina* este un produs de condensare al strofantidinei (pe calea aldehidei de la C 10) şi al triptaminei; ea este de asemenea absorbită după administrare orală la om şi are efect rapid şi de scurtă durată asupra activităţii cardiace (Otto şi alţii, 1953). Atît *acetildigoxina*, cît şi *acetildigitoxina* (derivate prin îndepărtarea exclusiv a glucozei din lanatozizii C, respectiv A) au fost supuse unei verificări clinice preliminare; rămîne să se stabilească dacă proprietăţile lor farmacologice diferă semnificativ de cele ale glicozizilor, ale căror stadii intermediare le reprezintă (Enselberg şi alţii, 1953; Löffler şi alţii, 1953). În general, nici una din substanţele menţionate nu se găsesc în mod curent.

Raportul dintre structura chimică şi acţiunea cardiacă. După cît se ştie pînă acum, toţi agliconii menţionaţi mai sus produc în fond acelaşi tip de efecte cardiace. Aceasta limitează analiza relaţiei dintre structură şi activitate, la o discuţie asupra acelor caractere care sînt esenţiale pentru activitatea asupra miocardului. Practic, toţi agliconii cardiaci au un grup secundar OH în poziţia C 3 a nucleului sterolic, iar pentru efectul miocardic caracteristic este socotită necesară o configuraţie stereochimică particulară la C 3. Un OH la C 14 este de asemenea indispensabil. Numărul şi poziţia altor grupuri hidroxil sînt probabil fără importanţă, cu excepţia rolului lor în determinarea solubilităţii. Cei mai mulţi agliconi cardiaci au un grup CH_3 angular la C 10, însă numai cîţiva dintre ei posedă o funcţie aldehidică sau alcoolică. Este necesară, de asemenea, o dispoziţie spaţială favorabilă în sistemul inelului sterolic. Inelul lactonic nesaturat ataşat este absolut necesar pentru activitatea cardiacă. Saturarea sau deschiderea inelului lactonic suprimă activitatea farmacologică a moleculei. Rămîne să se demonstreze dacă inelul lactonic nesaturat, ataşat altor schelete decît nucleului sterolic, va manifesta activitate cardiacă. Rolul componentelor monozaharidice legate la C 3 a fost discutat.

ACŢIUNILE CARDIO-VASCULARE ALE GLICOZIZILOR DIGITALICI

Efectele generale principale ale digitalei şi glicozizilor cardiaci se manifestă asupra sistemului cardio-vascular. În afară de aceasta, ei manifestă anumite efecte asupra sistemului nervos. O analiză a acţiunilor digitalei asupra sistemului cardio-vascular este complicată, din cauza funcţiilor multiple şi legate între ele care reglează circulaţia, cît şi de faptul că digitala provoacă răspunsuri diferite în stare de sănătate şi de boală. Literatura asupra efectelor digitalei în dinamica circulaţiei este aşa de vastă încît descrierea ce va urma se limitează, în mare măsură, la rezultatele obţinute în investigaţiile clinice.

Principala proprietate farmacodinamică a digitalei este capacitatea sa unică de a creşte forţa de contracţie a miocardului. Prin această singură acţiune medicamentul îşi exercită efectele sale salutare în insuficienţa cardiacă congestivă. Alte răspunsuri la digitală — ca de pildă încetinirea ritmului cardiac, creşterea debitului cardiac, reducerea dilataţiei cardiace, scăderea presiunii venoase ridicate etc. — sînt toate explicate pe baza creşterii forţei sistolice. Această concepţie unitară asupra acţiunii digitalei este sprijinită de majoritatea covîrşitoare a investigaţiilor clinice şi de laborator şi nu mai este necesar să se caute explicarea rezultatelor terapeutice care se obţin cu acest medicament în acţiunile sale extracardiace. Cu toate acestea, există anumite puncte de vedere divergente, care vor fi discutate la locul potrivit.

Scanned with OKEN Scanner

Timp de mulţi ani, s-a considerat că digitala influenţează inima mai cu seamă prin încetinirea ritmului cardiac. Aceasta se datora faptului că acţiunea digitalei era socotită a fi specifică în tratamentul fibriliaţiei atriale, afecţiune în care aceasta încetineşte adesea, în mod impresionant, ritmul ventricular. S-a considerat că încetinirea ritmului este baza ameliorării simptomelor. Astfel acţiunea primară a digitalei, de a creşte forţa contracţiei muşchiului inimii, a fost minimalizată sau ignorată; substanţa nu a fost recomandată pentru insuficienţa cardiacă cu ritm normal, ci a fost rezervată mai mult pentru unele aritmii cu ritm cardiac rapid. Începînd probabil cu Wenckebach, în 1910, şi continuînd cu observaţiile clinice ale lui Pratt, 1918, Christian, 1919, Luten, 1924, Marvin, 1926, Harrison şi colaboratorii, 1931 şi numeroşi cercetători care au urmat, a crescut convingerea — şi în cele din urmă s-a stabilit în mod ferm — că digitala era eficace în primul rînd în insuficienţa cardiacă, indiferent de ritmul cardiac şi că ameliorarea nu era datorită încetinirii inimii, ci mai degrabă acţiunii ei directe de creştere a forţei contracţiei miocardice.

Forţa contracţiei sistolice. Digitala acţionează asupra miocardului, mărind forţa contracţiei sistolice. Acest fapt a fost demonstrat direct, pe fascicule de muşchi cardiac, pe inimi izolate de mamifere, pe preparate cord-plămîn în diferite tipuri de experienţe la animale întregi şi, indirect, la om. Încă din 1855, Vulpian, primul care a lucrat experimental cu digitală a notat că aceasta provoacă o contracţie sistolică a inimii de broască. Această observaţie fundamentală a fost mai multe zeci de ani baza testului biologic pentru digitală în F.S.U. Experimentarea precisă la mamifere a efectelor miocardice directe ale substanţelor digitalice a fost iniţiată de Cushny (1897) şi nenumăraţi cercetători au contribuit la literatura privind acest subiect. Trecînd peste aproape un secol de cercetare şi pentru a cita exemple de lucrări de tip modern se pot menţiona rezultatele obţinute de Cattell şi Gold (1938) pe muşchi papilar izolat de pisică. Ei au stimulat muşchii la un ritm constant şi au întrebuinţat concentraţii de ouabaină şi digitoxină compatibile cu doza terapeutică pentru om. Substanţele au sporit forţa de contracţie de mai multe ori independent de lungimea diastolică (tensiunea diastolică). Rezultatele au arătat că digitala acţionează direct asupra muşchiului cardiac sporind forţa contracţiei sistolice independent de alţi factori cardiaci sau extracardiaci (fig. 37). Lucrînd pe inimă de broască ţestoasă, Kabat şi Visscher (1939) au obţinut rezultate, care în esenţă sînt concordante cu cele ale lui Cattell şi Gold; s-a găsit că efectul primar al glicozidului cardiac (K-strofantozid) constă în creşterea capacităţii de lucru a miocardului. Wedd şi Blair (1948) au demonstrat că efectele inotrope pozitive ale digitoxinei şi ouabainei, pe fasciculele de ventricul de broască ţestoasă, se observă numai după anumite modificări metabolice suferite de muşchiul cardiac şi, de asemenea, că nu toate formele de scădere a contractilităţii pot fi corectate prin glicozizi. Cercetări de această natură pot ajuta să elucideze mecanismul biochimic al acţiunii digitalei.

Cînd digitala măreşte forţa de contracţie a inimii în insuficienţă, ventriculul se goleşte mai complet. Umplerea diastolică este astfel ameliorată, în special dacă ritmul inimii este concomitent încetinit. În acest fel, întoarcerea venoasă se efectuează în condiţii mai bune, iar presiunea venoasă ridicată scade către normal. Nu se ameliorează numai forţa sistolică, ci, se scurtează şi intervalul de timp, ocupat de sistolă în fiecare ciclu cardiac. Aceasta, firesc, dă mai mult timp miocardului să se odihnească şi ventriculului să se umple. Digitala măreşte nu numai forţa de contracţie, ci şi randamentul mecanic al muşchiului inimii. Experienţele pe animal arată că după digitală, inima este capabilă să efectueze o anumită muncă cu un consum mai mic de oxigen (Gremels, 1933, Peters şi Vissher, 1936). Aceasta poate fi datorită faptului că digitala micşorează volumul diastolic al inimii. S-a arătat că pentru o cantitate dată de lucru mecanic, nevoia de oxigen a inimii sporeşte o dată cu creşterea volumului diastolic al inimii.

Frecvenţa cardiacă. La animale, se poate arăta în mod precis că digitala scade frecvenţa cardiacă. Această acţiune este mijlocită în mare parte prin nervii vagi, fiindcă nu mai este atît de manifestă după atropinizare sau vagotomie, şi este puţin pronunţată pe inimile izolate. Felul în care vagul este stimulat de digitală nu este complet lămurit. O explicaţie mai veche era că glicozizii cardiaci ar stimula nucleii bulbari ai vagului. Alte lucrări arată că substanţa sensibilizează nodul sino-atrial faţă de impulsurile vagale normale. În experienţele pe animale, Heymans şi colaboratorii (1932) au demonstrat că digitala nu încetineşte inima printr-o acţiune directă asupra centrilor vagali, ci că bradicardia caracteristică se produce cînd substanţa ajunge în contact cu sistemul vasoreceptor aortic şi carotidian. Ei au tras concluzia că acest sistem este sensibilizat de digitală, spre a provoca încetinirea ritmului cardiac pe calea unui reflex vagal. Într-adevăr, digitala creşte excitabilitatea sinusului carotidian şi măreşte tendinţa la aritmii şi oprire a inimii la bolnavii cu reflexe hiperactive ale sinusului carotidian. „Componenta vagală" a acţiunii digitalice este astfel de natură reflexă şi nu se datoreşte unei excitaţii directe centrale a vagului.

Deoarece se produce un anumit grad de bradicardie după digitală, *problema importantă este dacă efectele terapeutice ale digitalei la om sînt rezultatul încetinirii vagale provocate de digitală.* La indivizii fără insuficienţă cardiacă şi cu ritm sinusal normal, dozele obişnuite de digitală provoacă numai modificări neînsemnate şi inconstante ale frecvenţei. La bolnavii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi cu ritm sinusal normal, digitala adesea ameliorează simptomele obiective şi subiective, fără vreo încetinire a frecvenţei inimii. Mai mult chiar dacă se produce o încetinire, ameliorarea se poate observa înainte de orice modificare a ritmului.

De asemenea, cînd ritmul este redus de către digitală, aceasta se întîmplă mai cu seamă la bolnavii care au o tahicardie asociată unei insu-

ficienţe cardiace. Prin urmare din aceste observaţii clinice fundamentale se poate trage concluzia că *digitala poate provoca ameliorări remarcabile în insuficienţa cardiacă fără prealabila încetinire a ritmului cardiac.*

primordial în ameliorarea obţinută. Mecanismul scăderii frecvenţei cardiace, după digitală, la bolnavii cu fibrilaţie atrială, va fi discutat mai tîrziu. În cazurile de insuficienţă cardiacă cu tahicardie sinusală, medicamentul de asemenea măreşte ritmul cardiac. Nu se poate trage concluzia că substanţa acţionează asupra nodului sinusal pentru a încetini ritmul. Tahicardia în insuficienţa cardiacă este considerată

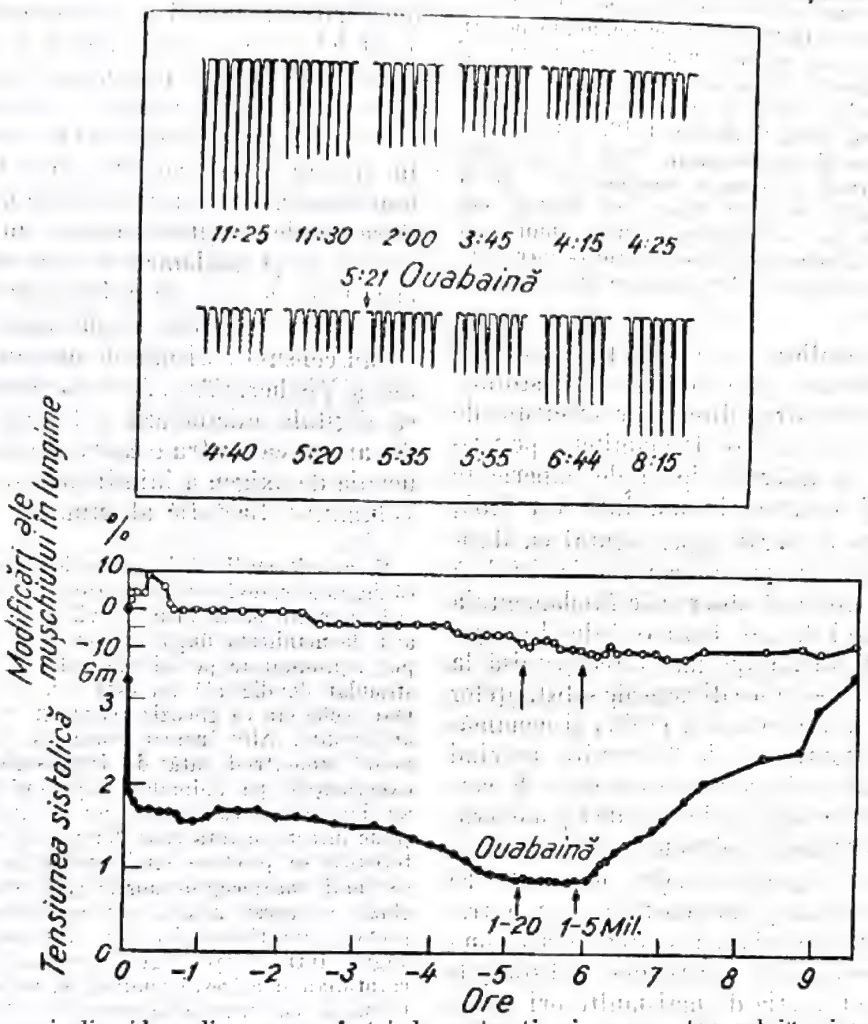


Fig. 37. — Efectul unui glicozid cardiac asupra forţei de contracţie şi asupra „tonusului" miocardului de mamifer.

Sus. Muşchiul papilar al ventriculului drept de pisică a fost preparat pentru înregistrarea izometrică a contracţiilor lui, într-un recipient conţinînd plasmă de pisică. El a fost excitat electric cu o frecvenţă fixă, iar forţa de contracţie a fost înregistrată prin fotografiere.

Puterea contracţiei este arătată prin deflexia în jos: timpul este dat în ore şi minute, după indicaţia din grafic. Supus efortului în condiţii nefavorabile, preparatul de muşchi începe curînd să obosească şi puterea contracţiei să diminueze. Administrarea de ouabaină, într-o concentraţie de o parte la 75 de milioane părţi de ser (o cantitate care se apropie de concentraţia din organismul uman, după o doză terapeutică de medicament), restabileşte forţa de contracţie.

Jos. Experienţa pe muşchiul papilar, identică celei descrise mai sus. Cercurile albe indică modificările în lungimea muşchiului (tonusul); cercurile înnegrite indică forţa contracţiei (tensiunea sistolică). Timpul este înregistrat în ore, după cum este notat pe figură. Lungimea muşchiului în repaus era de 11,5 mm şi greutatea lui de 20 mg. Tensiunea de repaus era de 1,2 g. Toate înregistrările forţei de contracţie au fost făcute la o tensiune constantă de repaus de 1,2 g. De observat slăbirea treptată a forţei de contracţie. Ouabaina a fost adăugată astfel ca să se obţină o concentraţie de 1 la 20 de milioane şi apoi 1 la 5 milioane aşa cum este indicat prin săgeţi. Se observă (1) creşterea forţei de contracţie a muşchiului papilar şi (2) absenţa oricărei modificări, importante în lungimea de repaus a muşchiului, fie în timpul perioadei iniţiale a insuficienţei, fie după ameliorarea produsă de glicozidul cardiac. Pe baza acestor rezultate, s-a tras concluzia că digitala acţionează în primul rînd prin creşterea forţei de contracţie miocardică şi prin mărirea „tonusului" (după Gold şi Catell, 1940; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Archives of Internal Medicine*).

Scopul discuţiei anterioare nu este de a nega că se produce o încetinire a ritmului cardiac după administrarea digitalei, ci numai de a accentua că ea nu este un factor necesar sau de obicei ca un răspuns compensator, pentru a menţine circulaţia. Ea este produsă de reflexele care pleacă din atriul drept destins şi din venele mari adiacente. Aceste reflexe inhibează

tonusul vagal cardiac şi provoacă o stimulare adrenergică a inimii şi a vaselor mari. În acest fel ritmul cardiac şi debitul cardiac devin mai proporţionate cu nevoile organismului. Cînd digitala ameliorează circulaţia şi insuficienţa prin acţiunea ei miocardică, cauza tahicardiei este corectată şi frecvenţa cardiacă este redusă. Factorii normali care reglează şi controlează frecvenţa cardiacă participă la această încetinire care este în mare măsură de natură reflexă. Scăderea ritmului de descărcare a nodului sinusal rezultă din restabilirea tonusului vagal normal şi dintr-o scădere corespunzătoare a descărcărilor simpaticului cardiac. Tahicardia compensatoare a insuficienţei cardiace, atunci cînd există, este astfel suprimată de către digitală prin normalizarea tonusului vagal, consecutivă restabilirii compensării cardiace.

Este într-adevăr salutar faptul că încetinirea ritmului rapid al inimii insuficiente este îndeplinită de digitală prin intermediul mecanismului fundamental al ameliorării funcţiei miocardice. Dacă încetinirea produsă de digitală n-ar fi un efect primordial, legat de restabilirea compensării cardiace, rezultatul ar fi mult mai puţin salutar. După cum a accentuat cu competenţă Wiggers (1931): „Nu există agent terapeutic prin care o tahicardie sinusală compensatoare să poată fi cu uşurinţă anulată; altfel mulţi bolnavi cu afecţiuni cardiace grave ar fi fost îndreptaţi către mormînt în mod prematur, printr-un tratament bine intenţionat, dar rău condus".

Aspecte speciale ale acţiunii digitalei asupra frecvenţei cardiace. 1. *Efectul asupra nodului sino-atrial.* La indivizii normali, dozele uzuale de digitală pot determina o oarecare încetinire a ritmului, dar aceasta se limitează în medie numai la circa 8 bătăi pe minut şi nu este constantă. De asemenea, la pacienţii cu boli de inimă, dar cu mecanism şi ritm sinusal normal, digitala în doze terapeutice nu produce o încetinire constantă sau semnificativă a ritmului cardiac; acest fapt este valabil, fie că inima este compensată, fie că este insuficientă. De aceea nu este evident dacă dozele terapeutice de digitală afectează nodul sino-atrial al omului în mod direct sau printr-o componentă vagală. Chiar la bolnavii cu tahicardie sinusală datorită unei hipertiroidii sau infecţii, dozele totale de digitală au un efect slab de reducere a frecvenţei descărcărilor nodului sino-atrial. Cu toate acestea, dozele toxice de digitală influenţează nodul sino-atrial direct şi pot cauza o bradicardie accentuată.

2. *Efectul asupra sistemului de conducere.* Conducerea între atriu şi ventricul este încetinită de dozele clinice de digitală şi aceasta se poate reflecta printr-o creştere a intervalului P-R pe ECG. Încetinirea conducerii se produce la inimile normale, ca şi la cele decompensate. Ea se datoreşte în primul rînd acţiunii directe a digitalei asupra fasciculului de conducere. Fasciculul His este în mare măsură compus din ţesut muscular, care răspunde acţiunii miocardice a digitalei într-un mod caracteristic; perioada sa refractară efectivă este mărită, iar viteza sa de conducere este scăzută (vezi mai jos). În anumite împrejurări, ca de exemplu apariţia contracţiei circulare atriale, amîndoi aceşti factori tind să împiedice impulsurile atriale de a ajunge la ventricul. Dar cînd există un ritm sinusal normal, iar impulsurile atriale nu sînt nici numeroase şi nici slabe, ele pot trece, toate, prin sistemul de conducere ca să excite ventriculul, chiar dacă dozele clinice de digitală au întîrziat întrucîtva trecerea lor. În aceste împrejurări întîrzierea *A-V* ca atare nu provoacă nici o modificare a frecvenţei cardiace. Cu doze toxice de digitală însă, întîrzierea în conducerea impulsurilor atriale poate fi atît de importantă, încît să rezulte un bloc cardiac parţial sau o disociaţie atrio-ventriculară completă.

3. *Încetinirea ritmului cardiac la copii.* S-a pretins că mecanismul vagal, la copil, este deosebit de sensibil la acţiunea digitalei şi că de aceea, bradicardia contribuie mai mult la efectele salutare ale medicamentului la copii decît la adulţi. Cu toate acestea, nu există o astfel de sensibilitate specială a copiilor la digitală. Ameliorarea terapeutică de pe urma medicamentului depinde de acţiunea directă asupra miocardului, la copii ca şi la adulţi, şi cînd se produce ameliorarea ea apare înaintea bradicardiei şi adesea fără ea.

Mecanismul de scădere a frecvenţei cardiace în fibrilaţia atrială. Cu toate că dozele terapeutice de digitală nu răresc efectiv ritmul unei inimi cu un ritm sinusal normal, aceeaşi cantitate de medicament poate să aibă un efect pronunţat asupra frecvenţei ventriculare în fibrilaţia atrială. În această aritmie impulsurile atriale sînt destul de slabe şi pot depăşi cu mult 500 pe minut. Un mare număr de impulsuri sînt în mod automat blocate de sistemul de conducere şi nu ajung niciodată la ventricul, fiindcă fasciculul *A-V*, în mod normal, nu poate conduce mai mult de 270 de impulsuri pe minut. Altele ajung în timpul fazei refractare a ventriculului şi, prin urmare, sînt ineficace. Cu toate acestea, un număr prea mare de impulsuri atriale reuşesc să ajungă la ventricul, care astfel bate rapid şi neregulat. Cînd se administrează digitală în doză suficientă la bolnavii cu fibrilaţie atrială, ritmul ventricular este adesea redus la un nivel optim. Aşa după cum s-a mai spus, digitala acţionează în mod direct asupra sistemului de conducere *A-V* prin mărirea perioadei refractare efective şi prin încetinirea vitezei de conducere a impulsului. Pe lîngă aceasta, stimularea vagală reflexă provocată de digitală influenţează fasciculul His, în sensul slăbirii conducerii impulsului. Ca rezultat, numărul impulsurilor capabile să treacă prin fasciculul His, pe minut, este redus în mod apreciabil. Faptul că această componentă vagală a inhibiţiei *A-V* nu este indispensabilă reiese în mod evident din aceea că încetinirea ritmului ventricular se poate produce şi după doze complete de atropină (şi după vagotomie la animale).

S-a studiat importanţa relativă a componentelor vagale şi extravagale ale descreşterii ritmului ventricular provocat cu digitală la bolnavii cu fibrilaţie atrială (Gold şi alţii, 1939; Modell şi alţii, 1941). Încetinirea produsă prin doze mici de digitală poate fi atribuită, în mare măsură, componentei vagale reflexe, fiindcă ritmul cardiac poate fi accelerat prin doze mari de atropină sau prin efort fizic (care descreşte tonusul vagal). Această încetinire vagală este interpretată ca fiind în mare măsură de natură reflexă şi datorită restabilirii forţei miocardice. După doze obişnuite de digitală însă, atropina sau efortul nu mai sînt capabile să mă-

Scanned with OKEN Scanner

rească ritmul cardiac şi este limpede că încetinirea ventriculară se datoreşte acţiunilor miocardice extravagale ale digitalei (fig. 38).

Unele observaţii clinice fac să reiasă că nu trebuie acordată prea multă importanţă acţiunii digitalei asupra ţesutului de conducere ca mecanism prin care impulsurile atriale care reuşesc să treacă prin ţesutul de conducere; iritabilitatea crescută a miocardului insuficient este redusă şi prin restabilirea circulaţiei generale, care ameliorează fluxul sanguin coronarian. Se ştie că o inimă parţial anoxică este mai excitabilă şi că răspunde la stimuli care, în mod obişnuit, sînt

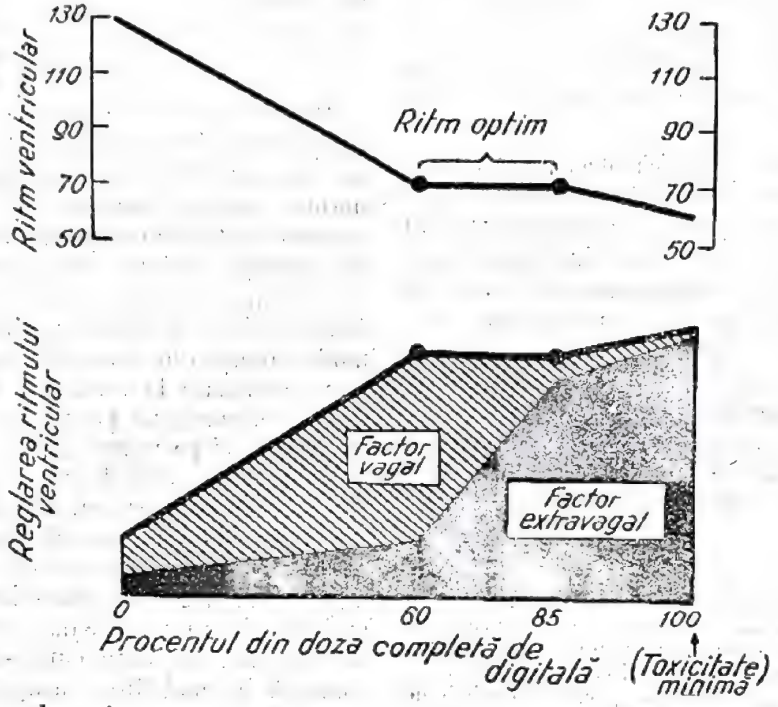


Fig. 38. — Reprezentare schematică a mecanismului prin care digitala scade frecvenţa ventriculară la bolnavii cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă congestivă.

Ritmul ventricular este arătat în partea de sus a figurii, iar rolurile relative jucate de factorii vagali (zona haşurată) şi extravagali (zona înnegrită) în încetinirea ritmului cardiac (pe măsură ce creşte doza de digitală) sînt indicate în partea inferioară. Atunci cînd doze mici — suboptime — de digitală ameliorează funcţia miocardică, rezultă o sporire în activitatea reflexă a factorului vagal. În consecinţă, ritmul ventricular este încetinit. Atropina influenţează în sens antagonist asupra activităţii vagale reflexe şi astfel accelerează ritmul cardiac în acest stadiu de digitalizare.

Pe măsură ce doza de digitală este sporită, ritmul continuă să scadă şi acţiunea inhibitoare directă a substanţei asupra sistemului de conducere, adică factorul cardiac sau extravagal, devine mai evidentă.

Pe măsură ce este atins ritmul optim, factorul cardiac direct joacă un rol din ce în ce mai important în reglarea ritmului ventricular.

Atropina şi efortul nu influenţează în sens antagonist asupra încetinirii datorite acţiunii directe a digitalei asupra conducerii A-V. Între anumite limite, ritmul ventricular rămîne constant şi optim, în ciuda accentuării inhibiţiei funcţiei de conducere, provocată de dozele crescînde de digitală. Chiar dacă ritmul ventricular este încetinit la un nivel optim, este important să ne dăm seama că nu se poate spune, după gradul de încetinire, care anume mecanism este dominant, cel vagal ori cel extravagal.

Predominarea factorului miocardic extravagal este mult preferabilă, deoarece el este mai important pentru menţinerea stării cardiace optime la bolnavii cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă (după Gold, Kwit, Otto şi Fox, 1939; prin amabilitatea redacţiei revistei *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*).

digitala încetineşte ritmul ventricular în fibrilaţia atrială. În unele cazuri ale acestei aritmii, în special în cele însoţite de o hipertiroidie, nu se mai obţine totdeauna o scădere însemnată a ritmului ventricular după digitală. În mod evident, factorul care hotărăşte dacă dozele uzuale de digitală vor descreşte ritmul ventricular în fibrilaţia atrială, este prezenţa sau absenţa insuficienţei cardiace congestive (Luten, 1936). Acţiunea directă a digitalei asupra ventriculului decompensat îl face să fie mai puţin excitabil faţă de incapabili să provoace contracţia. Tahicardia, observată în multe cazuri de fibrilaţie atrială cu insuficienţă, pare provocată astfel, în parte, de insuficienţa însăşi.

În rezumat, se poate afirma că încetinirea ventriculară produsă de digitală în fibrilaţia atrială este rezultanta a 2 factori. Cel mai important acţionează asupra insuficienţei cardiace, în care caz medicamentul realizează compensarea inimii prin ameliorarea forţei de contracţie şi a oxigenării ventriculare şi

Scanned with OKEN Scanner

prin reducerea hiperexcitabilităţii ventriculului faţă de impulsurile atriale. Al doilea factor în realizarea încetinirii este capacitatea digitalei de a creşte perioada refractară a ţesutului de conducere *A-V*. Acest din urmă factor pare să fie secundar, afară de cazul cînd insuficienţa lipseşte sau sînt întrebuinţate doze mari de digitală.

În *flutterul atrial* digitala acţionează în mod similar, însă efectul asupra ţesutului de conducere este adesea căutat în mod intenţionat, prin administrarea unor doze la limita toxică.

În această aritmie blocul *A—V* există dinainte şi dacă el poate fi intensificat, ritmul ventricular scade considerabil. De exemplu: dacă un bloc 2/1 este schimbat într-un bloc de 3/1 ritmul ventricular este scăzut cu o treime. Efectul cantităţilor mari de digitală asupra contracţiei atriale circulare este de asemenea dorit în această tulburare, după cum s-a explicat la pag. 598.

Dimensiunile inimii. Dozele obişnuite de digitală micşorează volumul diastolic al inimii umane. Acest efect se produce, atît la indivizii normali, cît şi la bolnavii cu insuficienţă cardiacă. La animal se poate arăta că, atît inima normală, cît şi inima cu dilataţia produsă experimental îşi reduce volumul diastolic după administrarea dozelor obişnuite de digitală, iar studierea atentă a dimensiunilor suprafeţei cardiace pe teleroentgenograme, la persoane normale şi decompensate, arată o micşorare importantă a dimensiunilor inimii (vezi Cohn şi Steward, 1928 şi 1932). În insuficienţa cardiacă congestivă, micşorarea volumului cardiac diastolic este în mare măsură rezultatul creşterii debitului cardiac, al scăderii presiunii venoase şi al reducerii volumului de sînge circulant.

Mecanismul intim al efectului digitalei asupra volumului diastolic al inimii a fost controversat. Unii cercetători au pretins că medicamentul măreşte „tonusul diastolic", după presupunerea că fibrele miocardice, în timpul diastolei, posedă un uşor grad de contracţie (tonus) care opune rezistenţă sîngelui intrînd în ventricul şi, în modul acesta, ar regla umplerea cavităţilor ventriculare. În orice caz, o micşorare a volumului diastolic ar putea fi datorită şi unor factori (de exemplu, întoarcerea venoasă) care sînt cu totul independenţi de tonusul cardiac. Într-adevăr, cei mai mulţi cercetători susţin în prezent că digitala este eficientă în insuficienţa cardiacă, nu prin creşterea tonusului cardiac, ci prin ameliorarea puterii de contracţie sistolică, realizînd, prin aceasta, o golire mai completă a ventriculului destins. Experienţele citate mai înainte, pe muşchii papilari şi pe inimile de broască ţestoasă, arată că digitala intensifică forţa sistolei, fără să scadă durata diastolei, acest lucru fiind valabil pentru o gamă largă de tensiuni diastolice. Oricum, condiţiile relativ simple care există în asemenea experienţe nu reproduc exact toţi factorii circulatori care se influenţează reciproc în mod complex, în insuficienţa inimii umane (vezi studiul critic efectuat de Gold şi Cattell, 1940).

Debitul cardiac. Debitul cardiac este determinat de mai mulţi factori strîns legaţi între ei. Între aceştia sînt: ritmul cardiac, volumul cardiac, volumul pe bătaie, viteza curentului sanguin, rezistenţa periferică şi reîntoarcerea venoasă. Interpretarea acţiunii digitalei asupra debitului cardiac nu este deci o chestiune simplă. La oamenii sau animalele cu inimi normale, debitul cardiac este frecvent diminuat de digitală. Scăderea debitului cardiac este datorită probabil faptului că inima este redusă sub dimensiunile ei optime, prin acţiunea directă a medicamentului asupra miocardului. Capacitatea cavităţii ventriculare este redusă şi volumul pe bătaie este micşorat.

Faptul că la animalele normale debitul cardiac poate fi influenţat în mod nefavorabil de digitală, a dus pe unii dintre cercetătorii mai vechi la concluzia că medicamentul ar fi contraindicat în insuficienţa cardiacă cu ritm normal. La inimile insuficiente, debitul cardiac nu este însă diminuat, ci mărit de digitală. Aceasta s-a demonstrat la om, la animalul întreg şi pe preparatul inimă-plămîn. Digitala reduce dimensiunile inimii insuficiente, ca şi pe ale inimii normale: modificarea se face însă de la un ventricul dilatat şi cu randament scăzut spre unul mai normal şi cu randament mai bun. Volumul diastolic este mai apropiat de optim, debitul pe bătaie este crescut, iar expulzarea sistolică a sîngelui este mai puternică şi mai completă. Debitul cardiac este mărit indiferent de ritm şi în mod independent de frecvenţa cardiacă; deseori el creşte fără o modificare importantă a presiunii venoase. Debitul cardiac ameliorat permite sîngelui să fie transferat din rezervoarele pulmonar şi venos în partea arterială a sistemului circulator, cu uşurarea consecutivă a simptomelor subiective şi obiective ale congestiei. Circulaţia periferică se ameliorează şi diferenţa mare de oxigenare arterio-venoasă scade către normal. Într-un studiu al efectului lanatozidului C asupra debitului cardiac la pacienţi cu insuficienţă cardiacă, Stead şi colaboratorii (1948) au găsit o creştere medie de 1,6 litri pe minut; aceasta reprezintă o creştere a irigării sanguine a ţesuturilor, de 2 300 litri pe zi. Trebuie să se accentueze că mecanismul fundamental al acţiunii digitalei este acelaşi la inima sănătoasă şi la inima bolnavă, anume, de a mări forţa de contracţie ventriculară, dar efectul asupra debitului cardiac depinde de faptul dacă inima este normală sau este dilatată şi în insuficienţă.

Studiile clinice ale lui Stewart şi colaboratorii (1938) au contribuit în mod deosebit la formularea concepţiei mai sus menţionate, despre efectele digitalei asupra debitului cardiac la inimile normale şi insuficiente. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, prezentînd un debit cardiac scăzut şi volumul cardiac crescut, cu ritm normal sau fibrilaţie atrială, digitala a produs următoarele modificări: debitul cardiac pe minut şi pe bătaie au crescut; volumul inimii a fost micşorat, presiunea venoasă a scăzut dacă era ridicată, viteza de circulaţie a crescut iar lucrul mecanic al ventriculului stîng pe bătaie s-a mărit, şi a devenit mai proporţionat cu volumul cardiac decît era înainte de digitală. La pacienţii cu boală cardiacă organică compensată (nu cu insuficienţă conges-

Scanned with OKEN Scanner

tivă) şi cu ritm normal sau fibrilaţie atrială, efectele digitalei erau variabile şi neprevăzute. Unii bolnavi au răspuns ca şi acei cu inimi normale, adică au prezentat o reducere a dimensiunilor inimii şi debitului cardiac; alţii au reacţionat asemenea celor cu insuficienţă cardiacă, adică au prezentat o micşorare a dimensiunilor inimii şi o creştere a debitului; iar alţii nu au prezentat nici o modificare a dimensiunilor sau a debitului cardiac. În toate cazurile, totuşi, reducerea debitului cardiac a fost invariabil însoţită de o descreştere a volumului cardiac; invers, cînd debitul nu a fost modificat, dimensiunile inimii nu au fost nici ele modificate. Concluzia trasă de Stewart şi colaboratorii este că digitala reduce dimensiunile inimii şi creşte debitul în insuficienţa cardiacă. Ea realizează aceasta făcînd să crească randamentul funcţiei de pompă a inimii, corectînd atît dimensiunile inimii, cît şi forţa de contracţie. De asemenea, digitala sporeşte lucrul mecanic realizat de inimă pe o bătaie, indiferent de felul cum în ultimă instanţă se repercutează aceasta asupra debitului cardiac şi independent de ritmul preexistent. Efortul inimii devine astfel mult mai adecvat pentru volumul ei. Rezultate similare au fost obţinute de Harvey şi colaboratorii (1951), care au examinat efectul digoxinei la indivizii normali şi la bolnavi cu dilataţie cardiacă, însă fără insuficienţă clinică. Debitul cardiac, fie că a rămas neschimbat, fie că a scăzut; presiunea intracardiacă (inima dreaptă şi artera pulmonară) nu a fost modificată. Este astfel evident că efectele salutare ale digitalei asupra debitului cardiac sînt produse numai în inima insuficientă.

Viteza de circulaţie. Digitala produce o *creştere a vitezei de circulaţie* la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, deoarece măreşte volumul pe bătaie al inimii. Viteza fluxului sanguin este mărită independent de orice schimbare a ritmului cardiac sau a rezistenţei patului vascular periferic. Cînd staza vasculară periferică este ameliorată, diferenţa arterio-venoasă a oxigenului scade la normal.

Presiunea venoasă. Cînd presiunea venoasă este *ridicată în insuficienţa cardiacă*, digitala o scade. O scădere a presiunii de la 20 cm de apă pînă la 5 cm, în timp de 24 de ore, nu este neobişnuită. Scăderea congestiei venoase este fără îndoială secundară ameliorării generale care survine în circulaţie, în special creşterii debitului cardiac şi reducerii volumului sanguin circulant. La indivizii normali şi la cei cu insuficienţă ventriculară stîngă izolată, presiunea venoasă nu este ridicată şi digitala nu are nici un efect însemnat asupra ei. Interrelaţiile dintre multiplele funcţii ale sistemului cardio-vascular fac dificilă analiza mecanismului scăderii presiunii venoase. Dacă la bolnavi cu insuficienţă cardiacă se injectează pe cale intravenoasă glicozizi cardiaci cu acţiune rapidă, se pot studia efectele circulatorii imediate, separate de acelea care se instalează mai lent. Un asemenea tratament are ca rezultat o ameliorare foarte rapidă a dinamicii circulatorii, a cărei caracteristică izbitoare este o scădere a presiunii venoase periferice şi a celei atriale drepte (vezi fig. 39). Această scădere precedă începutul diurezei şi ameliorarea subiectivă; ea poate să survină fără vreo modificare importantă a ritmului ventricular atunci cînd există un ritm sinusal normal şi este adesceori, dar nu în mod necesar, însoţită de o scădere a ritmului ventricular în fibrilaţia atrială. Scăderea depinde de obicei de nivelul iniţial al presiunii venoase şi de severitatea insuficienţei cardiace. În prezent este unanim admis faptul că scăderea presiunii venoase este rezultatul direct al creşterii volumului-bătaie şi al debitului cardiac mărit care se observă după tratamentul cu digitală (şi nu este cauza acestora).

Unii cercetători au susţinut că efectul primar al digitalei este scăderea presiunii venoase şi că prin acest mijloc ar înlătura congestia venoasă şi ar permite inimii insuficiente să-şi restabilească activitatea. Dovezi în sprijinul acestei interpretări au fost obţinute mai cu seamă în experienţe pe cîine. Se afirmă că locul de acţiune a dozelor terapeutice este la nivelul vaselor periferice, în special ale ficatului. Se afirmă că digitala determină contracţia muşchiului neted al venei hepatice, ceea ce permite o stagnare a sîngelui în ficat şi în sistemul port, uşurînd astfel inima dreaptă de supradestinderea produsă de congestia venoasă şi ameliorînd în acest mod funcţia cardiacă. Se mai admite că digitala acţionează direct asupra inimii numai în doze toxice, şi atunci cu efecte nefavorabile în ceea ce priveşte debitul şi randamentul cardiac. Susţinătorii ipotezei acţiunii extracardiace a digitalei asupra sistemului vascular periferic sînt de părere că substanţa acţionează în mod favorabil în insuficienţa cardiacă făcînd ca sîngele să fie îngrămădit în teritoriul splanhnic, reducînd astfel volumul sanguin circulant şi presiunea venoasă, adică efectuînd o „venesecţie nesîngerîndă". Acest punct de vedere accentuează importanţa presiunii venoase în insuficienţa cardiacă şi afirmă că digitala acţionează asupra circulaţiei hepatice şi splanhnice la om, la fel ca la cîine.

Experienţe făcute pe om în sprijinul acţiunii digitalei asupra teritoriului extracardiac au fost prezentate mai cu seamă de McMichael şi Sharpey-Schafer (1944) şi McMichael (1948 şi ulterior). S-a injectat pe cale intravenoasă digoxină la bolnavi cu insuficienţă cardiacă şi s-au observat modificările hemodinamice care s-au produs. Aceşti cercetători au fost impresionaţi de scăderea rapidă şi constantă a presiunii atriale drepte (măsurată prin cateterism intracardiac), pe care ei au atribuit-o unei „relaxări a tonusului vasomotor venos". Totuşi, tonusul venos nu a fost măsurat şi observaţiile s-au extins numai pe o perioadă de o oră. Interpretarea lor nu ţine seama de acţiunile directe şi confirmate în mod repetat ale digitalei asupra miocardului. De exemplu, experienţele clinice ale lui Bloomfield şi colaboratorii (1948) cu ouabaină, şi ulterior cu digoxină, arată că în insuficienţa cardiacă se produce o creştere însemnată a debitului cardiac, înainte de a se produce vreo reducere importantă a presiunii venoase periferice. Aceşti ultimi cercetători nu sînt de acord cu presupunerea că glicozizii cardiaci exercită o acţiune primară asupra presiunii venoase şi accentuează faptul că debitul cardiac este mărit de un efect direct al glicozizilor cardiaci asupra miocardului, în sensul măririi volumului pe bătaie. La aceeaşi concluzie au ajuns şi numeroşi alţi cercetători. Frumoasele experienţe ale lui Harvey, Richards, Ferrer şi Cournand şi ale colaboratorilor lor respectivi (1949 şi anii următori) merită să fie menţionate în mod special. Prin întrebuinţarea cateterismului intracardiac ei au măsurat efectele hemodinamice ale digoxinei la persoanele normale, la bolnavii cu inimi dilatate fără insuficienţă, la bolnavii cu insuficienţă ventriculară dreaptă sau stîngă şi la bolnavi cu insuficienţă ventriculară combinată dreaptă şi stîngă (fig. 39). S-a folosit presiunea ventriculară dreaptă de la sfîrşitul diastolei, pentru stabilirea unui indiciu mai bun al presiunii de umplere a inimii drepte. Pe scurt, s-a găsit că

Scanned with OKEN Scanner

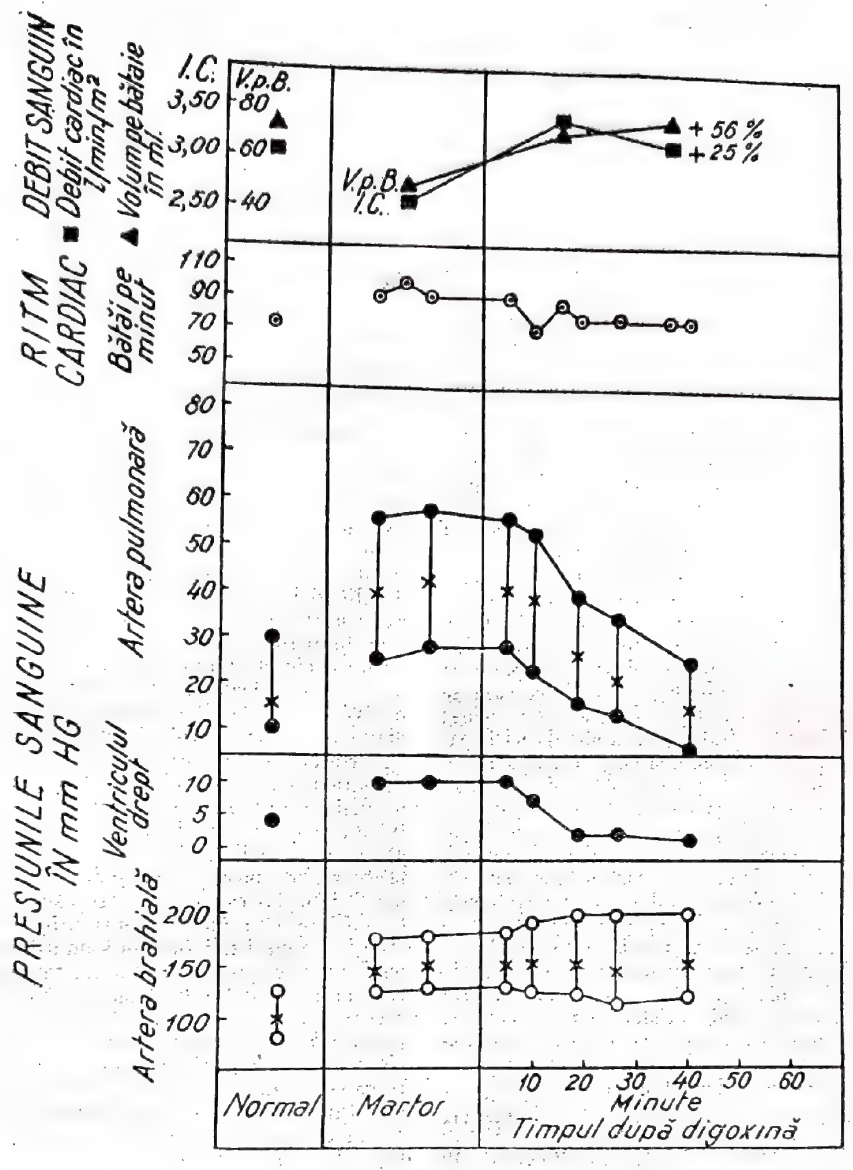


Fig. 39. — Efectele unui glicozid digitalic (digoxin) asupra inimii şi circulaţiei la un bolnav cu insuficienţă cardiacă congestivă.

Cazul ilustrat în figură este acel al unui bărbat de vîrstă mijlocie, cu boală cardio-vasculară hipertonică, inima dilatată, ritm sinusal normal, *insuficienţă ventriculară combinată, dreaptă şi stîngă*, şi uşoară hipervolemie.

Simbolurile sînt, după cum urmează: triunghiuri negre = volum pe bătaie; pătrate negre = debit cardiac; cercuri cu punct în mijloc = ritm cardiac; cercuri negre = presiunea sistolică şi diastolică a arterei pulmonare şi presiunea ventriculară dreaptă la sfîrşitul diastolei; cercuri albe = presiunea sistolică şi diastolică a arterei brahiale; semne întretăiate = presiunile medii.

Valorile normale sînt arătate în coloana verticală din partea stîngă; *valorile de comparaţie* anterioare administrării digitalei intravenos, în coloana verticală mijlocie. Pe lîngă hipertonie bolnavul avea debitul cardiac redus, hipertonie pulmonară, presiunea în ventriculul drept ridicată la sfîrşitul diastolei. După administrarea i.v. de digoxină (1,5 mg) au apărut rapid modificările înscrise în coloana verticală din partea dreaptă. Debitul cardiac şi volumul pe bătaie au crescut către normal, presiunile pulmonare şi ale inimii drepte au scăzut la normal, presiunea arterială şi presiunea pulsului au crescut, iar ritmul cardiac a diminuat. Concomitent cu modificările de mai sus şi în timpul terapiei digitalice ulterioare, de întreţinere, simptomele de insuficienţă ale bolnavului s-au ameliorat. Alterări hemodinamice asemănătoare acelora care au survenit la acest bolnav cu insuficienţă ventriculară combinată dreaptă şi stîngă, se observă la bolnavii cu insuficienţă ventriculară stîngă, excepînd faptul că în ventriculul drept presiunea diastolică finală nu este ridicată şi, prin urmare, nu va fi scăzută prin tratamentul cu digitală (după Harvey, Ferrer, Catchart şi Alexander, 1951; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Circulation*).

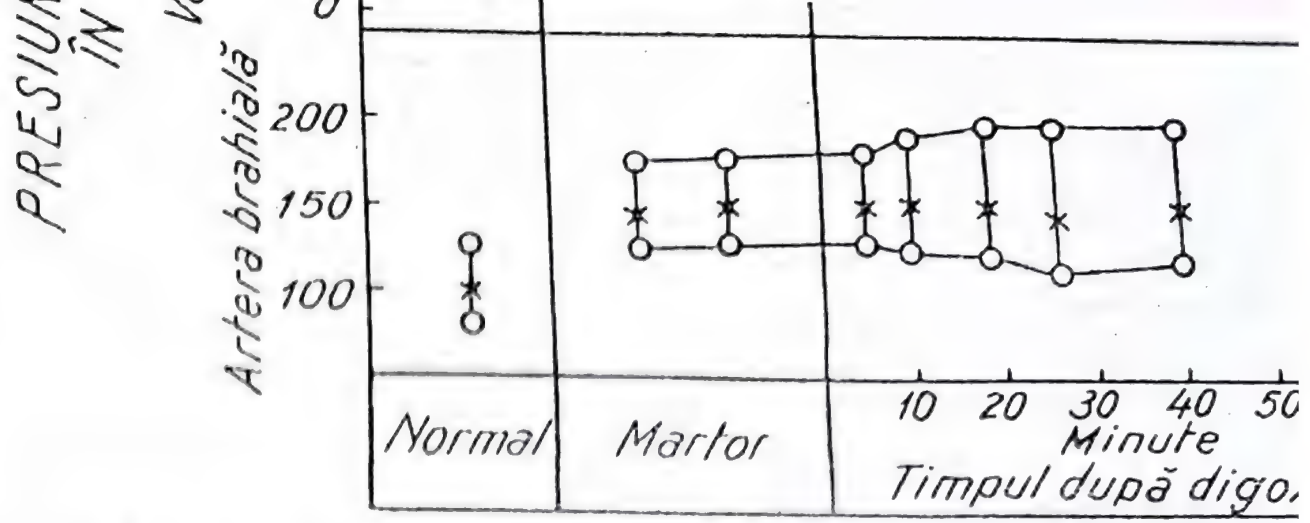


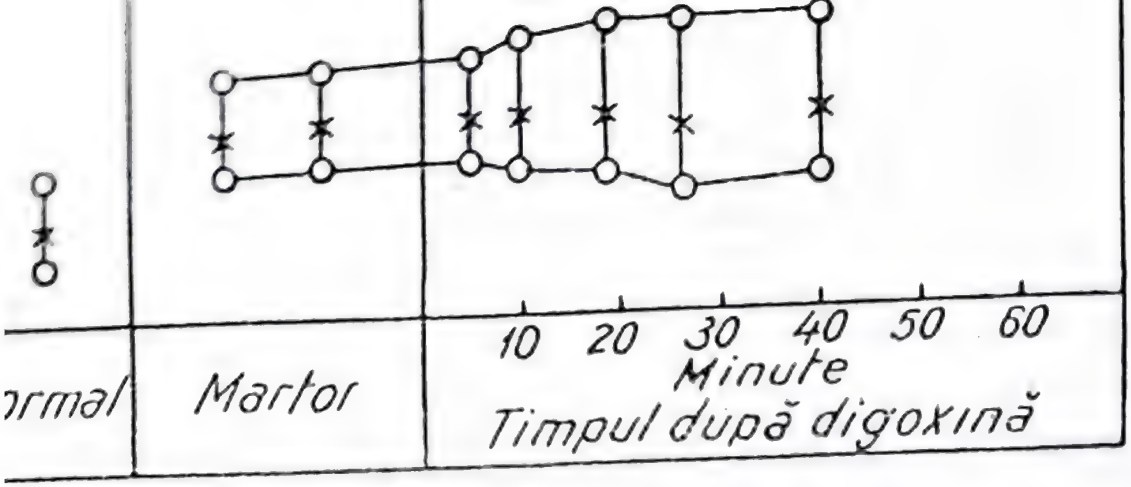
Fig. 39. — Efectele unui glicozid digitalic (digoxin) asupra inimii și circulației la un b congestivă.

Cazul ilustrat în figură este acel al unui bărbat de vîrstă mijlocie, cu boală cardio-vasculară hipertonică, inima dilatată, ritm sinusal normal, *insuficiență ventriculară combinată, dreaptă și stîngă*, și ușoară hipervolemie.

Simbolurile sînt, după cum urmează: triunghiuri negre = volum pe bătaie; pătrate negre = debit cardiac; cercuri cu punct în mijloc = ritm cardiac; cercuri negre = presiunea sistolică și diastolică a arterei pulmonare și presiunea ventriculară dreaptă la sfîrșitul diastolei; cercuri albe = presiunea sistolică și diastolică a arterei brahiale; semne întretăiate = presiunile medii.

Valorile normale sînt arătate în coloana verticală din partea stîngă; *valorile de comparație* anterioare administrării digitalei intravenos, în coloana verticală mijlocie. Pe lîngă hipertonie bolnavul avea debitul cardiac redus, hipertonie pulmonară, presiunea în ventriculul drept ridicată la sfîrșitul diastolei. După administrarea i.v. de digoxină (1,5 m în coloana verticală din partea drea au crescut către normal, presiunile la normal, presiunea arterială și presi a diminuat. Concomitent cu modific talice ulterioare, de întreținere, sim ameliorat. Alterări hemodinamice as bolnav cu insuficiență ventriculară bolnavii cu insuficiență ventriculară drept presiunea diastolică finală m zută prin tratamentul cu digitală (1951; prin bunăvoința redacției re

Scanned with OKEN Scanner



(digoxin) asupra inimii şi circulaţiei la un bolnav cu insuficienţă cardiacă congestivă.

tă mijlocie, cu boală
| normal, *insuficienţă*
olemie.
= volum pe bătaie;
ijloc = ritm cardiac;
ulmonare şi presiunea
presiunea sistolică şi
iunile medii.
partea stîngă; *valorile*
, în coloana verticală
diac redus, hipertonie
irşitul diastolei. După

administrarea i.v. de digoxină (1,5 mg) au apărut rapid modificările înscrise în coloana verticală din partea dreaptă. Debitul cardiac şi volumul pe bătaie au crescut către normal, presiunile pulmonare şi ale inimii drepte au scăzut la normal, presiunea arterială şi presiunea pulsului au crescut, iar ritmul cardiac a diminuat. Concomitent cu modificările de mai sus şi în timpul terapiei digitalice ulterioare, de întreţinere, simptomele de insuficienţă ale bolnavului s-au ameliorat. Alterări hemodinamice asemănătoare acelora care au survenit la acest bolnav cu insuficienţă ventriculară combinată dreaptă şi stîngă, se observă la bolnavii cu insuficienţă ventriculară stîngă, exceptînd faptul că în ventriculul drept presiunea diastolică finală nu este ridicată şi, prin urmare, nu va fi scăzută prin tratamentul cu digitală (după Harvey, Ferrer, Catchart şi Alexander, 1951; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Circulation*).

Scanned with OKEN Scanner

digitala acţionează asupra miocardului insuficient mărind volumul pe bătaie şi debitul cardiac; în insuficienţa ventriculară stîngă, substanţa micşorează presiunea arterială pulmonară şi nu modifică presiunea ventriculară dreaptă de la sfîrşitul diastolei; în absenţa insuficienţei congestive digitala poate să mărească rezistenţa periferică, cu sau fără o scădere a debitului cardiac; în insuficienţa congestivă, din contra, substanţa micşorează rezistenţa periferică în urma unei creşteri a debitului cardiac. De aceea, modificările în rezistenţa periferică şi în presiunea venoasă după administrarea digitalei, în cazurile de insuficienţă congestivă, reflectă pur şi simplu răspunsul vascular la creşterea volumului pe bătaie.

Multe argumente de ordin secundar pot fi aduse în plus împotriva părerii că acţiunea primară a digitalei este extracardiacă. După părerea celor mai mulţi cercetători, insuficienţa cardiacă este mai curînd cauza, decît rezultatul presiunii venoase mărite. Presiunea venoasă este insuficientă ca să poată fi un factor în dilatarea ventriculului drept, chiar şi în insuficienţa cardiacă congestivă pronunţată. În insuficienţa ventriculară stîngă izolată digitala restabileşte compensarea cardiacă fără vreo modificare însemnată în presiunea venoasă. Digitala provoacă de asemenea, o reducere a volumului ficatului mărit în insuficienţa congestivă la om, şi nu o mărire, pe care ar implica-o teoria extracardiacă; peste 1 litru de sînge circulant ar trebui să fie reţinut în ficat, pentru a produce o scădere a presiunii venoase cu 10 cm apă. Muşchiul neted din venele hepatice la om este slab reprezentat şi nu formează un sfincter distinct, capabil să realizeze un mecanism de stăvilire hepatică, după cum se întîmplă cu muşchiul neted, mai bine reprezentat la cîine; dar chiar şi la cîine, efectul digitalei asupra circulaţiei hepatice şi splanhnice variază cu glicozidul şi cu anestezicul întrebuinţat şi el este prea inconstant, prea trecător şi este insuficient pentru a explica efectul favorabil al substanţei asupra debitului unei inimi insuficiente. Pentru toate aceste motive, dacă există vreun mecanism extracardiac al acţiunii digitalei, aceasta pare a nu fi de nici o importanţă terapeutică.

Volumul circulant. Insuficienţa cardiacă congestivă este însoţită de o creştere a volumului de sînge circulant, care rezultă în mare măsură din retenţia renală de electroliţi şi apă (vezi mai jos). Digitala reduce volumul de sînge prin restabilirea compensării cardiace şi, prin aceasta, îndepărtează cauzele care stau la baza creşterii iniţiale. Cu toate acestea, digitala poate şi ea să producă o oarecare scădere a volumului de sînge circulant la persoanele cu inima normală; mecanismul acestei acţiuni nu este încă lămurit.

Presiunea sanguină. Dozele terapeutice de digitală nu produc o schimbare constantă sau importantă în presiunea sanguină a oamenilor normali. La animale, dozele *toxice* de digitală pot produce o creştere a presiunii sanguine, datorită îndeosebi unei acţiuni directe asupra musculaturii netede a vaselor sanguine şi, de asemenea, în parte, datorită stimulării vasomotorii centrale. La animale, doze comparabile cu acelea folosite clinic la om nu produc o astfel de vasoconstricţie. La bolnavii cu insuficienţă cardiacă congestivă, digitala produce modificări variabile în presiunea sanguină. Presiunea pulsului poate fi crescută, datorită unei scăderi a presiunii diastolice; această scădere poate fi rezultatul unei reduceri a tonusului vasomotor, care fusese ridicat datorită anoxiei relative. Presiunea sistolică poate, de asemenea, să scadă întrucîtva, mai ales dacă nivelul său a fost crescut, ca o consecinţă a unui răspuns supracompensat la insuficienţă. Presiunile sistolice scăzute, în cazurile de decompensare, sînt ridicate către normal pe măsură ce digitala ameliorează funcţia cardiacă.

Prin urmare, este limpede că digitala influenţează presiunea sanguină prin acţiunea ei asupra inimii şi nu prin vreun efect important asupra vaselor de sînge ori a centrului vasomotor. Ezitarea manifestată altădată, asupra folosirii digitalei la bolnavii hipertensivi, nu are nici o bază faptică. Bolnavii cu hipertensiune şi cu insuficienţă predominant ventriculară stîngă au deseori mult de profitat de pe urma tratamentului cu digitală.

Circulaţia coronariană. Părerile privitoare la efectul digitalei asupra fluxului sanguin coronarian diferă. Experienţele pe animale au dat rezultate variabile, probabil din cauza diferenţelor în tehnicile şi speciile întrebuinţate, ca şi în dozele de digitală administrate. Cu toate că s-a observat uneori vasoconstricţia coronariană, ea nu constituie în nici un caz regula şi de obicei apare numai datorită concentraţiilor toxice de glicozizi cardiaci. Cei mai mulţi cercetători au stabilit că, atunci cînd se întrebuinţează concentraţii de substanţe asemănătoare cu acelea folosite în clinică, digitala, fie că nu produce nici o schimbare importantă în fluxul sanguin coronarian, fie că poate chiar să-l crească (vezi referatul general al lui Wégria, 1951). Dacă arterele coronare ar fi contractate de digitală, medicamentul ar putea fi contraindicat la bolnavii cu arterioscleroză coronariană şi angină pectorală; totuşi, nu este nici o dovadă clinică acceptabilă că dozele terapeutice de digitală sau glicozizii purificaţi reduc fluxul sanguin coronarian la om. Apariţia întîmplătoare a durerii la bolnavii cărora li s-a administrat digitală şi care suferă de angină pectorală nu poate fi acceptată ca o dovadă prezumtivă, nici a faptului că digitala este cauza durerii, nici a faptului că substanţa produce durerea prin realizarea unei vasoconstricţii coronariene. Într-un studiu foarte atent asupra a 120 de bolnavi cu angină pectorală fără decompensare, Gold şi colaboratorii (1938) au demonstrat că digitala nu sporeşte şi nici nu scade frecvenţa atacurilor anginoase şi că dozele mari produc rar — în cazul că ar produce vreodată — constricţia efectivă a arterelor coronare. Trebuie, prin urmare, să se tragă concluzia că nu s-a demonstrat că dozele clinice de digitală tulbură circulaţia coronariană la om. De fapt, aprovizionarea cu sînge a miocardului atins de insuficienţă poate fi ameliorată, ca un rezultat al restabilirii activităţii cardiace prin digitală. Acest subiect este discutat în continuare la pag. 599.

Acţiunea diuretică. Withering a întrebuinţat digitala în hidropizie şi timp îndelungat degeţelul roşu a fost considerat ca un diuretic. Cu toate acestea, digitala nu este un adevărat diuretic şi efectele acesteia asupra excreţiei urinare sînt socotite pe de-a întregul rezultatul acţiunii sale asupra inimii şi circulaţiei. La persoanele normale sau la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, dar fără edeme sau revărsări seroase, nu apare nici o diureză după digitală. În cazuri cu anasarcă de altă natură decît insuficienţa cardiacă, glicozidul nu provoacă, de asemenea, nici o creştere a debitului urinar. În afară de aceasta, cînd digitala

Scanned with OKEN Scanner

nu izbuteşte să restabilească într-o oarecare măsură compensarea cardiacă la bolnavii cu edeme cardiace, diureza nu se produce nici ea. Astfel, nu este raţional să ne aşteptăm ca substanţa să amelioreze o funcţie renală care nu este alterată din cauza unei circulaţii defectuoase, ori să permită evacuarea unor depozite de lichide necauzate de o insuficienţă cardiacă. Diureza este deseori una din primele manifestări pronunţate ale acţiunii digitalei la bolnavii edematoşi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Cantitatea de urină poate creşte, în 24 de ore, de la 200 ml pe zi la 3 litri sau mai mult. Greutatea specifică a urinii scade, concentraţia în electroliţi creşte, albuminuria descreşte, iar probele renale de epurație arată o ameliorare simţitoare a funcţiei. Greutatea corpului scade chiar cînd edemul este inaparent, cu condiţia ca să existe o ameliorare a stării cardiace. În ciuda efectului tratamentului cu digitală în mobilizarea lichidului de edem în insuficienţa cardiacă, aproximativ jumătate din totalul bolnavilor au nevoie de măsuri suplimentare şi specifice pentru a favoriza diureza. Aceste măsuri sînt discutate în capitolul 35.

Există 2 cauze importante ale edemului şi ale revărsărilor seroase în insuficienţa cardiacă. Una din cauze este asociată cu congestia produsă de insuficienţă sau insuficienţă retrogradă, prin care creşterea presiunii hidrostatice în terminaţiile venoase ale capilarelor împiedică trecerea normală a lichidului extracelular în căile vasculare. Detaliile mecanismului schimbului reciproc de lichid între capilare şi spaţiile extravasculare şi tulburările acestui mecanism, care favorizează formarea edemelor, sînt binecunoscute şi sînt discutate în altă parte (cap. 32). Pe măsură ce insuficienţa cardiacă este ameliorată şi congestia venoasă este redusă, lichidul de edem se întoarce în sînge. Hidremia care rezultă poate fi detectată deseori prin reducerea greutăţii specifice a plasmei, care apare înainte ca diureza să fie evidentă şi oferă o dovadă suplimentară că mobilizarea lichidului de edem este cauza, şi nu rezultatul diurezei. Funcţia renală poate, de asemenea, să fie ameliorată prin reducerea congestiei vasculare din rinichi. Pofta de mîncare mai bună şi ameliorarea funcţiilor gastro-intestinale şi hepatice care urmează revenirii funcţiei cardiace duc la o creştere a concentraţiei proteinelor din ser, care pot fi îndeajuns de scăzute la unii bolnavi cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică, pentru a contribui la formarea edemului. Deplasări de lichid au loc, de asemenea, în plămîni şi circulaţia pulmonară, ca rezultat al insuficienţei ventriculului stîng; ele sînt similare cu acelea care se petrec în ţesuturi şi în circulaţia generală, ca rezultat al insuficienţei ventriculului drept. Astfel, atunci cînd digitala ameliorează funcţia inimii stîngi presiunea venoasă pulmonară este redusă şi dispar simptomele obiective şi subiective ale edemului pulmonar, cum sînt ralurile şi dispneea.

A doua cauză importantă a edemului cardiac a fost elucidată în anii recenţi în legătură cu dezvoltarea concepţiei de „insuficienţă care înaintează în sensul circulaţiei sanguine".

Cînd inima începe să slăbească, debitul inimii devine insuficient, iar fluxul sanguin renal este redus în mod considerabil; factorii neurogeni şi umorali care pot fi implicaţi în această reducere, disproporţionat de mare, a fluxului sanguin, au fost cercetaţi pe larg. Reducerea irigaţiei renale produce o scădere a filtrării glomerulare pînă la punctul n care cantitatea redusă de electroliţi extracelulari filtraţi este, în mare măsură, reabsorbită la nivelul tubilor; ca urmare, apa este, de asemenea, reabsorbită şi astfel se formează edemul. Congestionarea rinichilor nu stă la baza retenţiei electroliţilor, deoarece această retenţie poate să apară înainte ca să poată fi observată vreo ridicare a presiunii venoase. Cu alte cuvinte, mecanismul renal pentru edemul cardiac poate intra în acţiune în faza cea mai timpurie a insuficienţei cardiace. Chiar în anumite tipuri de insuficienţe asociate cu un debit cardiac crescut, aşa cum se întîmplă în tireotoxicoză, anemie, comunicare arterio-venoasă, beri-beri etc., debitul cardiac este insuficient pentru nevoile organismului şi irigarea sanguină renală este insuficientă pentru a împiedica retenţia de apă şi de electroliţi. De asemenea, unii factori fiziologici, cum este, de exemplu, exerciţiul, pot reduce mai mult irigarea renală; aceasta explică efectul salutar al odihnei la pat, care poate avea, adeseori, ca rezultat, ea singură, o diureză bogată. Volumele de lichid plasmatic şi extracelular sporesc pe măsură ce scade epurarea electroliţilor şi pot contribui la ridicarea presiunii venoase, ale cărei rezultate au fost arătate mai sus. Localizarea anatomică a lichidului extracelular reţinut va depinde de factorii hidrostatici. De exemplu: tendinţa lichidului de a se acumula în plămînii bolnavilor cu insuficienţă predominant ventriculară stîngă este datorită presiunilor ridicate din venele şi capilarele pulmonare, care există în această boală, şi este cauza dispneei şi ortopneei caracteristice. Componenta renală a edemului cardiac îndreptăţeşte o terapie cu dietă săracă în sare, cu răşini schimbătoare de ioni şi diuretice. Digitala este, de asemenea, eficace, pentru că restabileşte funcţia cardiacă şi astfel îmbunătăţeşte circulaţia renală; diureza se produce rapid, atunci cînd coeficientul de filtrare glomerulară este suficient de ridicat, aşa încît cantitatea de electroliţi din filtrat să depăşească capacitatea tubulară de reabsorbţie. Detaliile *mecanismului renal al edemului cardiac* au fost prezentate în altă parte (pag. 730) (Stead, 1949; Merrill, 1949; Burch şi Ray, 1951; Friedberg, 1951; Peters, 1952 şi mulţi alţii).

În trecere, se poate menţiona că literatura clasică a descris experienţe care urmăreau să arate că digitala exercită o acţiune directă asupra tubilor renali, pentru a produce diureză. Ar fi important să se clarifice, prin folosirea tehnicilor moderne de explorare a funcţiilor renale, dacă digitala are vreo acţiune directă asupra hemodinamicii renale, neasociată cu efectele ei cardiace, sau dacă, în virtutea relaţiilor ei chimice cu steroizii corticosuprarenali, are vreo influenţă directă asupra mecanismelor tubulare pentru reabsorbţia electroliţilor (Farber şi alţii 1951).

Efectele asupra excitabilităţii, automatismului, vitezei de conducere şi perioadei refractare a inimii. Ar fi deosebit de valoroasă cunoaşterea unor date complete privind efectele glicozizilor digitalici asupra proprietăţilor fundamentale ale atriului, ventriculului, ţesutului nodal şi sistemului de conducere a inimii umane, sănătoase şi bolnave. Aceste proprietăţi includ pragul de excitabilitate, automatismul, perioada refractară şi viteza de conducere. Din nefericire, aceste date de importanţă crucială sînt incomplete. Cu excepţia datelor indirecte obţinute prin ECG, cele mai multe dintre informaţiile noastre sînt obţinute prin experienţe acute pe animale, îndeosebi pe cîini. Cu toate acestea, unele experienţe au clarificat un număr de efecte cardiace ale digitalei şi au impus abandonarea unor anumite puncte de vedere mai

Scanned with OKEN Scanner

vechi. Unele dintre rezultatele cercetărilor moderne cer o menţiune specială. Diverşii glicozizi puri nu se deosebesc semnificativ unii de alţii în efectele lor asupra proprietăţilor care urmează să fie discutate.

S-a stabilit că glicozizii digitalici (digitoxina şi ouabaina): 1) scurtează perioada refractară funcţională a atriului normal (la cîine), dar că o lungesc pe aceea a *atriului denervat*; 2) încetinesc conducerea atrio-ventriculară, chiar pînă la completa blocare şi 3) scurtează perioada refractară funcţională a ventriculului în mod progresiv pe măsură ce este crescută doza de digitală (Méndez şi Méndez, 1953). Scurtarea perioadei refractare ventriculare începe să fie observată la doze de mărimea celor care provoacă apariţia extrasistolelor şi este asociată cu (sau favorizează) automatismul ventricular mărit. Într-adevăr, automatismul exagerat, în combinaţie cu încetinirea conducerii în sistemul Purkinje al ventriculului (vezi mai jos), este de primă importanţă în instalarea fibrilaţiei ventriculare provocată cu digitală. Perioada refractară a ţesutului de conducere *A-V* este crescută, nu numai direct, dar şi printr-un efect vagal reflex al digitalei; această creştere este un mecanism important, prin care substanţa încetineşte ritmul ventricular rapid în cazurile de fibrilaţie atrială, blocînd propagarea către ventricul a multor impulsuri atriale. Faptele de mai sus întăresc părerea că atriul, ventriculul şi ţesutul de conducere specializat reacţionează diferit la glicozizii cardiaci.

Diferitele proprietăţi ale muşchiului cardiac răspund, de asemenea, independent la digitală. De exemplu, Moe şi Méndez (1951) au examinat efectele a 4 glicozizi cardiaci asupra excitabilităţii, vitezei de conducere şi automatismului ventricular (la cîine). La început, excitabilitatea a crescut în mod neînsemnat, apoi a descrescut la valori subnormale după ce s-au dat cantităţi de glicozid care au cauzat o blocare completă a conducerii *A-V*. La nivelul unor doze care au diminuat conducerea intraventriculară în reţeaua Purkinje, substanţele n-au modificat conducerea în muşchiul ventricular însuşi. Cea mai importantă a fost observaţia că activitatea idioventriculară (extrasistolele, bigeminismul, tahicardia) au fost produse de digitală într-un moment cînd excitabilitatea ventriculară era scăzută în mod apreciabil. Prin urmare, automatismul şi excitabilitatea sînt fenomene independente şi răspund în mod diferit la digitală. La fel s-a demonstrat că excitabilitatea şi forţa de contracţie a ventriculului variază în mod independent.

Faptul că tipul răspunsului atriului la digitală este determinat de inervaţia vagală a acestuia reiese din experienţele lui Farah şi Loomis (1950) pe inima de cîine, pe care s-a declanşat electric un flutter atrial cu unde circulare. Pe inima *denervată* glicozizii digitalici scad frecvenţa flutterului, iar în doze mari readuc ritmul la un mecanism sinuzal normal; viteza de conducere atrială a fost scăzută şi perioada refractară efectivă a fost prelungită. Pe inima înervată, din contra, flutterul atrial a fost schimbat de glicozizi în fibrilaţie, un efect care s-a produs în mod reflex pe cale vagală, deoarece atropina ori secţionarea vagului au transformat fibrilaţia produsă de digitală într-un ritm sinusal normal; stimularea vagală se ştie că scurtează perioada refractară şi sporeşte viteza de conducere în atriu. De aceea, efectul net al digitalei în flutterul atrial depinde de mărimea relativă a acţiunilor opuse ale medicamentului: cea directă musculară şi cea indirectă pe calea reflexului vagal.

Un nou mod de a aborda studiul efectelor substanţelor asupra proprietăţilor fundamentale ale inimii este realizat de tehnica implantării unui microelectrod în fibrele miocardice izolate. Cu această tehnică, Woodbury şi Hecht (1952) au măsurat influenţa glicozizilor cardiaci asupra potenţialelor de repaus şi de acţiune ale membranei fibrelor izolate ale inimii de broască *in situ*. Durata depolarizării n-a fost afectată de digitală, dar repolarizarea a fost accelerată în mod sensibil şi revenirea a început mai înainte ca depolarizarea să fi fost completă; aceste modificări au fost independente de desfăşurarea mecanică a sistolei. Scurtarea procesului de repolarizare explică depresiunea segmentului *RS—T* în ECG convenţională. Se poate anticipa că investigaţii ulterioare de acest fel vor procura informaţii importante cu privire la efectele cardiace ale digitalei la nivelul celular.

Efectele cardiace metabolice ale digitalei. Efectele metabolice ale digitalei asupra muşchiului cardiac nu pot fi discutate în mod adecvat, din cauza numărului redus de informaţii care ne stau la dispoziţie şi din cauză că este cunoscută încă aşa de puţin baza biochimică a insuficienţei miocardului. Acest cîmp de cercetare are o importanţă primordială şi sînt motive să credem că descoperirea mecanismului mai fin al acţiunii digitalei asupra muşchiului cardiac poate să procure, de asemenea, mijloacele pentru elucidarea schimburilor chimice şi enzimatice care precedă şi explică insuficienţa cardiacă. Observaţiile care vor fi descrise indică numai unele din domeniile studiilor în curs şi dovedesc necesitatea investigaţiilor ulterioare.

Atenţia a fost îndreptată în special către efectul digitalei asupra metabolismului electroliţilor, asupra enzimelor şi activităţii respiratorii a miocardului. Concentraţiile terapeutice şi, îndeosebi, cele toxice de glicozizi cardiaci produc, după toate aparenţele, o pierdere de potasiu din muşchiul inimii, dar rămîne de elucidat relaţia dintre modificările potasiului şi ale altor ioni din miocard şi din lichidul extracelular şi acţiunea inotropă a digitalei.

Problema este complicată de numeroasele schimbări ale metabolismului electrolitic, care se pot produce în insuficienţa cardiacă, şi de corectarea lor datorită îmbunătăţirii adusă de digitală în dinamica circulatorie. Cercetări numeroase au fost consacrate efectului glicozizilor din digitală asupra schimburilor gazoase şi metabolismului intermediar al miocardului, precum şi asupra proceselor energetice ale inimii insuficiente şi ale celei tratate cu digitală. Este de regretat faptul că aceste lucrări nu au putut indica pînă acum nici alterarea biochimică din insuficienţa miocardică, nici punctul din lanţul metabolic asupra căruia acţionează digitala. Enzimele specifice nu sînt influenţate în mod semnificativ de concentraţiile „terapeutice" ale glicozizilor cardiaci. Mai multe direcţii de cercetare par a arăta că digitala acţionează asupra sistemului care cuplează metabolismul intermediar cu sistemul contractil (adică asupra utilizării energiei) şi că substanţa nu modifică producţia de energie. Dacă aceasta este realitatea, atunci digitala îşi exercită efectele sale salu-

Scanned with OKEN Scanner

tare în decompensarea cardiacă prin ameliorarea utilizării deficitare de energie, care, după cum se ştie, caracterizează insuficienţa cardiacă. Încercările de a investiga acţiunea digitalei la nivel intracelular (actina şi miozina, precum şi combinaţia lor) nu au dat încă rezultate rodnice. Rămîne să fie rezolvată problema importantă a efectelor metabolice ale digitalei (Wollenberger, 1947 şi anii următori; Friedberg, 1951; Olson şi Schwartz, 1951; Ellis, 1953 şi mulţi alţii).

Efectele electrocardiografice. Digitala produce modificări caracteristice ECG, care ne pot ajuta să determinăm dacă un bolnav a primit digitala în cele 2 sau 3 săptămîni premergătoare. Totuşi, aceste modificări nu pot fi folosite ca atare pentru a aprecia în mod cantitativ dozarea digitalei sau gradul de digitalizare care există la un anumit bolnav. În plus, efectele digitalei sînt deseori suprapuse peste alterările rezultate din boala cardiacă care stă la bază. Electrocardiograma trebuie să fie interpretată ţinînd seama de aceste efecte. Cu toate acestea, un număr redus de indivizi, selecţionaţi cu grijă, sînt suficient de constanţi în privinţa răspunsului lor electrocardiografic la digitală, pentru a asigura o bază metodei de testare pe om a glicozizilor cardiaci.

În decurs de 2—4 ore după ingestia unei doze mari de digitală pot apărea modificări nete pe electrocardiogramă, care arată că putem conta pe faptul că drogul acţionează repede cînd este luat pe cale orală. Se notează mai întîi modificări în segmentul *RS—T* sau în unda *T* însăşi. Unda *T*, normal pozitivă, îşi reduce amplitudinea, ajunge izoelectrică sau inversată în una sau mai multe conduceri. Segmentul *RS—T* poate, de asemenea, să prezinte o depresiune, atunci cînd complexul *QRS* este pozitiv (fig. 40); uneori, segmentul *RS—T* este supradenivelat de digitală atunci cînd complexul *QRS* este inversat. Schimbările în segmentul *RS—T* şi unda *T* se pot produce izolat sau pot coincide. Digitala poate să provoace inversarea undei *T* în conducerea I, cu o creştere a amplitudinii undei *T* în conducerea a III-a, sau invers, îndeosebi în cazurile în care există o deviaţie apreciabilă a axului cu unde *T* opuse ca direcţie celei pe care o are porţiunea predominantă a complexului *QRS*. Modificările undei *T* se pot asemăna uneori cu cele văzute după ocluzia coronariană; acest lucru este valabil mai ales în conducerile toracice. Într-adevăr, modificările produse de digitală în forma undelor *T* şi a segmentelor *RS—T* în conducerile toracice, le pot simula pe cele găsite în bolile arterelor coronare sau în tromboza coronariană recentă; ele pot provoca confuzii în interpretarea înregistrării, dacă nu se ştie că s-a administrat un glicozid cardiac. Segmentul *RS—T* pe electrocardiograma înregistrată după efort la bolnavii digitalizaţi, poate prezenta o depresiune asemănătoare aceleia din electrocardiograma de efort a indivizilor nedigitalizaţi suferind de o ischemie miocardică, secundară unei boli coronariene. Acest efect al digitalei asupra electrocardiogramei de efort nu trebuie confundat cu electrocardiograma de efort care dezvăluie insuficienţa coronariană. Schimbările în intervalele *RS—T* şi unda *T* se datorează unei acţiuni directe a digitalei asupra muşchiului cardiac şi nu sînt influenţate sau înlăturate de atropină.

Intervalul *P—R* poate fi alungit sub acţiunea digitalei (fig. 40). Acest efect se iveşte puţin mai tîrziu decît schimbările descrise mai sus. Intervalul este rareori mai mare de 0,25 sec. Dacă după digitală el este mai lung decît atîta, se poate presupune o leziune preexistentă a sistemului de conducere, iar gradul leziunii miocardice pe care îl indică acest fapt este suficient de mare pentru a reduce în mod precis şansele unui răspuns favorabil la medicament. Atropina poate înlătura categoriile mai uşoare de blocări *A—V* produse de către digitală, ceea ce înseamnă că ele sînt în bună măsură mijlocite de vag. Blocările mai intense nu sînt afectate în mod considerabil de atropină; ele sînt cauzate de o acţiune directă a glicozidului asupra fasciculului de conducere.

Porţiunea *Q—T* a traseului este scurtată de către digitală şi reprezintă o reflectare a faptului că medicamentul reduce durata sistolei ventriculare. Dozele mari produc din cînd în cînd schimbări în mărimea şi forma undei *P*. Digitala lărgeşte

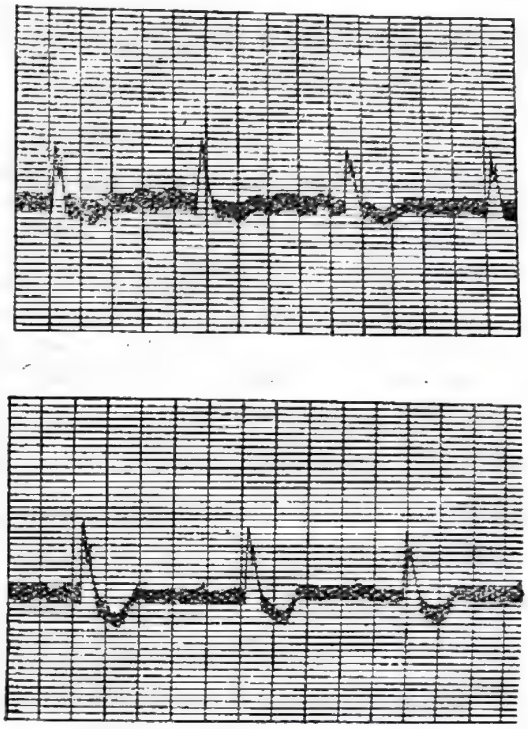


Fig. 40. — Efectul digitalei asupra segmentului *RS-T* şi asupra intervalului *P-R*.

Femeie în vîrstă de 68 de ani, cu boală cardiacă arteriosclerotică hipertonică şi lezare miocardică evidentă. Electrocardiogramă, conducerea a II-a. *Înregistrarea de sus*: intervalul *P-R* 0,20 secunde. Efectul precoce al digitalei se vede în subdenivelarea segmentului *RS-T*. *Înregistrarea de jos*: înscrierea, făcută cîteva zile mai tîrziu, arată o importantă subdenivelare a segmentului *RS-T*, şi o alungire accentuată a intervalului *P—R* pînă la 0,30 secunde (bloc *A-V* incomplet) (prin bunăvoinţa dr. A. J. Geiger, Facultatea de medicină, Universitatea Yale).

complexul *QRS* anormal din sindromul Wolff-Parkinson-White printr-o depresiune nodală *A—V* şi deci sporeşte activitatea ţesutului de conducere atrial aberant; acest efect poate fi abolit de către atropină. Aproape fiecare tip de traseu ECG întîlnit în tulburările cardiace, cu excepţia defectelor de conducere intraventriculară, poate fi simulat de către efectele digitalei asupra inimii.

Apariţia modificărilor undei *T* înainte ca intervalul *P—R* să fie prelungit indică din nou că digitala acţionează înainte de toate asupra muşchiului cardiac însuşi. Pentru a dispărea modificările undei *T* pot fi necesare pînă la 2 — 3 săptămîni sau mai mult, după ce s-a oprit administrarea digitalei. Ordinea apariţiei modificărilor electrocardiografice a fost arătată în experienţe pe pisici în relaţie cu procentul din doza letală de digitală administrată intravenos, necesară pentru a le

evidenţia, după cum urmează (Robinson şi Wilson, 1918): efectele asupra undei *T* au apărut după 24% din doza letală, intervalul *P—R* a crescut după 53%, bătăile ectopice s-au ivit după 72%, disociaţia *A—V* completă s-a produs după 80%. Experienţe, oarecum asemănătoare, asupra preparatelor inimă-plămîn de ciine, indică faptul că, pentru toţi cei 5 glicozizi cardiaci purificaţi care au fost încercaţi, doza necesară pentru a produce tulburări a fost de 60% din doza letală şi de 4 ori mai mare decît doza „terapeutică" (Farah şi Maresh, 1948).

Intoxicaţia cu digitală. Multe dintre reacţiile toxice la digitală sînt extinderi ale efectelor sale terapeutice. Pentru acest motiv, o digitală netoxică nu există. Un preparat de digitală care nu va produce intoxicaţie atunci cînd este folosit în exces este de asemenea unul care nu va exercita nici un efect terapeutic. Acesta este un lucru important de reamintit pentru medic, atunci cînd apreciază afirmaţiile făcute asupra anumitor sortimente de digitală sau preparatelor purificate din ea. Folosirea digitalei aduce cu ea obligaţia de a înţelege şi de a recunoaşte acele acţiuni toxice ale drogului care impun oprirea tratamentului. Numai în acest mod se obţin rezultate reuşite cu digitală (Burwell şi Hendrix, 1950, Cohen, 1952, DeGraff, 1954).

Withering a scris: „Cînd degeţelul este dat în doze foarte mari şi des repetate produce stare de rău, vărsături, diaree, ameţeală, vedere voalată; obiectele apar verzi sau galbene, diureza este crescută cu mişcări frecvente de evacuare, pulsul lent, uneori aşa de lent încît ajunge la 35/min., transpiraţii reci, convulsii, sincopă şi moarte. .....Mă întreb dacă nu stimulează uneori o secreţie abundentă de salivă".

Descrierea perspicace a lui Withering este valabilă pentru efectele dozelor mari, din cauză că el nu cunoştea folosirea prelungită a dozelor de întreţinere de degeţel. Intoxicaţia cu digitală, aşa cum se întîlneşte azi, se datorează ingerării continue a digitalei în cantităţi mai mari decît sînt distruse sau eliminate. Doza letală de digitală pentru om este necunoscută; cu toate acestea, un bolnav a primit, din eroare, zilnic, timp de 5 zile, pe cale orală, doza de digitalizare completă, sub formă de glicozid purificat şi a supravieţuit.

Efectele gastro-intestinale. Anorexia, greaţa şi vărsăturile sînt printre semnele cele mai precoce ale supradozării de digitală. Efectele vomitive ale glicozizilor cardiaci au fost cunoscute de veacuri şi îndeosebi *Scilla* a fost folosită ca un vomitiv. Withering a observat că vărsăturile nu se produceau îndată după ingerarea degeţelului şi că aceasta era o acţiune secundară. Anorexia se produce de obicei cu o zi sau mai multe înainte de apariţia greţurilor sau vărsăturii. Rămîne atunci mai mult sau mai puţin constantă, pînă cînd se opreşte administrarea digitalei. Apoi apare greaţa, care adesori revine la intervale ce se repetă. Importanţa greţei ca o indicaţie timpurie a intoxicaţiei cu digitală nu trebuie să fie nesocotită. Adesea greaţa este însoţită de hipersalivaţie şi uneori, cum a observat Withering, aceasta poate fi abundentă. Apoi se produce vărsătura, dar uneori aceasta poate să apară fără anorexia sau greaţa preliminară, fapt îndeosebi probabil dacă se administrează repede o doză mare. Episoadele de greaţă şi vărsături pot să apară şi să se oprească brusc, ca să revină apoi cu mai mare violenţă. Vărsăturile cer un mare efort fizic, şi bolnavul cu insuficienţă cardiacă trebuie să fie cruţat de aceste încercări, dacă este cu putinţă. Greaţa şi vărsăturile pot fi trecătoare sau complet absente la unii bolnavi şi nu trebuie ca cineva să se bazeze numai pe aceste simptome pentru a-şi da seama dacă s-a produs supradigitalizarea. Faptul că aceleaşi simptome se observă la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, desigur că nu este o piedică în calea folosirii digitalei. Paralel cu restabilirea activităţii cardiace, prin digitală şi alte măsuri terapeutice, se produce şi diminuarea anorexiei, greţurilor şi vărsăturilor care însoţesc insuficienţa cardiacă. *Diareea* poate fi de asemenea observată şi, în cazuri rare, ea este singura manifestare gastro-intestinală a toxicităţii digitalei. Mecanismul diareei este necunoscut, însă ar putea fi acelaşi ca şi al vărsăturilor. *Senzaţia de jenă abdominală sau durerea* însoţesc deseori simptomele gastro-intestinale. Doza totală de pulbere de digitală care poate fi administrată pînă cînd apar greaţa şi vărsăturile este foarte variabilă la diferiţi bolnavi şi este independentă de starea cardiacă. Deîndată ce administrarea drogului este oprită, simptomele gastro-intestinale dispar în cîteva zile.

Mecanismul greţei şi vărsăturilor cauzate de glicozizii cardiaci a fost cercetat în mod intens (Borison şi Wang, 1953) Mai înainte s-a crezut că iritaţia gastro-intestinală produsă de preparatele galenice era cauza de căpetenie a acestor simptome. O asemenea explicaţie a fost exploatată de unele firme, care au pretins că produsele lor „purificate", sau lipsite de grăsimi, erau „neemetizante". Este adevărat că preparatele galenice de digitală conţin multe substanţe însoţitoare capabile de a cauza o iritaţie locală, însă aceste produse digitalice provoacă vărsături numai atunci cînd se administrează doze mari pe cale bucală. Chiar şi atunci vărsăturile se produc într-un procent mic de cazuri. De exemplu, Gold şi colaboratorii (1942) au arătat că dacă se dă pe cale bucală o singură doză completă de pulbere de digitală sau de tinctură, greaţa se produce la 11% din bolnavi şi vărsăturile la 8% dintre ei; pe de altă parte, cifrele de comparaţie pentru o doză echivalentă de digitoxin sînt 2% şi zero. Acţiunea vomitivă locală se manifestă numai rareori cînd se ingerează dozele obişnuite, mai reduse, de preparate galenice.

Tipul de vomitare, care este important din punct de vedere clinic şi care înseamnă intoxicaţie cu digitală, este acela care apare mai tîrziu în cursul digitalizării şi care rezultă mai ales din acţiunea generală a substanţei. Întrucît acest tip poate fi produs prin administrarea parenterală a digitalei

Scanned with OKEN Scanner

şi poate fi observat (mişcări care mimează vărsăturile) după scoaterea completă a tractului gastro-intestinal la animale, ne obligă să presupunem că iritaţia locală nu este un factor în producerea ei. Lucrarea lui Hatcher şi Weiss (1922) părea să indice că digitala stimulează mecanismul vomitiv central numai în mod reflex, prin impulsurile aferente care iau naştere într-o inimă supradigitalizată. Studiile experimentale ulterioare, făcute mai amănunţit, au indicat cu multă probabilitate faptul că vărsătura provocată de glicozizii cardiaci este de origine centrală şi absolut independentă de impulsurile nervoase care pornesc de la inimă (Dresbach, 1936 şi ulterior; Haney şi Lindgren 1942). Cercetările cu caracter definitiv ale lui Borison şi Wang şi ale colaboratorilor (1951 şi anii următori) au contribuit mult la lămurirea problemei. Ei au demonstrat la animale (câini, pisici) că glicozizii cardiaci administraţi pe cale intravenoasă provoacă în mod rapid vărsăturile, nu prin stimularea directă a centrului vomitiv, ci prin excitarea selectivă a zonei chemoceptoare care iniţiază reflexul de vărsătură localizată în *aria postrema* a bulbului. Cu toate acestea poate fi observată o fază tîrzie a vărsăturilor, provocate cu digitală administrată *per os*; ea nu depinde nici de zona chemoceptoare menţionată, nici de o inervaţie gastro-intestinală intactă; zona receptorilor periferici este încă necunoscută pînă acum; ea nu pare să fie în inimă. Însemnătatea acestor rezultate importante pentru vărsăturile provocate de digitală la om rămîne să fie încă determinată (Gold şi alţii 1950, 1952).

Efectele cardiace. Modificările frecvenţei ritmului cardiac, care se produc în intoxicaţia cu digitală, pot să simuleze aproape orice tip de aritmie cunoscută în clinică. Într-adevăr, substanţa a fost adesea întrebuinţată în scop fraudulos, ca să simuleze o boală cardiacă. Se ştie, de asemenea, că agravarea unei insuficienţe cardiace poate să constituie principalul indiciu al intoxicaţiei cu digitală; o scădere potrivită a dozării este urmată de restabilirea compensării cardiace (Batterman şi Gutner, 1950). Înainte de a hotărî dacă motivul tulburărilor observate este digitala sau o exacerbare a afecţiunii bolnavului, trebuie să cîntărim toate datele de care dispunem, privitoare la starea inimii înainte de administrarea medicamentului, dozele întrebuinţate şi răspunsul manifestat în timpul perioadei de digitalizare. Cînd nu se pot obţine date suficiente, electrocardiograma poate să fie uneori folositoare. În special intervalul *P-R* şi caracterul undelor *T* pot fi utile, pentru a se putea determina dacă digitala este cauza tulburărilor.

Extrasistolele. Probabil că cel mai frecvent efect al supradozării digitalei este apariţia extrasistolelor. Ele se produc în mod obişnuit în ventricul, dar pot lua naştere şi în atriu. Cauza bătăilor ectopice este excitabilitatea crescută a miocardului, produsă de cantităţile prea mari de digitală. Dacă extrasistolele sînt frecvente, ritmul ventricular creşte, şi aceasta poate masca o încetinire primară a frecvenţei descărcării impulsurilor din nodul *S—A* (sino-atrial). Dacă extrasistolele se produc după fiecare sistolă regulată, apare „cuplarea" digitalică (pulsul bigeminat) (fig. 42). Aceasta se întîmplă de obicei la bolnavii cu fibrilaţie atrială şi, din fericire, permite recunoaşterea supradigitalizării, din cauză că extrasistolele ventriculare pot fi uneori greu de detectat în această aritmie. Bigeminismul provocat de digitală poate să fie singurul indiciu de intoxicare şi poate să preceadă, să urmeze, sau să apară simultan cu alte simptome de supradozare a medicamentului; se poate observa de asemenea pulsul trigeminat. Apariţia extrasistolelor nu înseamnă totdeauna că dozarea trebuie să fie redusă. La unii bolnavi, doze relativ mici pot cauza apariţia acestei tulburări. Preexistenţa extrasistolelor nu contraindică terapia cu digitală, care poate deseori să le reducă numărul.

Ritmul cardiac. Deşi ritmul ventricular poate fi accelerat de digitală, dacă apar extrasistole numeroase, el poate fi de asemenea încetinit printr-o acţiune inhibitoare directă asupra nodului sino-atrial sau asupra sistemului de conducere atrio-ventricular. Încetinirea printr-o acţiune directă asupra nodului sino-atrial necesită cantităţi foarte mari de digitală. Atunci se pot produce „parasistole"[1] scăderea de sub control a ventriculilor şi, rareori, oprirea atriilor. Cantităţile toxice de digitală pot da o încetinire suficientă a conducerii atrio-ventriculare pentru a duce la rărirea bătăilor şi uneori la disociaţia atrio-ventriculară completă (fig. 41). Grade mai reduse de inhibiţie a conducerii nu provoacă încetinirea cardiacă, dar cu doze excesive de digitală se produc inhibiţii puternice, care indică adesea o leziune preexistentă a sistemului de conducere. Blocul atrio-ventricular parţial sau complet trebuie să fie totdeauna privit ca o dovadă de intoxi-

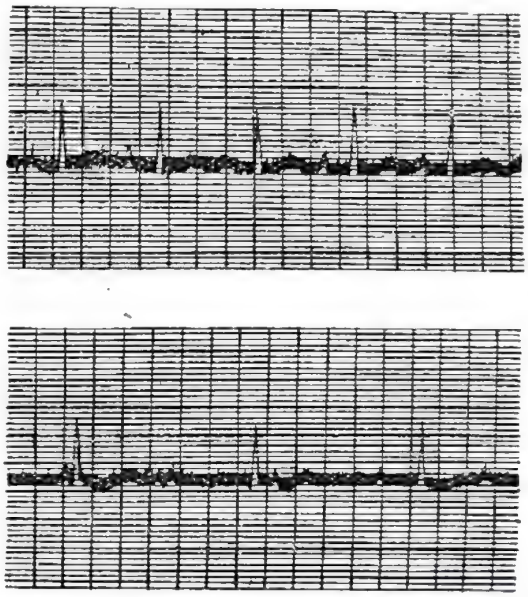


Fig. 41. — Efectul digitalei asupra sistemului de conducere atrio-ventricular.

Femeie în vîrstă de 60 de ani, cu boală cardiacă arteriosclerotică. Electrocardiogramă, conducerea I. *Înregistrarea de sus*: înainte de digitală, bloc *A-V* incomplet; intervalul *P-R* 0,24 secunde. *Înregistrarea de jos*: aceeaşi conducere, după 18 zile de tratament cu digitală. Bloc *A-V* complet, cu disocierea activităţii atriale şi ventriculare, probabil datorită intoxicării cu digitală. De notat faptul că unda *T*, care în prealabil era deasupra liniei de bază, a fost înlocuită printr-o foarte uşoară subdenivelare a segmentului *R-T*, reprezentînd probabil tot un efect al digitalei (prin bunăvoinţa dr. A. J. Geiger, Facultatea de medicină, Universitatea Yale).

[1] Parasistola = interval anormal de lung între sistolă şi diastolă (N.T.).

cație digitalică. Regula urmată de obicei este de a suprima digitala dacă frecvența ventriculară scade sub 60 de bătăi pe minut. Totuși *ritmul cardiac poate să nu fie încetinit de loc de digitală și prima dovadă a intoxicației cu digitală poate să fie o tahicardie.*

Aritmiile. Aritmia sinuzală apare ca un efect toxic precoce și minor al digitalei. Se observă în special la cei tineri și se poate înlătura prin atropină. *Tahicardia paroxistică* datorită

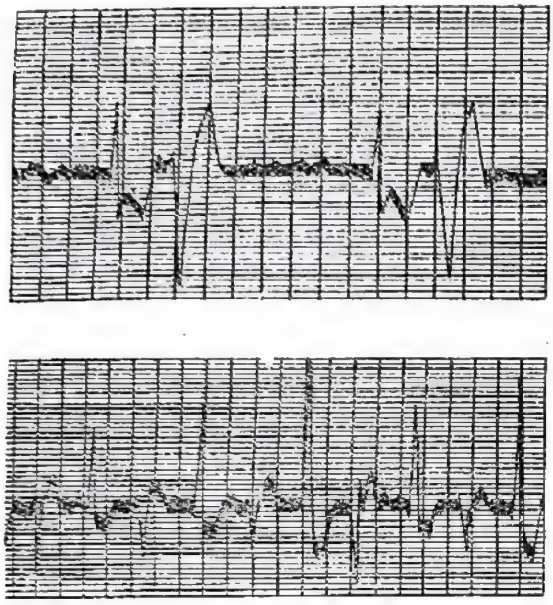


Fig. 42. — Intoxicație digitalică avansată.

Sus: bărbat în vîrstă de 75 de ani, cu boală cardiacă arteriosclerotică și fibrilație atrială. Electrocardiogramă, conducerea a II-a. De notat subdenivelarea accentuată a segmentului *RS-T* în „complexele normale" (primul și al treilea) și bătăile ectopice ventriculare care urmează fiecăruia dintre aceste complexe. Aceasta este un exemplu de „cuplare digitalică" (puls bigeminat) (prin bunăvoința dr. A. J. Geiger, Facultatea de medicină, Universitatea Yale).

Jos: bărbat în vîrstă de 59 de ani, cu boală cardiacă reumatică (stenoză mitrală și aortică) și cu insuficiență înaintată. S-au dat bolnavului 1,8 g de digitală în 24 de ore. Electrocardiogramă, conducerea a III-a. Tahicardie paroxistică ventriculară, cu alternări regulate ale direcției complexelor ventriculare. Frecvența atrială — 94/min., frecvența ventriculară: — 138/min. De notat îndeosebi diferențele în mărimea și forma complexelor ventriculare. Accesele de tahicardie, asemenea aceluia arătat aici, au revenit de mai multe ori în timpul următoarelor 4 zile și au durat de la cîteva minute pînă la cîteva ore. Bolnavul a murit la 4 zile după ce s-a făcut înregistrarea. Acest tip de aritmie este rar și cu un prognostic deosebit de grav; pe cît se pare, se observă numai după doze excesive de digitală la bolnavii cu leziuni cardiace grave. Se consideră că atitmia reprezintă bătăile ectopice care se produc alternativ în ventriculul drept și stîng, dar s-au propus și alte explicații (după Marvin, 1928, prin bunăvoința redacției revistei *American Heart Journal*).

digitalei poate lua naștere fie din ventricul, fie din atriu și necesită întreruperea administrării substanței. *Tahicardia atrială* ia naștere dintr-un focar ectopic situat în atriu, mai degrabă decît din nodul sino-atrial. *Tahicardia ventriculară* este totdeauna gravă și impune întreruperea imediată a terapiei digitalice, deoarece poate să ducă la fibrilație ventriculară. Un tip foarte periculos de tahicardie ventriculară, care se crede că semnalează apropierea fibrilației ventriculare fatale, se caracterizează prin alternarea direcției complexelor *QRS*. După cît se pare, aceasta survine numai la inimile cu leziuni avansate și este produsă în mod specific de digitală (fig. 42). *Fibrilația atrială* poate fi provocată de doze mari de digitală. Apariția ei necesită de obicei, dar nu totdeauna, întreruperea temporară a tratamentului. Faptul că supradozarea digitalică poate provoca fibrilația atriilor, nu constituie o contraindicație a utilizării medicamentului în această boală. *Fibrilația ventriculară* este, fără îndoială, cea mai obișnuită cauză de moarte în intoxicația cu digitală. Fibrilația ventriculară este precedată de extrasistole ventriculare. Moartea subită a bolnavilor care primesc cantități mari de digitală se poate foarte bine datora acestei aritmii. Ea pare să se producă în special în urma întrebuințării nejudicioase a unor doze mari, administrate intravenos, de glicozizi cardiaci. Alte aritmii care apar după supradozarea digitalică sînt: *tahicardia nodală atrio-ventriculară, pulsul alternant, disocierea prin interferență, parasistolia, blocul cardiac și oprirea atrială.*

Efectele neurologice. Durerea de cap, oboseala, starea de rău și *somnolența* sînt simptome destul de obișnuite și apar precoce în cursul intoxicării digitalice; slăbiciunea întregii musculaturi și o oboseală care apare rapid pot fi deosebit de accentuate. *Durerea nevralgică*, care de obicei cuprinde treimea inferioară a feței și care simulează nevralgia trigemenului, poate să fie cea mai timpurie, cea mai severă, și chiar singura manifestare de intoxicație digitalică; extremitățile și regiunea lombară pot fi de asemenea afectate, iar durerea este însoțită adesea de parestezii (Batterman și Gutner, 1948). *Simptomele psihice* și *nervoase* se manifestă prin dezorientare, confuzie, afazie și chiar delir și halucinații: „delir digitalic"; în cazuri rare s-au produs și *convulsii*. Simptomele neuropsihice au tendința să apară în special la bolnavii în vîrstă, arteriosclerotici, rolul exact pe care-l joacă digitala fiind nesigur. Deshidratarea, restricția de lichide și sare, vărsăturile și diureza produse cu preparate mercuriale sînt factori agravanți adesea prezenți; ameliorarea se produce de obicei prin administrarea lichidelor și electroliților și prin întreruperea tratamentului cu mercuriale și digitală. Întrucît se poate demonstra existența digitalei în lichidul de edem s-a presupus că efectele sale toxice pot apărea brusc atunci cînd lichidul extracelular este mobilizat în timpul unei diureze accentuate. Totuși, concentrația substanței în lichidul de edem este prea scăzută ca să explice intoxicația cu digitală (vezi mai jos). Pe lîngă aceasta, s-a arătat că una din cauzele tulburărilor este adesea hipokaliemia secundară terapiei prea energice cu diuretice mercuriale. Cînd valoarea potasiului din ser este scăzută, o doză obișnuită, netoxică, de digitală poate să fie suficientă spre a cauza simptome de supradozare, care dispar cînd se administrează săruri de potasiu. Scăderea potasiului la acești bolnavi mai poate fi consecința unei proaste nutriții, a tulburărilor gastro-intestinale, a

Scanned with OKEN Scanner

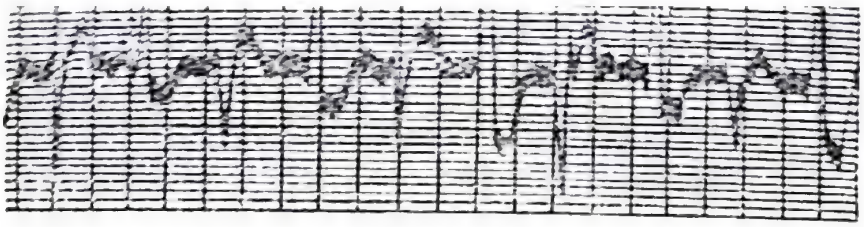


Fig. 42. — Intoxicație digitalică avansată.

Sus: bărbat în vîrstă de 75 de ani, cu boală cardiacă arteriosclerotică și fibrilație atrială. Electrocardiogramă, conducerea a II-a. De notat subdenivelarea accentuată a segmentului *RS-T* în „complexele normale" (primul și al treilea) și bătăile ectopice ventriculare care urmează fiecăruia dintre aceste complexe. Acesta este un exemplu de „cuplare digitalică" (puls bigeminat) (prin bunăvoința dr. A. J. Geiger, Facultatea de medicină, Universitatea Yale).

Jos: bărbat în vîrstă de 59 de ani, cu boală cardiacă reumatică (stenoză mitrală și aortică) și cu insuficiență înaintată. S-au dat bolnavului 1,8 g de digitală în 24 de ore. Electrocardiogramă, conducerea a III-a. Tahicardie paroxistică ventriculară, cu alternări regulate ale direcției complexelor ventriculare. Frecvența atrială — 94/min., frecvența ventriculară: — 138/min. De notat îndeosebi diferențele în mărimea și forma complexelor ventriculare. Accesele de tahicardie, asemenea aceluia arătat aici, au revenit de mai multe ori în timpul următoarelor 4 zile și au durat de la cîteva minute pînă la cîteva ore. Bolnavul a murit la 4 zile după ce s-a făcut înregistrarea. Acest tip de aritmie este rar și cu un prognostic deosebit de grav; pe cît se pare, se observă numai după doze excesive de digitală la bolnavii cu leziuni cardiace grave. Se consideră că atitmia reprezintă bătăile ectopice care se produc alternativ în ventriculul drept și stîng, dar s-au propus și alte explicații (după Marvin, 1928, prin bunăvoința redacției revistei *American Heart Journal*).

digitalei poate lua naștere fie din ventricul, fie din atriu și necesită întreruperea administrării substanței. *Tahicardia atrială* ia naștere dintr-un focar ectopic situat în atriu, mai degrabă decît din nodul sino-atrial. *Tahicardia ventriculară* este totdeauna gravă și impune întreruperea imediată a terapiei digitalice, deoarece poate să ducă la fibrilație ventriculară. Un tip foarte periculos de tahicardie ventriculară, care se crede că semnalează apropierea fibrilației ventriculare

trigemenulu
severă. și
digitalică;
de asemenea
de parestez
mele psihic
rientare, co
nații: „deli
convulsii. S
apară în spe
rolul exact
hidratarea,
diureza pro
agravanți a
obicei prin
și prin înt
digitală. În
talei în lic
toxice pot
celular este
te. Totuși,
este prea sc
(vezi mai jo
cauzele tul
dară terapie
Cînd valoar
obișnuită, n
spre a cauz
cînd se admi
siului la ac
proaste nut

Scanned with OKEN Scanner

terapiei cu dezoxicorticosteron, a unei hemodialize efectuate pentru uremie etc. O creştere a calciului seric, ca şi hipokaliemia pot fi factori care favorizează intoxicaţia digitalică (Cohen, 1952; Lown şi alţii, 1953; Kohn şi Kiley, 1953 şi alţii).

Cel puţin cîteva din efectele centrale ale digitalei sînt urmarea unei acţiuni directe a substanţei asupra celulelor cerebrale şi nu sînt secundare modificărilor circulatorii. De exemplu, în cazul convulsiilor provocate cu doze mari de glicozizi cardiaci la animale, s-a putut arăta în mod clar că sînt cauzate printr-o acţiune directă asupra sistemului nervos central. De fapt, *Scilla* roşie a fost mult timp întrebuinţată ca otravă pentru rozătoare. Ea conţine un glicozid cardiac activ, *scillirozidul*, care produce convulsii şi moarte. Inima de şobolan este relativ insensibilă la glicozizii cardiaci şi astfel predomină efectul acestor droguri asupra sistemului nervos central. Dozele mari, toxice, de digitală pot cauza modificări degenerative cerebrale nespecifice.

Vederea. Vederea este adesea tulburată. Pot apărea margini albe sau halouri (cercuri luminoase) pe obiectele întunecate („vederea în alb"), iar obiectele apar ca acoperite de brumă. Vederea colorată poate fi tulburată; cromatopsia este foarte obişnuită pentru galben şi verde, dar mai rar poate să apară vederea roşie, brună şi albastră. Se pot produce de asemenea şi ambliopie, diplopie şi scotom. Nu dispunem de o explicaţie a acestor efecte, însă s-a emis ipoteza că la baza lor este orbirea corticală temporară. S-a comunicat, de asemenea, că digitala poate să afecteze fibrele papilo-maculare ale nervului optic şi poate provoca o nevrită retrobulbară.

Erupţia eritematoasă, eozinofilia şi ginecomastia. Acestea sînt reacţii produse rar de digitală. *Leziunile pielii* pot fi de aspect urticarian sau scarlatiniform şi de obicei nu sînt ameliorate de antihistaminice. Creşterea numărului *eozinofilelor* este adeseori destul de pronunţată; s-a văzut că atropina face să scadă, iar pilocarpina să crească numărul eozinofilelor. La bărbaţi, terapia digitalică poate provoca *ginecomastie*; s-a emis ipoteza că drogul, pe baza analogiei lui chimice cu hormonii sexuali, poate exercita, în anumite cazuri, o activitate estrogenică (Lewinn, 1953).

Coagularea sîngelui. Observaţiile experimentale făcute pe animale par să arate că preparatele digitalice cresc coagulabilitatea sîngelui şi că heparina reduce toxicitatea digitalei şi ouabainei. De aceea s-a presupus că digitala ar exercita un efect tromboplastic, care ar putea contribui la marea frecvenţă a fenomenelor trombo-embolice la bolnavii cu boli cardio-vasculare. Importanţa considerabilă a problemei a stimulat cercetări destul de intense, atît pe animale, cît şi în clinică, cercetări care nu au stabilit încă pe deplin dacă digitala scurtează timpul de coagulare a sîngelui. Deşi au fost prezentate oarecare date clinice, spre a arăta că dozele terapeutice de digitală pot reduce timpul de coagulare fără a influenţa timpul protrombinic ori retracţia cheagului şi că digitala exercită un efect trombogenic, care poate fi pus în evidenţă prin creşterea toleranţei la administrarea de heparină sau dihidroxicumarină, cu toate acestea cercetările clinice cele mai atent controlate arată că digitala nu are nici un efect coagulant sau asupra toleranţei la heparină (Chathcart şi Blood, 1950; Sutton, 1950; Pere, 1951 şi alţii). Foarte rar, digitala poate provoca purpură trombopenică.

Lezarea miocardului. Dozele mari de glicozizi cardiaci, administrate *intravenos* la animale de experienţă de-a lungul unei perioade de zile pînă la săptămîni, pot produce moartea prin hemoragie miocardică, necroză, infiltraţie celulară şi fibroză, aşa cum a demonstrat pentru prima oară Levitski (1904). S-a emis ipoteza că insuficienţa coronară acută, secundară vasoconstricţiei coronariene, este cauza lezării miocardice, în mare parte datorită faptului că anumite medicamente vasodilatatoare coronariene, teofilina în special, par a micşora sau a preîntîmpina leziunile provocate de digitală, şi din cauză că leziunile miocardice se aseamănă cu acelea produse de hipoxia prelungită. Însemnătatea acestui fenomen pentru intoxicaţia digitalică la om nu este încă bine stabilită, însă pînă în prezent nu există nici o dovadă convingătoare că dozele de digitală întrebuinţate clinic pot provoca astfel de leziuni.

Testarea biologică a preparatelor de digitală. Diferitele probe de pulbere din frunza de digitală diferă foarte mult, atît în ceea ce priveşte conţinutul lor în glicozizi, cît şi în ceea ce priveşte activitatea şi de aceea preparatele de digitală trebuie să fie standardizate. *Metoda oficială* este testul biologic (F.S.U.), care cere ca preparatele digitalice să fie încercate la *porumbei*. Substanţa cu care se face comparrarea este *etalonul de digitală*, a cărui activitate este cunoscută şi raportată la *etalonul internaţional de pulbere de digitală*. Tehnica este bazată pe *injectarea intravenoasă*, fracţionată, intermitentă, în condiţii determinate, la porumbei, a tincturilor preparate în condiţiile cerute, din digitala-etalon şi din proba de cercetat. Rezultatul final este moartea animalelor folosite pentru testare într-un interval de timp determinat. Din rezultatele obţinute se calculează activitatea mostrei necunoscute în comparaţie cu etalonul, iar puterea de acţiune se potriveşte apoi ca să se conformeze cerinţelor F.S.U., variaţia permisă fiind de ± 20%. Scopul testării oficiale este de a asigura uniformitate în activitatea diferitelor loturi ale aceluiaşi fel de preparat de digitală; testul nu este făcut în scopul de a egala activitatea diferiţilor glicozizi cardiaci purificaţi, din cauză că metoda nu poate să ţină seamă de diferenţele considerabile în absorbţia lor intestinală, viteza de acţiune şi durata efectului.

Metoda de testare (F.S.U.) are unele limitări, dintre care cîteva sînt următoarele: variaţia admisă este considerabilă şi astfel 2 preparate (F.S.U.), etichetate în mod asemănător în ceea ce priveşte potenţialul, pot să difere de fapt destul de mult unul de altul. Cu alte cuvinte, echivalenţa obţinută la testare nu însemnează totdeauna echivalenţă terapeutică. Metoda se bazează pe injectarea intravenoasă, pe cînd în practica clinică preparatele de digitală se administrează aproape totdeauna pe cale bucală; din această cauză substanţele cardioactive, care sînt resorbite numai într-o măsură redusă de către tractul intestinal, pot totuşi, să aibă un indice de activitate ridicat, după evaluarea făcută prin metode de testare (F.S.U.). Efectul final este oprirea acută a inimii normale de porumbel, pe cînd proprietatea digitalei dorită clinic este însuşirea acesteia de a ameliora forţa de contracţie a miocardului la oamenii cu insuficienţă cardiacă. Pentru aceste motive şi pentru altele, s-au făcut multe încercări pentru a se descoperi metode de testare mai bune. În prezent, nici una din acestea nu are nici un avantaj real asupra metodei curente (F.S.U.). Din nefericire, probele chimice şi colorimetrice nu pot fi încă folosite pentru preparatele gale-

Scanned with OKEN Scanner

nice; cu toate că cercetările în acest domeniu sînt foarte active, asemenea metode sînt aplicabile la unii dintre glicozizii purificaţi.

Cea mai promiţătoare şi mai raţională abordare a problemei testării digitalei propusă pînă acum se bazează pe folosirea subiecţilor umani. Acest domeniu de cercetare a fost dezvoltat în mod special de Gold şi colaboratorii săi (1941 şi mai tîrziu). Au fost studiate 2 metode de testare. Una utilizează pacienţi cu fibrilaţie atrială şi cu insuficienţă cardiacă, iar activitatea produselor digitalice administrate oral este măsurată după efectele lor asupra frecvenţei ventriculare. A doua metodă a fost studiată mai pe larg şi foloseşte subiecţi umani *selecţionaţi* şi etalonaţi, cu boală cardiacă organică, dar nu cu insuficienţă cardiacă; preparatele digitalice standard şi cele necunoscute sînt administrate oral, iar activitatea lor este testată prin efectul asupra segmentului *RS-T* al electrocardiogramei, fiecare bolnav fiind folosit ca propriul lui martor.

Rezultatele de pînă acum arată că această din urmă metodă de testare pe om asigură o activitate mai uniformă a preparatelor digitalice pentru întrebuinţarea *orală*, decît testul F.S.U. Poate că cercetările ulterioare vor stabili o metodă de testare pe om care să fie suficient de uşor de făcut spre a permite adoptarea ei oficială. Numeroasele probleme inerente testului biologic al digitalei vor dispărea atunci cînd se vor utiliza clinic numai glicozizi purificaţi şi cînd se va dispune de metode clinice de testare convenabile pentru identificarea şi stabilirea purităţii lor.

Standardizare. Posologia digitalei se exprimă ponderal sau în *unităţi*, unitatea oficială fiind *unitatea de digitală* (F.S.U.); aceasta este echivalentă cu *unitatea de digitală internaţională* şi reprezintă activitatea a 0,1 g de *pulbere de digitală internaţională*. În cadrul limitelor admise, 0,1 g de pulbere de digitală (F.S.U.) sau 1,0 ml de tinctură de digitală (F.S.U.) reprezintă 1 unitate (F.S.U.). Pentru motivele arătate mai sus, se întîlnesc variaţii în activitatea preparatelor digitalice F.S.U.; acest lucru necesită precauţii cînd se trece de la un preparat comercial la altul şi un bolnav a cărui doză de întreţinere este bine reglată cu un produs nu poate fi trecut automat la un altul, în convingerea că i se poate prescrie aceeaşi doză. Cînd se întrebuinţează glicozizii cristalini purificaţi, mai cu seamă pe cale intravenoasă, este preferabil să se calculeze şi să se prescrie doze exprimate ponderal şi să se respecte dozajul recomandat în prospect. Această precauţie se bazează pe cunoscutele diferenţe în rapiditatea instalării şi durata acţiunii glicozizilor cardiaci. Pe lîngă aceasta, o unitate digitalică injectată intravenos are de obicei un efect mai puternic decît aceeaşi unitate administrată oral, exceptînd digitoxina, iar 2 produse cu activitate comparabilă în administrare intravenoasă pot să fie sensibil diferite unul de altul cînd sînt date pe cale bucală, din cauza marilor diferenţe de absorbţie în tractul gastro-intestinal. Unitatea F.S.U. este deci în mare măsură fără însemnătate în cazul glicozizilor purificaţi. Subiectul este discutat în continuare la capitolele referitoare la alegerea preparatului şi a dozării.

Preparatele disponibile pentru uzul clinic. La dispoziţia medicului stau multe preparate diferite de digitală, Withering după încercări foarte numeroase cu diferitele preparate digitalice, s-a hotărît în cele din urmă pentru pulberea de foi. Timp de multe decade, tinctura şi pulberea de foi de digitală, conform datelor oficiale, au fost preparatele de elecţie, dar în anii din urmă au devenit disponibili şi au cîştigat întîietate glicozizii cardiaci purificaţi şi amestecurile de glicozizi, care se pot accepta cu încredere. Lista care urmează cuprinde numai substanţele oficiale sau pe acelea descrise în M.N.N. Ele se împart în 3 categorii, după cum urmează: 1) *preparate galenice*; 2) *glicozizi individuali purificaţi* şi 3) *amestecuri de glicozizi purificaţi, în măsură variabilă.*

Pulberea de digitală, F.S.U. Au fost descrise sursa, compoziţia, testarea şi dozarea pulberii de foi de digitală. Cînd se prescrie „digitală", fără o altă precizare, trebuie să fie distribuită de farmacist pulberea de foi, după farmacopee. Pulberea poate fi administrată sub formă de pilule, tablete, capsule sau supozitoare. *Capsulele de digitală* şi *tabletele de digitală* sînt incluse în F.S.U. şi conţin pe fiecare capsulă sau tabletă 0,05 sau 0,1 g de digitală (0,5 sau 1,0 u. F.S.U.).

Tinctura de digitală, F.N. Acesta este singurul preparat lichid de digitală care poate fi acceptat. Un mililitru de tinctură este egal, ca activitate, cu 0,1 g de pulbere de digitală (1,0 unitate F.S.U.). Dacă se întrebuinţează tinctura de digitală, trebuie să ne servim de picătoare sau de sticluţe de picurat medicamente, calibrate, spre a asigura dozarea exactă. Diferenţa dintre mililitri şi numărul de picături este foarte importantă la prescrierea micii doze zilnice de întreţinere de tinctură de digitală. Se poate întrebuinţa cu folos *elixirul izoalcoolic*, prescriindu-l ca vehicul pentru tinctura de digitală, în aşa fel ca o doză potrivită din aceasta din urmă să fie cuprinsă în fiecare 4 sau 5 ml de amestec. Se foloseşte de către bolnav o linguriţă sau un flacon standardizat în care începe această cantitate, şi în acest mod se obţine administrarea unor doze exacte de digitală.

Injecţia de digitală, F.N. Aceasta este o soluţie apoasă sterilă, pentru administrarea parenterală; ea conţine „un amestec de glicozizi sau de constituenţi cardioactivi", cu o activitate terapeutică dorită proveniţi din foile de *Digitalis purpurea*. Este testată prin metoda oficială pentru digitală, iar activitatea ei este exprimată în unităţi F.S.U.; fiecare mililitru de soluţie conţine fie 0,5, fie 1,0 u. de acest fel. Întrucît injecţia parenterală a unei doze date poate fi mai eficace decît administrarea orală a aceleiaşi cantităţi, trebuie să se menţioneze pe etichetă dozajul recomandat.

Alte preparate galenice incluse în F.N. sînt următoarele: *Scilla, extractul fluid de Scilla, siropul de Scilla, siropul compus de Scilla* şi *oţetul de Scilla*. Sursa şi compoziţia glicozidică a scillei a fost discutată. Aceste preparate galenice de *Scilla* ca şi acelea de *Strophantus*, care nu mai sînt oficiale, sînt rareori întrebuinţate în clinică şi nu sînt recomandate, în mare măsură din cauza absorbţiei lor intestinale nesigure.

Ouabaina (G-strofantină). Ouabaina F.S.U. este un glicozid cristalin obţinut din seminţele de *Strophantus gratus* şi din lemnul de *Acokanthera Schimperi*. Din motivele expuse, aceasta se administrează numai pe cale intravenoasă. *Ouabaina* injectabilă, F.S.U., este o soluţie apoasă, sterilă, pentru injectare, din care fiecare ml conţine fie 0,25 fie 0,5 mg de substanţă. Cu toate că ouabaina este un glicozid pur, ea trebuie

Scanned with OKEN Scanner

să fie testată biologic prin metoda oficială pentru digitală, un preparat de ouabaină standard fiind utilizat ca substanţă de referinţă.

Strofantina, F.N. După cum este descrisă în formular, această substanţă este, fie un glicozid (K-strofantină) sau un amestec de glicozizi obţinuţi din *Strophantus Kombé* (tabelul 32). Se prezintă ca o pulbere albă sau gălbuie, care este solubilă în apă. Substanţa se testează la fel ca şi digitala, cu deosebirea că este întrebuinţată ca substanţă martor *ouabaina*. Strofantina este condiţionată după testare în aşa fel, ca să posede pe miligram o activitate echivalentă cu aceea a 0,5 mg din etalonul de ouabaină (F.S.U.). *Strofantina injectabilă*, F.N., este o soluţie apoasă sterilă de medicament, pentru injectarea intravenoasă; fiecare mililitru conţine de obicei 0,3 sau 0,6 mg de strofantină.

Digitoxina, F.S.U. După cum este descrisă în Farmacopee, substanţa este, fie digitoxină pură, fie un amestec de glicozizi cardioactivi obţinuţi din *Digitalis purpurea* şi constînd mai ales din digitoxină. Caracterele chimice ale acesteia au fost descrise. Digitoxina este o pulbere micro-cristalină albă sau gălbuie, insolubilă în apă. *Tabletele de digitoxină*, F.S.U., sînt folosite pentru administrarea orală, fiecare tabletă conţinînd 0,1 sau 0,2 mg de substanţă activă. *Digitoxina injectabilă*, F.S.U., este utilizată pentru administrarea *intravenoasă* şi constă dintr-o soluţie sterilă de digitoxină în 40—50% alcool; glicerina poate fi, de asemenea, prezentă în amestec. Fiecare mililitru conţine de obicei 0,2 mg de glicozizi. Digitoxina este dozată colorimetric, o digitoxină-etalon fiind întrebuinţată ca substanţă de referinţă. Există dovezi că preparatele de digitoxină cristalină se pot deosebi întrucîtva ca activitate. Pe bază de greutate, digitoxina este de 1 000 de ori mai puternică decît digitala, F.S.U., 0,1 mg de glicozid fiind echivalentul a 0,1 g de foi, conform Farmacopeei.

Digoxina, F.S.U. Această substanţă este un glicozid care se obţine din frunzele de *Digitalis lanata*. Este o pulbere cristalină, albă, insolubilă în apă. Se găsesc preparate, atît pentru administrarea orală, cît şi intravenoasă. *Tabletele de digoxină*, F.S.U., au de obicei un conţinut de 0,25 mg fiecare. *Digoxina injectabilă*, F.S.U., este o soluţie sterilă de digoxină în 70% alcool, fiecare mililitru de soluţie conţinînd 0,5 mg de glicozid. Din cauză că, atît digoxina, cît şi alcoolul sînt iritante pentru ţesuturi, doza necesară trebuie să fie diluată cu 10 ml de soluţie sterilă de clorură de sodiu 0,9% înainte de injectare. Soluţia va fi administrată lent (5—10 minute) şi cu grijă, pentru a evita injectarea paravenoasă. Digoxina se testează colorimetric, o digoxină-etalon fiind folosită drept substanţă de referinţă.

Lanatozidul C, F.S.U. Această substanţă este un precursor glicozidic care se obţine din frunzele de *Digitalis lanata*. După hidroliza în condiţii adecvate, din moleculă, spre a produce digoxina se desparte o grupă de glucoză şi una de acetil (tabelul 32). Lanatozidul C este o pulbere cristalină, incoloră sau albă, practic insolubilă în apă. Se găseşte în comerţ numai pentru administrarea orală. *Tabletele de lanatozid C*, F.N., conţin de obicei 0,5 mg de glicozid. Lanatozidul C este testat pe porumbei, prin metoda F.S.U. pentru digitală, cu deosebirea că se foloseşte un preparat al glicozidului ca etalon în locul etalonului de digitală.

Deslanozida (desacetil-lanatozidul C), F.S.U., cunoscută de asemenea sub numele de *cedilanid D*, se obţine din lanatozidul C prin hidroliză alcalină; se produce pierderea unei grupări acetil, obţinîndu-se un glicozid care este mai solubil şi mai stabil decît substanţa înrudită. Deslanozida prezintă aceleaşi proprietăţi farmacologice ca şi lanatozidul C, şi pentru scopuri practice constituie pur şi simplu forma injectabilă a acestuia din urmă. Deslanozida se testează colorimetric în comparaţie cu un preparat-etalon. Este comercializată sub formă de soluţie sterilă pentru injectarea intramusculară sau intravenoasă, conţinînd 10% etanol, în fiole de 2 şi 4 ml; fiecare ml conţine 0,2 mg de substanţă.

Digilanida, M.N.N. Acest preparat este un amestec din lanatozizii *A*, *B* şi *C*, izomorf cristalizaţi, obţinuţi din frunzele de *Digitalis lanata*. Cele 3 componente sînt prezente în amestec în proporţiile în care ele se găsesc în preparatul brut, anume; 47% *A*, 16% *B*, şi 37% *C*. Digilanida se găseşte în *tablete* pentru întrebuinţare orală (0,33 mg), în *soluţii* pentru întrebuinţare orală (0,33 mg/ml), în *supoziloare* (0,5 mg), şi în *soluţii sterile* pentru injecţii intravenoase (0,2 mg/ml). În toate privinţele digilanina se aseamănă îndeaproape cu pulberea de digitală oficială şi satisface criteriile stabilite (vezi mai jos), pentru un produs de digitală puternic şi verificat. Se testează gravimetric.

Gitalina (amorfă), M.N.N. Acest preparat, cunoscut de asemenea ca *gitaligin*, este un amestec de glicozizi amorfi obţinuţi din *Digitalis purpurea*. Se găseşte în farmacii ca tablete de 0,5 mg pentru administrarea orală. Substanţa se testează biologic, prin metoda F.S.U. pentru digitală.

Digalenul, M.N.N. Acest preparat conţine, în starea amorfă, principiile cardioactive din foile de digitală şi astfel reprezintă un amestec glicozidic purificat. Se prezintă ca soluţie sterilă pentru injectarea intravenoasă [0,5 u. (F.S.U.) pe mililitru] şi ca soluţie pentru administrare orală [1,0 unităţi (F.S.U.) pe mililitru] şi în tablete [0,5 sau 1,0 u. (F.S.U.)]. Preparatul se testează biologic prin metoda F.S.U. pentru digitală.

Digifolina, M.N.N. Acest preparat conţine amestecul natural al glicozizilor cardiaci din frunza de digitală, separat de materialul inert din punct de vedere terapeutic. Este preparat pentru injectarea *intravenoasă*, în soluţii sterile, în fiole [0,5 u. (F.S.U.) pe mililitru] şi pentru administrare *orală*, în soluţii [1,0 u. (F.S.U.) pe mililitru] cît şi în tablete [1,0 u. (F.S.U.)]. Medicamentul se testează biologic, prin metoda F.S.U. pentru digitală.

Scillarenul, M.N.N. Acest preparat este un amestec de 2 glicozizi naturali (componenta *A* şi componenta *B*) care se găsesc în *Scilla* proaspătă, *Urginea maritima*, în proporţia în care ei există în preparatul brut proaspăt, anume, aproximativ 2 părţi de *A* la o parte de *B*. Substanţa se prepară numai pentru administrare orală, sub formă de tablete (0,8 mg) şi în soluţie (0,8 mg/ml.). După toate aparenţele, glicozizii purificaţi de *Scilla* sînt bine absorbiţi de tractul intestinal, în contrast cu preparatele galenice de *Scilla*. Sursa, compoziţia şi chimia *Scillei* au fost discutate. *Scillarenul B*, M.N.N., constă din componentul amorf *B* al amestecului natural de glicozizi de *Scilla*. Este eliberat ca preparat pentru administrarea intravenoasă, sub formă de soluţii în fiole; fiecare mililitru conţine 0,5 mg de glicozid. Scilarenele sînt testate gravimetric.

Urginina, M.N.N. Acest preparat este un amestec care conţine în cantităţi egale 2 glicozizi insolubili în apă (urgininа *A* şi *B*) proveniţi din bulbii uscaţi de *Scilla*, *Urginea maritima*. Este utilizabil numai pentru administrarea orală, în tablete care conţin 0,5 mg de glicozizi. Preparatul este testat gravimetric, precum şi prin metoda biologică F.S.U. pentru digitală.

Stabilitatea preparatelor de digitală. Pulberea de digitală obţinută din frunzele corect uscate se păstrează timp de mai mulţi ani (16 în unele cazuri) fără scădere însemnată a activităţii. Tinctura de digitală oficială, deşi nu este aşa de stabilă ca pulberea de foi, se poate folosi cîţiva ani după preparare. Cînd sînt prezentate în fiole de sticlă obişnuită, soluţiile apoase de glicozizi puri, ca ouabaina sau strofantina,

Scanned with OKEN Scanner

și soluțiile injectabile de amestecuri glicozidice, pot suferi alterări din cauza alcalinității conținătorului. Prin urmare, sînt de dorit fiolele fără alcali, de sticlă neutră sau soluțiile tamponate cu fosfat.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. O cantitate apreciabilă de informații privitoare la absorbția, acțiunea și excreția glicozizilor cardiaci au fost obținute prin 3 metode cu totul diferite, după cum urmează: 1) observarea efectelor farmacologice ale diferitelor preparate și doze; 2) testarea biologică (pe inimă de embrion de rață) a diferitelor țesuturi și lichide din corp pentru activitatea lor digitalică și 3) întrebuințarea digitoxinei C 14 marcată la întîmplare, preparată prin biosinteză. Rezultatele obținute variază considerabil cu speciile și glicozizii întrebuințați. Prezenta discuție se limitează mai ales la cercetările experimentale pe om. Informațiile asupra acțiunii digitoxinei sînt mai complete decît acelea asupra oricăror alți glicozizi cardiaci (Friedman și alții, 1950 și anii următorii; St. George și alții, 1952, 1953; Okita și alții, 1953 și referatul general al lui Friedman și alții, 1954).

Absorbția. Tinctura și pulberea de digitală administrate oral sînt bine absorbite din tractul *intestinal*, chiar în prezența congestiei vasculare a mucoasei intestinale, hipoxiei și diareei, condiții care pot exista la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Stomacul participă în mod neglijabil la absorbția digitalei și secrețiile gastro-intestinale inactivează glicozizii cardiaci în grade variabile. *Strofantus* și *Scilla*, precum și glicozizii purificați proveniți din primul, sînt absorbiți în mod atît de neregulat și de redus din tractul intestinal, încît utilizarea lor orală nu este numai fără efect, ci chiar periculoasă. Pentru acest motiv, întrebuințarea preparatelor galenice ale acestor 2 medicamente este depășită și glicozizii strofantinici trebuie să fie administrați parenteral. Absorbția de la locurile de injectare *subcutanate* și *intramusculare*, chiar a preparatelor glicozidice purificate, este neregulată și nesigură; acest fapt, precum și durerea, sensibilitatea locală și chiar abcesele care urmează administrării hipodermice a celor mai multe preparate contraindică utilizarea acestor căi. Digitala este repede absorbită de *colonul* inferior și de aceea instilarea rectală reprezintă un mijloc eficace de administrare, dacă medicamentul nu poate fi luat oral.

Printr-o comparație a dozelor orale și intravenoase ale unui preparat digitalic dat, necesare ca să producă efecte cardiace echivalente la bolnavii cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, a fost posibil să se determine cît de complet este absorbită o doză dată din tractul gastro-intestinal. Prin această tehnică s-a stabilit că glicozizii de *Scilla* sînt absorbiți numai în proporție de 5—10%, în comparație cu 10% pentru lanatozidul C, 20% pentru digitală (pulbere sau tinctură), pentru digilanid și digifolin, 50% sau mai mult pentru digoxină și 100% pentru digitoxină. Aceste variații explică, în parte, diferențele dintre dozele orale necesare pentru diferiți glicozizi (tabelul 34). Absorbția completă nu este un avantaj în sine; cu toate acestea, dacă pentru vreun motiv oarecare trebuie să se dea o doză digitalizantă totală de glicozizi cardiaci, pe cale orală și într-o singură priză, digitoxina ar putea fi preferabilă, deoarece este mai puțin probabil că doza mică necesară va cauza greață și vărsături (vezi mai sus). Absorbția gastro-intestinală a digitalei se face de obicei în interval de aproximativ 2 ore. Variații ale vitezei de absorbție intestinală a diferiților glicozizi cardiaci probabil că există, dar acest fapt este relativ fără importanță și nu explică variațiile în timp ale acțiunii cardiace maxime; asemenea variații se observă chiar și după administrarea intravenoasă și probabil că sînt rezultatul diferențelor în legarea de către serumalbumină, în viteza de pătrundere în mușchiul cardiac, precum și în viteza de acumulare în miocard.

Metabolismul intermediar. În curentul sanguin, digitoxina și anumiți alți glicozizi sînt legați într-o măsură apreciabilă de serumalbumină, în timp ce lanatozidul C este legat numai în mică măsură (Rothlin și Kallenberger, 1950). În aparență, o asemenea legătură nu afectează acțiunea tonicardiacă, cel puțin la mamifere. Totuși, ea explică în parte întîrzierea în instalarea acțiunii cardiace a digitoxinei în comparație cu lanatozidul C și poate să reflecte o capacitate asemănătoare a țesutului cardiac de a fixa substanța, ceea ce ar putea explica variațiile duratei de acțiune a glicozizilor. Lanatozidul C dispare din sînge mult mai repede decît digitoxina și nu mai poate fi detectat în ser la o jumătate de oră după injectarea lui intravenoasă. Mușchiul inimii nu acumulează în mod selectiv glicozizii digitalici, chiar atunci cînd ei sînt administrați rapid și în doze excesive, și nu îi reține mai mult decît celelalte țesuturi. Cu toate acestea, se pare că la om inima conține mai mulți metaboliți hidrosolubili de digitoxină decît celelalte organe. Într-adevăr, după administrarea digitoxinei marcate cu C^{14}, o mare parte din radioactivitatea mușchiului cardiac este dată de produsele de degradare. Metabolizarea glicozizilor digitalici la om este necunoscută, iar natura chimică și activitatea biologică a metaboliților rămîn să fie determinate. Ficatul pare să aibă rol important în degradarea acelei fracțiuni dintr-o doză administrată de digitoxină care nu s-a eliminat prin urină, însă excreția biliară a substanței este neglijabilă sau absentă la om. Judecînd

Scanned with OKEN Scanner

după datele excreţiei urinare, capacitatea maximă a corpului omenesc adult de a distruge digitoxina este de aproximativ 50 micrograme pe zi. Lichidul de edem la bolnavii digitalizaţi, cu insuficienţă cardiacă congestivă, conţine puţină digitoxină sau de loc şi, prin urmare, mobilizarea acestui lichid nu poate explica intoxicaţia digitalică survenită uneori la bolnavii supuşi unui tratament diuretic energic (vezi mai sus).

Excreţia. Viteza de *eliminare* a glicozizilor digitalici variază, după cum se poate vedea din durata lor de acţiune diferită (tabelul 33 şi fig. 43). De exemplu viteza mică de excreţie a digitalei este cauza efectelor cumulative şi a intoxicaţiei eventuale, care pot surveni în urma repetării dozelor. Contrar părerilor de altă dată, se ştie acum, că glicozizii digitalei sînt excretaţi într-o măsură considerabilă de către rinichi. După cum s-a determinat prin *testele biologice* (testul pe inimă de embrion de raţă), circa 40% din doza zilnică obişnuită de digitoxină se elimină prin urină, adică circa 30—50 micrograme pe zi. Persoanele în vîrstă excretă mai puţin decît adulţii tineri. Cea mai mare parte din fracţiunea excretată după o singură doză apare în urină în interval de 24—40 de ore, însă eliminarea continuă la un nivel mai scăzut, timp de multe săptămîni. Studiile cu radiodigitoxină făcute la om arată că 60—80% dintr-o doză administrată intravenos apare în urină; excreţia este rapidă în primele 2 zile, însă mici cantităţi de digitoxină pot fi detectate timp de 6 săptămîni. Numai circa 10% din doză este excretată ca digitoxină *nemodificată*, cea mai mare parte din substanţa excretată este sub formă de metaboliţi ai digitoxinei. Deosebirile între datele biologice şi cele obţinute cu radioizotopi ar putea fi mai mult aparente decît reale; ele indică probabil că unii dintre metaboliţi sînt cardioactivi.

Căile de administrare. *Calea bucală.* Digitala şi glicozizii cardiaci purificaţi se administrează oral ori de cîte ori este posibil. Aceasta este calea cea mai puţin costisitoare şi cea mai sigură, iar absorbţia este suficient de rapidă, aşa încît se pot obţine repede efecte cardiace favorabile, în interval de 2—6 ore după doze suficiente.

Calea parenterală. Injectarea hipodermică a preparatelor digitalice nu este recomandabilă, pentru motivele menţionate mai sus. Calea intravenoasă este preferabilă cînd digitala trebuie să fie dată parenteral. Totuşi, această cale este rareori justificată şi numai atunci cînd viaţa sau moartea este o chestiune de minute. Acei care necesită terapia digitalică intravenoasă se găsesc de obicei *in extremis*, ca de pildă bolnavii cu edem pulmonar prin insuficienţă ventriculară stîngă acută. De asemenea, coma, vărsăturile sau alte situaţii, care împiedică administrarea orală, pot necesita terapia parenterală. Preparatele folosite sînt amestecurile glicozidice sau glicozizii purificaţi individuali. Este preferabil să se dilueze medicamentul în ser fiziologic şi să se facă injecţia încet. Doza trebuie să fie determinată cu băgare de seamă, iar datele despre medicaţia digitalică precedentă trebuie să fie cunoscute. Calea intravenoasă pentru administrarea digitalicelor este cu mult cea mai periculoasă şi întrebuinţarea ei poate să fie repede fatală.

Calea rectală. Dacă preparatele digitalice nu pot fi date pe cale bucală, cum ar fi la bolnavii care vomită, administrarea rectală este o alternativă satisfăcătoare. Preparatele pentru acest scop pot fi supozitoarele rectale cu pulbere de digitală, o soluţie de digitală (ca tinctura de digitală, diluată 1:7 cu apă, aşa încît alcoolul să nu fie iritant) şi o soluţie de glicozizi purificaţi. Se face mai întîi o clismă evacuatoare, iar apoi este administrată soluţia de digitală printr-un mic tub rectal. Dozele, intervalul dintre doze şi timpul necesar pentru obţinerea efectelor cardiace sînt aceleaşi pentru medicaţia digitalică rectală, ca şi pentru cea orală.

Viteza instalării acţiunii şi durata sa. După cum se arată în tabelul 33 şi în fig. 43, glicozizii cardiaci diferă mult atît în viteza de instalare, cît şi în durata acţiunii. Este important să se cunoască timpul necesar unui produs digitalic anumit pentru a-şi dezvolta deplina lui acţiune, deoarece aceasta determină măsura în care trebuie să fie distanţate dozele următoare spre a evita supradozarea şi efectele toxice. La o extremă se află digitoxina; chiar cînd este administrată intravenos dintr-o dată toată doza necesară digitalizării, acest glicozid are nevoie de 6—10 ore pentru a produce efectele cardiace maxime. Sînt necesare 2 săptămîni sau chiar mai mult pentru completa regresiune a acţiunii sale. Tinctura de digitală şi pulberea de foi de digitală au aceleaşi constante de timp ca şi digitoxina. La extrema opusă sînt glicozizii din *Strophantus* (ouabaina şi strofantina); cînd sînt administrate în felul şi doza arătate mai înainte, ele îşi exercită efectul maxim în 30 de minute, pînă la 2 ore; acţiunea miocardică dispare complet după 1—3 zile. Ceilalţi glicozizi ai digitalei care au fost bine studiaţi, ca lanatozidul C şi digoxina, ocupă poziţii intermediare între cele 2 extreme. În general, aceia care au acţiune rapidă au şi o durată de acţiune scurtă, şi viceversa. Astfel medicul poate să aleagă substanţa potrivită spre a satisface nevoile individuale ale cazului său. În cazurile rare de urgenţe cardiace poate fi nevoie să se întrebuinţeze un glicozid cu o instalare rapidă a acţiunii. În anumite condiţii, o durată scurtă de acţiune poate fi de dorit. De exemplu,

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 33

Rapiditatea instalării şi durata acţiunii glicozizilor cardiaci*

Faza de acţiune	Substanţa			
	Strofantina sau ouabaina	Deslanozidul	Digoxina	Digitoxina sau digitala
Începutul acţiunii	3—10 minute	10—30 minute	5—30 de minute	25 de minute—2 ore
Acţiunea maximă	1/2—2 ore	1—2 ore	1,5—5 ore	4—12 ore
Descreşterea acţiunii	8—12 ore	16—36 ore	8—10 ore	2—3 zile
Dispariţia acţiunii	24 de ore—3 zile	3—6 zile	2—6 zile	2—3 săptămîni

* O singură doză completă de digitalizare administrată intravenos.

unele autorităţi în materie preferă un preparat cu o durată scurtă de acţiune, ca de exemplu, digoxina sau lanatozidul C, pentru motivul că orice efecte toxice rezultînd dintr-o supradozare iniţială vor dispărea curînd. În marea majoritate a cazurilor de insuficienţă cardiacă se preferă totuşi persistenţa lungă a efectelor miocardice şi nu are mare importanţă dacă rezultatele terapeutice complete se obţin în minute, ore sau chiar în cîteva zile.

Alegerea preparatelor. Medicul poate să aleagă dintr-o mare varietate de preparate digitalice, după cum se vede din lista prezentată mai înainte. El poate să aleagă, fie un preparat galenic, de preferat o tinctură, sau pulberea de foi de digitală, sau un amestec glicozidic purificat, sau unul din glicozizii cardiaci puri. Criteriile de alegere ale unui preparat digitalic cuprind: uşurinţa administrării, absorbţia intestinală suficientă a unor cantităţi active din punct de

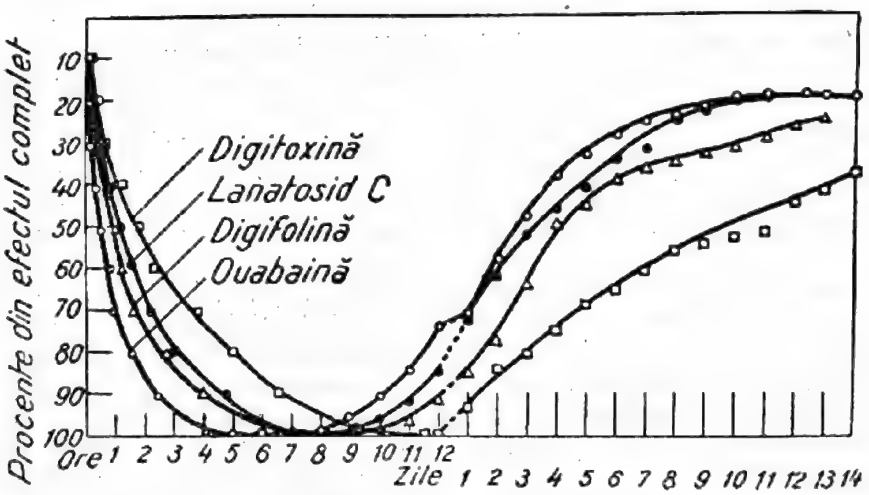


Fig. 43. — Viteza de instalare şi durata acţiunii glicozizilor cardiaci.

Preparatele prezentate în figură au fost injectate la bolnavii cu fibrilaţie atrială şi într-o perioadă de insuficienţă cardiacă, care nu se aflau sub influenţa digitalei. Fiecare medicament a fost administrat intravenos, *într-o singură doză*, cu scopul de a produce un grad destul de înalt de digitalizare. Fiecare curbă reprezintă schimbarea produsă în ritmul cardiac, înscrisă sub formă de procent al efectului deplin (ordonata) care se produce cu timpul după injecţie (abscisa). *(De notat modificarea diviziunilor de timp.)* Fiecare punct de pe fiecare curbă redă valoarea medie obţinută la aproximativ 15 bolnavi. De observat că ouabaina produce efecte complete în aproximativ 2 ore şi că acţiunea ei descreşte cel mai repede. *Digitoxina* necesită cel mai mult timp spre a-şi manifesta complet efectele (6—10 ore) şi are cea mai lungă durată de acţiune. *Lanatozidul C şi digifolina* sînt intermediare, atît în ceea ce priveşte viteza instalării acţiunii, cît şi durata acesteia. A se compara datele din figură cu cele din tabelul 33. Administrată pe cale intravenoasă, într-o singură doză echivalentă şi în condiţii identice, *digoxina* (nu este prezentată în figură) are o viteză de instalare a acţiunii asemănătoare cu a lanatozidului C şi o acţiune de 5—6 zile (Gold şi alţii 1953). (După Gold, 1945 prin bunăvoinţa redacţiei revistei *The Connecticut State medical Journal.*)

Scanned with OKEN Scanner

vedere terapeutic din medicamentul administrat oral, acţiunea miocardică eficace, o limită de siguranţă potrivită, stabilitatea, activitatea constantă, un cost acceptabil şi viteza de acumulare şi eliminare care să permită cuiva să digitalizeze cu rapiditate variabilă şi să menţină efectele cardiace optime pentru perioade lungi.

Unii dintre factorii care trebuie luaţi în consideraţie la alegerea preparatelor digitalice au fost deja menţionaţi, ca de exemplu, *absorbţia intestinală*, *viteza de instalare* şi *durata acţiunii cardiace*, apariţia vărsăturilor din cauza *iritaţiei locale* dacă se administrează oral o doză de *digitalizare completă*, *stabilitatea*, *uniformitatea acţiunii* etc. Alţi factori necesită un scurt comentariu. Toate produsele digitalice au acelaşi tip de *acţiune miocardică*; prin urmare, acest factor nu reprezintă o bază pentru alegerea preparatului. De exemplu, s-a pretins că lanatozidul C face să revină în mod specific fibrilaţia atrială la un ritm sinusal normal; însă o astfel de revenire este rară la orice tip de terapie digitalică şi acest glicozid în particular nu este mai capabil de a o realiza decît oricare altul (vezi mai jos). *Limita de siguranţă* a fost luată în consideraţie, însă cu toate că se pretinde din cînd în cînd că un preparat este mult mai sigur decît altul, o sumă de date convingătoare arată în mod concludent că toate produsele digitalice au cu aproximaţie acelaşi indice terapeutic şi că doza terapeutică este totdeauna de aproximativ 50—60% din doza toxică. *Exactitatea dozării* este un factor de mare importanţă şi de obicei poate fi îndeplinită mai uşor prin întrebuinţarea glicozizilor purificaţi din cauza activităţii lor mai uniforme. Cu toate acestea, importanţa acestui avantaj aparent este micşorată de faptul că bolnavii se deosebesc foarte mult în ce priveşte necesitatea lor de digitalice, atît pentru digitalizarea iniţială, cît şi pentru întreţinere. În consecinţă, nu se poate pune bază pe nici un sistem fix de dozare, şi, în ultimă analiză, fiecare produs în parte, galenic ori purificat, trebuie să fie încercat din punct de vedere clinic pe fiecare bolnav luat în parte. De fapt, prescrierea glicozizilor purificaţi în doze mici şi exacte de substanţă cristalină poate da medicului o impresie falsă de exactitate şi de siguranţă. *Costul* este de asemenea un factor de alegere a preparatului, întrucît cei mai mulţi bolnavi care au nevoie de o terapie digitalică trebuie să ia medicamentul toată viaţa. Glicozizii purificaţi sînt mai costisitori decît foile de digitală, dar din fericire diferenţa de preţ dintre produsele purificate şi cele galenice a fost suficient redusă, astfel încît costul este acum un considerent secundar. *Solubilitatea* este o caracteristică importantă cînd dorim să injectăm un produs digitalic pe cale intravenoasă şi în această privinţă glicozizii purificaţi prezintă un avantaj. Cu toate acestea, terapia intravenoasă este rareori necesară şi chiar preparatele galenice se pot da rectal, dacă administrarea orală este imposibilă.

Ceea ce importă, de fapt, nu este atît de mult alegerea sau puritatea preparatului, ci priceperea cu care este întrebuinţat medicamentul de către medic. Ar fi mai bine ca medicul să se limiteze la folosirea a 2 sau 3 produse digitalice, să se familiarizeze bine cu ele şi să devină priceput în întrebuinţarea lor, decît să prescrie, fără discriminare, un mare număr de preparate. Alegerea ar trebui să se mărginească la substanţele oficiale sau M. N. N. Pentru terapia de întreţinere, este de dorit o durată prelungită de acţiune, aşa cum este dată de digitală sau de digitoxină (tabelul 33, fig. 43); este întrucîtva mai uşor să se menţină efectele cardiace la un nivel optim cu aceste prepa ate, decît cu acelea care sînt repede eliminate, ca de pildă digoxina sau lanatozidul C. Pentru terapia de urgenţă, instalarea rapidă a acţiunii poate să fie imperios necesară şi atunci trebuie luate în consideraţie ouabaina ori strofantina; lanatozidul C şi digoxina pot fi de asemenea folosite în acest scop. Dacă se alege digitalizarea prin metoda dozei unice orale, digitoxina este preferabilă digitalei, deoarece este absorbită în mod sigur şi aproape complet din tractul intestinal şi nu produce, practic, nici o iritaţie locală, chiar în doze mari. Cînd un bolnav este trecut, pentru vreun motiv oarecare, de la un preparat la altul, după cum s-a accentuat mai înainte trebuie acordată o grijă deosebită din cauza diferenţelor de activitate şi durată de acţiune.

Importanţa actuală a glicozizilor cardiaci purificaţi. Întrebuinţarea mereu crescîndă a glicozizilor cardiaci purificaţi, în ultimii ani, necesită un scurt rezumat, atît al afirmaţiilor admisibile, cît şi al acelor nejustificate, formulate în favoarea lor. În comun cu digitala ele prezintă, toate, acelaşi tip de acţiune terapeutică miocardică şi de efecte toxice. Întrebuinţarea lor permite căi de administrare variate, incluzînd calea intravenoasă, cînd aceasta este necesară. Variaţiile în activitatea produselor glicozidice purificate sînt de obicei mai mici decît cele ale preparatelor galenice de digitală. Ele posedă diferite viteze de instalare şi durată de acţiune, aşa încît se pot satisface cerinţe terapeutice speciale. Unele sînt absorbite în mod mai complet din tractul intestinal decît digitala. Digitalizarea prin metoda dozei orale unice este posibilă (cu digitoxină), cu mai multă siguranţă şi cu mai puţine efecte toxice decît în cazul digitalei. Numeroasele comunicări clinice ar părea să indice că digitoxina este preparatul de elecţie, atunci cînd se urmăreşte un produs digitalic purificat. Pe lîngă faptul că este pură din punct de vedere chimic, stabilă, destul de uniformă ca activitate, relativ neiritantă şi complet absorbită din tractul intestinal (aşa încît dozele orale şi intravenoase sînt aceleaşi şi pot fi schimbate între ele), digitoxina are o viteză de instalare moderată a acţiunii, aşa încît efectele terapeutice sînt evidente în interval de 2 ore, iar efectele maxime, în interval de 6—10 ore după administrarea orală; pe lîngă aceasta, durata ei prelungită de acţiune permite o menţinere uşoară a efectelor optime. Există motive să credem că cea mai mare parte a activităţii digitalei administrate oral se datoreşte conţinutului mare de digitoxină, glicozidul ei cel mai absorbabil. Cu toate acestea au fost exprimate păreri contradictorii cu privire la digitoxină; unii cercetători preferă digoxina, în timp ce alţii preferă gitalina (vezi Gold şi alţii, 1940 şi ulterior; Batterman şi alţii, 1947 şi ulterior; Hejtmancik şi Herrmann, 1952 şi mulţi alţii).

Anumite afirmaţii şi concluzii nejustificate merită să fie comentate. Termenul de glicozid „veritabil" sau „natural" se referă la prezenţa substanţei în plantă şi nu implică noţiunea de superioritate terapeutică. Grupările de glucoză şi acetil conţinute în glicozizii precursori, probabil că nu adaugă nimic la activitatea terapeutică. Structura chimică a digoxinei nu este mai „unică" decît aceea a glicozizilor înrudiţi şi nu-i conferă nici o proprietate farmacodinamică deosebită. Dacă digoxina este unică, din cauză că nu este prezentă în

Scanned with OKEN Scanner

D. purpurea, atunci, pe acelaşi criteriu, gitalina este unică pur şi simplu pentru că nu se găseşte în *D. lanata*. Indicele terapeutic al glicozizilor cardiaci nu este mai mare decît acela al digitalei însăşi. Dacă un bolnav nu obţine rezultate terapeutice mulţumitoare în urma administrării corecte a digitalei, substanţele pure nu vor manifesta de obicei vreun avantaj; iar bolnavul care nu poate tolera dozele de întreţinere de digitală nu va tolera mai bine dozele echivalente de glicozizi. *În rezumat*, cu excepţia rarilor bolnavi care nu pot tolera foile de digitală din cauza iritării gastro-intestinale locale, sau care suferă un efect psihic nefavorabil în urma faptului că iau „digitală", glicozizii cardiaci purificaţi nu oferă nici un alt avantaj faţă de digitala însăşi, decît o activitate mai uniformă şi o uşurinţă de administrare cînd se impune terapia intravenoasă. Afirmaţiile precedente nu trebuie cîtuşi de puţin să fie interpretate în sensul micşorării valorii şi importanţei glicozizilor cardiaci purificaţi, ci trebuie să servească unei mai bune aprecieri a utilităţii şi a limitărilor respective.

Posologie: pentru digitalizarea iniţială. Dozarea digitalei cuprinde 2 probleme: cantitatea necesară pentru a obţine efecte terapeutice la un bolnav care nu a primit medicamentul în prealabil (digitalizarea iniţială) şi cantitatea necesară spre a menţine acest efect (doza de întreţinere). În discuţia care urmează, cititorul trebuie să aibă prezent în memorie faptul că dozele sugerate reprezintă doze medii şi că bolnavii pot să difere considerabil în reactivitatea lor. Withering a scris: „Eu dau adulţilor, de la 1 la 3 „grains"[1] din această pulbere de 2 ori pe zi. ...Circa 30 „grains" de praf ... pot fi luate în general înainte să înceapă vărsăturile". Este clar că părintele terapiei digitalice a înţeles că s-au ivit efecte toxice atunci cînd bolnavul a luat 2 g de pulbere de foi de digitală în interval de cîteva zile.

În 1915, Eggleston a schimbat în mod radical concepţiile terapiei digitalice care predominau pe atunci, demonstrînd că efectele cardiace ale substanţei ar putea fi obţinute în interval de cîteva ore dacă s-ar întrebuinţa doze orale mari. Pînă atunci se considera că era necesar să treacă mai multe zile pînă a se putea produce deplina digitalizare. Eggleston a arătat că efectele terapeutice complete şi uneori chiar cele toxice au apărut atunci cînd s-au dat 15 „unităţi-pisică" (original Hatcher-Brody) la 50 kg greutate corporală. Pentru individul mijlociu, de 70 kg, această doză era de aproximativ 20 „unităţi-pisică" (2 g din foile de digitală după Farmacopeea de atunci). Cantitatea totală putea fi dată în doze fracţionate într-o perioadă de timp de 1 sau 2 zile, depinzînd de urgenţa cazului. În curînd s-a văzut, totuşi, că acest nivel al dozării era cam ridicat şi că reprezenta o limită superioară care nu putea fi depăşită, mai curînd decît o cantitate optimă. Pe lîngă aceasta, greutatea corporală oferea multe obstacole la calcularea dozei prin formulă, deoarece cîntărirea bolnavului acasă la el este adesea imposibilă şi fiindcă nu este totdeauna uşor să se determine greutatea fără edem.

La un deceniu după Eggleston, s-a dovedit posibilitatea digitalizării orale rapide; raportul Consiliului (vezi Robinson şi alţii, 1924) a stabilit dozajul oral de digitală care este acceptat în practica actuală: doza medie totală de digitală standardizată, activă pe cale bucală pentru a obţine depline efecte terapeutice atunci cînd se dă în interval de 36—48 de ore unui adult care nu a primit digitală în ultimele 10 zile, este de circa 12 u. (F.S.U.) (1,2 g de pulbere de foi, 12 ml de tinctură). Doza totală poate fi fracţionată în mai multe părţi egale date la fiecare 6 ore, sau o jumătate sau o treime din doza totală calculată poate fi dată imediat, iar restul în 2 fracţiuni, la interval de 6 ore. Trebuie să se noteze că greutatea nu este un factor esenţial şi că rapiditatea administrării digitalei trebuie adaptată la starea bolnavului. Dacă se prezintă o decompensare cardiacă de gravitate medie, dacă nu s-a luat digitală în cele 2 săptămîni precedente, o treime din doza totală (4 u. F.S.U.) poate fi dată imediat şi repetată la 6 şi din nou la 12 ore. Doza se scade apoi la 1 u. (F.S.U.) de 2—3 ori pe zi, pînă cînd se obţine un rezultat optim şi poate fi stabilită doza de întreţinere (dacă însă se consideră că greutatea corpului este un factor important în digitalizarea iniţială, se poate administra o doză totală de 0,8 u. F.S.U. pentru fiecare 5 kilograme de greutate corporală). *Copiii* au nevoie de mai multă digitală decît adulţii şi trebuie să li se dea circa 50% mai multă substanţă decît s-a calculat pe bază de kilocorp, pentru a obţine rezultate asemănătoare (vezi Mathes şi alţii 1952; Nadas şi alţii 1953).

Dacă medicul nu este sigur de cantitatea de digitală luată de bolnav cu 1 sau 2 săptămîni înainte, dozele mari indicate nu se pot da cu toată siguranţa. Atunci este mai bine să se administreze 2 u. (F.S.U.) de 2—3 ori zilnic şi să se observe îndeaproape dacă bolnavul prezintă semne de intoxicaţie, înainte de a se da fiecare doză următoare. Preparatele cu o durată scurtă de acţiune au un avantaj vădit în asemenea cazuri. Un interval de 6—8 ore oferă de obicei timp suficient pentru ca o singură doză orală să-şi producă efectul său complet.

Doze de glicozizi purificaţi. Un număr de glicozizi purificaţi pot fi întrebuinţaţi oral în locul digitalei. În tabelul 34 sînt trecute pe listă preparatele disponibile şi dozele lor pe cale bucală aproximative pentru digitalizarea iniţială. Se va observa că dozele sînt prescrise în mg şi nu în unităţi oficiale pentru motivul expus mai înainte, anume că activitatea glicozizilor purificaţi nu poate fi exprimată în mod inteligibil în termeni de u. F.S.U. Metoda digitalizării pe cale bucală în doze fracţionate este preferabilă cu glicozizii cardiaci, ca şi cu digitală.

[1] 1 „grain" = 0,065 g. (N.T.).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 34

Dozele de glicozizi cardiaci şi de amestecuri glicozidice, după F.S.U., F.N. şi M.N.N.

Preparatul	Doza pentru digitalizarea iniţială *		Doza zilnică (*per os*) de întreţinere
	Pe cale bucală (Y)	Intravenos **	
Digitoxină, F.S.U.	1,0—1,5 mg	1,0—1,5 mg	0,05—0,2 mg
Digoxină, F.S.U.	2,0—4,0 mg	0,75—1,0 mg	0,25—1,0 mg
Lanatozid C, F.S.U.	5,0—10,0 mg	1,2—1,6 mg (W)	0,5—2,0 mg
Ouabaină, F.S.U.	§	0,3—0,5 mg	§
Strofantină, F.N.	§	0,5—0,75 mg	§
Digilanid, M.N.N.	3,0—6,0 mg	0,8—1,6 mg	0,33—0,66 mg
Digifolină, M.N.N. (++)	10—15 unit. F.S.U.	4 unit. F.S.U.	0,8—1,6 unit. F.S.U.
Digalen, M.N. (++)	10—15 unit. F.S.U.	4 unit. F.S.U.	0,8—1,6 unit. F.S.U.
Gitalină, M.N.N.	4,0—8,0 mg		0,25—1,0 mg
Scillaren, M.N.N.	9,6—14,4 mg		0,8—3,2 mg
Scillaren B, M.N.N.	§	0,5 mg	§
Urginină, M.N.N.	6,0—12,0 mg		0,5—1,0 mg

* Dozele medii pentru adulţi cu insuficienţă cardiacă, la care nu s-a administrat digitală în cele 2 săptămîni precedente (vezi textul).

Y În doze divizate la intervale de 6—8 ore, pe o perioadă de 12—24 de ore, dacă urgenţa cazului o necesită.

** Pentru digitalizarea iniţială completă moderată; se continuă la intervale potrivite, prin administrare de doze fracţionate intravenos sau, preferabil, pe cale bucală.

W Deslanozid, F.S.U.

§ Nu se întrebuinţează pe cale bucală.

++ Activitatea preparatelor farmaceutice este exprimată în unităţi F.S.U. (vezi pag. 587).

Metoda dozei unice pe cale bucală pentru digitalizarea iniţială. În mare parte ca rezultat al comunicărilor lui Gold şi ale colaboratorilor săi (1942 şi anii următori), s-a dat o atenţie considerabilă întrebuinţării *digitoxinei* prin metoda dozei unice pe cale bucală, pentru digitalizarea iniţială. Procedeul este permis numai la bolnavii care nu au primit digitală în cursul celor 2 săptămîni precedente. Pe baza experienţei cîştigate la peste 1 000 de bolnavi, Gold a recomandat o doză „medie" standard de 1,2 mg de digitoxină, care este apoi urmată de 0,2 mg zilnic pentru întreţinere. Se afirmă că nu se ivesc efecte toxice din cauza supradozării cu această schemă de tratament, decît la foarte puţini bolnavi (mai puţin de 2%) şi că digitalizarea se poate face în interval de cîteva ore, fără iritaţie locală, aşa cum produc dozele mari echivalente de digitală. Deşi simplitatea acestui sistem i-a atras mulţi adepţi, el nu poate fi recomandat pentru o utilizare generalizată. Faptul că dispunem de un glicozid care permite digitalizarea cu o singură doză pe cale bucală nu schimbă un lucru cunoscut de mult timp, şi anume că la marea majoritate a bolnavilor cu insuficienţă cardiacă are puţină importanţă dacă digitalizarea se face într-o perioadă de cîteva ore sau de cîteva zile. Variaţiile reactivităţii cardiace la digitoxină sînt aproximativ tot atît de frecvente, şi de acelaşi ordin de mărime, ca şi la digitala însăşi, iar doza standard, de 1,2 mg poate fi prea mică sau prea mare pentru digitalizarea iniţială. Pe cît se pare, variaţia reactivităţii este mai mare decît sînt dispuşi să admită apărătorii convinşi ai metodei dozei unice. Într-adevăr, utilizarea fără discriminare a metodei dozei unice a avut ca rezultat intoxicaţii serioase. În prezent, tehnica dozei unice este mai bine să fie lăsată pe seama specialiştilor, iar ceilalţi ar proceda mai bine utilizînd la bolnavii lor metoda obişnuită a dozelor fracţionate.

Posologia intravenoasă. În cazurile rare în care trebuie să se obţină ameliorări în interval de minute şi nu de ore, se poate administra medicaţia pe cale intravenoasă. La bolnavii care nu au mai luat digitală de 2 săptămîni, se pot injecta 0,25—0,5 mg de ouabaină sau de strofantină. Rareori este nevoie să se repete această doză şi este mai bine să se completeze digitalizarea administrînd medicaţie suplimentară imediat, pe cale bucală şi repetînd dozele la fiecare 6 ore, pînă cînd se asigură o ameliorare deplină. Un alt procedeu este de a continua cu doze intravenoase de 0,1 mg de *ouabaină* sau de *strofantină* la fiecare jumătate de oră, pînă cînd s-a injectat un total de 1,0 mg de glicozid. Totuşi, medicaţia pe cale bucală trebuie să fie instituită cît mai curînd posibil. Digitoxina este nepotrivită pentru terapia intravenoasă de urgenţă, din cauza lungimii perioadei latente care precedă acţiunea ei cardiacă. Se poate folosi, fie deslanozidul, fie digoxina, însă instalarea acţiunii lor este întrucîtva mai înceată decît aceea a glicozizilor strofantinici (tabelul 33); pe lîngă aceasta, soluţiile de digoxină sînt iritante şi pot prezenta dificultăţi în administrare. Este mai bine să nu se administreze niciodată glicozizi cardiaci pe cale intravenoasă la bolnavii la care nu a fost posibil să se facă o examinare atentă a inimii, la care nu se cunoaşte istoricul bolii, sau care au luat un preparat digitalic în cursul celor 10 zile precedente.

Posologie: pentru întreţiuere. Majoritatea bolnavilor care iau digitală trebuie să continue terapia pentru tot restul vieţii lor. De aceea, spre a menţine efectele binefăcătoare realizate prin digitalizarea iniţială, este necesar să li se administreze digitală zilnic, într-o cantitate suficientă pentru a o înlocui pe aceea care este distrusă sau eliminată de organism. În urma diferitelor studii clinice, s-a adoptat părerea că adultul mijlociu elimină şi distruge zilnic cantitatea de

Scanned with OKEN Scanner

digitală conținută în 1,2 unități F.S.U. și că, prin urmare, această cantitate reprezintă o doză medie de întreținere. Totuși există mari deosebiri, de la bolnav la bolnav, și doza de întreținere nu are nici o legătură cu greutatea corpului ori cu tipul sau gravitatea insuficienței cardiace. Pe lîngă aceasta, s-a arătat că viteza eliminării digitalei variază la același individ, depinzînd de cantitatea de medicament aflată în organism. Bolnavul nu elimină o cantitate fixă în fiecare zi, indiferent de doza administrată, ci mai curînd o oarecare fracțiune din cantitatea aflată în corp. Pe lîngă aceasta, procentul de eliminare tinde la o autolimitare. Dacă se începe administrarea digitalei cu doze moderate, procentul este minim la început, și o parte din medicament se acumulează în corp; pe măsură ce medicația este continuată și se acumulează o cantitate mai mare de medicament, viteza de eliminare crește, pînă se ajunge la un echilibru, și excreția se echilibrează cu absorbția. Accelerarea vitezei de excreție este totuși net limitată și în cazul dozelor prea mari substanța se acumulează în corp, pînă la punctul în care se ivesc simptomele toxice.

Ne putem da seama imediat, dacă considerăm exemplul următor, că nu se excretă sau distruge zilnic o cantitate fixă de digitală și că se elimină cantități mereu crescînde, pe măsură ce medicamentul se acumulează în corp. Să presupunem că unui bolnav care nu a primit digitală în prealabil i se administrează 0,1 g din pulberea de foi, de 3 ori pe zi, și că digitalizarea deplină se produce în ziua a patra sau a cincea. Să presupunem, de asemenea, că acest bolnav necesită aceeași doză pentru tratamentul de întreținere. Trebuie să presupunem că el excretă și distruge 0,3 g/zi; în caz contrar, s-ar produce curînd intoxicația. Dacă el elimina zilnic chiar această cantitate fixă de medicament în timpul celor cîteva zile inițiale ale tratamentului, este evident că nu ar fi fost posibil să se digitalizeze bolnavul cu doza întrebuințată.

Nu există o regulă absolută pentru a determina doza zilnică de întreținere a digitalei. Cantitatea necesară variază cu fiecare caz și depinde de nivelul de acțiune digitalică dorit. Acest nivel trebuie să asigure un *efect digitalic optim*.

Concepția efectului digitalic optim și doza necesară pentru a-l menține. După ce s-a făcut bolnavului digitalizarea inițială și s-a obținut un rezultat optim, se potrivește doza spre a menține acest nivel al acțiunii digitalei. Cei mai mulți bolnavi au nevoie de circa 0,8 ml de tinctură, F.S.U., sau 0,08 g de pulbere de foi, după aceeași publicație oficială, o dată sau de 2 ori pe zi. Alții pot avea nevoie de numai o treime din această cantitate pe zi iar alții de 4 ori această cantitate. Este important să se înțeleagă că la cei mai mulți bolnavi doza optimă este net inferioară celei care provoacă efecte toxice timpurii. De aceea nu este necesar să se mărească doza pînă la punctul la care se produce greață și vomitare, spre a găsi nivelul de întreținere. *Cu alte cuvinte, doza ideală nu este neapărat cea mai mare doză tolerată.* Se caută o doză care să restabilească cel mai înalt grad de eficiență cardiacă și care să facă să dispară toate semnele subiective și obiective ale insuficienței cardiace. Această doză nu se descoperă prin formule sau pe baza electrocardiogramei, ci prin observarea atentă și frecventă a bolnavului. Ea poate să fie mare sau mică și poate să varieze la același bolnav, după schimbările produse în starea miocardului. La unii bolnavi, în special la acei cu insuficiență cardiacă gravă, doza optimă poate să atingă pentru un timp limita celei toxice și rezultatele binefăcătoare se vor obține atunci numai cu cantități de digitală care produc simptome precoce de intoxicație. În tabelul 34 se prezintă dozele zilnice ale diferiților glicozizi cardiaci înscriși în F.S.U., F.N. și în M.N.N. și amestecurile glicozidice pentru tratamentul de întreținere. Întrucît persistența acțiunii este o caracteristică favorabilă a produselor utilizate pentru tratamentul de întreținere, glicozizii purificați, care sînt repede eliminați, pot să nu fie cei mai potriviți; digoxina în special a fost așezată în această categorie de unii cercetători, iar alții au inclus și lanatozidul C. De exemplu, digoxina este eliminată atît de repede, încît atunci cînd doza de întreținere, suficientă ca doză unică, se administrează împărțită în fracțiuni în cursul zilei, efectul cardiac este incomplet și poate să reapară insuficiența congestivă; din acest motiv, pentru tratamentul de întreținere în cazul digoxinei poate să fie nevoie de 50% din doza inițială completă de digitalizare.

INDICAȚII TERAPEUTICE PENTRU DIGITALĂ

„Frunzele de degețel, date cu precauție"
„Vor aduce în mod fericit încă o dovadă"
„a cerului ocrotitor".
„Ele pot încetini pulsul rapid".
„Fluxul hectic îl pot modera".
„Și binecuvîntate de cel a cărui voință este soarta",
„Pot hărăzi o viață prelungită".
William Withering

Insuficiența cardiacă. Cea mai importantă utilizare a digitalei este în tratamentul insuficienței cardiace. S-a mai menționat calea ocolită, prin care această singură indicație netă pentru folosirea medicamentului a ajuns să fie în cele din urmă definitiv stabilită. Digitala este folositoare, indiferent dacă insuficiența predomină în ventriculul stîng sau cel drept, sau dacă afectează ambele părți ale inimii. Felul ritmului prezentat de inima decompensată nici nu indică, nici nu contraindică folosirea digitalei. Aritmiile și leziunile valvulare pot modifica răspunsul la digitală, dar ele nu modifică indicația pentru medicament dacă insuficiența este prezentă. În ultimă analiză,

Scanned with OKEN Scanner

ameliorarea funcţiei cardiace prin digitală depinde de rezerva miocardică. Prin urmare, pe inimile cu leziuni, digitalizarea poate să nu dea ameliorări importante.

În timp ce este adevărat că răspunsurile cele mai impresionante se văd la bolnavii cu insuficienţă cardiacă şi fibrilaţie atrială, rezultate excelente şi la fel de însemnate se obţin în cazurile de insuficienţă cu ritm sinusal normal (fig. 39). Dispneea de efort şi cea paroxistică nocturnă, tusea, cianoza, ascita, edemul şi congestia cronică pasivă a plăminilor şi viscerelor abdominale sînt uşurate. Volumul diastolic al inimii este micşorat, presiunea venoasă este coborîtă la normal, debitul cardiac este mărit, fără o creştere proporţională a consumului de oxigen al inimii; volumul pe bătaie şi viteza de circulaţie cresc; perioada de repaus diastolic a fiecărui ciclu cardiac se prelungeşte; capacitatea vitală este sporită, debitul respirator pe minut scade, bioxidul de carbon alveolar creşte, iar diferenţa arterio-venoasă a oxigenului este redusă; hipervolemia tinde spre normalizare. Frecvenţa ventriculară poate să fie încetinită. Dacă tahicardia este prezentă ca mecanism compensator al insuficienţei, frecvenţa inimii se răreşte pe măsură ce digitala readuce eficienţa funcţională a ventriculului către normal. Mecanismele prin care acţiunea miocardică directă a digitalei produce schimbările mai sus enumerate au fost discutate.

O dată ce digitala a readus inima dintr-o stare de insuficienţă într-o stare de compensare, întrebuinţarea ei continuă va contribui mult ca să împiedice revenirea insuficienţei cardiace. Cu toate că această concepţie a terapiei continue cu digitală a fost acceptată, în mod empiric, de mai multe decenii, dovezile obiective pentru a-i susţine validitatea au fost aduse de către Sokolow şi colaboratorii (1942) precum şi de LaDue şi Carter (1947); rezultatele lor arată clar că digitala tinde să prevină recăderile insuficienţei cardiace, şi că nu este înţelept să se întrerupă medicamentul la bolnavii cu rezervă cardiacă scăzută şi care au suferit mai înainte un episod de insuficienţă miocardică, chiar dacă ei nu au mai prezentat ulterior simptome.

Se ştie bine că cele mai bune rezultate cu digitală se obţin în insuficienţa cardiacă datorită *hipertoniei* sau *arteriosclerozei*. În decompensarea datorită *miocarditei reumatismale active*, digitala poate da rezultate slabe sau nule. Insuficienţa cardiacă secundară *sifilisului cardio-vascular* reacţionează slab la digitală; aceasta se verifică în special în prezenţa aortitei sifilitice, probabil din pricina astupării *ostium*-ului coronarian de către leziunea sifilitică. În alte miocardite, *infecţioase* sau *toxice*, ca miocardita difterică, digitala nu numai că este ineficace, dar poate fi contraindicată.

Insuficienţa cardiacă asociată cu *hipertiroidismul*, *carenţa de tiamină*, *anemia*, *fistule arterio-venoase* şi *persistenţa canalului arterial* pot să nu fie ameliorate din punct de vedere practic de digitală; este interesant să reamintim că toate aceste stări sînt caracterizate printr-un debit cardiac mai ridicat decît cel normal.

În aşa-zisa „insuficienţă cardiacă" secundară şocului şi în *insuficienţa hipodiastolică*, datorită compresiunii cardiace din pricina revărsării pericardice sau a adeziunilor constrictive, digitala nu are nici o valoare. Tulburarea funcţiei nu este în miocard şi inima este afectată numai în chip secundar. În şoc, digitala poate să micşoreze şi mai mult debitul cardiac şi astfel să agraveze sindromul. Aceasta este adevărat şi pentru *colapsul circulator periferic*, care survine în cursul bolilor infecţioase acute.

Întrebuinţarea digitalei pentru a preîntîmpina insuficienţa cardiacă. Unii cercetători, îndeosebi Christian (1933), pledează în favoarea digitalei ca măsură profilactică pentru bolnavii la care este probabil să survină, în cele din urmă, insuficienţa cardiacă, mai ales la oamenii în vîrstă, cu dilataţie cardiacă sau hipertonie. Problema a fost atît de puţin cercetată, încît nu avem încă la dispoziţie date clinice suficiente ca să putem decide asupra valorii administrării preventive a digitalei în insuficienţa cardiacă. Trebuie să reamintim că glicozidul poate să scadă debitul cardiac în unele cazuri de boli organice ale inimii, cînd nu este prezentă insuficienţa cardiacă, şi această acţiune poate fi în detrimentul bolnavului. Totuşi, Erickson şi Fahr (1945) au examinat efectele medicaţiei digitalice (lanatozidul C) la pacienţi cu boli organice de inimă la care nu apăruseră încă semne şi simptome de insuficienţă, şi au comparat rezultatele cu acelea obţinute la persoane normale. În timp ce funcţia cardiacă a fost alterată de medicaţie la acei cu inimi normale, bolnavii cardiaci au manifestat o ameliorare a acestei funcţii evidenţiată prin toţi numeroşii indici urmăriţi. Cercetătorii au tras concluzia că digitala este indicată la pacienţii cu cardiopatii organice compensate şi cu dilatare cardiacă, mai ales cînd timpul de circulaţie (braţ-limbă) este mai mare de 16 secunde. Numai cercetările de lungă durată asupra unui lot mare de bolnavi sînt capabile să aducă o soluţie definitivă în această importantă problemă.

Fibrilaţia atrială. S-a crezut, într-un timp, că această aritmie este principala indicaţie pentru întrebuinţarea digitalei. Se recunoaşte acum, totuşi, că insuficienţa cardiacă şi nu tulburările ritmului sînt indicaţia de căpetenie pentru digitală. Într-adevăr, dacă fibrilaţia atrială se datoreşte unor cauze toxice, digitala trebuie folosită cu băgare de seamă; chiar dacă inima este decompensată, medicamentul poate să nu reuşească să producă efecte salutare depline în aceste împrejurări. În unele cazuri în care nu se poate găsi nici o cauză a fibrilaţiei atriale, digitala poate fi încercată din punct de vedere terapeutic. Dacă dozele obişnuite ale medicamentului încetinesc ritmul ventricular rapid în mod considerabil, este foarte probabil că baza aritmiei este o insuficienţă ocultă, precoce, şi digitala va trebui continuată. Totuşi, insuficienţa cardiacă congestivă francă este cea mai obişnuită cauză a fibrilaţiei atriale şi în asemenea cazuri digitala este indicată şi dă rezultatele ei cele mai spectaculoase.

Scanned with OKEN Scanner

Scopul tratamentului cu digitală la bolnavii cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă este de a restabili eficienţa miocardică, de a obţine un ritm ventricular optim şi de a elimina deficitul de puls. Mecanismul încetinirii ventriculare prin digitală în această tulburare a fost discutat. Dacă nu există insuficienţă cardiacă, efectul asupra ritmului ventricular poate fi neînsemnat, în special în cazuri toxice în care substanţa poate să fie chiar nocivă. Hotărîrea de a utiliza glicozidul este, prin urmare, influenţată nu numai de prezenţa sau absenţa insuficienţei, ci şi de prezenţa sau absenţa unei cauze toxice a fibrilaţiei. Digitala este în special indicată în cazuri netoxice de insuficienţă; ea poate fi contraindicată în cazuri toxice fără insuficienţă, ca în tireotoxicoză şi cardiopatie diftерică.

Bolnavii cu fibrilaţie atrială, care iau digitală suficientă pentru a obţine un ritm ventricular optim în stare de repaus, pot să aibă senzaţia prezenţei inimii, palpitaţii, sau dispnee în timpul efortului sau emoţiilor, însoţite de accelerarea bătăilor ventriculare. Mecanismul interesat a fost discutat. Asemenea bolnavi nu primesc de obicei destulă digitală şi doza trebuie mărită pînă cînd efortul nu mai provoacă un ritm ventricular de peste 100/min. Atropina (2 mg intravenos) poate fi de asemenea folosită pentru a stabili digitalizarea optimă la astfel de bolnavi; ritmul ventricular nu este accelerat semnificativ de atropină, dacă cantitatea de digitală ingerată este cea necesară.

Fibrilaţia atrială este rareori oprită de digitală. Ritmul atrial poate să crească sau să descrească, însă el este de obicei accelerat, atît de efectele miocardice, cît şi de cele reflexe vagale ale digitalei. Atît digitala, cît şi chinidina măresc perioada refractară efectivă a muşchiului atrial şi îi încetinesc viteza de conducere, însă cele 2 medicamente îşi îndeplinesc efectele prin căi cu totul diferite. Se naşte întrebarea, prin urmare, de ce digitala nu împiedică fibrilaţia atrială. Răspunsul rezidă probabil în faptul că glicozidul nu prelungeşte suficient perioada refractară a muşchiului atrial pentru a întrerupe mişcarea circulară (vezi nota la subsolul pag. 607 pentru comentariul asupra rolului mişcării circulare în mecanismul aritmiilor atriale tahisistolice). De asemenea, stimularea vagală reflexă, produsă de medicament, tinde să scurteze perioada refractară. Aceste efecte se combină ca să fixeze şi să perpetueze, dacă nu chiar să mărească, viteza mişcării circulare din atriu. De aceea, ceea ce se caută în această tulburare este acţiunea digitalei asupra ventriculului şi nu asupra atriului, iar medicamentul transformă fibrilaţia atrială în ritm sinusal normal numai rareori (în caz că-l transformă vreodată).

Flutterul atrial. Digitala are aceleaşi indicaţii şi acelaşi mecanism de acţiune în flutterul atrial, ca şi în fibrilaţia atrială. Frecvenţa ventriculară este încetinită de medicament dacă inima este insuficientă dar, pe lîngă aceasta, intră în joc acţiunea digitalei asupra fasciculului de conducere, aşa cum s-a descris mai înainte. Uneori este posibil ca flutterul atrial să se transforme în fibrilaţie atrială prin doze mari de digitală. Aceasta se realizează, probabil, prin efectul vagal reflex al medicamentului, care scurtează perioada refractară a muşchiului atrial şi, prin aceasta, măreşte viteza mişcării circulare. Dozele necesare pentru acest scop provoacă de obicei simptome toxice şi un grad intens de bloc atrio-ventricular, care atinge 4:1 sau mai mult. Ritmul ventricular poate să scadă la 60 sau mai puţin, pe minut. De îndată ce flutterul atrial a fost transformat în fibrilaţie, tratamentul digitalic se opreşte. După aceea se poate stabili ritmul normal sinusal, probabil din cauză că o fibrilaţie atrială recent produsă tinde să se oprească atunci cînd se înlătură factorul excitant; în acest caz, factorul excitant este digitala. Este practic să se întrebuinţeze un preparat digitalic care se elimină repede. În unele cazuri, totuşi, fibrilaţia persistă sau revine către flutter. În orice caz, ritmul ventricular mai lent este favorabil. Dacă flutterul atrial sau fibrilaţia persistă, medicaţia cu digitală poate fi continuată, spre a obţine un ritm ventricular optim sau, dacă nu există contraindicaţii, se poate folosi chinidina pentru a încerca să se transforme fibrilaţia atrială într-un ritm sinusal normal. Rar, la unii bolnavi cu flutter atrial, tratamentul cu digitală pare să restabilească ritmul sinusal normal, fără să se interpună o perioadă identificabilă de fibrilaţie atrială, dar este posibil ca, în aceste cazuri, aritmia să fi încetat în mod spontan, şi nu ca rezultat al digitalei.

Tahicardia paroxistică. Cu toate că digitala poate produce tahicardie atrială printr-un efect toxic şi cînd aceasta survine administrarea ei trebuie să fie oprită, totuşi, în anumite cazuri de tahicardie supraventriculară (atrială sau nodală), medicamentul poate să oprească un acces. Tahicardia este mai întîi încetinită şi apoi oprită. Totuşi, trebuie să se încerce mai întîi alte măsuri, ca: administrarea metacolinei şi comprimarea sinusului carotidian, gluconatul de calciu, sulfatul de magneziu, chinidina, procainamida etc. În orice caz criza de tahicardie paroxistică trebuie jugulată cît mai repede; dacă episodul se prelungeşte, pot să survină insuficienţa cardiacă şi moartea. Dacă ritmul ventricular este rapid şi dacă aritmia este însoţită de o insuficienţă cardiacă accentuată, trebuie folosită terapia intravenoasă cu digitalice. Injectarea unei pătrimi sau unei treimi din doza completă de digitalizare dintr-un preparat potrivit (ouabaină, deslanozid, digoxină), repetată după 30 de minute dacă este necesar, poate opri repede şi fără riscuri paroxismul. Digitala este de obicei mai eficace decît alte măsuri pentru înlăturarea tahicardiei atriale paroxistice asociată cu bloc atrio-ventricular parţial, însă este nevoie de doze mari. Digitala este de asemenea utilă pentru preîntîmpinarea recidivelor tahicardiei paroxistice supraventriculare. *În tahicardia ventriculară, digitala este în general contraindicată.* De obicei medicamentul nu opreşte tahicardia şi poate grăbi fibrilaţia ventriculară fatală. În încercarea de a opri tahicardia ventriculară trebuie folosite chinidina, procainamida, papaverina sau sulfatul de magneziu. Dacă aritmia este provocată de digitală, atunci cel mai bun lucru este de a opri pur şi simplu medicaţia şi de a nu încerca alte medicamente.

Factori speciali care modifică tratamentul cu digitală

Tromboza coronariană. Ocluzia coronariană în sine nu este o indicaţie pentru digitală. Digitala este contraindicată dacă nu există insuficienţă cardiacă congestivă. După o tromboză coronariană acută, aspectul clinic este de obicei de şoc, mai curînd decît de insuficienţă cardiacă, iar digitala, micşorînd şi mai mult debitul cardiac, poate să înrăutăţească starea bolnavului. De asemenea, ventriculul lezat poate prezenta focare de activitate automată, evidenţiate prin apariţia contracţiilor ventriculare ectopice şi prin ritmuri anormale; digitala poate să sporească şi mai mult automatismul şi există pericolul de a precipita o tahicardie sau fibrilaţie ventriculară. Unii cred, de asemenea, că întărirea contracţiei ventriculare produsă de medicament poate să aibă o acţiune nefastă asupra miocardului cu infarct, sau tinde să disloce trombi parietali şi să provoace astfel embolia arterelor pulmonare sau a vaselor din marea circulaţie. Digitala nu este deci recomandată atît timp cît nu apare insuficienţa cardiacă; este însă un subiect de discuţii dacă tratamentul trebuie început de îndată ce insuficienţa miocardică este iminentă, sau abia cînd apar semnele nete de insuficienţă progresivă. Medicamentul trebuie să fie folosit, fie că decompensarea survine timpuriu, fie tîrziu, în cursul trombozei

Scanned with OKEN Scanner

coronariene. Stabilirea dozelor de digitală la bolnavii cu tromboză coronariană acută trebuie făcută cu băgare de seamă; digitalizarea rapidă este de obicei contraindicată. Există unele date obţinute din experienţele pe animale, care arată o sensibilizare mărită a miocardului infarctizat faţă de digitală; de exemplu: la şoricile şi la cîinii cu infarcte parţial vindecate, provocate prin ligaturarea arterei coronare, doza de digitală necesară pentru a produce ritmuri ventriculare ectopice, urmate de moarte, este cu 25% mai mică decît la martori sănătoşi. Digitala trebuie deci să se administreze numai în cantităţi reduse, din cauza acestei toleranţe micşorate. Trebuie respectată o reducere de cel puţin 25%, atît a dozelor de digitalizare, cît şi a celor de întreţinere, pînă cînd se cunoaşte reactivitatea bolnavului. Sînt multe probleme discutate şi nerezolvate cu privire la întrebuinţarea corectă a celui mai valoros medicament cardiac în tromboza coronariană, o boală de inimă cu mortalitate dintre cele mai ridicate.

Angina pectorală. Atît datele experimentale, cît şi cele clinice arată că digitala administrată la om în cantităţi terapeutice nu micşorează debitul sanguin coronarian. La bolnavii cu insuficienţă cardiacă, restabilirea unei activităţi eficiente a inimii poate să amelioreze circulaţia coronariană. Digitala nu este indicată în angina coronariană fără insuficienţă cardiacă congestivă. În insuficienţa cardiacă, totuşi, coexistenţa anginei pectorale nu contraindică digitala. Au fost comunicate cazuri în care s-a presupus că digitala a mărit frecvenţa crizelor dureroase. Explicaţia poate consta în faptul că, în lipsa insuficienţei, debitul cardiac este probabil micşorat de către medicament. Mai este iarăşi posibil ca digitala, restabilind activitatea inimii la bolnavii cu angină pectorală însoţită de insuficienţă cardiacă, să permită o creştere a activităţii fizice, suficientă ca să precipite atacurile anginoase. Se ştie bine, de exemplu, că dispariţia crizelor de angină pectorală este probabilă cînd se instalează insuficienţa cardiacă, tocmai fiindcă decompensarea impune bolnavului o activitate restrînsă. Nu există dovadă clinică convingătoare că digitala ar influenţa direct, fie incidenţa, fie gravitatea crizelor anginoase (Gold şi alţii, 1938).

Pneumonia. Nu există nici o justificare pentru întrebuinţarea curentă a digitalei în pneumonie. Ritmul rapid al inimii, cianoza, dispneea şi alte simptome cardio-respiratorii nu sînt de regulă, rezultatul decompensării cardiace. Inima este afectată de toxemia generală şi de hipoxie; dar, afară de cazul cînd există insuficienţă, digitala poate să facă rău. Datele disponibile indică în mod evident că atunci cînd digitala este utilizată în mod curent la bolnavii cu pneumonie, procentul mortalităţii este categoric mărit, chiar în cazurile complicate de fibrilaţie atrială. Atît timp, cît nu există indicaţia incontestabilă pentru utilizarea ei, anume insuficienţa cardiacă, digitala nu trebuie întrebuinţată în pneumonie.

Tireotoxicoza. Hipertiroidismul în sine nu este o indicaţie pentru tratamentul cu digitală. Tahicardia datorită hipertiroidismului, cu sau fără fibrilaţie atrială, nu cedează la terapia digitalică, din cauză că ea este provocată de acţiunea asupra inimii a hormonului tiroidian în exces şi nu este secundară insuficienţei miocardice. Dacă există insuficienţă cardiacă, digitala se administrează ca în cazurile fără tireotoxicoză, însă rezultatele obţinute sînt de obicei nesatisfăcătoare, pînă cînd nu se corectează hipertiroidismul. Vechiul procedeu, de a digitaliza în mod curent bolnavii cu tireotoxicoză înainte de operaţie, a început să piardă din preţuirea acordată.

Măsurile medicale sau chirurgicale adecvate permit, de obicei, prevenirea tahicardiei. Dacă survine şi persistă fibrilaţia atrială, cu toată ameliorarea hipertiroidiei, obţinute pe cale medicală sau chirurgicală, poate fi indicată chinidina.

Difteria. Inima lezată de toxina difterică este excesiv de sensibilă la digitală şi poate fi lezată şi mai mult de medicament. Dacă apare insuficienţa la o inimă difterică, digitala trebuie să fie dată cu prudenţă şi în doze mai mici decît de obicei. Medicamentul nu protejează în nici un fel inima faţă de toxina difterică şi nu este indicat decît în decompensare, oferind puţine speranţe terapeutice.

Aritmiile. Nu există nici un ritm cardiac anormal care să indice sau să contraindice utilizarea digitalei în insuficienţa cardiacă. În insuficienţa miocardică, digitala trebuie să fie prescrisă fără a ţine seamă de ritmul cardiac. Utilizarea digitalei în tahicardia paroxistică şi în fibrilaţia sau în flutterul atriilor a fost discutată. La bolnavii *cu bloc cardiac parţial* substanţa poate să provoace bloc cardiac complet; totuşi ea poate fi folosită dacă există decompensare. Într-adevăr, s-a demonstrat că bolnavilor cu bloc cardiac li se poate administra digitală în deplină siguranţă şi că se pot obţine rezultate optime, cu doze care nu măresc gradul blocului. *În blocul cardiac complet* (disociaţia atrio-ventriculară), digitala poate fi utilizată fără pericol şi este indicată dacă există insuficienţă. Dozele necesare sînt adesea mai scăzute decît cele folosite în absenţa blocului. Ritmul ventricular idiopatic nu este de obicei accelerat, atît timp cît nu se administrează cantităţi toxice.

Afecţiunile valvulare. Nu există o afecţiune valvulară anumită care indică sau contraindică utilizarea digitalei. Starea miocardului, şi nu leziunea valvulară hotărăşte cînd trebuie prescris medicamentul. Vechea prejudecată, împotriva utilizării digitalei în insuficienţa aortică, nu are o bază faptică. Totuşi, este adevărat, că rezultatele obţinute în cazurile de insuficienţă cardiacă asociată cu leziune aortică sînt mai slabe decît la bolnavii cu leziune mitrală. Acest lucru poate fi explicat, în parte, prin faptul că multe cazuri de boală mitrală sînt de origine reumatică şi prezintă fibrilaţie atrială asociată cu insuficienţă. Aceşti bolnavi răspund bine la digitală. Pe de altă parte, multe cazuri de insuficienţă aortică sînt datorite sifilisului şi de aceea reacţionează slab la digitală; a fost menţionată relativa stare refractară la digitală a inimilor cu leziuni sifilitice.

Alte medicamente. *Efedrina.* Există unele dovezi că efedrina şi digitala se pot dovedi mai toxice cînd sînt administrate împreună, decît atunci cînd se dau separat, în aceeaşi doză. Pînă cînd vom dispune de mai multe date asupra acestui subiect, este mai bine să se procedeze cu precauţie în administrarea efedrinei la pacienţii digitalizaţi. Informaţiile privitoare la alte amine simpaticomimetice sînt puţine; însă atît gravitatea, cît şi durata tulburărilor ventriculare provocate de adrenalină, la cîini neanesteziaţi sau anesteziaţi cu ciclopropan, sînt mărite prin digitalizarea prealabilă.

Chinidina şi procainamida. Împrejurările în care aceste medicamente pot fi utilizate, alături de digitală, sînt descrise în capitolul 30.

Calciul, potasiul şi magneziul. Deşi s-au comunicat cazuri de moarte subită din cauza injecţiilor cu săruri de *calciu* la bolnavii digitalizaţi, totuşi nu se poate stabili cu certitudine deplină semnificaţia clinică a acestor date, sau a lucrărilor experimentale elaborate asupra acţiunii sinergice posibile a acestor 2 substanţe. Într-adevăr, o serie de studii par să indice că efectele calciului şi ale digitalei nu se potenţează şi nici nu sînt de tip complet aditiv. Totuşi, pare mai sigur să nu se administreze calciul pe calea intravenoasă decît cu mare prudenţă sau, mai bine, de loc la bolnavii care sînt trataţi cu digitală. Dacă este necesar să se administreze intravenos, trebuie să se injecteze foarte încet. Acţiunile calciului asupra inimii sînt descrise în altă parte.

Rolul posibil al *potasiului* în acţiunile cardiace ale digitalei a fost descris mai înainte. Există dovezi, atît clinice,

Scanned with OKEN Scanner

cît şi experimentale că o concentraţie crescută a potasiului seric poate să contracareze şi că hipokaliemia poate să accentueze efectele glicozizilor cardiaci. Anumite tipuri de aritmii provocate de digitală (extrasistole ventriculare, tahicardie atrială) pot fi atenuate sau înlăturate cu săruri de potasiu, administrate de obicei pe cale bucală; totuşi tulburările de conducere sînt adesea agravate. Este nevoie de mai multă experienţă clinică în acest domeniu. Acţiunile multiple ale ionilor de potasiu asupra inimii sînt descrise în altă parte (vezi Sampson şi alţii, 1943; Enselberg şi alţii, 1950; Lown şi alţii, 1953 şi Cohen, 1952).

Din cauza acţiunii inhibitoare a ionilor de magneziu asupra conducerii miocardice şi a iritabilităţii, sulfatul de magneziu a fost folosit în cazul aritmiilor cardiace cauzate de digitală. Sarea se administrează intravenos (10—20 ml dintr-o soluţie 25%). O sare de calciu solubilă trebuie să fie pregătită la dispoziţie, spre a acţiona împotriva oricărui efect nefavorabil al magneziului. Dezavantajul magneziului este acţiunea lui trecătoare şi uneori tendinţa de a accentua tulburarea de ritm cardiac. Sînt necesare încă multe date privitor la efectele magneziului asupra inimii digitalizate (Stanbury şi Farah, 1950; Enselberg şi alţii, 1950 şi Cohen, 1952).

BIBLIOGRAFIE

Batterman, R. C., A. C. DeGraff. Comparative study on the use of the purified digitalis glycosides, digoxin, digitoxin, and lanatoside C, for the management of ambulatory patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 1947, **34**, 663—673.

Batterman, R. C., DeGraff, A. C., Gutner, L. B., Rose, O. A., J. Lhowe. Studies with gitalin (amorphous) for the treatment of patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 1951, **42**, 292—301.

Batterman, R. C., DeGraff, A. C., O. A. Rose. The therapeutic range of gitalin (amorphous) compared with other digitalis preparations. *Circulation*, 1952, **5**, 201—207.

Batterman, R. C., L. B. Gutner. Hitherto undescribed neurological manifestations of digitalis toxicity. *Am. Heart. J.*, 1948, **36**, 582—586.

———. Increasing congestive heart failure: a manifestation of digitalis toxicity. *Circulation*, 1950, **1**, 1 052—1 059.

Bloomfield, R. A., Rapoport, B., Milnor, J. P., Long W. K., Mebane, J. G., L. B. Ellis. The effects of the cardiac glycosides upon the dynamics of the circulation in congestive heart failure. I. Ouabain. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 588—599.

Borison, H. L. Role of gastrointestinal innervation in digitalis emesis. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **104**, 396—403.

Borison, H. L., S. C. Wang. Locus of the central emetic action of cardiac glycosides. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1951, **76**, 335—338.

Burwell, W. B., J. P. Hendrix. Digitalis poisoning. *Am. J. Med.*, 1950, **8**, 640—657.

Catheart, R. T., D. W. Blood. Effect of digitalis on the clotting of the blood in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1950, **1**, 1176—1181.

Cattell, M., H. Gold. The influence of digitalis glucosides on the force of contraction of mammalian cardiac muscle. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1938, **62**, 116—125.

Chen, K. K., R. C. Anderson. Digitalis-like action of some new glycosides and esters of strophanthidin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **90**, 271—275.

Chen, K. K. Anderson, R. C., H. M. Worth. Ouabagenin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **93**, 156—160.

Chen, K. K., Elderfield, R. C., Uhle, F. C., J. Fried. Synthetic glycosides of digitoxigenin, digoxigenin and periplogenin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **77**, 401—406.

Chen, K. K., F. G. Henderson. Pharmacology of sixty-four cardiac glycosides and aglycones. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1954, **111**, 365—383.

Chen, K. K., Henderson, F. G., R. C. Anderson. Comparison of forty-two cardiac glycosides and aglycones. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **103**, 420—430.

Chen, K. K., Robbins, E. B., H. Worth. The significance of sugar component in the molecule of cardiac glycosides. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1938, **27**, 189—195.

Christian, H. A. Digitalis therapy. Satisfactory effects in cardiac cases with regular pulse rate. *Am. J. M. Sc.*, 1919, **157**, 593—602.

———. Use of digitalis other than in treatment of cardiac decompensation. *J. Am. M. A.*, 1933, **100**, 789—792.

Cohn, A. E., H. J. Stewart. Evidence that digitalis influences contraction of the heart in man. *J. Clin. Investigation*, 1924, **1**, 97—125.

———. Relation between cardiac size and cardiac output per minute foollwing administration of digitalis in normal dogs. *Ibid.*, 1928, **6**, 53—77.

———. Relation between cardiac size and cardiac output per minute following administration of digitalis in dogs in which heart is enlarged. *J. Clin. Investigation*, 1928, **6**, 79—101.

Cournand, A. A discussion of the concept of cardiac failure in the light of recent physiologic studies in man. *Ann. Int. Med.*, 1952, **37**, 649—663.

Cushny, A. R. On the action of substances of the digitalis series on the circulation in mammals. *J. Exper. Med.*, 1897, **2**, 233—300.

DeGraff, A. C. Clinical conferences. Digitalis intoxication *Circulation*, 1954, **9**, 115—126.

Dresbach, M. Liver as a possible site of the emetic action of strophanthidin in cats. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1936, **35**, 92—94.

———. Further experiments in an attempt to locate the site of the emetic action of the digitalic glycosides. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **91**, 307—316.

Eggleston, C. Digitalis dosage. *Arch. Int. Med.*, 1915, **16**, 1—32.

Ellis, S. The importance of metabolic pathways for the positive inotropic actions of cardiac glycosides and calcium ions. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 233—243.

Enselberg, C. D., Brodoff, B. N., S. I. Griboff. The action of a new oral preparation of digitalis, acetyldigoxin. *Am. Heart J.*, 1953, **45**, 909—913.

Enselberg, C. D., Croce, J. P., Jr., B. Lown. Ventricular fibrilation due to digitalis preparations. A review and report of two cases following intravenous administration of acetyl strophanthidin. *Circulation*, 1951, **3**, 647—657.

Enselberg, C. D., Simmons, H. G., A. A. Mintz. Effects of magnesium on cardiac arrhythmias. *Am. Heart J.*, 1950, **39**, 703—712.

———. The effects of potassium upon the heart, with special reference to the possibility of treatment of toxic arrhythmias due to digitalis. *Ibid.*, 1950, **39**, 713—728.

Erickson, E. W., G. E. Fahr. The effect of lanatoside C upon the physiologic state of organically diseased hearts before symptoms and signs of heart failure appear. *Am. Heart J.*, 1945, **29**, 348—368.

Scanned with OKEN Scanner

Farah, A., T. A. Loomis. The action of cardiac glycosides on experimental auricular flutter. *Circulation*, 1950, **2**, 742—748.

Farah, A., G. Maresh. Determination of the therapeutic, irregularity, and lethal doses of cardiac glycosides in the heart-lung preparation of the dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **92**, 32—42.

Farber, S. J., Alexander, J. D., Pellegrino, E. D., D. P. Earle. The effect of intravenously administered digoxin on water and electrolyte excretion and on renal functions. *Circulation*, 1951, **4**, 378—386.

Ferrer, M. I., Harvey, R. M., Cathcart, R. T., Webster, C. A., Richards, D. W., Jr., A. Cournand. Some effects of digoxin upon the heart and circulation in man. Digoxin in chronic cor pulmonale. *Circulation*, 1950, **1**, 161—186.

Friedman, M., Bine, R., Jr., Byers, S. O., Catherine Bland. The renal excretion of digitoxin in the normal subject after single and continuous administration of the drug. *Circulation*, 1950, **2**, 749—755.

Friedman, M., St. George, S., Bine, R., Jr., S. O. Byers. The renal excretion of digitoxin in the acute and chronic cardiac patient. *Circulation*, 1952, **6**, 853—857.

Friedman, M., St. George, S., Bine, R., Jr., Byers, S. O., Catherine Bland. Deposition and disappearance of digitoxin from the tissues of the rat, rabbit, and dog after parenteral injection. *Circulation*, 1952, **6**, 367—370.

Gold, H. The choice of a digitalis preparation. *Conecticut M. J.*, 1945, **9**, 193—196.

———. Pharmacologic basis of cardiac therapy. *J. Am. M. A.*, 1946, **132**, 547—554.

Gold, H., M. Cattell. Mechanism of digitalis action in abolishing heart failure. *Arch. Int. Med.*, 1940, **65**, 263—278.

Gold, H., Cattell, M., Greiner, T., Hanlon, L. W., Kwit, N. T., Modell, W., Cotlove, Elaine, Benton, J., H. L. Otto. Clinical pharmacology of digoxin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 45—57.

Gold, H., Cattel, M., Kwit, N. T., M. Kramer. The relative activity of digitalis preparations in the frog, the cat, and man, and its bearing on the problem of bio-assay and so-called deterioration. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **73**, 212—228.

Gold, H., Cattell, M., Modell, W., Greiner, T., R. Guevara. Local emetic activity of glycosides of the digitalis series. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **98**, 337—345.

Gold, H., Cattell, M., Modell, W., Kwit, N. T., Kramer, M. L., W. Zahm. Clinical studies on digitoxin (digitaline Nativelle), with further observations on its use in the single average full dose method of digitalization. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 187—195.

Gold, H., Cattell, M., Otto, H. L., Kwit, N. T., M. L. Kramer. A method for the bio-assay of digitalis in humans. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **75**, 196—206.

Gold, H., Greiner, T., Cattell, M., Modell, W., Gluck, J., Marsh, R., Mathes, S., Hudson, D., Robertson, D., Warshaw, L., Otto, H., Kwit, N., M. Kramer. Difference in the relation of cardiac to emetic actions in oral and parenteral digitalization. *Am. J. Med.*, 1952, **8**, 124—144.

Gold, H., Kwit, N. T., M. Cattell. Studies on purified digitalis glucosides. I. Potency and dosage of „digitaline Nativelle" by oral administration in man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1940, **69**, 177—197.

Gold, H., Kwit, N. T., Cattell, M., Janet Travell. Studies on purified digitalis glycosides. IV. The single dose method of digitalization. *J. Am. M. A.*, 1942, **119**, 928—932.

Gold, H., Kwit, N. T., Otto, H., T. Fox. On the vagal and extravagal factors in cardiac slowing by digitalis in patients with auricular fibrillation. *J. Clin. Investigation*, 1939, **18**, 429—437.

———. Physiological adaptations in cardiac slowing by digitalis and their bearing on problems of digitalization in patients with auricular fibrillation. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **67**, 224—238.

Gold, H., Modell, W., Kwit, N. T., Shane, S. J., Dayrit, C., Kramer, M. L., Zahm, W., H. L. Otto. Comparison of ouabain with strophanthidin-3-acetate by intravenous injection in man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **94**, 39—43.

Gold, H., Otto, H., Kwit, N. T., H. Satchwell. Does digitalis influence course of cardiac pain? Study of 120 selected cases of angina pectoris. *J. Am. M. A.*, 1938, **110**, 859—863.

Gold, H., Otto, H. L., Modell, W., S. L. Halpern. Behavior of synthetic esters of strophantidin, the acetate, propionate, butyrate, and benzoate, in man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **86**, 301—309.

Gremels, H. Zur Physiologie und Pharmakologie der Energetik des Säugetierherzens. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1933, **169**, 689—723.

Haney, H. F., A. J. Lindgren. On the nature of the emetic action of digitalis bodies and related compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **76**, 363—368.

Harrison, T. R., Calhoun, J. A., F. C. Turley. Congestive heart failure; effect of digitalis on dyspnea and on ventilation of ambulatory patiens with regular cardiac rhythm. *Arch. Int. Med.*, 1931, **48**, 1203—1216.

Harvey, R. M., Ferrer, M. I., Cathcart, R. T., J. K. Alexander. Some effects of digoxin on the heart and circulation in man; digoxin in enlarged hearts not in clinical congestive failure. *Circulation*, 1951, **6**, 366—377.

Harvey, R. M., Ferrer, M. I., Cathcart, R. T. Richards, D. W., Jr., A. Cournand. Some effects of digoxin upon the heart and circulation in man. Digoxin in left ventricular failure. *Am. J. Med.*, 1949, **7**, 439—453.

Hatcher, R. A., S. Weiss. Seat of emetic action of digitalis bodies. *Arch. Int. Med.*, 1922, **29**, 690—704.

Hejtmancik, M. R., G. R. Herrmann. A clinical study of gitalin. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1952, **90**, 224—233.

Heymans, C., Bouckaert, J. J., P. Regniers. Sur le mécanisme réflexe de la bradycardie provoquée par les digitaliques. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1932, **110**, 572—574.

Kabat, H., M. B. Visscher. Influence of K-strophanthosid on elasticity of the tortoise ventricle. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1939, **40**, 8—11.

Kohn, R. M., J. E. Kiley. Electrocardiographic changes during hemodialysis with observation on contribution of electrolyte disturbances to digitalis toxicity. *Ann. Int. Med.*, 1953, **39**, 38—50.

LaDue, J. S., S. B. Carter. The efficacy of maintenance doses of digitalis in preventing the recurrence of congestive heart failure. *Ann. Int. Med.*, 1947, **27**, 923—928.

Levitski, A. Modificările histopatologice ale inimii animalelor (cobai, cîini, pisici) intoxicate cu preparate digitalice; asupra etiologiei miocarditei experimentale, V. P. Meşcerski, Petrograd, 1904.

LeWinn, E. B. Gynecomastia during digitalis therapy; report of eight additional cases with liver-function studies. *New England J. Med.*, 1953, **248**, 316—320.

Löffler, W., Esselier, A. F., G. Forster. Acetyldigitoxin, ein neues herzwirksames Glykosid. Klinisch-pharmakologische Untersuchungen. *Schweiz. med. Wchnschr.*, 1953, **83**, 290—301.

Lown, B., Wyatt, N. F., Crocker, A.T. Goodale, W. T., S. A. Levine. Interrelationship of digitalis and potassium in

Inv. 188989

Scanned with OKEN Scanner

of the heart. *Ibid.*, 1951, **103**, 123—135. III. Influence of ouabain on the utilization of C^{14}-labeled glucose, lactate, and pyruvate by dog heart slices. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1953, **219**, 408—419.

Woodbury, L. A., H. H. Hecht. Effect of cardiac glycosides upon the electrical activity of single ventricular fibers of the frog heart, and their relation to the digitalis effect of the electrocardiogram. *Circulation*, 1952, **6**, 172—182.

Monografii şi referate generale

Borison, H. L., S. C. Wang. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 193—230. (194 indicaţii bibliografice.)

Burch, G. E., C. T. Ray. A consideration of the mechanism of congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 1951, **41**, 918—946.

Cohen, B. M. Digitalis poisoning and its treatment. *New England J. Med.*, 1952, **246**, 225—230; 254—259. (201 indicaţii bibliografice.)

Cushny, A. R. The action and uses in medicine of digitalis and its allies. Longmans, Green & Co., Ltd., London, 1925.

Elderfield, R. C. The chemistry of the cardiac glycosides. *Chem. Rev.*, 1935, **17**, 187—249. (198 indicaţii bibliografice.)

Fieser, L. F., Mary Fieser. Natural products related to phenanthrene. Reinhold Publishing Corp., New York, third edition, 1949.

Friedberg, C. K. Electrolyte and fluid disturbances in congestive heart failure. *New England J. Med.*, 1951, **245**, 812—821; 852—859. (168 indicaţii bibliografice.)

Friedman, M., St. George, S., R. Bine. The behavior and fate of digitoxin in the experimental animal and man. *Medicine*, 1954, **33**, 15—41. (143 indicaţii bibliografice.)

Jacobs, W. A. Chemistry of cardiac glucosides. *Physiol. Rev.* 1933, **13**, 222—245.

Luten, D. The clinical use of digitalis. Charles C Thomas, Springfield, III., 1936.

Olson, R. E., W. B. Schwartz. Myocardial metabolism in congestive heart failure. *Medicine*, 1951, **30**, 21—41. (135 indicaţii bibliografice.)

Peters, J. P. The problem of cardiac edema. *Am. J. Med.*, 1952, **12**, 66—76.

Stoll, A. The cardiac glycosides. The Pharmaceutical Press, London, 1937.

———. The cardioactive glycosides. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 1949, **1**, 849—868.

Wégria, R. Pharmacology of the coronary circulation. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 197—246. (190 indicaţii bibliografice.)

Withering, W. An account of the foxglove and some of its medicinal uses: with practical remarks on dropsy and other diseases. C. G. J. and J. Robinson, London, 1785. Reprinted in *Medical Classics*, 1937, **2**, 305—443.

Wollenberger, A. The energy metabolism of the failing heart and the metabolic action of the cardiac glycosides. *Pharmacol. Rev.*, 1949, **1**, 311—352. (265 indicaţii bibliografice.)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 30

MEDICAMENTELE ANTIARITMICE ŞI ANTIFIBRILATOARE

CHINIDINA ŞI PROCAINAMIDA

Un mare număr de medicamente neînrudite din punct de vedere chimic şi farmacologic au acţiuni cardiace folositoare într-o oarecare măsură în tratamentul tulburărilor frecvenţei şi ritmului cardiac. Printre aceşti compuşi sînt digitala, papaverina, unele medicamente colinergice, antihistaminicele, procaina, chinacrina, chinina şi diverşi cationi (magneziu, calciu, potasiu, bariu); efectele lor asupra inimii sînt discutate în altă parte. De fapt, numai chinidina şi procainamida au suficientă selectivitate şi specificitate de acţiune asupra inimii, pentru ca să justifice clasificarea lor ca substanţe antiaritmice şi antifibrilatoare. Se poate anticipa, în mod rezonabil, că cercetările asidue din acest domeniu important vor avea ca rezultat obţinerea a noi compuşi utili.

CHINIDINA

Principala indicaţie a chinidinei este tratamentul fibrilaţiei atriale şi al altor aritmii cardiace. Chinidina se întrebuinţează mult mai rar decît digitala; de exemplu, pentru fiecare bolnav tratat de fibrilaţie atrială cu chinidină, cel puţin altor 20 li se dă digitală. Totuşi, cînd se foloseşte chinidina, ea trebuie să fie utilizată pe baza unor cunoştinţe temeinice, pentru că este un medicament pe cît de puternic, pe atît de periculos. De aceea, despre chinidină vom discuta mai amănunţit; această discuţie va oferi un prilej pentru a corela fiziopatologia fibrilaţiei atriale şi tulburările înrudite cu proprietăţile farmacodinamice ale chinidinei.

Istoric. Chinidina, un izomer optic al chininei, este unul din alcaloizii naturali care se găsesc în scoarţa de cinconă. A fost descrisă pentru prima oară în 1848 de van Heyningen şi a fost preparată, dîndu-i-se şi numele ei actual de către Pasteur în 1853. În cursul întrebuinţării chininei şi chinidinei contra malariei, s-a observat în urmă cu un număr de ani că bolnavii malarici, care aveau şi fibrilaţie atrială, se vindecau cîteodată de aritmie cu aceste substanţe.

Poate că cea dintîi indicaţie, care s-a înregistrat pentru întrebuinţarea cinconei în fibrilaţia atrială, este aceea a medicului francez Jean Baptiste de Sénac din Paris, care în 1749 a utilizat medicamentul cu succes pentru ceea ce el numea „palpitaţie rebelă" (vezi Willius şi Key, 1942). S-au scurs mulţi ani pînă ce s-a dat din nou o atenţie deosebită acestei utilizări a alcaloizilor din cinconа. Wenckebach (1914) a prezentat o comunicare asupra valorii alcaloizilor în unele aritmii cardiace. El relatează următoarea întîmplare (citată de Beckman, 1934): „În 1912, s-a prezentat în cabinetul meu un bolnav, care dorea să se vindece de crizele de fibrilaţie atrială de care suferea. El ştia că aceasta era aşa-numita aritmie perpetuă sau completă şi că atacurile încetau în cea mai mare parte în mod spontan, după 2—14 zile. Era un bărbat voinic, în etate de vreo 50 de ani, capabil să facă destul de mult efort fizic şi chiar să umble în timpul crizei, timp de 4—5 ore. Din acest fapt reiese limpede că eficienţa inimii şi circulaţiei era numai în mică măsură redusă de atac. El nu se simţea prea rău în timpul crizei, dar după cum spunea el, fiind un negustor olandez, obişnuit cu o bună ordine în afacerile sale, dorea să aibă în bună ordine şi socotelile inimii sale şi se întreba la ce bun mai există specialişti în boli de inimă, dacă ei nu puteau să suprime acest fenomen foarte neplăcut. Spunîndu-i că eu nu-i puteam promite nimic, el mi-a spus că ştie el însuşi cum să scape de crize şi fiindcă eu nu l-am crezut, el mi-a promis că va veni din nou în dimineaţa următoare cu un puls regulat, ceea ce a şi făcut. Întîmplarea face ca în multe ţări, în special în ţările în care este multă malarie, chinina să fie un fel de medicament bun la toate, exact cum unii iau astăzi acid acetilsalicilic, dacă nu se simt bine, sau dacă se tem c-au răcit. Întîmplător, luînd medicamentul în timpul unei crize de fibrilaţie, bolnavul a observat că atacul a fost oprit după vreo 20—25 de minute şi mai tîrziu a observat că 1 g de chinină îi suprima în mod regulat tulburarea.

Am fost foarte impresionat, izbit de acest fapt şi după aceea am încercat acest fel de tratament în multe cazuri de fibrilaţie atrială. Rezultatele mele au fost decepţionante, chinina făcînd să dispară fibrilaţia atrială numai în puţine cazuri, şi anume în acele cazuri în care instalarea acestei modificări era relativ recentă, şi niciodată cînd dura de mai mulţi ani. În acelaşi timp am observat că şi în acele cazuri în care fibrilaţia atrială nu dispăruse, chinina avea o acţiune marcată de reducere a ritmului ventricular, care era adesea înspăimîntător".

Frey (1918), impresionat de comunicarea lui Wenckebach, a studiat chinina, cinconina şi chinidina pe bolnavii cu fibrilaţie atrială şi a găsit că cea mai eficace este chinidina. Observaţiile lui au fost repede confirmate de alţii şi utilizarea chinidinei a fost extinsă şi la alte tulburări de ritm cardiac.

Chimie. Chinidina este izomerul dextrogir al chininei şi se găseşte cu aceasta din urmă în scoarţa de cincona. Chimia alcaloizilor din cinconă este expusă la discuţia despre chinină (capitolul 51).

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Chinidina are multe din proprietăţile farmacologice ale chininei. Ea este ceva mai puţin toxică decît chinina pentru organismele unicelulare dar, cu toate acestea, ea are aproximativ aceeaşi putere antimalarică ca şi izomerul ei levogir. Chinidina manifestă de asemenea acţiune antipiretică şi ocitocică, dar aceste proprietăţi nu sînt utilizate în clinică. Aşa cum este întrebuinţată în terapie, substanţa este mai toxică decît chinina, dar această toxicitate mărită poate să se datorească, în mare parte, utilizării chinidinei în acele stări clinice, care tind să mărească pericolele administrării ei. Ambii alcaloizi sînt deprimanţi ai muşchiului scheletic şi cardiac. Efectul asupra muşchiului scheletic este descris în altă parte (vezi index). Acţiunile chinidinei asupra muşchiului cardiac sînt mai specifice şi mai puternice decît acelea ale chininei; de aceea dintre alcaloizii cinconei, chinidina este cea preferată în tratamentul unei serii de tulburări ale ritmului cardiac.

Acţiunile cardiace. Chinidina influenţează numeroase proprietăţi ale muşchiului inimii. Efectele ei asupra inimii care bate normal şi în aritmiile cardiace sînt complexe şi nu sînt pe deplin înţelese. Unele dintre acţiunile ei tind să le anuleze sau să le mascheze pe altele. Pînă în prezent nu se ştie decît foarte puţin în privinţa efectelor metabolice care stau la baza acţiunii chinidinei asupra muşchiului cardiac şi care ar putea ajuta la explicarea modificărilor produse în contracţia, excitabilitatea, perioada refractară şi în conducerea observate după administrarea substanţei (Lewis şi alţii, 1921 şi ulterior; Gilbert şi alţii, 1951; Hoffman şi alţii, 1952; Brown, 1952; referatele generale ale lui Gold (1950); DiPalma şi Schults (1950); Sokolow (1951); Dawes (1952).

Acţiunea de blocare a sistemului vagal cardiac. Chinidina exercită o acţiune „vagolitică" asupra inimii, asemănătoare, dar mai puţin puternică decît cea dată de atropină. Mecanismele receptoare vagale ale inimii sînt deprimate de chinidină, aşa încît stimularea vagului nu încetineşte ritmul inimii, nici nu produce oprirea ei; într-adevăr, Dale (1921) a observat la pisici o inversare paradoxală a efectelor vagale de către chinidină, aşa încît se produce o accelerare a ritmului sinusal. Medicamentul antagonizează de asemenea efectul colinergic al apăsării sinusului carotidian, la bolnavii cu sindrom de hipersensibilitate a sinusului carotidian şi împiedică oprirea inimii care urmează unei asemenea apăsări. Medicamentul antagonizează în mod asemănător acţiunea colinergică a metacolinei asupra inimii, aşa încît esterul poate fi incapabil de a pune capăt unui paroxism de tahicardie atrială la un bolnav căruia i s-a administrat în prealabil chinidină (cap. 20). Întrucît impulsurile vagale micşorează perioada refractară şi măresc viteza de conducere în atriu, chinidina produce indirect efectele opuse prin acţiunea ei anticolinergică; în plus, printr-o acţiune directă asupra muşchiului atrial, chinidina măreşte perioada refractară efectivă şi încetineşte viteza de conducere. Astfel, atît acţiunile directe, cît şi cele indirecte ale chinidinei sînt sumate în ce priveşte influenţa lor asupra perioadei refractare efective şi vitezei de conducere atriale.

Frecvenţa şi ritmul inimii. Afirmaţia repetată, că frecvenţa bătăilor inimii este redusă de chinidină prin deprimarea nodului sinusal, este eronată; o astfel de încetinire se observă de obicei numai la animalele sub influenţa anesteziei. Atît la animale, cît şi la oamenii normali, frecvenţa pulsului este crescută în mod semnificativ (Gold şi colaboratorii, 1932; Starr şi colaboratorii, 1937). Chiar şi după doze relativ mari nu se observă nici o altă modificare a ritmului cardiac, decît tahicardia sinusală. Accelerarea poate să fie în mare parte secundară acţiunii de blocare vagală a medicamentului. În doze toxice, chinidina provoacă numeroase anomalii de conducere şi de ritm, între care blocul sino-atrial, blocul *A—V* şi ritmuri ectopice; aceste ritmuri pot fi periculoase cînd sînt de origine ventriculară, ca extrasistolele şi tahicardiile multifocale.

La persoanele normale, chinidina poate să fie cauza unei serii de modificări electrocardiografice. Intervalul *P—R* este mărit şi dozele toxice produc un bloc *A—V* important. Durata complexului *QRS* este crescută şi poate să survină un bloc intraventricular. Intervalul *Q—T* este în mod caracteristic mărit, o indicaţie că sistola electrică a ventriculului este prelungită de chinidină. Se pot observa deviaţii ale segmentului *S—T*, iar unda *T* poate să prezinte modificări, ca: durată prelungită, inversare sau crestături. Aritmiile provocate de dozele excesive de chinidină şi menţionate mai înainte, desigur că îşi au aspectul corespunzător electrocardiografic.

Pe inimile digitalizate, chinidina poate să dea anomalii de ritm diferite şi adesea neprevăzute, putînd merge pînă la oprirea inimii. Interacţiunile complexe

Scanned with OKEN Scanner

ale celor 2 medicamente asupra inimii au fost pe larg cercetate la cîini de Gold și colaboratorii (Gold, 1950). Din aceste studii reiese clar că asocierea dozelor mari de chinidină și digitală poate fi periculoasă și trebuie să fie folosită cu precauție și numai atunci cînd există indicații speciale.

Presiunea sanguină. Atît la indivizii normali, cît și la cei hipertensivi, dozele mari de chinidină (0,8 g), administrate *per os*, provoacă o cădere a presiunii arteriale. La bolnavii de inimă cu debit cardiac scăzut și cu presiune sistolică ventriculară dreaptă crescută, hipotensiunea produsă cu chinidină poate fi însoțită de revenirea către normal a acestor valori; dovezile de care dispunem arată că hipotensiunea chinidinică este provocată mai ales de o vasodilatație periferică (Ferrer și colaboratorii, 1948).

Excitabilitatea miocardică, perioada refractară și conductibilitatea. Chinidina deprimă excitabilitatea miocardică. Aceasta stă la baza capacității ei de a preveni sau suprima extrasistolele atriale sau ventriculare. Medicamentul micșorează de asemenea *contractibilitatea* miocardică; de exemplu, dozele orale mari la om (1—2 g) reduc semnificativ, atît volumul bătaie, cît și lucrul mecanic al fiecărei sistole (Starr și alții, 1937). Dozele toxice sau, la indivizii cu hipersensibilitate, doze mai mici pot provoca colaps cardio-vascular; este probabil ca acesta să fie determinat, atît de componentele directe cardiace, cît și de cele vasculare periferice.

Chinidina prelungește *timpul de conducere* în atrii, fasciculul His și ventricul. În atriu, acțiunea anticolinergică și cea musculară directă a medicamentului se însumează pentru a încetini conducerea impulsurilor (vezi mai sus). În măsura în care impulsurile vagale deprimă conductibilitatea în nodul *A—V*, efectul anticolinergic al medicamentului se opune într-o oarecare măsură acțiunii lui depresive directe asupra acestui nod. Prelungirea timpului de conducere atrial de către chinidină explică intervalul *P—R* mărit; scăderea conductibilității intraventriculare se traduce prin complexe *QRS.* anormale. Reducerea vitezei de conducere a impulsului poate să fie un argument împotriva suprimării mișcării circulare de către chinidină (vezi mai jos).

Perioada refractară efectivă a mușchiului cardiac este prelungită în mod sensibil de chinidină, adesea cu 50—100 %; această acțiune reprezintă una din proprietățile ei importante și este o bază însemnată pentru utilizarea terapeutică a chinidinei în profilaxia și terapia unor aritmii ca tahicardia ventriculară și fibrilația atrială. Termenul de *perioadă refractară efectivă*, introdus de Lewis și Drury (1926), indică timpul necesar ca un mușchi să se refacă suficient după contracție, pentru a putea să răspundă din nou și să transmită o undă propagată practic la orice distanță; aceasta diferă de perioada refractară absolută, care se termină în momentul cînd mușchiul este capabil să răspundă din nou, cel puțin în parte. În legătură cu orice discuție relativă la efectul schimbării perioadei refractare asupra mișcării circulare, este importantă concluzia la care au ajuns Cohn și Maclead (1941) că rezultatul dorit de a opri mișcarea circulară nu se obține în mod necesar prin scurtarea, lungirea sau aducerea perioadei refractare la o durată optimă, ci este mai curînd o simplă consecință a schimbării ei: dacă perioada refractară este modificată mai repede decît se poate adapta mecanismul anormal la noua situație, atunci ritmul aberant va înceta (Gilbert și alții, 1951; Brown, 1952).

Acțiunea de prevenire a fibrilației. În experiențele pe animale, chinidina în doze adecvate poate să ridice, atît pragul atriilor, cît și al ventriculilor, pentru fibrilația provocată prin stimulare electrică; medicamentul exercită de asemenea într-un grad demonstrabil, dar variat, o protecție împotriva fibrilației ventriculare provocată de agenții chimici, ca adrenalina, administrată singură sau în combinație cu o hidrocarbură (ciclopropan, cloroform etc.) (Allen și colaboratorii, 1941; Wégria și Nickerson, 1943; Nickerson și Smith, 1949; Huggins și colaboratorii 1950 și alții). La bolnavi, administrarea orală prealabilă a 1—2 g de chinidină în doze fracționate împiedică de obicei apariția ritmurilor ventriculare multifocale extrasistolice care pot fi provocate prin injectarea intravenoasă de adrenalină (0,1 mg); astfel de aritmii sînt considerate ca avînd un caracter prefibrilator. Totuși, doze mari de chinidină date *per os* sau cantități mai mici injectate repede intravenos pot mări tendința la fibrilație ventriculară în urma stimulării electrice, sau pot să producă singure fibrilația, chiar fără un factor ajutător extern. Incidența fibrilației ventriculare, care urmează ligaturării experimentale, la animale, a arterelor coronare, nu este pe cît se pare micșorată în mod semnificativ de chinidină. Capacitatea chinidinei de a ridica pragul anumitor tipuri de fibrilație experimentală se explică probabil prin proprietatea ei de a mări perioada refractară efectivă a mușchiului cardiac și de a deprima excitabilitatea miocardică.

Fibrilația atrială. Fibrilația atrială, cea mai comună dintre toate aritmiile cardiace permanente, este una din tulburările în care chinidina are o valoare unică. Pentru a putea înțelege clar acțiunea și întrebuințarea chinidinei în fibrilația atrială este necesară o scurtă descriere despre natura și fiziopatologia acestei aritmii. Din punct de vedere clinic sînt 2 tipuri de fibrilație atrială, cea paroxistică și cea cronică. Forma paroxistică este de obicei în legătură cu infecții acute, hipertiroidism, efort fizic accentuat sau cu întrebuințarea alcoolu-

Scanned with OKEN Scanner

lui, tutunului, anestezicelor, adrenalinei etc. Etiologia poate să ne scutească de alte investigaţii. Forma cronică a tulburării este cea mai obişnuită şi de obicei urmează unei solicitări atriale permanente. Principala cauză fiziologică este presiunea intraatrială mărită, iar principala cauză clinică este insuficienţa cardiacă.

Uneori nu poate fi pusă în evidenţă nici o boală de inimă. Examinarea atentă a atriului bolnavilor, care au suferit de fibrilaţie atrială vreme îndelungată în timpul vieţii, nu arată leziuni patognomonice sau caracteristice, care să poată fi socotite responsabile de instalarea sau continuarea aritmiei.

Fiziopatologia fibrilaţiei atriale. Fibrilaţia atrială este o tulburare a funcţiei cardiace datorită unor modificări ale conducerii atriale şi ale perioadei refractare. Aceste modificări sînt considerate de multe autorităţi în materie ca ducînd la înlocuirea contracţiilor ordonate printr-o mişcare circulară autoîntreţinută[1], care are o cale principală în jurul orificiilor venelor mari şi unde colaterale, care iau naştere din unda circulară de origine. *Atriul*, din punct de vedere practic, este în diastolă „funcţională". Este umplut mai mult decît normal şi prezintă mişcări fibrilare ineficace, cu o frecvenţă de 450 sau mai mult pe minut (fig. 45). *Ventriculul*, din fericire, nu răspunde la toate impulsurile din atriu, atît din cauză că există diferite grade de bloc *A-V*, cît şi din cauză că muşchiul ventricular este în perioadă refractară în momentul sosirii multor impulsuri. Frecvenţa ventriculară este de obicei de 120 de bătăi sau mai mult pe minut. În mod caracteristic, contracţiile ventriculare sînt total neregulate ca forţă, frecvenţă şi ritm. Există un *deficit de puls*, din cauză că unele dintre sistolele ventriculare sînt incapabile de a deschide valvulele aortice. Sistolele ventriculare ineficiente sînt datorite umplerii diastolice insuficiente a ventriculilor, ca urmare a ritmului de contracţie neregulat şi rapid. Frecvenţa ventriculară poate să depăşească frecvenţa pulsului cu 50%. Fibrilaţia atrială este strîns înrudită cu *flutterul atrial* şi cu *tahicardia atrială paroxistică*. Unii cred că flutterul atrial are o cale unică şi constantă pentru mişcarea circulară, în timp ce fibrilaţia atrială are o cale principală şi mai multe circuite colaterale capricioase.

Mecanismul mişcărilor circulare în inelele musculare şi aplicarea la fibrilaţia atrială. În mod obişnuit se consideră că anomalia fundamentală a fibrilaţiei atriale şi a flutterului ar fi o mişcare circulară. Este deci necesar să înţelegem cum se naşte o astfel de mişcare, cum se perpetuează şi cum poate fi oprită. În 1908, Mayer a făcut experienţe pe fîşii circulare de ţesut contractil luate din umbrela meduzelor şi a observat că dacă un inel de ţesut este excitat astfel ca impulsul să meargă numai într-o direcţie, ia naştere o mişcare circulară care poate continua timp de mai multe minute sau ore. Garrey (1914) şi Mines (1914) au arătat că aceleaşi principii care stau la baza acestor fenomene experimentale mai simple, se aplicau şi la fibrilaţia atrială. Condiţiile pentru a stabili o mişcare circulară în mod experimental sînt următoarele: (1) trebuie să existe o zonă musculară în stare refractară, aşa încît unda de contracţie să poată progresa numai într-o direcţie şi de-a lungul unei singure căi. (2) Această zonă iniţial refractară trebuie să fie restabilită în momentul în care procesul excitaţiei ajunge din nou la ea, aşa încît să existe totdeauna o porţiune excitabilă de ţesut. Aceste fapte sînt expuse în fig. 44. Condiţiile principale, aşa cum le-a indicat Lewis (1925), care modifică porţiunea excitabilă şi, prin aceasta, determină existenţa unei mişcări circulare, sînt arătate în tabelul următor:

Factorii care reduc porţiunea excitabilă şi care opresc mişcarea circulară:

a) conducerea mai rapidă;
b) perioada refractară mai lungă;
c) calea mai scurtă.

Factorii care măresc porţiunea excitabilă şi care perpetuează mişcarea circulară:

a) conducerea mai înceată;
b) perioada refractară mai scurtă;
c) calea mai lungă.

Trebuie să fie evident că timpul circuitului unei mişcări circulare, adică timpul necesar pentru o mişcare de revoluţie completă, trebuie să fie întotdeauna mai mare decît perioada refractară a muşchiului. O încetinire a conducerii, natural că măreşte timpul necesar circuitului, iar o accelerare a conducerii îl micşorează. Aceste principii pot fi mai bine înţelese prin analizarea următorului exemplu: să presupunem că circumferinţa inelului muscular (reprezentat în fig. 44, C şi D) pe care se desfăşoară mişcarea circulară este de 100 mm şi că unda de contracţie merge cu 500 mm/sec.; atunci fiecare circuit este parcurs în 0,2 sec. Acum să presupunem că perioada refractară este de 0,15 sec.; atunci orice punct de pe inelul muscular este refăcut după contracţie cînd impulsul următor este la distanţă de 0,05 sec. ori 25 mm. Prin urmare, o porţiune de 25 mm a inelului muscular va fi iarăşi gata să se contracte şi aceasta reprezintă „porţiunea excitabilă". Dacă conducerea se încetineşte, impulsul ajunge mai tîrziu, iar muşchiul are chiar mai mult timp ca să-şi recapete excitabilitatea; mişcarea circulară este perpetuată în acest mod. Dacă perioada refractară este suficient mărită, impulsul următor va găsi ţesutul inexcitabil; în acest fel, mişcarea circulară este blocată. În exemplul dat, mişcarea circulară ar putea fi oprită, fie lungind perioada refractară de la 0,15 la 0,20 sec., fie mărind viteza de conducere la 670 mm/sec.

Acţiunea chinidinei în fibrilaţia atrială. Datele precedente se pot aplica acum la fibrilaţia atrială clinică, presupunînd că mecanismul aritmiei este o mişcare circulară. S-a crezut mult timp că viteza conducerii impulsului în muşchiul atrial era de 1 000 mm/sec., o cifră determinată pentru atriul de cîine de către Lewis şi colaboratorii. Măsurătorile făcute la om arată că unda de excitaţie atrială merge cu cel puţin 2 000 mm/sec. În atriul aflat în fibrilaţie, totuşi viteza de conducere a impulsului este în aparenţă redusă la 500 mm/sec; dar această viteză de conducere aparent redusă, asociată cu frecvenţe atriale rapide, nu este reală. Se produce o stare refractară parţială

[1] Ca rezultat al experienţelor recente, în care se realizează la animale aritmii cardiace prin stimulare electrică sau cu ajutorul unor substanţe (aconitină, acetilcolină etc.), aplicate direct la suprafaţa inimii, precum şi în experienţele cu cinematografie cu viteză mare, cuprinzînd inima în aritmie, la animale şi la om, s-a pus în discuţie concepţia clasică, după care mişcarea contractilă circulară constituie mecanismul subiacent al tahisistolei atriale, al flutterului şi al fibrilaţiei. Unii cercetători au ajuns la concluzia că aceste aritmii sînt rezultatul unor descărcări rapide şi repetate de impulsuri dintr-un focar ectopic. Substanţele care inhibează aritmiile menţionate mai sus sînt considerate cu acţiune inhibitoare asupra excitabilităţii focarului anormal şi, prin aceasta, cu acţiune încetinitoare asupra ritmului descărcărilor (Prinzmetal şi colaboratorii, 1951 şi ulterior; Scherf şi colaboratorii, 1953). Totuşi, mulţi autori experţi nu acceptă necondiţionat teoria după care descărcările rapide dintr-un singur focar, sau din focare multiple, ar constitui singurul mecanism care stă la baza aritmiilor atriale rapide. Amănuntele complexe ale diferitelor obiecţii emise împotriva teoriei focarului unic, precum şi datele suplimentare, pe care se bazează celelalte interpretări (cuprinzînd mişcările circulare izolate sau multiple), depăşesc scopul prezentării de faţă (Dawes, 1952; Brown şi Acheson, 1952; Rosenblueth, 1953; Katz, 1953; Hecht, 1953 şi alţii).

Scanned with OKEN Scanner

la aceste frecvenţe mari, adică unele fibre musculare se restabilesc şi sînt iarăşi capabile să conducă înaintea altora; drept consecinţă, unda de excitaţie urmează prin atriu o cale sinuoasă. Această cale mai lungă a circuitului face să pară că este încetinită conducerea. Perioada refractară a muşchiului atrial normal este inexcitabil. În sfîrşit, ele se sting toate şi atriul devine liniştit. În acest interval de linişte, nodul sinusal îşi reia din nou dominarea şi iniţiază ritmul normal. Uneori însă, în perioada în care numărul mişcărilor fibrilare scade treptat, poate să intervină flutterul atrial. Acest flutter poate să provoace o creştere însem-

Fig. 44. — Reprezentarea schematică a mecanismului mişcării circulare în inele musculare.

Săgeţile curbe înăuntrul inelului muscular arată direcţia undelor de contracţie. A. Dacă un stimul este aplicat în punctul x al unui inel muscular, este iniţiată o undă de contracţie, care merge în ambele direcţii. Cînd este atins punctul y, unda de contracţie încetează, suprafeţele adiacente lui y sînt încă refractare fiindcă abia s-au contractat. B. Dacă unda de contracţie poate trece numai într-o direcţie de la punctul x, aceasta va face un circuit complet de-a lungul inelului muscular. Dacă în momentul în care punctul x este iarăşi atins, această regiune şi-a redobîndit excitabilitatea, mişcarea circulară va continua să se propage prin circuitul muscular în mod continuu. C. Porţiunea neumbrită reprezintă zona excitabilă, adică suprafaţa muşchiului care s-a refăcut după unda prealabilă de contracţie. O zonă excitabilă trebuie să fie totdeauna prezentă, în caz contrar mişcarea circulară este în mod automat blocată. Intensitatea haşurărilor are rolul de a indica gradul de refractivitate a acelei porţiuni a inelului muscular care nu s-a refăcut încă după trecerea undei de contracţie. Capătul săgeţii circulare arată marginea undei de contracţie care avansează. D. Este arătat acelaşi inel muscular ca în C, dar fenomenul este reprezentat cu un sfert de circuit mai tîrziu.

aproximativ de 0,20 sec. la frecvenţe cardiace pînă la 100 de bătăi/min., dar dacă atriul este în fibrilaţie, această perioadă refractară este redusă la circa 0,10 sec. Dacă atriul se contractă de 450 de ori/min., durata circuitului pentru fiecare mişcare circulară va fi de 0,13 sec. Dacă viteza de conducere este de 500 mm/sec. atunci lungimea căii (circumferinţei) este de 65 mm (0,13 × 500). Dacă perioada refractară este de 0,10 sec. atunci mărimea porţiunii excitabile este de 15 mm (3/13 × 65). Din cauză că cea mai mare parte din muşchiul atrial are o perioadă refractară aproape egală cu durata circuitului şi nu cu 0,03 sec. mai puţin, porţiunea excitabilă poate să fie mai mică decît s-a indicat, atît de mică încît „culmea unei unde urmează de aproape şi se împleteşte cu dîra undei precedente".

Un agent terapeutic poate să blocheze efectiv mişcarea circulară a fibrilaţiei atriale (sau flutterului atrial), fie mărind perioada refractară, fie mărind viteza de conducere. Din nefericire nu se cunoaşte nici un medicament în prezent, care să îndeplinească amîndouă aceste deziderate. Chinidina opreşte mişcarea circulară mărind perioada refractară efectivă a muşchiului atrial. Cînd mişcarea circulară găseşte în calea sa ţesut refractar, ea se opreşte. După formularea lui Osler „capul undei circulante prinde coada acesteia". Un număr tot mai mare dintre impulsurile circulînd în atriu sînt blocate cînd ele găsesc muşchiul nată a frecvenţei ventriculare, ceea ce poate fi periculos (fig. 45). În timp ce frecvenţa atrială descreşte de la aceea a fibrilaţiei la aceea a flutterului, ventriculul răspunde la mai multe impulsuri atriale, în special dacă intervine un bloc *A—V* de gradul 2:1. De exemplu, o frecvenţă ventriculară de 110 bătăi/min. în timpul fibrilaţiei atriale poate creşte pentru un timp la 160, dacă chinidina induce un stadiu trecător de flutter atrial cu o frecvenţă atrială de 320 bătăi/min. şi un bloc *A—V* de 2:1.

Uneori chinidina nu reuşeşte să oprească mişcarea circulară atrială. Poate că aceasta se întîmplă din cauză că medicamentul încetineşte şi conducerea în muşchiul atrial şi prin urmare, fiecare mişcare circulară necesită un timp mai lung ca să-şi realizeze circuitul. Muşchiul are acum mai multe şanse de a-şi reveni din contracţia precedentă şi aritmia poate fi perpetuată. Dacă acţiunea de prelungire a perioadei refractare efective este mai puternică, chinidina tinde să oprească fibrilaţia. Dacă acţiunea de încetinire a conducerii este mai importantă, chinidina tinde să perpetueze fibrilaţia; aceasta poate explica multe din insuccesele terapiei cu chinidină.

Reacţii toxice. Chinidina este un medicament ce poate fi periculos şi în urma folosirii ei s-au produs cazuri mortale. Unele din reacţiile secundare, urmînd administrării ei, se datoresc hipersensibilităţii sau supradozării; altele sînt în legătură cu natura tulbu-

rărilor cardiace, pentru care este întrebuinţat medicamentul.

Cinconismul. Ca toţi alcaloizii de cinconă, chinidina, în doze mari, poate să provoace sindromul cunoscut sub numele de „cinconism". Acesta este descris pe larg în altă parte (vezi indexul).

Cinconismul grav, după dozele obişnuite de chinidină, este totuşi destul de rar.

Hipersensibilitatea. Idiosincrazia pentru chinidină nu este rară. Spre a reduce incidenţa reacţiilor periculoase, trebuie să se observe fiecare bolnav cu băgare de seamă, în ceea ce priveşte răspunsul lui la o doză iniţială, de probă, a medicamentului. Uneori, chiar dozele mici produc cinconism sau unul din simptomele sale, ca de pildă vîjîituri, ameţeli, tulburări vizuale, dureri de cap, stare confuzională, eriteme (rareori exfoliative), edem angioneurotic, greţuri, vărsături, crampe abdominale şi diaree. Atît febra, cît şi purpura trombocitopenică au fost comunicate drept complicaţii rare ale terapiei cu chinidină.

Formele mai serioase de hipersensibilitate se manifestă prin dispnee sau colaps vascular. Pot surveni crize astmatiforme, depresiune respiratorie şi chiar oprirea respiraţiei. O cădere rapidă a presiunii sanguine, însoţită de nelinişte, ameţeli, transpiraţii reci, paliditate şi sincopă, caracterizează colapsul vascular produs de medicament. Dacă se produc astfel de reacţii supărătoare, pot fi folosite cafeina natrio-benzoică, pentilentetrazolul, hidroxiamfetamina şi fenil-efedrina; aceştia sînt stimulenţi respiratori şi cardio-vasculari de valoare deosebită împotriva depresiunii chinidinice. La nevoie se pot folosi respiraţia artificială şi oricare alte mijloace de reanimare.

Embolia. Urechiuşele atriilor cu fibrilaţie cronică conţin adesea trombi parietali, care sînt fixaţi mai mult sau mai puţin puternic. O revenire bruscă la un ritm sinusal normal, provocată cu ajutorul chinidinei, avînd ca urmare contracţii atriale complete, se presupune că ar putea provoca o dislocaţie a trombilor, după care poate urma ocluzia embolică a vaselor în organele vitale. Consecinţa poate fi o invaliditate gravă, sau chiar moartea. Totuşi se crede în mod curent că pericolul emboliei în urma terapiei cu chinidină a fost exagerat şi că probabil, accidentele de acest tip nu sînt mai frecvente după chinidină, decît atunci cînd medicaţia nu este folosită, sau cînd se utilizează digitala.

Tahicardia paradoxală. Cînd chinidina încetineşte frecvenţa atriului în fibrilaţie, astfel ca ventriculul să răspundă la mai multe impulsuri, adică, atunci cînd flutterul atrial înlocuieşte fibrilaţia atrială, apare brusc o tahicardie accentuată, care poate fi periculoasă (fig. 45). Tahicardia de această origine poate fi adesea preîntîmpinată prin digitalizarea bolnavului înainte de administrarea chinidinei. În plus, chinidina deprimă generatorii superiori de ritm (nodurile sinusal şi atrio-ventricular) şi scade conductibilitatea ţesutului specific; de aceea, dacă nivelul iritabilităţii ventriculare este suficient de înalt, poate urma o *tahicardie ventriculară* sau chiar o fibrilaţie ventriculară (vezi mai jos), atunci cînd focarele idioventriculare sînt eliberate de controlul inhibitor normal (Wetherbee şi alţii, 1952; Binder şi Rosove, 1952 şi alţii).

Oprirea bătăilor inimii. Chinidina poate să deprime uneori nodul sinusal atît de mult, încît în perioada obişnuit scurtă de linişte atrială, urmînd îndată după încetarea mişcării atriale circulare, acest generator de ritm normal al inimii să nu-şi poată relua imediat funcţia. Asistolia cardiacă de această origine poate dura, dovedindu-se fatală.

Fibrilaţia ventriculară. Moartea din cauza fibrilaţiei ventriculare, provocate de chinidină, se produce mai des decît se afirmă de obicei; multe cazuri fatale care au fost atribuite mai înainte emboliei au fost probabil datorite fibrilaţiei ventriculare sau asistoliei cardiace. Electrocardiogramele făcute întîmplător, imediat înainte de moartea bolnavilor, au stabilit că amîndouă aceste tulburări pot fi cauze ale morţii la bolnavii care au primit chinidină. Fibrilaţia ventriculară poate fi produsă de substanţele care deprimă miocardul, cum este chinidina, precum şi de stimulantele cardiace, ca adrenalina; pentru aceasta este necesar să existe condiţii de aşa natură, încît medicamentul să poată provoca modificările în sens anormal, atît ale fazei refractare, cît şi ale excitabilităţii şi conductibilităţii.

Contraindicaţii. În utilizarea chinidinei sînt multe contraindicaţii. Bolnavii, la care se produce cinconism accentuat sau care au făcut o reacţie severă la medicament, nu trebuie să-l mai folosească. Chinidina nu trebuie să fie utilizată în timpul infecţiilor acute sau la bolnavii cu endocardită bacteriană. Insuficienţa cardiacă avansată şi leziunile cardiace importante fără insuficienţă (de exemplu, tromboza coronariană) îi limitează de asemenea întrebuinţarea. În mod obişnuit nu trebuie să fie utilizată la bolnavii cu fibrilaţie atrială instalată de multă vreme sau cu boli valvulare cronice. La persoanele în vîrstă sau la acelea cu dilataţie cardiacă importantă, sau cu hipertrofie, chinidina, în cazul în care este totuşi folosită, trebuie să se administreze cu precauţie. La bolnavii cu fibrilaţie atrială asociată cu hipertiroidism, nu trebuie să se administreze chinidină decît după tiroidectomie sau după ce tratamentul medical a făcut să cedeze tulburarea metabolică. Dacă crizele de angină pectorală au fost ameliorate de instalarea fibrilaţiei atriale, nu se va folosi, în mod obişnuit, chinidina,

Scanned with OKEN Scanner

pentru readucerea ritmului la normal. Un istoric cu accidente secundare trombilor murali atriali poate să facă riscantă folosirea medicamentului. Dacă există bloc cardiac complet, nu se cîştigă nimic prin restabilirea ritmului atrial normal şi încercarea de a face acest lucru poate să se dovedească periculoasă. Tot astfel, la bolnavii cu disociere *A—V* instalată şi cu fibrilaţie ventriculară tranzitorie, chinidina este contraindicată şi poate fi periculoasă.

Chinidina nu trebuie să fie folosită spre a înlătura tahicardia ventriculară cauzată de intoxicaţia digitalică. Într-adevăr, alcaloidul trebuie să fie administrat cu grijă la bolnavii care au luat doze mari de digitală. Rezultatele cercetărilor pe animale indică că inima digitalizată este mai sensibilă la efectele toxice ale chinidinei, doze mari din aceasta pot provoca oprirea ventriculului; invers, digitala trebuie să fie folosită cu precauţie la bolnavii care primesc doze mari de chinidină (Gold, 1950). Multe comunicări asupra toxicităţii atribuite chinidinei ignorează faptul că bolnavul primea de asemenea şi digitală. Lucrările experimentale pe animale indică faptul că pericolul opririi subite a respiraţiei, în condiţiile unei dispnei cauzate de boală, anestezie, medicamente etc., poate fi mărit de chinidină; sînt cunoscute cazuri mortale la om, din cauza unei opriri a respiraţiei, provocate de chinidină.

Multe dintre contraindicaţiile de mai sus nu sînt absolute şi fiecare caz trebuie să fie considerat după propriile lui particularităţi. De exemplu au fost readuse la un ritm normal, permanent, cu ajutorul chinidinei, fibrilaţii atriale ce durau de 10 ani. Pe lîngă acestea, în anumite cazuri disperate de insuficienţă cardiacă gravă, în care orice altă terapie a eşuat, chinidina poate fi folosită în ciuda contraindicaţiilor şi poate uneori să oprească aritmia cu rezultate favorabile pentru bolnav; de asemenea, în fibrilaţia atrială persistentă, cu fenomene embolice repetate, chinidina a fost folosită în ciuda contraindicaţiilor, pentru a restabili ritmul normal şi a înlătura riscul emboliei, înlăturînd posibilitatea stagnării sîngelui în urechiuşă. Cu alte cuvinte, riscul provenit din folosirea chinidinei trebuie să fie mai mic decît acela al stării clinice, pentru care este folosită, aceasta fiind în special valabil în tahicardia ventriculară, o tulburare, care se produce adesea la bolnavii cu leziuni miocardice întinse şi pentru care chinidina este un medicament de elecţie (vezi mai jos).

Se pot rezuma contraindicaţiile chinidinei afirmînd că, de obicei, nu se utilizează medicamentul: 1) în timpul infecţiilor acute sau proceselor toxice; 2) dacă inima prezintă leziuni grave sau insuficienţă avansată; 3) cînd este probabil ca medicamentul să provoace un accident serios, ca embolia sau reacţia de intoleranţă; 4) dacă revenirea la ritmul sinusal regulat este foarte improbabilă sau nu este dorită în mod deosebit.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Chinidina este absorbită repede şi aproape complet din tractul gastro-intestinal superior; mai puţin de 5% dintr-o doză ingerată oral poate să fie regăsită în fecale. Cînd medicamentul se administrează oral, efectele maxime asupra inimii se obţin de obicei în curs de 1—3 ore, însă efectele reziduale persistă timp de 6—8 ore sau mai mult, depinzînd de doză. De aceea, în timpul fazei iniţiale a terapiei, cînd este dorită o acţiune cumulativă, chinidina trebuie să fie administrată oral la fiecare 2—3 ore; spre a evita cumularea ulterioară, intervalul dintre dozele următoare trebuie să fie de 6 ore sau şi mai mare. Cînd se doreşte să se obţină rezultate rapide, trebuie să se utilizeze doze mari la intervale scurte. Alcaloidul este de asemenea bine absorbit cînd este injectat intramuscular; acţiunea cardiacă maximă se observă în interval de 30—90 de minute. Chiar după administrarea intravenoasă a chinidinei, efectul maxim asupra ritmului cardiac nu apare înainte de 10 minute, ceea ce indică faptul că medicamentului îi trebuie un oarecare timp ca să se fixeze în muşchiul inimii şi să-şi exercite acţiunile lui caracteristice. Absorbirea rectală a chinidinei este variabilă şi incompletă. Nu se găseşte o concentraţie neobişnuită a medicamentului în miocard. Chinidina este repede excretată de rinichi, însă numai 5—20% dintr-o doză dată se elimină neschimbată în urină; restul este metabolizat în corp. Bolnavii cu insuficienţă cardiacă metabolizează şi excretă medicamentul mai încet şi efectele cumulative apar mai uşor. Metabolismul şi excreţia chinidinei sînt discutate mai pe larg în legătură cu alcaloizii din cinconă (capitolul 51).

S-au făcut mai multe încercări de a stabili criterii cantitative în prescrierea dozelor de chinidină la bolnavii cu aritmie cardiacă, corelînd nivelul plasmatic al medicamentului cu intensitatea efectelor cardiace toxice. Deşi corelaţia este destul de bună, survin totuşi multe nepotriviri. Pe lîngă acestea, rezultatele obţinute variază mult după metoda analitică folosită şi puţine laboratoare clinice sînt utilate ca să execute aceste dozări. Cu toate aceste lipsuri, determinarea concentraţiei chinidinei în plasmă ar părea că furnizează o bază raţională pentru o terapie încununată de succes (Kalmansohn şi Sampson, 1950; Sokolow, 1951; Yount şi alţii, 1952 şi alţii).

Preparatele şi căile de administrare. Preparatul inclus în F.S.U. şi întrebuinţat în mod obişnuit este *sulfatul de chinidină*. El se prezintă sub formă de cristale albe, fine, aciculare, care sînt inodore şi foarte amare la gust şi care se închid la culoare cînd sînt expuse la lumină. Un gram este solubil în circa 100 ml de apă. Medicamentul se poate obţine în tablete

Scanned with OKEN Scanner

și capsule de 0,2 g, doza obișnuită fiind de 0,2—0,4 g administrate oral. Chinidina oficială se poate obține din surse naturale (adică din diferite specii de cinconă) sau poate fi preparată din chinină. Sulfatul pur de chinidină (sintetic) și dihidrochinidina (care se găsește în preparatele de chinidină în proporție de aproximativ 25%) sînt în esență asemănătoare cu sulfatul de chinidină (F.S.U.) ca eficacitate clinică, durată de acțiune și toxicitate. Pe bază de greutate, dihidrochinidina și chinidina sînt aproximativ echipotente.

Deși chinidina este aproape întotdeauna administrată oral poate fi necesar uneori să se administreze medicamentul pe alte căi. Un preparat de chinidină, potrivit pentru utilizarea intramusculară, este gluconatul de chinidină injectabil, F.N. Gluconatul este solubil în 9 părți de apă. Este prezentat în fiole care conțin 0,8 g în 10 ml. Soluția este stabilă și neiritantă; doza este de 0,4—0,8 g și efectul cardiac poate fi observat după 15—20 de minute. Reacțiile hipotensive sînt relativ frecvente. Administrarea intravenoasă a chinidinei este o măsură eroică, dar uneori salvatoare în anumite situații disperate, ca tahicardia ventriculară cu edem pulmonar acut sau cu insuficiență cardiacă gravă. În acest scop se poate injecta pe cale intravenoasă gluconat de chinidină sau lactat de chinidină. Lactatul este prezentat în fiole conținînd 0,65 g de substanță în 10 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu de 0,9% ; preparatul nu se găsește în general în farmacii. Injecția se face foarte încet. Pericolul care însoțește administrarea intravenoasă a chinidinei este atît de mare, încît ar trebui să fie utilizat numai de către specialist. Terapia parenterală cu chinidină necesită de obicei spitalizarea bolnavului (Clagett, 1950; Blinder și alții, 1950; Acierno și Gubner, 1951; Sokolow, 1951; January și alții 1953 și alții).

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Întrebuințările clinice principale ale chinidinei sînt prevenirea sau suprimarea unor aritmii cardiace; acestea cuprind *fibrilația atrială*, *flutterul atrial*, *tahicardia supraventriculară paroxistică*, *extrasistolele*, *tahicardia ventriculară și diferitele aritmii consecutive trombozei coronariene*; pe lîngă acestea, chinidina, mai are cîteva aplicații diverse, dintre care unele n-au nici o legătură cu efectele ei asupra mușchiului cardiac (Referatele generale ale lui Gold, 1950; DiPalma și Schults, 1950; Sokolow, 1951).

Fibrilația atrială. *Indicații pentru folosirea chinidinei.* Unele indicații și contraindicații pentru folosirea chinidinei în fibrilația atrială au fost discutate. Înainte de a prescrie chinidină, medicul trebuie să cîntărească foloasele posibile față de pericolele care se pot ivi la fiecare caz în parte. Trebuie să se apeleze în foarte mare măsură la judecata clinică și să nu se aplice o măsură de rutină. Cele mai bune rezultate după chinidină sînt obținute de obicei la: 1) bolnavi tineri, care prezintă leziuni cardiace puțin importante și a căror aritmie este de origine recentă; 2) în cazurile de fibrilație atrială care persistă după tiroidectomie; 3) la bolnavii la care tulburările sînt cauza unor palpitații rezistente la tratament și a căror acuză principală, în ciuda digitalizării, este o bătaie supărătoare a inimii. Pe lîngă acestea, după cum s-a afirmat mai sus, medicamentul pare că este indicat cînd orice altă terapie a eșuat. Chinidina este de asemenea folosită în mod profilactic spre a preîntîmpina fibrilația atrială, în cazuri de stenoză mitrală reumatică, cu extrasistole atriale frecvente; astfel de bătăi ectopice pot prevesti iminența instalării mișcării circulare atriale. În doze mici, medicamentul suprimă adesea extrasistolele și poate să întîrzie instalarea fibrilației atriale (fig. 45).

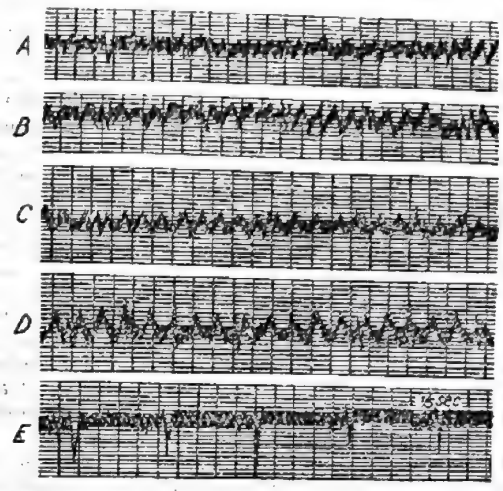


Fig. 45. — Modificările electrocardiografice observate în timpul tratamentului fibrilației atriale cu chinidină.

Timpul (liniile verticale) în cincimi de secundă: A. înaintea tratamentului ritmul atrial de 450 de bătăi/min.; B. după o doză (0,3 g) de chinidină: ritmul atrial a scăzut la 350; C. la sfîrșitul primei zile de tratament (după 1 g de chinidină), ritmul atrial a scăzut la 296; D. la sfîrșitul zilei a doua de tratament (după 2 g de chinidină) ritmul atrial a scăzut la 247/min. și oscilațiile au devenit aproape regulate ca într-un flutter atrial. Se notează creșterea ritmului ventricular; E. 16 ore după traseul precedent (după 2,3 g de chinidină): ritmul sinusal normal a fost restabilit (Lewis, 1937; prin bunăvoința editurii Shaw and Sons).

Tehnica administrării și posologia. Bolnavii la care se administrează chinidina pentru tratamentul fibrilației atriale persistente trebuie să fie sub o strictă supraveghere medicală și este preferabil să fie internați. Repausul complet la pat timp de 2—3 zile și o sedare ușoară, înaintea chinidinei sînt folositoare. Dacă frecvența ventriculară este de peste 90 de bătăi pe minut, bolnavul probabil că trebuie să fie mai întîi digitalizat spre a încetini ritmul la valoarea optimă. Digitala va ajuta de asemenea să se preîntîmpine apariția tahicardiei ventriculare în timpul terapiei cu chinidină. Înainte de a se începe tratamentul cu chinidină, administrarea digitalei va trebui oprită timp de cel puțin o zi și poate chiar mai mult. Este stabilit să se dea de obicei pe cale orală o doză-test de 0,2 sau 0,3 g de chinidină cu mai multe ore sau o zi înainte de administrarea drogului, spre a detecta hipersensibilitatea. Totuși unele autorități în materie nu sînt de acord în privința necesității sau valorii unei asemenea doze de probă preliminară. Numai rareori reușește ca să se detecteze hipersensibilitatea. Ocazional, ea poate să fie suficientă pentru a restabili ritmul sinusal normal. Chiar prima doză, în orice schemă, poate fi considerată drept „doza de probă", cu condiția ca bolnavul să fie examinat cu băgare de seamă înainte de doza următoare.

Scanned with OKEN Scanner

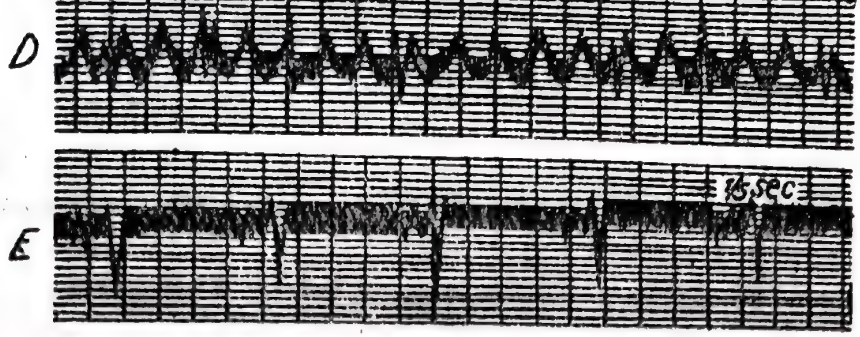


Fig. 45. — Modificările electrocardiografice observate în timpul tratamentului fibrilației atriale cu chinidină.

Timpul (liniile verticale) în cincimi de secundă: A. înaintea tratamentului ritmul atrial de 450 de bătăi/min.; B. după o doză (0,3 g) de chinidină: ritmul atrial a scăzut la 350; C. la sfîrșitul primei zile de tratament (după 1 g de chinidină), ritmul atrial a scăzut la 296; D. la sfîrșitul zilei a doua de tratament (după 2 g de chinidină) ritmul atrial a scăzut la 247/min. și oscilațiile au devenit aproape regulate ca într-un flutter atrial. Se notează creșterea ritmului ventricular; E. 16 ore după traseul precedent (după 2,3 g de chinidină): ritmul sinusal normal a fost restabilit (Lewis, 1937; prin bunăvoința editurii Shaw and Sons).

Tehnica administrării și posologia. Bolnavii la care se administrează chinidina pentru tratamentul fibrilației atriale persistente trebuie să fie sub o strictă supraveghere medicală și este preferabil să fie internați. Repausul complet la pat timp de 2—3 zile și o sedare ușoară, înaintea chinidinei sînt folositoare. Dacă frecvența ventriculară este de peste 90 de bătăi pe minut, bolnavul probabil că trebuie să fie mai întîi digitalizat spre a încetini ritmul la valoarea optimă. Digitala va ajuta de asemenea să se preîntîmpine apariția tahicardiei ventriculare în timpul terapiei cu chinidină. Înainte de a se începe tratamentul cu chinidină, administrarea digitalei va trebui oprită timp de cel puțin o zi și poate chiar mai mult. Este stabilit să se dea de obicei pe cale orală o doză-test de 0,2 sau 0,3 g de chinidină cu mai multe ore sau o zi înainte de administrarea drogului, spre a detecta hipersensibilitatea. Totuși unele autorități în materie nu sînt de acord în privința necesității sau valorii unei asemenea doze de probă preliminară. Numai rareori reușește ca să se detecteze hipersensibilitatea. Ocazional, ea poate să fie suficientă pentru a restabili ritmul sinusal normal. Chiar prima doză, în orice schemă, poate fi considerată drept „doza de probă", cu condiția ca bolnavul să fie examinat cu băgare de seamă înainte de doza următoare.

Scanned with OKEN Scanner

Au fost propuse multe scheme de administrare a chinidinei. Schema următoare este propusă ca una care e probabil tot atît de sigură şi de eficace ca orişicare alta. Întrucît există rareori cazuri de forţă majoră la această categorie de bolnavi, se administrează 0,2—0,3 g de chinidină oral, la fiecare 3—4 ore, timp de mai multe zile; medicaţia nu se administrează noaptea spre a nu tulbura somnul. Aceasta constituie o „cură de chinidinoterapie". Bolnavul va fi apoi examinat cu atenţie de medic înainte de fiecare doză şi se va înregistra frecvenţa cardiacă. Electrocardiogramele repetate sînt adesea folositoare şi uneori esenţiale în determinarea mersului terapiei. Se întrerupe drogul, dacă se observă semne şi simptome de toxicitate, dacă apare o frecvenţă cardiacă de peste 140 pe minut sau dacă apare un flutter atrial persistent. Drogul este oprit de asemenea dacă apar peteşii, din cauză că acestea pot să indice că embolia este iminentă şi dacă apar extrasistole ventriculare, deoarece acestea pot prevesti fibrilaţia ventriculară. Întrucît efectul maxim cumulativ de la o doză fixă de chinidină s-a arătat că se iveşte nu mai tîrziu decît în ziua a 3-a sau a 4-a, continuarea tratamentului cu aceeaşi doză este probabil că va fi inutilă, dacă rezultatul dorit nu s-a obţinut în această perioadă. Doza poate fi atunci mărită la 0,4 g, din 3 în 3 ore, şi se pot face noi corectări, fie în mărimea dozei, fie în intervalul dintre doze, pînă ce se restabileşte ritmul sinusal sau pînă cînd apar efecte toxice. Dacă fibrilaţia atrială persistă în ciuda dozelor mari şi frecvente de chinidină, aritmia este probabil rezistentă la chinidină; atunci medicamentul trebuie oprit şi se vor încerca alte substanţe ca de exemplu procainamida.

Tratamentul de întreţinere şi rezultatele. După ce s-a restabilit ritmul sinusal normal, se administrează 0,2 pînă la 0,3 g de chinidină, de 3—4 ori pe zi, timp de una sau 2 săptămîni. Unii cardiologi reduc apoi treptat doza în timpul unei perioade de mai multe săptămîni şi, în fine, opresc medicamentul complet. Alţii continuă dozele de întreţinere de chinidină timp îndelungat. Doza totală zilnică de întreţinere variază mult de la bolnav la bolnav, însă de obicei este între 0,4—1,0 g. În unele cazuri nu este necesară nici o terapie de întreţinere; acest lucru e valabil în special după tiroidectomia făcută pentru tireotoxicoză. Dacă fibrilaţia atrială revine, se poate relua cura de chinidină, însă se poate întîmpla să vină şi timpul cînd continuarea terapiei cu chinidină să nu mai reuşească.

Succesul restabilirii ritmului sinusal normal prin folosirea chinidinei depinde de alegerea cu băgare de seamă a cazurilor şi de dozarea adecvată. În diferitele serii de cazuri comunicate, 65 pînă la 90% din totalul cazurilor *selecţionate şi tratate cum trebuie* au revenit la un ritm sinusal normal. Din nefericire la un număr de bolnavi, fibrilaţia poate să revină după cîteva luni. Este posibil ca recidiva, la unii bolnavi, să se datoreze incapacităţii lor de a continua să ia în mod conştiincios doza zilnică de întreţinere; de exemplu, Fahr (1938) a comunicat că terapia cu chinidină a avut succes la aproximativ 65% din peste 500 de bolnavi cu fibrilaţie atrială şi că aproape în toate cazurile, aritmia nu a mai revenit, dacă s-a luat doza zilnică profilactică. Aceste rezultate sînt sensibil mai bune decît cele comunicate de alţii.

Unele autorităţi în materie susţin că nu există nici o dovadă valabilă că realmente chinidina reduce mortalitatea sau că prelungeşte viaţa la bolnavii cu fibrilaţie atrială. Totuşi, unii bolnavi cu fibrilaţie atrială se simt rău şi au o capacitate limitată de efort fizic, în ciuda digitalizării bine făcute; ei pot fi restabiliţi pentru o viaţă destul de activă după ce a fost îndepărtată aritmia, prin terapia cu chinidină. Mai mult, o serie de cercetători au arătat că şi bolnavii asimptomatici, bine digitalizaţi, cu fibrilaţie atrială cronică, pot prezenta o ameliorare însemnată în dinamica cardio-vasculară (creşterea debitului cardiac, scăderea volumului sanguin pulmonar etc.), cînd se restabileşte un ritm sinusal normal prin tratamentul cu chinidină (Hansen şi colaboratorii, 1952).

Fibrilaţia atrială paroxistică. Pentru a întrerupe un episod de fibrilaţie atrială de tip paroxistic se administrează 8 doze a cîte 0,3 g de chinidină la fiecare 2 ore; dacă această terapie nu reuşeşte, doza va trebui să fie dublată a doua zi. Este mai puţin periculos de a preîntîmpina decît de a trata asemenea paroxisme. Pentru a preîntîmpina recidivele sînt necesare de obicei cantităţi mari de alcaloid; pentru tratamentul de întreţinere poate să fie necesară o doză zilnică totală de 2 g sau mai mult.

Comparaţie între chinidină şi digitală în fibrilaţia atrială. Chinidina este folosită ca să înlăture fibrilaţia atrială prin restabilirea ritmului sinusal normal. Digitala, dimpotrivă, nu opreşte aritmia; sub influenţa digitalei, ventriculul bate mai încet, mai regulat şi mai eficace, un rezultat realizat în mare măsură prin acţiunea miocardică directă a glicozidului asupra ventriculului şi într-o oarecare măsură prin proprietatea lui de a încetini conducerea impulsurilor de la atriu la ventricul. Atît chinidina, cît şi digitala prelungesc perioada refractară efectivă şi încetinesc conducerea în muşchiul cardiac, însă ele realizează acestea prin mecanisme foarte diferite. Digitala îşi exercită efectele prin mecanismele descrise amănunţit în capitolul 29; chinidina îşi realizează efectele ei prin inhibarea metabolismului de refacere a muşchiului cardiac. Problema motivelor, pentru care digitala nu opreşte fibrilaţia atrială, e discutată în altă parte (pag. 597).

Flutterul atrial. Chinidina s-a întrebuinţat în flutterul atrial, dar este mai puţin eficace în restabilirea ritmului sinusal în această tulburare decît în fibrilaţia atrială; numai în 20—30% din cazuri se restabileşte ritmul normal. Este posibil ca, în flutterul atrial, efectul chinidinei să fie relativ mai mare asupra timpului de conducere a muşchiului atrial decît asupra perioadei refractare efective; aceasta ar tinde să perpetueze mişcarea circulară a flutterului şi ar împiedica obţinerea unei reveniri la ritmul normal. Dacă ritmul flutterului atrial este suficient de scăzut, aşa încît fasciculul His să transmită din nou toate impulsurile atriale, ritmul de 1:1, care rezultă, poate să provoace o creştere bruscă a ritmului ventricular. De exemplu: flutterul atrial caracterizat printr-un ritm atrial de 350/min. şi un bloc *A—V* de 2:1 este însoţit de un ritm ventricular de 175; cînd ritmul atrial se încetineşte la 250/min., sistemul de conducere poate să transmită toate cele 250 de impulsuri atriale la ventricul, al cărui ritm va creşte în aceeaşi proporţie. Cînd se întîmplă acest lucru, bolnavul poate să se simtă mult mai rău şi viaţa poate să-i fie periclitată.

În flutterul atrial, chinidina este folosită mai frecvent după ce s-a administrat în prealabil digitală şi mai rar singură. Digitala se întrebuinţează mai întîi spre a transforma flutterul în fibrilaţie (pag. 597); chinidina poate fi apoi administrată pentru a restabili ritmul sinusal normal. S-a menţionat deja că se poate produce o fază de flutter cînd se utilizează chinidină în fibrilaţia atrială; aceasta se întîmplă la aproximativ 15% dintre bolnavi. Flutterul poate să revină la fibrilaţie, să fie înlocuit de ritmul sinusal normal, sau să rămînă, în ciuda continuării tratamentului cu chinidină. Chinidina e folosită în profilaxia şi tratamentul flutterului atrial paroxistic în acelaşi mod ca în cel descris pentru fibrilaţia atrială paroxistică.

Tahicardia supraventriculară paroxistică. În tahicardia supraventriculară paroxistică cu origine în nodul *A—V* sau în *atriu*, chinidina este întrebuinţată pentru a restabili ritmul sinusal normal. Bolnavii care suferă de această tulburare

Scanned with OKEN Scanner

nu au, în mod frecvent, o cardiopatie organică serioasă şi, prin urmare, contraindicaţiile în folosirea chinidinei sînt mai puţine. Medicamentul se administrează oral în doze de 0,4—0,6 g la fiecare 2—3 ore, pînă ce se ameliorează paroxismul; înainte de fiecare doză succesivă se examinează inima cu multă atenţie spre a determina rezultatul tratamentului precedent. Pot fi necesare doze de chinidină de întreţinere pentru a preîntîmpina recidiva paroxismelor; 0,3 g de 3 ori pe zi este de obicei suficient. Acţiunea salutară a chinidinei în tahicardia supraventriculară paroxistică este greu de explicat altfel decît pe baza faptului că medicamentul inhibează în general excitabilitatea miocardică, afară de cazul cînd se acceptă părerea că mecanismul acestei aritmii este asemănător cu acela al flutterului atrial şi al fibrilaţiei. Alte tratamente în această tulburare sînt presiunea sinusului carotidian, administrarea de procainamidă, metacolină, fenilefrină, digitală, sulfat de magneziu şi gluconat de calciu. Pentru motivele menţionate mai înainte, chinidina tinde să antagonizeze acţiunea metacolinei în tahicardia atrială. *Tahicardia sino-atrială* de obicei nu răspunde la chinidină. Medicamentul poate de fapt să producă o uşoară creştere a ritmului sinusal. Ineficacitatea chinidinei în această tulburare este fără îndoială în legătură cu acţiunea ei anticolinergică.

stenoză mitrală şi cu extrasistole frecvente, în încercarea de a preveni apariţia fibrilaţiei atriale. Mecanismul acţiunii chinidinei în suprimarea contracţiilor ectopice poate să fie o deprimare directă a excitabilităţii excesive a focarelor aberante interesate. Cel mai des, bolnavul renunţă la medicaţia cu chinidină de bunăvoie, din cauză că ea se dovedeşte mai supărătoare decît extrasistolele. Totuşi medicamentul ajută mult ca să-l scape pe bolnav o perioadă de timp de percepţia neplăcută a inimii şi încrederea, pe care o obţine văzînd că se poate face ceva pentru tulburarea lui, este importantă. Chinidina poate suprima extrasistolele produse de digitală. De obicei, totuşi, doza de digitală trebuie să fie redusă, afară numai dacă o astfel de reducere nu pericliteză ameliorările obţinute prin digitalizare. Rezultatele obţinute prin chinidină în comparaţie cu papaverina într-un caz de disaritmie extrasistolică ventriculară sînt arătate în fig. 46.

Tahicardia ventriculară. Una dintre cele mai importante şi mai valoroase utilizări ale chinidinei este profilaxia şi tratamentul tahicardiei ventriculare. Fără a ţine seama de cauza tahicardiei ventriculare, afară de cazul cînd este produsă de digitală, chinidina este un medicament de elecţie în această aritmie; adesea acţiunea ei este spectaculară şi salvatoare. Mecanismul prin care chinidina opreşte tahicardia sau îi

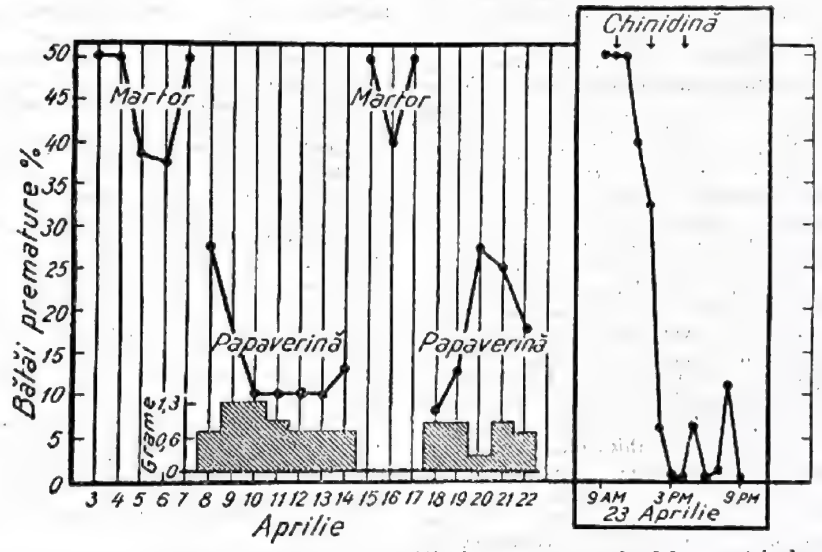


Fig. 46. — Efectul papaverinei şi chinidinei asupra extrasistolelor ventriculare.

S. F., bărbat în vîrstă de 57 de ani, se plîngea de bătăi „săltate" ale inimii, observate prima dată cu 8 luni mai înainte. Examenul a arătat extrasistole ventriculare cu cuplare fixă, confirmate electrocardiografic. Examinările fizice şi serologice au fost în întregime negative şi presiunea sanguină a fost normală. O teleroentgenogramă a arătat dilatarea ventriculului stîng.

Papaverina, administrată în doze orale, aşa cum e indicat în figură, a redus repede frecvenţa extrasistolelor de la media dinainte de administrare de 47% din totalul bătăilor la 15% şi respectiv, 18%, în timpul celor 2 perioade de medicaţie. Cifrele de pe ordonată indică procentul extrasistolelor. Se observă relaţia dintre doza de papaverină şi eficacitatea acesteia.

Acţiunea medicamentului dispare în jurul a 12 ore după încetarea tratamentului.

Chinidina (după cum e arătat în partea încadrată a figurii), 0,2 g *per os* pentru 3 doze, a manifestat un efect egal sau superior aceluia al papaverinei în timpul unei singure zile în care a fost încercată.

Numărul mediu al extrasistolelor ventriculare a fost redus în jurul a 15% din totalul bătăilor (Elek şi Katz, 1942; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Journal of the American Medical Association*).

Extrasistolele. Chinidina a fost folosită pentru a suprima extrasistolele, atunci cînd sînt frecvente sau supărătoare (fig. 46). În acest scop, medicamentul se administrează oral în doze de 0,2 pînă la 0,3 g de 3 ori pe zi. Medicamentul nu este indicat cînd tulburarea nu provoacă nici un simptom. S-a menţionat deja că se utilizează chinidina la bolnavii cu

încetineşte ritmul este probabil acelaşi ca cel prin care înlătură fibrilaţia atrială şi flutterul. Această aritmie reprezintă un risc serios pentru viaţa bolnavului şi, pentru a întrerupe tahicardia imediat, poate să fie necesară o terapie eroică. Doza obişnuită de chinidină pentru această tulburare este de 0,4—0,6 g pe cale bucală la fiecare 2—3 ore. În cazuri

Scanned with OKEN Scanner

rezistente poate să fie nevoie să se dea oral, pînă la 0,6 g, din oră în oră, timp de 10 ore, pînă ce se restabileşte ritmul sinusal normal. Dacă bolnavul este în stare de şoc sau vomită, poate să fie necesar să i se facă injecţii intramusculare de 0,6 g din 2 în 2 ore. Aceste doze mari se folosesc fără şovăire, în cinda leziunilor miocardice întinse care sînt atît de des prezente. În anumite împrejurări poate fi nevoie să se utilizeze calea intravenoasă. Dacă chinidina nu este eficace, trebuie să se încerce terapia cu procainamidă.

Chiar cînd mecanismul sinusal normal nu este restabilit de chinidină, se produce adesea o încetinire salutară a ritmului ventricular rapid, şi în acest mod, medicamentul uşurează durerea cardiacă şi preîntîmpină anoxia miocardică şi leziunile cauzate de tulburarea de ritm. Într-adevăr, unii specialişti recomandă ca tahicardia să fie mai întîi încetinită timp de o zi, două, mai degrabă decît să fie oprită brusc, deoarece nodul *S—A*, sau un alt generator de ritm supraventricular, inhibat de către ritmul ventricular rapid, poate să fie incapabil de a reintra în funcţie cînd ritmul ventricular anormal se opreşte dintr-o dată; ar urma atunci oprirea inimii, convulsii şi moartea. O perioadă de ritm idio-ventricular mai încet permite restabilirea unui generator de ritm supraventricular, aşa cum arată apariţia undelor *P* pe electrocardiogramă. Nu e totdeauna posibil să se poată obţine frecvenţa ventriculară dorită, dar chinidina poate să fie oprită un timp, cînd ritmul tahicardiei ventriculare scade la aproximativ 120/min. Ritmul sinusal normal poate să apară atunci mai tîrziu, fie prin oprirea administrării medicamentului, fie cu doze suplimentare. Electrocardiogramele făcute la intervale scurte sînt foarte folositoare, atît pentru a ne orienta în tratamentul cu chinidină al acestei tulburări, cît şi pentru a face diferenţa între o tahicardie ventriculară cu ritm mai lent şi un ritm sinusal rapid. Evident că este periculos de a se înlătura complet tahicardia ventriculară de orice cauză, dacă este prezentă disociaţia *A—V*. Din nefericire, adesea este greu de determinat dacă există un asemenea bloc *A—V*. După ce ritmul sino-atrial a fost restabilit, e nevoie deseori de administrarea prelungită a chinidinei în doze profilactice. Alţi agenţi utilizaţi în tahicardia ventriculară sînt: procainamida, papaverina şi sulfatul de magneziu (10—15 ml de soluţie de 10—20%, injectată încet intravenos). Unele măsuri şi medicamente eficace în tahicardia supraventriculară (metacolina, fenilefrina, digitala, compresia sinusului carotidian) sînt ineficace sau chiar periculoase în tahicardia ventriculară.

Aritmiile consecutive trombozei coronare acute. În ciuda faptului că este un medicament care poate fi periculos şi care poate să provoace ea însăşi fibrilaţie ventriculară, chidina poate fi salvatoare cînd este utilizată, aşa cum trebuie, la bolnavii cu infarct miocardic acut care evoluează cu aritmii grave, în special cu flutter atrial şi aritmii de origine ventriculară, care pot trece în fibrilaţie ventriculară. Cu puţine excepţii, specialiştii sînt de acord ca să nu se utilizeze chinidina în mod obişnuit ca o măsură profilactică la bolnavii cu infarct miocardic acut sau insuficienţă coronariană cronică. Mai curînd, medicamentul este rezervat pentru a fi utilizat, cînd apar aritmii care răspund la acţiunea lui. Suprimarea extrasistolelor ventriculare prin chinidină poate să preîntîmpine evoluţia către tahicardie ventriculară sau fibrilaţie şi va tinde să micşoreze incidenţa durerii anginoase şi insuficienţa cardiacă precipitate de extrasistolele frecvente. Medicamentul trebuie să se administreze oral în doză de 0,4 g de 4 ori pe zi. Tratamentul cu chinidină este o necesitate urgentă atunci cînd se instalează tahicardia ventriculară şi principiile trasate mai înainte sînt valabile şi pentru bolnavii cu tromboză coronariană acută. Fibrilaţia atrială, care apare în cursul infarctului miocardic acut, reprezintă adesea un risc, dacă este lăsată să continue. În fibrilaţia atrială fără insuficienţă cardiacă, tratamentul numai cu chinidină este indicat, dar dacă insuficienţa cardiacă este prezentă trebuie să se ia în consideraţie adăugarea prudentă a chinidinei la tratamentul cu digitală, în special dacă aritmia a fost unul dintre factorii care au precipitat insuficienţa. Tahicardia nodală, care apare după tromboza coronariană, cedează de obicei prompt la chinidină; extrasistolele atriale şi tahicardia atrială paroxistică sînt mai rezistente, dar nu sînt frecvente.

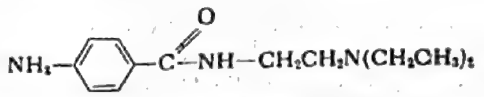
Întrebuinţări diverse. Chinidina a fost utilizată ca mijloc de diagnostic în sindromul *Wolf-Parkinson-White* (interval *P—R* scurt cu complexul *QRS* alungit). Ea suprimă anomalia electrocardiografică inhibînd mecanismul aberant de conducere care este cauza sindromului; în consecinţă, transmiterea impulsului sinusal se face în mod normal prin nodul *A—V*. În mod periodic revine afirmaţia că chinidina este folositoare în terapia simptomatică a *anginei pectorale*; se zice că medicamentul măreşte eficienţa inimii, apreciată prin testul de toleranţă la efort la bolnavii care suferă de această boală şi că preîntîmpină apariţia modificărilor caracteristice provocate de efort în segmentul *S-T* al electrocardiogramei. Mecanismul acestei acţiuni, pe care o susţin unii, este greu de înţeles. Chinidina măreşte debitul sanguin coronarian şi nu modifică semnificativ mortalitatea la animalele cu leziuni miocardice produse prin ligaturarea bruscă a arterelor coronare sau prin alte mijloace. Pe baza observaţiilor făcute pe cîini s-a emis părerea că medicamentul poate să micşoreze durerea ischemică produsă de insuficienţa coronariană, prin inhibarea mecanismelor viscerale aferente. Valoarea chinidinei în angina pectorală nu poate fi încă afirmată cu certitudine; pentru a determina eficacitatea ei şi mecanismul acţiunii ar fi încă necesare multe date clinice şi experimentale. La bolnavii cu *hiperreflectivitatea sinusului carotidian*, chinidina împiedică oprirea inimii şi sincopa produsă de compresia sinusului carotidian; acţiunea de tip atropinic a chinidinei explică efectul ei în acest sindrom. Chinidina a fost propusă pentru utilizare curentă în *chirurgia cardiacă* şi în *anestezia cu ciclopropan*, ca măsură profilactică împotriva aritmiilor grave, mai cu seamă a celor de origine ventriculară; sînt necesare încă o serie de cunoştinţe înainte ca medicamentul să poată fi recomandat în general în aceste scopuri. Chinidina a mai fost folosită ca substituent în locul chininei în tratamentul *malariei*, la bolnavii cu hipersensibilitate la chinină. A fost întrebuinţată cu succes în tratamentul *sughiţului* persistent; medicamentul poate să acţioneze în acest ultim caz în virtutea efectelor lui asupra muşchiului scheletic, aşa cum s-a descris în discuţia despre chinină.

PROCAINAMIDA (PRONESTILUL)

Istoric. În 1936, Mautz a demonstrat că aplicarea directă a procainei pe miocard ridică pragul muşchiului ventricular la stimularea electrică. Dînd extindere acestei observaţii, numeroşi cercetători au stabilit că acţiunile cardiace ale anesteziculni local seamănă cu acelea ale chinidinei. Totuşi, valoarea terapeutică a procainei ca antifibrilant şi ca agent antiaritmic e limitată de scurta ei durată de acţiune, datorită hidrolizei enzimatice rapide a substanţei, şi de efectele ei importante asupra sistemului nervos central. A fost întreprins un studiu sistematic al substanţelor înrudite şi al metaboliţilor procainei pentru a găsi un compus cu acţiuni analoge chinidinei şi utilizabil din punct de vedere clinic, studiu care a dus la introducerea procainamidei ca medicament cardiac. Probele clinice făcute cu amida au arătat că ea este o substanţă antiaritmică eficace, mai cu seamă la bolnavii cu aritmii ventriculare.

Scanned with OKEN Scanner

Chimie şi preparate. Procainamida este *p*-amino-N-(2-dietilaminoetil)-benzamidă. Formula ei structurală este următoarea:



Procainamida

Ea diferă de procaină numai prin înlocuirea legăturii esterice (—CO·O—) cu structura amidică (—CO·NH—). *Procainamida hidroclorică*, F.S.U., este o sare cristalină albă sau gălbuie, fără miros, uşor solubilă în apă. Pentru administrarea orală, medicamentul se găseşte sub formă de *capsule de procainamidă hidroclorică*, F.S.U., care conţin 250 mg de medicament. *Soluţia injectabilă de procainamidă hidroclorică*, F.S.U., este prezentată în fiole de 10 ml conţinînd 100 mg/ml; este utilizată pentru injectarea intramusculară şi intravenoasă.

Principalii metaboliţi ai procainei, *dietilaminoetanolul* şi acidul *paraaminobenzoic*, au fost de asemenea încercaţi pentru eficacitatea antiaritmică. Primul compus protejează cîinii împotriva aritmiilor cardiace produse cu ciclopropanadrenalină şi a fost eficace în cazuri de tahicardie ventriculară la om; totuşi, concentraţiile adecvate pot fi realizate numai prin administrare intravenoasă, iar utilizarea compusului în fibrilaţia atrială şi în tahicardiile supraventriculare n-a dat rezultatele sperate. Alţi alkanoli dialkilaminici sînt, în limita dozelor netoxice, lipsiţi de eficacitate ca substanţe antiaritmice. Acidul paraaminobenzoic şi substanţele înrudite îndeaproape sînt de asemenea incapabile de a proteja cîinii împotriva flutterului atrial experimental. Cuplarea acestor derivaţi de acid paraaminobenzoic cu dietilaminoetanolul poate să restabilească activitatea antifibrilatoare.

Acţiuni farmacologice. Acţiunile farmacologice ale procainamidei, din punct de vedere calitativ, sînt asemănătoare acelora ale procainei. Avantajul amidei asupra compusului de origine constă în raportul mai favorabil dintre activitatea ei cardiacă şi cea asupra sistemului nervos central. Pe lîngă aceasta, amida nu este hidrolizată uşor de către esterazele plasmatice şi posedă o durată de acţiune mai satisfăcătoare.

Acţiunile cardiace ale procainamidei sînt în esenţă identice cu cele descrise pentru chinidină (Mark şi alţii, 1951; Weld şi alţii, 1951; Zapata-Diaz şi alţii, 1952; Eoske şi alţii, 1953 şi alţii). *Excitabilitatea*, atît a atriului, cît şi a ventriculului, la stimularea electrică, este scăzută şi conducerea în atriu, fasciculul His şi ventricul sînt încetinite. Perioada refractară a atriului este prelungită, dar aceea a ventriculului se pare că este numai în mod neînsemnat mărită. Aceste observaţii au fost interpretate ca indicînd faptul că acţiunea antiaritmică a medicamentului, cel puţin asupra ventriculului, este dependentă de reducerea excitabilităţii miocardice. În contrast cu efectul deprimant al chinidinei, *contractibilitatea* inimii este de obicei neinfluenţată de procainamidă. La om, *debitul cardiac* nu este mult micşorat, atît timp cît nu există leziuni miocardice. Efectul accelerator ocazional al dozelor uzuale de procainamidă asupra *ritmului inimii*, în absenţa aritmiei, sugerează adesea că medicamentul, ca şi chinidina, posedă de asemenea proprietăţi *anticolinergice*; totuşi, acest efect este variabil şi nu a fost suficient studiat. Dozele mai mari produc bloc *A—V* şi apariţia extrasistolelor ventriculare, care pot preceda fibrilaţia ventriculară. *Modificările electrocardiogramei* reflectă pur şi simplu efectele medicamentului, descrise mai sus, asupra proprietăţilor fundamentale ale miocardului. Lărgirea complexului *QRS* se observă constant; prelungirea intervalelor *P—R* şi *Q—T* şi *alterările* undelor *T* survin mai puţin regulat. Procainamida scade în mod efectiv, atît excitabilitatea atriului, cît şi cea a ventriculului în cazul *fibrilaţiei provocate electric*. Extrasistolele ventriculare cauzate de ligaturarea arterelor coronare sînt de asemenea suprimate, însă medicamentul are numai o eficacitate protectoare variabilă împotriva aritmiilor produse de alte substanţe medicamentoase.

Administrarea intravenoasă a procainamidei determină o scădere a *presiunii sanguine*; vasodilataţia periferică contribuie probabil la răspunsul hipotensiv, însă presiunea sistolică poate să fie redusă mai mult decît cea diastolică. Hipotensiunea este mai pronunţată cînd presiunea sanguină iniţială este înaltă şi cînd medicamentul este injectat repede; ea este mai puţin accentuată cînd substanţa este injectată intramuscular şi de obicei este absentă în urma administrării orale. *Acţiunile procainamidei asupra sistemului nervos central* sînt neînsemnate. Totuşi injectarea intravenoasă rapidă de doze mari, la animale, provoacă tremurături şi poate să producă moartea prin inhibiţie respiratorie. La om, în rare cazuri pot apărea o stare de confuzie mintală şi halucinaţii. *Proprietăţile anestezice locale* ale procainamidei sînt comparabile cu acelea ale procainei cu deosebirea că, la fel ca multe amide, medicamentul este prea puţin eficace pentru blocarea trunchiurilor nervoase.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Procainamida este absorbită repede şi aproape în întregime din tractul gastro-intestinal. Cînd medicamentul se administrează oral, concentraţia lui în plasmă atinge maximul în circa 60 de minute; după administrarea intramusculară, nivelul maxim în plasmă este atins în 15 pînă la 60 de minute. Medicamentul este încet hidrolizat de esterazele plasmei şi valorile plasmatice la om, scad numai cu 10 pînă la 15% pe oră. La concentraţiile plasmatice obişnuite numai 15% din procainamidă este legată de constituenţii nedifuzibili

Scanned with OKEN Scanner

ai plasmei. Concentrația substanței în majoritatea țesuturilor, cu excepția creierului, este mai mare decît aceea din plasmă. Aproximativ 60% din substanță este excretată nemodificată prin rinichi. Din doza administrată se regăsește în urină de la 2 pînă la 10% sub formă de acid paraaminobenzoic liber și conjugat; soarta restului este necunoscută (Mark și alții, 1951). Excreția procainamidei la bolnavii cu insuficiență cardiacă și alterare a funcției renale se produce mai încet; în schimb efectele cumulative în timpul administrării de lungă durată sînt mai frecvente la astfel de cazuri. S-au făcut încercări de a corela efectele terapeutice și toxice ale medicamentului cu valorile lui sanguine, însă acestea din urmă încă nu s-au dovedit un ghid adecvat pentru tratament.

Toxicitate și precauții. Pe lîngă efectele ei toxice obișnuite, procainamida poate da răspunsuri supărătoare prin acțiunile ei asupra unui miocard anormal sau ca rezultat al corectării aritmiei pentru care a fost utilizată. Ca și în cazul tratamentului cu chinidină al fibrilației atriale sau al flutterului, ritmul ventricular poate să crească brusc pe măsură ce ritmul atrial este încetinit (vezi mai sus); digitalizarea adecvată reduce, dar nu înlătură acest pericol. Tahicardia ventriculară poate să apară de asemenea, dacă focarele generatoare de ritm supraventriculare sînt inhibate mai mult decît focarele idio-ventriculare de origine ale impulsului. Tahisistolia ventriculară este deosebit de periculoasă la bolnavii cu leziuni miocardice. Cu revenirea fibrilației atriale la ritmul sinusal normal și cu restabilirea contracțiilor puternice, eficace, ale atriului, crește pericolul apariției emboliilor prin dislocarea trombilor parietali. În sfîrșit, la bolnavii cu tulburări accentuate de conducere atrio-ventriculară (bloc *A—V*, bloc de ramură, intoxicație accentuată cu digitală etc.) procainamida provoacă o inhibiție suplimentară a conducerii ceea ce poate duce la asistolie ventriculară sau fibrilație. Ca și chinidina, procainamida trebuie să fie întrebuințată cu precauție la astfel de bolnavi și medicația trebuie oprită dacă complexul *QRS* este lărgit excesiv de mult.

Procainamida ca atare este de obicei bine tolerată. Cu toate acestea, ea a determinat uneori efecte secundare serioase și a dat loc chiar și la accidente mortale. Cînd medicamentul se administrează oral, efectele supărătoare cele mai des observate sînt anorexia, greața și vărsăturile. De asemenea s-au semnalat: eritem, gust amar, diaree, slăbire, depresiune mintală, amețeală, psihoză cu halucinații. S-au mai observat hipersensibilitatea la medicament, frisoane, febră, dureri articulare și musculare, stare de rău, prurit, edem angioneurotic și eritem urticarian sau maculo-papular al pielii. Trebuie să ne așteptăm la sensibilitate încrucișată la procaină și medicamentele înrudite. S-au semnalat de asemenea agranulocitoze fatale și de aceea examenele frecvente ale sîngelui în timpul tratamentului prelungit cu procainamidă sînt absolut necesare. Efectele secundare în timpul administrării intravenoase a procainamidei sînt mai frecvente și mai severe decît cele observate la administrarea orală a medicamentului. Hipotensiunea survine în mod aproape invariabil și poate să aibă ca rezultat colapsul cardio-vascular, convulsii și insuficiență coronariană. Tulburări grave ale ritmului cardiac, ca asistolia sau fibrilația ventriculară sînt de asemenea mai obișnuite cînd medicamentul se administrează pe cale venoasă. El trebuie să fie injectat *încet*, cu observarea continuă a electrocardiogramei și cu măsurarea frecventă a presiunii sanguine. Hipotensiunea poate să survină și după injectarea intramusculară de procainamidă, dar de obicei ea nu este importantă. Singura contraindicație absolută în terapia cu procainamidă este hipersensibilitatea la medicament. Diferitele pericole ale medicației trebuie să fie cîntărite în fiecare caz, comparînd gravitatea aritmiei cu avantajele posibile ce s-ar putea obține prin revenirea la un mecanism sinusal normal; medicamentul este apoi administrat sau nu, pe baza unei astfel de evaluări.

Dozarea și administrarea. Cînd este posibilă medicația orală, procainamida trebuie să fie administrată pe această cale. Cînd se indică medicația parenterală, medicamentul trebuie să fie injectat intramuscular. Calea intravenoasă este rezervată pentru cazuri de aritmie severă, cînd se consideră că viața bolnavului este în pericol sau cînd nu se obține un răspuns la medicația orală sau intramusculară. Pentru tratamentul aritmiilor ventriculare, doza inițială orală pentru adulți este de 0,5 pînă la 1,0 g. Pentru aritmii atriale pot fi necesare doze mai mari. Dacă o doză inițială de 1,25 g nu produce modificări electrocardiografice favorabile într-o oră, se poate administra o a doua doză de 0,75 g, urmată de doze suplimentare de 0,5 pînă la 1,0 g la intervale de 2 ore pînă la limita de toleranță sau pînă cînd se întrerupe aritmia. Doza de întreținere, în toate cazurile, este de obicei de 0,5—1,0 g, la intervale de 3—6 ore. Doza intramusculară este de 0,5—1,0 g; aceasta poate fi repetată la intervale de 6 ore, dacă medicația orală nu este posibilă. *Doza intravenoasă* este de 200—500 mg (în unele cazuri, pînă la 1,0 g), administrată într-un astfel de ritm ca să nu se depășească 25—50 mg/min. Soluția care se găsește în farmacii (100 mg/ml) trebuie să fie diluată pentru a permite un control mai precis al vitezei de injectare. Dacă presiunea sanguină scade mai mult de 15 mm Hg, injectarea trebuie să fie oprită temporar. Pentru a corecta răspunsurile hipotensive severe trebuie să avem la dispoziție soluții de fenilefrină sau de levarterenol. Perfuzia se oprește cînd se întrerupe arit-

Scanned with OKEN Scanner

mia sau dacă se observă lărgirea excesivă a complexului *QRS* sau o altă dovadă de intoxicaţie miocardică.

Întrebuinţări şi valoare terapeutică. Procainamida a fost încercată clinic într-o mare varietate de aritmii cardiace. În general, eficacitatea medicamentului egalează pe aceea a chinidinei şi unii cercetători consideră că cele 2 substanţe pot fi folosite una în locul celeilalte. Totuşi, procainamida poate să fie eficace la bolnavii la care dozele maxime de chinidină tolerate au fost ineficace şi viceversa.

Rezultate dintre cele mai favorabile au fost semnalate în *aritmiile ventriculare* (cu excepţia celor provocate de intoxicaţia digitalică). Extrasistolele ventriculare şi tahicardia ventriculară paroxistică sînt suprimate într-un mare număr de cazuri în curs de cîteva minute după injectarea intravenoasă sau în interval de o oră după administrarea orală sau intramusculară. Tratamentul de întreţinere poate să fie necesar în unele cazuri. Recidivele răspund de obicei tot atît de prompt ca şi episodul iniţial (vezi Barrey şi alţii 1951; Kayden şi alţii, 1951; Stearns şi alţii, 1952; Zapata-Díaz şi alţii, 1952 şi alţii).

Atît studiile clinice, cît şi cele experimentale indică faptul că extrasistolele ventriculare şi tahicardia cauzate de *intoxicaţia digitalică* pot fi suprimate de procainamidă. Din nefericire, efectele agentului antifibrilator nu se pot prevedea şi s-au ivit numeroase cazuri fatale. Dacă tahicardia determinată de digitală este însoţită de tulburări de conducere importante, procainamida poate grăbi instalarea asistoliei sau fibrilaţiei ventriculare. Complexităţile problemei şi pericolele efectelor combinate ale digitalei şi procainamidei au fost trecute în revistă de Cohen (1952) şi discutate magistral de Zapata-Díaz şi colaboratorii (1952).

Deşi aprecierile clinice iniţiale asupra procainamidei au indicat că aceasta nu întrerupe decît rareori *aritmiile atriale*, încercările ulterioare cu doze mai mari de medicament au dat rezultate mai satisfăcătoare; procentul eşecurilor este încă ridicat (Mc Cord şi Taguchi, 1951; Shaffe şi colaboratorii, 1951; Miller şi colaboratorii, 1952 şi alţii). Procainamida trebuie să fie utilizată în cazuri de tahicardie atrială paroxistică numai după ce au dat greş stimularea reflexă vagală, medicamentele de elecţie, precum şi alte măsuri. Ritmul sinusal normal poate fi restabilit în cazuri de fibrilaţie atrială de scurtă durată însă cazurile cronice sînt deosebit de greu de combătut. În flutterul atrial, în ciuda digitalizării prealabile adecvate, procainamida adesea încetineşte numai ritmul atrial, după care ritmul ventricular poate să crească în mod brusc şi periculos, dacă gradul blocului *A—V* scade concomitent.

Rezultatele preliminare indică, atît valoarea profilactică, cît şi pe cea terapeutică a procainamidei pentru reducerea incidenţei şi severităţii aritmiei întîlnite în chirurgia toracică sau cardiacă şi în timpul cateterizării cardiace; totuşi, siguranţa utilizării profilactice a medicamentului trebuie să fie ferm stabilită înainte de a se putea recomanda în general administrarea lui de rutină înaintea intervenţiilor chirurgicale. Tot astfel rămîne să fie stabilită securitatea folosirii lui în combinaţie cu agenţii care blochează ganglionii, în scopul producerii „hipotensiunii controlate", în timpul intervenţiilor chirurgicale. Valoarea clinică posibilă a proprietăţilor anestezice locale ale procainamidei rămîne să mai fie cercetată.

Procainamida este un medicament relativ nou. Evaluarea definitivă a poziţiei ei ca substanţă antiaritmică şi antifibrilatoare, în special în comparaţie cu chinidina, trebuie să aştepte rezultatele unor studii ulterioare verificate cu îngrijire.

BIBLIOGRAFIE

Acierno, L. J., R. Gubner. Utility and limitations of intravenous quinidine in arrhythmias. *Am. Heart J.*, 1951, **41**, 733—741.

Allen, C. R., Stutzman, J. W., Slocum, H. C., O. S. Orth. Protection from cyclopropane-epinephrine tachycardia by various drugs. *Anesthesiology*, 1941, **2**, 503—514.

Beckman, H. Treatment in general practice. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1934.

Berry, K., Garlett, E. L., Bellet, S., W. I. Gefter. Use of pronestyl in the treatment of ectopic rhythms; treatment of ninety-eight episodes in seventy-eight patients. *Am. J. Med.*, 1951, **11**, 431—441.

Binder, M. J., L. Rosove. Paroxysmal ventricular tachycardia and fibrillation due to quinidine. *Am. J. Med.*, 1952, **12**, 491—497.

Blinder, H., Burstein, J., Horowitz, W., Gersh, E., S. Raanan. Studies on the effects of parenteral quinidine administration. *Arch. Int. Med.*, 1950, **86**, 917—933.

Brown, Barbara B. A study of factors related to effects of quinidine in experimental auricular flutter. *Circulation*, 1952, **5**, 864—869.

Brown, Barbara B., G. H. Acheson. Aconitine-induced auricular arrhythmias and their relation to circus-movement flutter. *Circulation*, 1952, **6**, 529—537.

Clagett, A. H., Jr. Intravenous use of quinidine, with particular reference to ventricular tachycardia. *Am. J. M. Sc.*, 1950, **220**, 381—388.

Cohn, A. E., A. G. Macleod. The effect of acetylcholine on the mammalian heart. *Am. Heart J.*, 1941, **21**, 356—364.

Dale, H. H. Note on the reversal of vagus action by quinidine as seen in the heart of the cat. *Heart*, 1921, **9**, 87—89

Elek, S. R., L. N. Katz. Some clinical uses of papaverine in heart disease. *J. Am. M. A.*, 1942, **120**, 434—441.

Fahr, G. Treatment of cardiac irregularities. *J. Am. M. A.*, 1938, **111**, 2268—2275.

Ferrer, M. Irené, Harvey, R. M., Werkö, L., Dresdale, D. T., Cournand, A., D. W. Richards, Jr. Some effects of quinidine sulfate on the heart and circulation in man. *Am. Heart J.*, 1948, **36**, 816—837.

Frey, W. Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absoluter Herzunregelmässigkeit. *Wien. klin. Wchnschr.*, 1918, **55**, 849—853.

Garrey, W. E. The nature of fibrilary contraction of the heart. Its relation to tissue mass and form. *Am. J. Physiol.*, 1914, **33**, 397—414.

Gilbert, J. L., Siebens, A. A., Hoffman, B. F., Belford, J., Woske, H. M., C. McC. Brooks. Quinidine, auricular excitability and fibrilation. *Fed. Proc.*, 1951, **10**, 298.

Gold, H. Pharmacologic basis of cardiac therapy. *J. Am. M. A.*, 1946, **132**, 547—554.

Gold, H., W. Modell. The action of quinidine on the heart in the normal unanesthetized dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1932, **46**, 357—374.

Scanned with OKEN Scanner

Monografii şi referate generale

Cohen, B. M. Digitalis poisoning and its treatment. *New England J. Med.*, 1952, **246**, 225—230; 254—259.

Dawes, G. S. Experimental cardiac arrhythmias and quinidine-like drugs. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 43—84 (214 indicaţii bibliografice).

DiPalma, J. R., J. E. Schults. Antifibrillatory drugs. *Medicine*, 1950, **29**, 123—168 (236 indicaţii bibliografice).

Gold, H. Quinidine in disorders of the heart. Paul B. Hoeber. Inc., New York, 1950.

Prinzmetal, M., Corday, E., Brill, I. C., Oblath, R. W., H. E. Kruger. The auricular arrhythmias. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1952.

Scherf, D., Schaffer, A. I., S. Blumenfeld. Mechanism of flutter and fibrillation. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1953, **91**, 333—352.

Sokolow, M. The present status of therapy of the cardiac arrhythmias with quinidine. *Am. Heart J.*, 1951, **42**, 771—897.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 31

MEDICAMENTELE VASODILATATOARE ŞI ANTIHIPERTENSIVE

NITRIŢII, TIOCIANATUL, ALCALOIZII DE VERATRUM, RAUWOLFIA, HIDRALAZINA ŞI KELINA

Agenţii farmacodinamici care vor fi discutaţi în acest capitol sînt următorii: *nitriţii* (şi nitraţii organici), *tiocianatul*, *alcaloizii de Veratrum*, *Rauwolfia*, *hidralazina* şi *kelina*. Ei reprezintă un grup de substanţe vasodilatatoare şi antihipertensive heterogene, atît din punct de vedere chimic, cît şi farmacologic. Multe alte substanţe care provoacă vasodilataţie şi hipotensiune sînt discutate în altă parte; ele cuprind între altele esteri ai colinei, substanţele adrenolitice şi ganglioplegicele.

NITRIŢII

Istoric. Trinitratul de glicerină a fost descoperit de Sobrero, în 1847. Nitritul de amil a fost utilizat pentru prima dată în medicină de către Guthrie, în 1859. Ambii compuşi au fost introduşi după 1860 pentru tratamentul anginei pectorale, în mod independent de către Richardson şi Brunton. Acesta din urmă şi-a comunicat lucrările în 1867 şi a descris experienţele sale cu nitritul de amil în binecunoscutul său manual, publicat cu mulţi ani mai tîrziu (1897), în care a scris după cum urmează:

„Cu mulţi ani în urmă, pe cînd eram medic rezident, am avut un caz de angină pectorală în grija mea. Obişnuiam să mă duc la toate orele din zi şi din noapte şi înscriam pulsul omului. Am constatat că în timpul crizei de angină pectorală pulsul devenea într-adevăr dur şi oscilaţiile foarte mici. El avea într-o mică măsură regurgitaţie aortică şi unda pulsului lui normal era foarte largă. Cînd îi apăreau durerile, pulsul devenea mai mic şi mai repede şi cînd durerea era foarte puternică, pulsul devenea foarte rapid, însă abia perceptibil. Or, e aproape imposibil să explici o astfel de schimbare a pulsului ca aceea întîlnită aici fără să afirmi că arteriolele periferice s-au contractat enorm. De aceea mi-a venit ideea că dacă s-ar fi putut dilata arteriolele, durerea bolnavului ar fi trebuit să se potolească. Ştiam că nitritul de amil are efectul de a dilata vasele şi am încercat cu acesta, cu rezultatul că îndată ce apărea roşeaţa feţei şi vasele începeau să se dilate, dispărea şi durerea. De atunci nitritul, de amil a fost recunoscut ca un remediu obişnuit pentru paroxismele anginei pectorale".

Este lucru vădit că Brunton a crezut că durerea anginoasă era cauzată de creşterile paroxistice ale presiunii sanguine şi că ameliorarea produsă de nitritul de amil se datora scăderii presiunii sîngelui. Se ştie acum că durerea la bolnavii de angină pectorală este rezultatul hipoxiei miocardice, din cauza bolii arterelor coronare, şi că durerea apare cînd există un dezechilibru între cerinţa de oxigen a miocardului şi alimentarea cu oxigen făcută de circulaţia coronariană. Dacă presiunea sîngelui se ridică o dată cu criza dureroasă, acest fapt este urmarea durerii şi nu cauza ei. Este deci clar că nitritul de amil a fost introdus pentru tratamentul sindromului anginos pe baza unei presupuneri false în ceea ce priveşte mecanismul afectat, un fapt care ilustrează că eficacitatea clinică a unei anumite terapii nu e o dovadă în sine pentru teoria care stă la baza acelei terapii.

Chimie şi clasificare. Compuşii utili din punct de vedere clinic ai grupei de nitriţi cuprind, atît nitriţi, cît şi nitraţi; ei sînt trecuţi în tabelul 35.

Tabelul 35

Clasificarea nitriţilor

ANORGANICI	Nitrit de sodiu	$NaNO_2$
	Bismut subnitric	$BiONO_2$
ORGANICI	Nitrit de amil	$C_5H_{11}NO_2$
	Nitrit de etil (eter nitros)	$C_2H_5NO_2$
	Trinitrat de gliceril (nitroglicerină)	$C_3H_5(NO_3)_3$
	Tetranitrat de eritritil	$C_4H_6(NO_3)_4$
	Tetranitrat de pentaeritritol	$C_5H_8(NO_3)_4$
	Hexanitrat de manitol	$C_6H_8(NO_3)_6$

Raportul dintre structura chimică şi acţiune. Termenul de „nitrit" e folosit în discuţia care urmează cu sensul, atît de nitrit, cît şi de nitrat. Aceasta se poate îngădui, nu numai pe baza unei vechi uzanţe, ci şi pentru că acţiunile celor 2 grupe de compuşi, în special asupra muşchiului neted, sînt adesea imposibil de distins. Atît nitriţii organici, cît şi cei anorganici eliberează repede ionul nitrit şi e relativ fără impor-

tanță dacă servește drept vehicul un radical organic sau un metal. Cu toate acestea, numai nitrații organici prezintă în organism tipul „nitrit" de acțiuni. Astfel, nitratul de potasiu în doze mari poate să fie luat ca diuretic, fără să producă o acțiune apreciabilă de tip nitrit. Subnitratul de bismut, singurul nitrat anorganic, folosit pentru acțiunea lui de nitrit, suferă reducerea în nitrit datorită bacteriilor coliforme din intestin. Astfel ionul nitrit eliberat este absorbit de curentul sanguin și exercită acțiunile lui caracteristice. Este interesant de notat că, după ingerarea altor nitrați se găsește nitrit în urină numai dacă există o infecție cu *E. coli* a tractului urinar.

S-a afirmat multă vreme, poate fără dovezi suficiente, că nitrații organici își exercită efectele lor farmacologice în organism în virtutea reducerii lor prealabile în nitriți. Cu toate acestea, nitrații organici nu eliberează repede nitritul în țesuturi și acțiunile lor spasmolitice se manifestă totuși înainte ca conținutul în nitrit al lichidului extracelular să fie crescut peste valorile martor. Într-adevăr, în orice moment s-ar face dozările după administrarea orală ori intravenoasă a nitraților organici, ridicarea concentrației de nitrit în sînge este neînsemnată. În plus, cînd sînt administrați pe cale intravenoasă, atît nitriții, cît și nitrații organici, provoacă o scădere rapidă a presiunii sanguine; atît de rapidă este această scădere, încît o transformare a nitratului în nitrit, prealabilă acțiunii vasculare, pare improbabilă. Chiar dacă tot nitratul dintr-o doză obișnuită de nitrat organic ar fi repede transformat în nitrit ar deveni disponibil mai puțin de 1% din cantitatea de nitrit necesară producerii unei acțiuni de aceeași intensitate. De aceea s-a tras concluzia de către unii cercetători că molecula de nitrat organic își exercită efectele farmacodinamice se pare și independent de hidroliza ei sau de convertirea ei în nitrit. Totuși este posibil ca molecula de nitrat organic să intre repede în celule și să elibereze o concentrație de nitrit eficace din punct de vedere farmacologic, într-un punct intracelular. Deosebirea dintre dozele cu efect echivalent ar putea fi explicată prin relativa incapacitate a ionului nitrit de a pătrunde prin membrana celulară. Sînt necesare încă multe date înainte de a putea ajunge la o concluzie în privința mecanismului acțiunii spasmolitice a nitraților organici (Krantz și alții, 1940, 1951; Marshall, 1945 și alții).

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Acțiunea fundamentală a nitriților în organism este de a relaxa mușchii netezi, îndeosebi pe aceia ai vaselor sanguine mai fine. De aceea, efectul lor farmacodinamic cel mai caracteristic este o scădere a presiunii sanguine. Exceptînd efectele toxice, celelalte acțiuni în afara celor spasmolitice sînt relativ fără importanță. Acțiunea spasmolitică a nitritului asupra mușchiului neted, al vaselor sanguine și al altor organe este independentă de inervație. Substanța acționează asupra mușchilor netezi cu aceeași eficacitate după distrugerea axului cerebro-spinal, precum și asupra structurilor periferice denervate și asupra organelor izolate. Acțiunea vasodilatatoare nu e blocată de atropină. Mușchii relaxați de nitriți nu sînt paralizați și stimulanții musculari, precum și impulsurile nervului motor, pot încă să exercite efectele lor constrictoare caracteristice. Tonusul mușchiului neted e redus de nitrit, dar ușurința celulei musculare de a se contracta la maximum ca răspuns la stimularea adecvată rămîne neschimbată.

Aparatul cardio-vascular. Acțiunea cea mai accentuată și mai importantă a nitritului este de a dilata vasele sanguine mai mici. Acestea cuprind arteriole, capilare și venule, însă efectul e mai marcat asupra patului vascular postarteriolar. Viteza curentului sanguin capilar e mărită; de exemplu se poate observa o creștere netă a vitezei curentului sanguin prin capilarele cutanate la baza unghiei, la bolnavii care primesc numai 0,2 mg nitroglicerină (Lueth și Hanks, 1938). Venele și arterele mai mari sînt, de asemenea, relaxate într-o oarecare măsură. Dilatarea unor artere sistemice mari este indicată de relaxarea observată după medicația cu nitrit la arterele radiale și temporale; pulsul devine mai săltăreț, chiar cînd nu e nici o schimbare în debitul volumului-bătaie al inimii sau în presiunea diastolică (Wiss și Ellis, 1933). Măsurătorile oscilometrice indică, de asemenea, creșterea amplitudinii pulsului după nitrit.

Răspunsurile diferitelor teritorii vasculare. Intensitatea și durata de acțiune ale nitritului variază în diferitele teritorii vasculare ale organismului. Vasele postarteriolare, capilarele și venulele sînt cele mai sensibile la nitriți (Weiss și alții, 1937); acesta e motivul pentru care nitritul poate să producă colapsul circulator periferic.

Vasele cutanate. Vasodilatarea cutanată se observă în special după inhalarea nitritului de amil, care produce o înroșire intensă la nivelul feței, gîtului și al regiunii claviculare (zona de roșeață). Pielea este fierbinte și uscată, iar temperatura cutanată se ridică. Uneori înroșirea se poate extinde pînă ce cuprinde pielea toracelui, însă nu pare a se întinde sub regiunea ombilicală. Vasodilatația cutanată poate să fie produsă de o doză de nitrit de amil, care nu provoacă nici o scădere a presiunii sîngelui. Roșeața nu se observă cînd sînt administrați nitriți care acționează mai încet. De exemplu: nitritul de sodiu în doze de 0,2—0,3 g nu dilată capilarele și venulele cutanate și în această privință substanța diferă vizibil de alți vasodilatatori, cum ar fi histamina sau acetilcolina.

Vasele retiniene. Nitriții dilată vasele retiniene, după cum se poate verifica prin examenul oftalmoscopic direct al fundului de ochi. Tensiunea intraoculară e mărită și de aceea trebuie să se aibă grijă în întrebuințarea medicamentului la bolnavii cu tendință la glaucom. Vasele piale și retiniene adesea răspund în mod asemănător la medicamentele vasoactive; de asemenea, vasele faciale tind să răspundă în același mod ca și cele cerebrale. Aceste 3 teritorii vasculare, prin urmare, răspund adesea ca o unitate, și roșeața intensă a feței are corespondente intracraniene și retiniene.

Vasele meningiene. Vasele mai mici ale meningelor sînt dilatate de nitrit, după cum se poate observa printr-o *fereastră craniană.* Aceasta stă la baza creșterii presiunii intracraniene și a durerii de cap trecătoare cu caracter pulsatil, de care suferă multe persoane după ingerarea nitritului. De aceea, durerea de cap este foarte probabilă după inhalarea nitritului de amil. O cefalee prelungită și adesea intensă poate să urmeze după tetranitratul de eritritil.

Scanned with OKEN Scanner

Vasele splanhnice. Studiile pletismografice ale viscerelor abdominale la animale indică că nitritul măreşte volumul organelor, o observaţie concordantă cu dilatarea vaselor sanguine mai mici. Se afirmă de obicei că arteriolele splanhnice reprezintă principalul loc de acţiune al nitritului. Totuşi, rareori se vede la bolnavi o coborîre marcată a presiunii sanguine diastolice după medicaţia cu nitrit. Ar fi de aşteptat o hipotensiune pronunţată dacă medicamentul ar cauza o dilatare arteriolară puternică în teritoriul splanhnic, din cauză că modificările rezistenţei arteriolare se reflectă de obicei în schimbările presiunii diastolice. Chiar cînd se produce colapsul circulator din cauza hipersensibilităţii la nitrit sau din cauza supradozării, cauza este mai degrabă dilatarea postarteriolară decît cea arteriolară; mai mult, arteriolele pot fi contractate datorită reflexelor vasomotorii compensatoare (Wilkins şi alţii, 1938).

Vasele coronare. Nitriţii dilată vasele coronare. Această acţiune a fost demonstrată pe segmente de arteră coronară, pe inima izolată de animal, pe cea umană repusă în funcţiune, pe preparatele de inimă-plămîn şi pe inima *in situ*. Ea stă la baza principalei utilizări a nitritului, şi anume în angina pectorală în vederea amendării durerii. Se susţine că vasodilataţia coronariană întrece, ca durată, efectul nitritului manifestat în alte teritorii vasculare. Debitul sanguin coronarian este crescut, în ciuda scăderii concomitente a presiunii sanguine aortice şi coronare. Creşterea debitului sanguin coronar a fost deseori confirmată de mulţi cercetători, de la primele experienţe ale lui François-Franck (1903) şi ale lui Schloss (1913) încoace. De exemplu, Essex şi colaboratorii (1940) au implantat cronic dispozitive de *termostromuhr* pe arterele coronare la cîini neanesteziaţi şi au demonstrat că nitroglicerina a crescut debitul sanguin coronarian cu 30—100%; cu o tehnică de înregistrare asemănătoare, Wégria şi colaboratorii (1940) pe preparate anesteziate au demonstrat că debitul coronarian este adesea mărit de 3 pînă la 5 ori de nitritul de amil sau de nitroglicerină. Studiile comparative ale lui Eckenhoff şi Hafckenschiel (1947), în care au fost utilizate metode mai demne de încredere, indică faptul că nitroglicerina şi nitritul de amil sînt mai puţin eficace decît papaverina sau aminofilina pentru creşterea debitului sanguin coronarian. Totuşi un avantaj al nitritului asupra xantinelor este acela că diminuează travaliul cardiac, pe cînd xantinele pot să mărească într-atîta travaliul cardiac, încît orice alimentare sanguină miocardică crescută este contracarată în mare măsură de nevoia de oxigen crescută a miocardului (Boyer şi Green, 1941; Foltz şi alţii, 1950 şi alţii). Arterele coronare arteriosclerotice nu sînt mult influenţate de nitrit, însă ramurile colaterale sănătoase pot fi dilatate. Această posibilitate e susţinută de diferite observaţii experimentale. De exemplu, Smith (1921) a ligaturat artera coronară stîngă la cîini şi a observat că nitroglicerina provoacă atunci dispariţia aproape completă a cianozei miocardice din regiunea infarctată, iar Zoll şi Norman (1952) au observat că nitritul era singurul medicament vasodilatator coronarian care stimula anastomozele interarteriale în miocardul purceilor supuşi la strîmtarea experimentală a arterelor coronare.

Circulaţia pulmonară. Presiunea sanguină pulmonară nu e modificată în mod semnificativ de nitrit. În aparenţă, vasele sanguine ale micii circulaţii nu răspund la nitrit. Nitroglicerina, de exemplu, nu relaxează segmentele de arteră pulmonară izolate. Lipsa de reactivitate a vaselor pulmonare nu e caracteristică acţiunii nitritului; de regulă, răspunsurile vasculare pulmonare la medicamente sînt relativ slabe.

Presiunea sanguină. Presiunea sanguină scade de obicei după administrarea nitritului. Viteza şi mărimea scăderii depind de doza şi de preparatul de nitrat care se utilizează, de calea de administrare, de nivelul iniţial al presiunii sanguine şi de sensibilitatea individuală, inclusiv toleranţa dobîndită. Presiunea sistolică scade mai mult decît cea diastolică, atît la persoanele normale cît şi la bolnavii hipertensivi; de aceea, presiunea pulsului e scăzută în mod caracteristic. Deşi scăderea absolută e mai mare la persoanele hipertensive decît la cele normale, scăderea procentuală este aceeaşi în stare de sănătate ca şi în stare de boală. Durata efectului hipotensiv al nitritului e mai lungă la bolnavii hipertensivi decît la indivizii normali.

Pentru a ilustra cîteva din aceste fapte se pot cita rezultatele a 2 cercetări clinice. Într-un studiu al acţiunilor unor doze relativ mari de nitrit de sodiu (0,2—0,3 g) administrate oral, la 10 persoane normale şi la 29 de bolnavi cu hipertensiune esenţială, Weiss şi Ellis (1933) au găsit că efectul medicamentului a început la 3—5 minute după ingerare. Deşi presiunea sanguină a fost uneori neinfluenţată la indivizii normali, ea a scăzut de obicei în medie cu 12 mm Hg (sistolică) şi 10 mm Hg (diastolică), scăderea persistînd timp de 1—2 ore. În unele cazuri, scăderea presiunii sistolice a fost de 3 ori mai mare, însă nivelul diastolic rareori a scăzut mai mult de 15 mm Hg. Acţiunea vasodepresoare a nitritului a durat mai mult în cazurile cu hipertensiune, în medie 2 ore. Scăderea medie a presiunii sanguine a fost de 35 mm Hg (sistolică), 20 mm Hg (diastolică). Rareori s-a ivit o scădere foarte mare a presiunii, într-un caz de la 240/130 la 80/70. Simptomele notate în cele 2 grupe nu au avut nici o legătură nici cu doza, nici cu gradul acţiunii vasodepresoare, afară numai dacă scăderea presiunii era foarte mare. Cele mai obişnuite tulburări au fost durerea de cap, senzaţia de slăbiciune, ameţeala şi lipotimia. Într-un studiu cuprinzător asupra răspunsurilor cardio-vasculare la nitrit, la 19 indivizi normali şi 19 hipertensivi, Weaver şi colaboratorii (1944) au obţinut următoarele rezultate: nici unul nu a avut o scădere a presiunii sanguine după administrarea unui substituent; 51% au prezentat o scădere a presiunii sistolice şi 23% a celei diastolice ca răspuns la medicaţia cu nitrit. Scăderea sistolică a fost aproape totdeauna mai mare decît cea diastolică; scăderea presiunii a variat foarte mult la bolnavii hipertensivi, însă mediile (sistolice/diastolice) au fost după cum urmează: nitroglicerină (0,6 mg, sublingual), 16/4 mm Hg; nitrit de sodiu (130 mg, oral), 21/1 mm Hg; tetranitrat de eritritil (16 mg, oral), 14/5 mm Hg; manitol hexanitrat (32 mg, oral), 12/4 mm Hg. La persoanele normale, scăderea presiunii sanguine sistolice a fost în medie cu 10 mm Hg mai mică decît valoarea corespunzătoare de la bolnavii hipertensivi. Începutul acţiunii şi durata hipotensiunii au variat, dar ele au fost în medie, respectiv, de 2 şi de 20 de minute pentru nitroglicerină, 7 şi 62 de minute pentru nitritul de sodiu, 35 şi 256 de minute pentru tetranitratul de eritril şi de 33 şi 252 de minute pentru hexanitratul de manitol.

În tabelul 36 sînt trecute caracteristicile răspunsului vasodepresor al bolnavilor hipertensivi care au primit doze terapeutice din preparatele obişnuite de nitriţi.

Acţiunile asupra inimii. Nitriţii nu exercită nici un efect direct asupra miocardului. Debitul cardiac nu e modificat la persoanele normale care primesc doze mari de nitrit de sodiu şi e micşorat de regulă, numai în măsură neînsemnată la bolnavii

Scanned with OKEN Scanner

hipertensivi. Totuşi, dacă nitritul cauzează o scădere rapidă a presiunii sanguine, debitul cardiac poate să crească. Atît la indivizii normali, cît şi la cei hipertensivi, atît volumul cardiac, cît şi volumul-bătaie, sînt scăzute de doze de nitrit care provoacă o creştere a ritmului cardiac; aceste modificări de volum sînt secundare unei descreşteri a întoarcerii venoase. Faptul că minut-volumul nu e de obicei modificat în mod însemnat după nitrit, chiar atunci cînd presiunea sanguină arterială scade, elimină posibilitatea ca hipotensiunea să se datorească vreunei acţiuni directe a medicamentului asupra miocardului (Starr şi alţii, 1937; Weiss şi alţii, 1937; Brandt şi alţii, 1952).

gică, ce poate uneori să fie suficient de mare ca să ridice temporar presiunea sîngelui. Presiunea scade repede; totuşi, chiar dacă tahicardia se menţine, după administrarea celorlalţi nitriţi, modificările ritmului cardiac sînt mai puţin evidente şi tratamentul prelungit cu nitriţi nu cauzează de obicei nici o modificare însemnată a ritmului cardiac. Rareori cîte un bolnav răspunde la medicaţia cu nitrit printr-o tahicardie marcată.

Pulsul. După doze mari de nitrit, pulsul este plin şi poate fi dicrotic. Pulsul plin apare independent de orice efect vasodepresor al medicamentului şi este rezultatul destinderii arterelor mari. De altfel s-a formulat părerea că o scădere mare a presiunii sanguine la indivizii hipertensivi poate să fie cauzată, în parte, prin relaxarea arterelor mari, spastice. Nitroglicerina a fost utilizată pentru a uşura examinarea pulsului periferic (încheietura mîinii, gleznă); dacă pulsul iniţial absent sau foarte diminuat devine amplu după adminis-

Tabelul 36

Răspunsul presiunii sanguine a indivizilor hipertensivi, la nitriţi[1]

Nitriţi	Începutul scăderii (în minute)	Momentul scăderii maxime (în minute)	Mărimea scăderii sistolice (în mm Hg)	Revenirea la presiunea iniţială (în minute)
Nitrit de amil	½—1	2—3	15—25	4—8
Nitroglicerină	1—5	5—10	10—30	15—40
Nitrit de sodiu	5—20	25—40	15—40	40—120
Tetranitrat de eritritil	10—40	30—50	15—30	150—360
Hexanitrat de manitol	20—50	60—120	15—30	150—360

[1] Dispersia obişnuită a valorilor după dozele terapeutice complete, administrate pe căile obişnuite de administrare.

Vasodilataţia coronariană produsă de nitrit poate să amelioreze alimentarea cu sînge a miocardului, cînd aceasta e deficientă ca urmare a modificărilor patologice din vasele coronare. Ischemia miocardică, baza funcţională a durerii în angina pectorală, poate să fie astfel ameliorată şi inima readusă în stare să lucreze mai eficient. Acumularea sîngelui în vasele postarteriolare datorită acţiunii nitritului poate să scadă întoarcerea venoasă şi să uşureze temporar sarcina unui miocard insuficient; această înlănţuire de fenomene stă la baza utilizării nitroglicerinei în crizele puternice de dispnee paroxistică nocturnă. Dozele mari de nitrit, administrarea la intervale prea scurte a medicamentului sau hipersensibilitatea pot să provoace o hipotensiune accentuată, care poate să reducă randamentul inimii printr-o scădere a întoarcerii venoase, a presiunii sanguine coronare şi a debitului cardiac. În acest mod, debitul sanguin coronarian poate să scadă, în ciuda coexistenţei unei vasodilataţii coronariene.

Frecvenţa cardiacă. Tahicardia observată după inhalarea nitritului de amil se datoreşte unui reflex compensator al sinusului carotidian, care are ca urmare o descărcare simpato-adrenergică, ce poate uneori să fie suficient de mare ca să ridice temporar presiunea sîngelui. Presiunea scade repede; totuşi, chiar dacă tahicardia se menţine, după administrarea celorlalţi nitriţi, modificările ritmului cardiac sînt mai puţin evidente şi tratamentul prelungit cu nitriţi nu cauzează de obicei nici o modificare însemnată a ritmului cardiac. Rareori cîte un bolnav răspunde la medicaţia cu nitrit printr-o tahicardie marcată.

Pulsul. După doze mari de nitrit, pulsul este plin şi poate fi dicrotic. Pulsul plin apare independent de orice efect vasodepresor al medicamentului şi este rezultatul destinderii arterelor mari. De altfel s-a formulat părerea că o scădere mare a presiunii sanguine la indivizii hipertensivi poate să fie cauzată, în parte, prin relaxarea arterelor mari, spastice. Nitroglicerina a fost utilizată pentru a uşura examinarea pulsului periferic (încheietura mîinii, gleznă); dacă pulsul iniţial absent sau foarte diminuat devine amplu după administrarea sublinguală a medicamentului se poate trage concluzia că pulsaţia redusă era produsă de un spasm arterial (Foley şi colaboratorii, 1953).

Electrocardiograma. Electrocardiograma normală nu e semnificativ modificată chiar de dozele terapeutice maxime de nitrit. Chiar cînd nitritul produce sincopă, modificarea constă mai ales într-o amplitudine crescută a undei *T* în conducerile toracice. Anoxia şi depresiunea miocardică nu survin nici cînd medicamentele produc un colaps circulator periferic extrem (Weiss şi colaboratorii, 1937). După toate aparenţele, circulaţia coronariană rămîne suficientă la bolnavii fără boală coronariană. La pacienţii cu hipertensiune şi cu hipertrofie ventriculară stîngă, administrarea unei doze hipotensive a oricăruia dintre nitriţi poate face ca electrocardiograma să devină mai apropiată de normală decît înainte de medicament şi adesea undele *T* inversate pot deveni temporar pozitive.

Muşchii netezi. Acţiunea spasmolitică a nitritului este de asemenea evidentă pe bronhii şi pe tractul gastro-intestinal şi urinar.

Muşchii bronşici. Nitritul destinde musculatura bronşică. Aceasta se poate demonstra experimental în mai multe feluri, de exemplu prin reducerea bronhospasmului produs, la animale, cu peptonă, histamină şi pilocarpină. Inhalarea fumului produs prin arderea nitratului de potasiu şi a stramo-

niului este un vechi procedeu pentru tratamentul astmului bronşic, care depinde, în parte, de prezenţa nitritului în fum.

Tractul biliar. Musculatura veziculei biliare, a canalelor biliare şi a sfincterului Oddi sînt relaxate de nitrit. Dovezi asupra acţiunii spasmolitice la oameni au fost aduse de mai mulţi cercetători. De exemplu, Butsch şi colaboratorii (1936) au studiat răspunsul presiunii intracanaliculare la medicamente, la bolnavii care aveau tuburi în formă de *T* introduse pentru drenaj biliar prelungit, în urma explorării canalului coledoc. Inhalarea nitritului de amil a produs o scădere impresionantă şi rapidă a presiunii intrabiliare ridicată în mod spontan sau cu morfină. Durerea şi alte simptome legate de o presiune biliară mărită au fost ameliorate cu promptitudine (fig. 9). Efectul însă a fost trecător. Trinitroglicerina (0,6 mg) administrată sublingual a produs o scădere mai prelungită, dar mai puţin intensă şi rapidă a presiunii intrabiliare (fig. 12). Acţiunea ei a persistat timp de o oră. Radiologic s-a putut demonstra că nitriţii au relaxat spasmul care exista la capătul duodenal al canalului coledoc.

Tractul gastro-intestinal. Nitriţii realizează de asemenea şi o relaxare a musculaturii netede a tractului intestinal, însă acţiunea nu este evidentă de obicei dacă nu este prezent un spasm. Stomacul e destins, peristaltismul intestinal redus şi durerea cauzată de spasm poate să fie ameliorată. La persoanele normale, *timpul de evacuare gastrică* nu e prea mult modificat de nitroglicerină. Deşi inhalarea nitritului de amil, la indivizii normali, produce o scădere foarte trecătoare a tonusului şi a motilităţii *intestinului subţire*, dozele mari chiar de nitroglicerină (1,7 mg, sublingual) sînt fără efect. *Intestinul gros* e mai sensibil la acţiunea spasmolitică a nitriţilor şi nitroglicerina poate să producă o relaxare care să dureze 20—50 de minute.

Tractul genito-urinar. Ureterul excizat este destins de nitriţi şi există oarecare dovezi clinice că medicamentul acţionează de asemenea asupra ureterului intact. Nitriţii relaxează uterul, dar această acţiune nu e nici accentuată şi nici aplicabilă din punct de vedere terapeutic.

Efectele metabolice. Nitriţii nu produc nici o alterare însemnată a *metabolismului bazal* la persoanele normale sau la bolnavii hipertensivi (Weiss şi Ellis, 1933). După inhalarea nitritului de amil, temperatura superficială a regiunii hiperemiate poate să se ridice mult. Se produce o oarecare pierdere de căldură ca urmare a circulaţiei periferice crescute, cauzată de nitrit. Totuşi, temperatura corpului rămîne normală de obicei, datorită unor modificări compensatoare adecvate. În febră, nitriţii pot să exercite un uşor efect antipiretic, însă utilizarea largă de mai înainte a „spirtului dulce de nitru" ca diaforetic a ieşit din uz. *Funcţia renală* este, fie neschimbată, fie micşorată de medicaţia cu nitriţi. Chasis şi colaboratorii (1938) au găsit că perfuzia cu nitrit de sodiu (0,04—0,15mg/kilocorp/min.) pe cale intravenoasă, la indivizi normali a produs o scădere a vitezei filtrării glomerulare, care ar putea fi atribuită unei uşoare reduceri a debitului sanguin renal, însoţită de o uşoară scădere a fracţiei de filtrare; funcţia tubulară nu a fost modificată.

Sistemul nervos. În doze terapeutice la om, nitriţii nu prezintă de obicei nici un efect demonstrabil asupra sistemului nervos central. Chemoceptorii ţesutului carotidian, totuşi, sînt sensibili la nitriţi şi prin acest mecanism nitriţii pot produce modificări ale respiraţiei. În timpul sincopei produse cu nitrit, atît sistemul nervos simpatic, cît şi cel parasimpatic, sînt activate în mod reflex, cel din urmă îndeosebi de anoxia cerebrală (Weiss şi alţii, 1937).

Respiraţia. Ritmul şi amplitudinea respiraţiei sînt amîndouă mărite temporar de inhalarea nitritului de amil. Deşi modificările se pot datori, în parte, scăderii presiunii sanguine, ele sînt cauzate mai cu seamă de un reflex respirator, mijlocit de corpusculul carotidian. Nitritul de sodiu provoacă bradicardie intensă şi hiperpnee cînd este injectat în artera carotidă imediat dedesubtul regiunii sinusului carotidian; dar acest fenomen nu se mai petrece dacă suprafaţa chemoceptoare e denervată (Heymans şi colaboratorii, 1931).

Vederea. Uneori pot fi produse tulburări vizuale trecătoare de către nitriţii cu acţiune rapidă. Obiectele întunecate pe un fond luminat pot părea că sînt înconjurate de halouri luminoase galbene în interior şi albastre către exterior. Aceste modificări sînt probabil în legătură cu efectul nitriţilor asupra circulaţiei retiniene.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. *Nitritul de amil* e foarte volatil şi se absoarbe repede din plămîni. Se administrează numai prin inhalaţie. Substanţa e distrusă în mare parte în tractul gastro-intestinal; sucul gastric acţionează asupra ei, eliberînd acid nitros, care e apoi repede descompus. Nitritul de amil este deci relativ inactiv cînd e înghiţit. A fost semnalată eficacitatea după ingerarea a 12 ml (de 60 de ori doza terapeutică). *Nitroglicerina* e de obicei administrată sub formă de tablete care sînt ţinute sub limbă. Deşi nu e descompusă de sucul gastric, ea este absorbită mai bine pe cale sublinguală decît pe cea intestinală. Nitroglicerina se mai absoarbe şi prin piele, o problemă de mare importanţă în industria de muniţii. Medicamentul poate fi dat pe cale hipodermică, însă nu se utilizează în acest mod. *Nitritul de sodiu* este mai bine absorbit din tractul intestinal. Dozele mari pot produce iritaţie gastrică, greaţă şi vărsături, ca rezultat al eliberării acidului nitros din nitrit de către un suc gastric acid. Oricum, după doze terapeutice, aceste efecte supărătoare sînt, fie absente, fie prea slabe ca să împiedice terapia orală. Nitritul de sodiu se dă totdeauna pe cale bucală, de obicei sub formă de tablete, din cauză că soluţiile se alterează în interval de cîteva zile. *Tetranitratul de eritritil şi hexanitratul de manitol* sînt absorbiţi încet din tractul intestinal. Acest fapt explică în mare măsură instalarea întîrziată şi durata prelungită a acţiunii lor.

Atît nitritul, cît şi nitroglicerina dispar repede din curentul sanguin şi concentraţia lor în sînge nu are în aparenţă nici o legătură directă cu durata depresiu-

Scanned with OKEN Scanner

nii vasculare (Crandall și alții, 1929; Rath și Krantz, 1942). Deși nitriții se pot forma în țesuturi din esterii nitrați ai alcoolilor polihidrici, nu e stabilit încă dacă nitroglicerina și alți nitrați organici își exercită acțiunea lor spasmolitică datorită convertirii lor în nitriți (vezi mai sus). Circa 60—70% din nitritul absorbit dispare în țesuturi. Soarta acestei fracțiuni nu este bine cunoscută; probabil că este transformată în parte în amoniac. Restul este excretat neschimbat prin urină. Radicalul amil al nitritului de amil este în parte oxidat, iar în parte eliminat prin plămîni.

Toxicitate și efecte secundare. *Methemoglobinemia.* Dozele foarte mari ale ionului nitrit transformă hemoglobina în methemoglobină; după adăugarea de nitrit de sodiu în sînge, se pot observa culoarea caracteristică — de ciocolată — și benzile de absorbție spectrală. O schimbare asemănătoare nu se produce, totuși, cînd se pune *in vitro* nitroglicerină în sînge. Amănuntele și kinetica reacțiilor chimice ale nitritului cu hemoglobina au fost studiate foarte mult (referatul lui Bodansky, 1951). Dacă methemoglobinemia e destul de accentuată, se produc cianoză și anemie funcțională. Trebuie să se ia măsuri de prevedere la utilizarea dozelor mari de nitrit, mai ales la bolnavii anemici. Unica aplicație terapeutică a methemoglobinemiei produsă cu nitriți este în tratamentul otrăvirii cu cianuri; ea este discutată pe larg în altă parte (capitolul 40).

Au fost comunicate intoxicații grave și chiar morți din cauza methemoglobinemiei produsă cu nitrit la un număr de copii cărora li s-a dat subnitrat de bismut ca prafuri antidiareice. Anumite bacterii ale florei intestinale normale, în special *E. coli*, reduc nitratul în nitrit și acesta din urmă poate să fie absorbit în cantități suficiente pentru a determina cazuri mortale la copiii bolnavi de diaree. Flora atipică, enterita și starea lichidă a conținutului colonului se combină ca să accelereze producerea și absorbția cantităților toxice de nitrit. Subnitratul de bismut nu trebuie deci să fie folosit ca praf antidiareic; în aceste cazuri se va prefera subcarbonatul de bismut.

În unele regiuni rurale, otrăvirea poate surveni la copiii ale căror rețete sînt făcute cu apă din izvoare care conțin cantități foarte mari de nitrat (referatul lui Rosenfield și Huston, 1950). Simptomele pot fi acute sau cronice. Intoxicația va fi cu multă probabilitate serioasă, mai cu seamă dacă copilul are o tulburare gastro-intestinală concomitentă. În cazurile cronice, starea a fost greșit luată drept methemoglobinemie „idiopatică" sau drept boală congenitală de inimă. Intoxicația poate fi fatală. Simptomele acute și cianoza pot fi prompt ameliorate prin injectarea intravenoasă a albastrului de metilen 1—2 mg/kilocorp (vezi Index). La întrebarea de ce numai copiii sînt afectați prin îngerarea apei din sursele care conțin nitrat au răspuns Cornblath și Hartmann (1943), după cum urmează: copiii au o aciditate gastrică mai scăzută decît adulții și aceasta le permite bacteriilor reducătoare de nitrat din intestinul gros să existe și în partea superioară a tractului intestinal; astfel, nitratul, care nu este nociv prin sine, e redus în parte în nitrit, înainte de a fi complet absorbit. Cînd nitratul se introduce direct în colon se produce repede methemoglobinemia nitritică. Limita superioară de siguranță pentru nitratul conținut în apa de băut este probabil de 1/100 000 de părți. Ori de cîte ori un copil de la țară, în vîrstă de mai puțin de 10 săptămîni, prezintă cianoză de cauză nedeterminată trebuie să fie repede schimbată apa întrebuințată la prepararea rețetelor. Dacă apa impurificată nu poate fi evitată, trebuie să se adauge acid lactic în rețetele copilului ca să inhibeze creșterea bacteriilor coliforme în intestinul subțire.

Se pot produce otrăviri grave în urma ingerării accidentale a nitritului de sodiu. Greenberg și colaboratorii (1945) au comunicat cazul unei intoxicații cu nitrit care a interesat 11 persoane, din care una a murit. Semnele pe care le prezentau au fost: vărsături, cianoză, șoc și pierdere a cunoștinței. După cercetări considerabile s-a găsit că sursa otrăvirii era un păsat de ovăz în care se pusese nitrit de sodiu în loc de clorură de sodiu. Amănuntele fascinante ale activității de detectiv medical depuse în acest episod au fost descrise în The New Yorker de către Roueché (1948).

Presiunea intraoculară. Mecanismul ridicării tensiunii intraoculare după administrare de nitrit a fost menționat. Posibilitatea ca să se producă o ridicare a presiunii recomandă precauție la întrebuințarea nitriților, în special a nitritului de amil, la bolnavii cu glaucom incipient.

Cefaleea. Administrarea nitriților poate provoca o ușoară cefalee trecătoare. Totuși, nitriții care acționează mult timp, în special tetranitratul de eritritil, poate provoca dureri de cap puternice la unii bolnavi.

Presiunea intracraniană. Nitriții pot ridica presiunea lichidului cerebrospinal, prin producerea unei vasodilatații cerebrale. Ridicarea presiunii poate uneori să fie atît de pronunțată, încît ca trebuie evitată la unii bolnavi.

Sincopa provocată de nitriți. Chiar și dozele terapeutice de nitriți pot să nu fie complet lipsite de nocivitate pentru sistemul circulator; numeroase comunicări clinice indică faptul că la bolnavii hipersensibili pot surveni efecte secundare importante. S-a înregistrat colaps cardio-vascular după administrarea a 0,65—1,3 mg trinitroglicerină, însă uneori a fost provocat chiar de 0,24 mg. Într-un studiu destinat special observării reacțiilor cardio-vasculare la nitroglicerină, în condiții bazale, la 50 de bolnavi cu hipertensiune esențială și cu cardiopatie hipertensivă, Lueth și Hanks (1938) au înregistrat reacții ușoare pînă la severe în 18% din cazuri, ceea ce denotă o incidență mai ridicată decît se observă în mod obișnuit. Reacțiile nu pot fi prevăzute și constau în greață, vărsături, slăbire, neliniște, paloare, sudori reci, sincopă, colaps și incontinență de urină și fecale. De obicei, bolnavul își revine în curs de o oră și manevrele care ușurează reîntoarcerea venoasă, ca poziția declivă a capului, respirația adîncă și mișcările extremităților, sînt eficace pentru a preîntîmpina sincopa și a grăbi restabilirea. Adrenalina e nesigură și de fapt este deseori contraindicată.

Mecanismul sincopei produse de nitriți. Weiss și Wilkins și colaboratorii (1936—1938) au investigat cu de-amănuntul mecanismul sincopei produse de nitriți. Au fost înregistrate răspunsurile cardio-vasculare și simptomele clinice după ingerarea a 120—180 mg nitrit de sodiu la 7 adulți sănătoși, în condiții bazale, în poziția orizontală, precum și în cea orto-

Scanned with OKEN Scanner

statică. S-a observat că în poziție orizontală, simptomele sau modificările vasculare sînt puține sau lipsesc. Fig. 47 și legenda acesteia descriu colapsul vascular tipic declanșat de adoptarea unei poziții verticale rigide. Starea se ameliorează îndată, cînd individul e readus în poziție orizontală. Scăderea accentuată a ritmului pulsului, imediat înaintea sincopei, nu constituie cauza colapsului. Ea se datorește stimulării nucleilor vagali de către anoxia cerebrală și poate fi preîntîmpinată prin administrarea a 2 mg atropină. Viteza de instalare a sincopei după ce bolnavul este așezat în ortostatism variază de la individ la individ, după doza de nitrit și gradul de înclinare față de poziția verticală. Colapsul vascular e cauzat de acumularea sîngelui în teritoriile vasculare postarteriolare și nu e rezultatul dilatației arteriolare. Într-adevăr, arteriolele sînt în mod reflex contractate, într-o încercare de a menține circulația, după cum o indică scăderea debitului sanguin în mîna ținută la 32°C, dar nu în mîna încălzită (45°C). Lipsa dilatării arteriale este, de asemenea, indicată de presiunea diastolică bine menținută. Presiunea mică a pulsului și presiunea sistolică scăzută sînt rezultatul micșorării reîntoarcerii venoase. Astfel, șocul prin nitriți este caracterizat de o micșorare a „volumului sanguin efectiv", adică de o disproporție între volumul sanguin circulator și capacitatea patului vascular periferic. Din cauza aglomerării sîngelui periferic în sistemul venos după doze mari de nitrit, sistemul circulator este incapabil de a se adapta efortului cerut de poziția ortostatică. În sincopa nitritică poate să survină constricția reflexă a arteriolelor; aceasta agravează starea circulației prin scăderea debitului sanguin și creșterea anoxiei tisulare. Pentru acest motiv, colapsul vascular periferic caracterizat prin scăderea tonusului venos, congestie postarterială și prin creșterea rezistenței arteriale periferice nu e nici împiedicat, nici nu răspunde la adrenalină și poate chiar să fie înrăutățit de agenții care provoacă spasmul arteriolar.

Tratamentul efectelor secundare ale nitriților. Moartea în urma otrăvirii cu nitriți e rară. Simptomele se datoresc mai ales colapsului cardio-vascular și methemoglobinemiei. Tratamentul e îndreptat împotriva acestor 2 elemente. Dacă methemoglobinemia e accentuată pot fi necesare inhalația de oxigen și injectarea de mici doze de albastru de metilen (vezi Index). Transfuzia de sînge sau substituenții de plasmă pot ameliora starea de șoc. Adrenalina și alți agenți vasopresori nu trebuie să fie întrebuințați pentru motivele care au mai fost expuse. Poziția joasă a capului și mișcările pasive ale extremităților măresc întoarcerea sîngelui venos la inimă și acestea sînt măsuri care nu trebuie neglijate. Spălătura gastrică trebuie să fie efectuată din timp dacă medicamentul a fost administrat oral.

Toleranță. Toleranța la acțiunea spasmolitică a nitriților se produce prin utilizarea continuă a oricărei substanțe din acest grup. Toleranța începe să apară după cîteva zile și este destul de bine stabilită după aproximativ 2-3 săptămîni. Pentru a obține efecte inițiale cardio-vasculare sau de altă natură trebue să fie utilizate doze mai mari de nitrit și pînă la urmă sînt necesare cantități atît de mari, încît, medicația poate să devină periculoasă, de exemplu, din cauza pericolului methemoglobinemiei. Pe lîngă aceasta, dacă se utilizează nitrit de sodiu, apar pe primul plan simptome de intoleranță gastrică. Gradul accentuat de toleranță

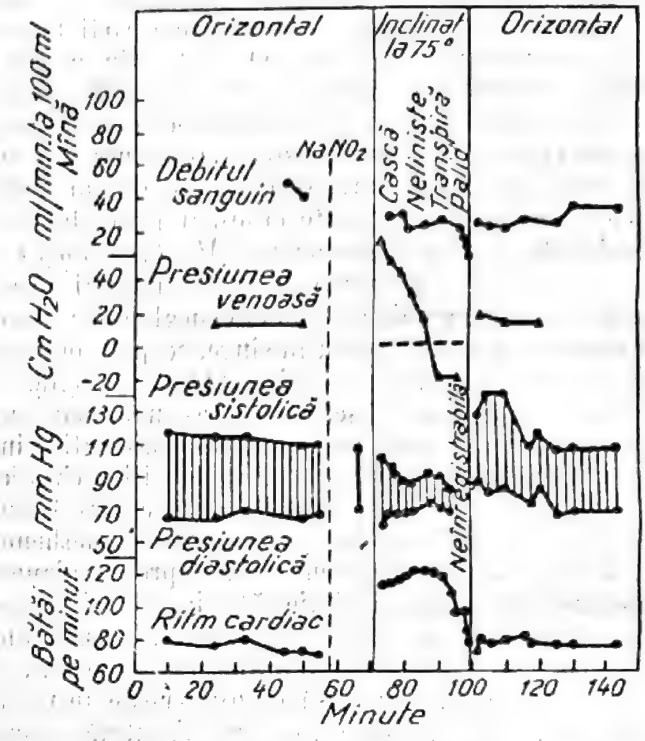


Fig. 47. — Sincopă produsă cu nitrit de sodiu.

Bărbat robust, normal, de 28 de ani; se administrează 0,18 g de nitrit de sodiu, pe cale bucală. Cît timp a rămas în poziție orizontală, n-au survenit modificări importante în presiunea sanguină, debitul sanguin (prin mîna încălzită), sau ritmul cardiac și nu au existat simptome subiective. Cînd subiectul a fost ridicat către o poziție aproape verticală, s-au observat modificări accentuate desfășurate în succesiune rapidă. A apărut căscatul, care a devenit din ce în ce mai pronunțat; respirația a devenit mai profundă și a luat un caracter e oftat; au fost notate neliniște, regurgitație și borborisme; s-a produs o transpirație rece pe întreaga suprafață a corpului. În aproximativ 20 de minute, pielea era palidă, cenușie, iar subiectul a devenit somnolent, pupilele erau dilatate și tabloul se asemăna cu un colaps vasomotor. S-au produs următoarele modificări cardio-vasculare după aducerea la o poziție aproape verticală: debitul sanguin, bine menținut pînă cu puțin înainte de colaps, a căzut rapid la zero. Presiunea pulsului arterial a devenit mică, filiformă și, în sfîrșit, imperceptibilă, cu excepția unei scurte perioade după fiecare respirație profundă. Presiunea venoasă a căzut rapid, ajungînd pînă la o valoare sub nivelul hidrostatic al atriului drept. Ritmul cardiac a crescut la 120 de bătăi pe minut pînă cu puțin înaintea sincopei, în timpul căreia s-a încetinit în mod accentuat, iar presiunea sanguină nu mai putea fi înregistrată.

Vederea a devenit întunecată, a apărut astenia musculară și a urmat starea de inconștiență. Bolnavul a fost readus imediat în poziție orizontală și și-a recăpătat cunoștința în 20 de secunde. Toate tulburările circulatorii au dispărut rapid (după Weiss, Wilkins și Haynes, 1937; prin bunăvoința redacției revistei *Journal of clinical Investigation*).

la care se poate ajunge însă este ilustrat de cazurile în care au fost administrate oral 0,3-0,4 g (!) de nitroglicerină fără efecte dăunătoare (Steward, 1905). Întreruperea nitriților timp de 1-2 săptămîni restabilește în mod invariabil sensibilitatea inițială față

de medicament. Mecanismul toleranței la nitrit este necunoscut; în tot cazul nu este rezultatul unei eliminări mai rapide a medicamentului din curentul sanguin.

Toleranța încrucișată este, de asemenea, întîlnită și se extinde la toate substanțele grupei nitriților, cu toate că toleranța încrucișată dintre nitriți și nitrații organici se produce mai greu și e mai puțin completă. Din fericire, toleranța apare mai repede pentru *cefaleea* provocată de nitriți decît pentru *acțiunea hipotensivă* a medicamentului. Este interesant de notat că, deși lucrătorii din fabricile de muniții pot suferi în timpul primelor zile de serviciu de dureri de cap provocate de nitroglicerină, după un scurt interval apare toleranța și efectele supărătoare nu mai sînt simțite. După 1—2 săptămîni de vacanță însă, sensibilitatea lucrătorului este restabilită și el poate iarăși să sufere de dureri de cap după reluarea contactului cu nitroglicerina. Pentru acest motiv, mulți lucrători obișnuiesc să-și mențină toleranța în timpul vacanței, frecîndu-se pe piele cu nitroglicerină. Metodele pentru preîntîmpinarea durerilor de cap din cauza nitroglicerinei la indivizii care mînuiesc dinamita au fost trecute în revistă de Schwartz (1946). Administrarea profilactică a amfetaminei e adesea eficace.

În utilizarea clinică a nitriților, dezavantajul toleranței poate să fie cel mai bine redus la minimum, dacă medicul prescrie inițial doza activă cea mai mică, astfel încît dozele să fie apoi mărite pe măsură ce crește toleranța. De asemenea, nitriții nu trebuie să fie utilizați în mod continuu mai mult de 2—3 săptămîni, ci trebuie să fie alternați cu alte medicamente. În hipertensiune pot fi administrate sedative în timpul întreruperii nitriților; în angina pectorală pot fi utilizate în mod similar xantinele. Multe decepții în terapia prelungită cu nitriți pot fi evitate dacă se respectă aceste 2 precauții simple.

Contraindicații. Contraindicațiile în utilizarea nitriților sînt puține și sînt mai curînd relative decît absolute. Ele au fost menționate, dar pot fi rezumate în acest loc. La bolnavii cu anemie marcată, cu presiune intraoculară mărită sau cu presiune intracraniană mărită, nitriții trebuie să fie prescriși cu multă precauție.

Dacă nitriții sînt utilizați în scopuri diagnostice, la bolnavii cu tromboză coronariană acută, trebuie să se aibă grijă în privința dozării. Nitriții nu trebuie să fie întrebuințați la rarele persoane care manifestă reacții de intoleranță față de ei, în special reacții sincopale.

Preparate, posologie și căi de administrare. *Nitritul de amil*, F.S.U. Nitritul de amil (nitritul de izoamil) e un lichid limpede, galben, volatil și inflamabil, cu un miros de fructe și cu gust înțepător, aromatic. Se găsește în farmacii în fiole de sticlă fragilă numite „perle", care conțin o doză terapeutică de 0,2 ml fiecare. Perla se sparge într-o batistă și conținutul e inhalat. Perlele de nitrit de amil sînt cele mai costisitoare dintre preparatele de nitriți.

Tablete de trinitrat de gliceril, F.S.U. *(tablete de nitroglicerină; tablete de trinitrină)*. Nitroglicerina e un lichid gălbui foarte exploziv. Este înglobată în tablete care conțin de obicei 0,3, 0,4, 0,6 sau 1,2 mg din medicament. Doza variază de la 0,1 pînă la 0,6 mg sau mai mult. Tabletele sînt puse sub limbă. Tabletele de nitroglicerină devin cu timpul inactive, mai ales dacă sînt expuse la aer. Aceasta e o cauză frecventă de eșecuri în întrebuințarea lor.

Nitritul de sodiu, F.S.U. Nitritul de sodiu e o pulbere granulată, albă-gălbuie. Deși sarea e ușor solubilă în apă, ea este instabilă în soluție și de aceea e distribuită sub formă de tablete sau capsule preparate după formula farmacopeică. Doza este de 30—60 mg oral, la fiecare 3—4 ore.

Tablete de tetranitrat de eritritil, F. N. Acest preparat constă dintr-un amestec de tetranitrat de eritritil (eritrol) și lactoză în părți egale. Din cauză că substanța explodează la lovire, ea este diluată cu o cantitate egală de lactoză. Se găsește în farmacii numai sub formă de tablete pentru administrare orală care conțin 15—30 mg de ester. Doza este de 15—60 mg administrată oral, la fiecare 4—6 ore.

Hexanitratul de manitol, M.N.N. Acest medicament este produsul de nitrare al manitolului, un hexahidroxialcool. Este exploziv și de aceea este diluat cu 9 părți de lactoză. Se găsește numai sub formă de tablete pentru administrarea orală, conținînd 16—32 mg ester. Doza e de 16—64 mg, pe cale orală, la fiecare 4—6 ore.

Tetranitratul de pentaeritritol (tetranitratul de peritrat), M.N.N. Acest preparat nitric, mai nou, este esterul cu acid nitric al unui alcool tetrahidric, pentaeritritolul. Este o substanță albă, cristalină, insolubilă, care explodează la lovire. Este diluat cu lactoză, în tablete de 10 mg pentru administrare orală. Doza la adult e de 10—20 mg, de 3—4 ori pe zi. Cu toate că e îndeaproape înrudit din punct de vedere chimic cu nitroglicerina, medicamentul se aseamănă cu hexanitratul de manitol și cu tetranitratul de eritritil în ceea ce privește eliberarea încetă a ionului de nitrit pe perioade lungi. Se întrebuințează mai ales în insuficiența coronariană, însă a fost încercat și în arterioscleroza obliterantă. Se pretinde că zona de securitate a medicamentului e mai mare decît aceea a altor nitriți, cu acțiunea îndelungată.

Spirtul de nitrit de etil (spirt de eter nitros; spirt dulce de nitru), F.N. Acest preparat constă din aproximativ 4% nitrit de etil în 90% alcool etilic. Este instabil și nu se poate conta pe efectul lui, fiind puțin întrebuințat în terapeutica modernă. Doza e de 2 ml, oral.

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Angina pectorală. Nitriții sînt mult utilizați la bolnavii cu angină pectorală, atît pentru ameliorarea imediată a crizelor acute dureroase, cît și pentru preîntîmpinarea crizelor anginoase.

Ameliorarea imediată a crizei. Nitriții acționează în ameliorarea durerii anginoase, producînd vasodilatația coronariană. Deși coronarele arteriosclerotice probabil că nu se prea dilată, e foarte probabil că vasele colaterale se dilată suficient pentru a permite unei cantități mai mari de sînge să ajungă în regiunea ischemiată a miocardului.

Scanned with OKEN Scanner

Totuşi, unii cercetători sînt înclinaţi să discute eficacitatea nitriţilor în ameliorarea crizelor acute. De exemplu, Gold şi colaboratorii (1937) au găsit că bolnavii ambulatori nu erau în stare să distingă efectele nitroglicerinei de ale unui „placebo". De asemenea, Mastet şi colaboratorii (1939) au obţinut slabe rezultate clinice, nu numai cu nitroglicerină şi cu nitrit de sodiu, dar şi cu xantine, sedative şi alte substanţe; în studiul lor făcut pe 116 bolnavi ambulatori cu angină pectorală s-au obţinut rezultate mai bune cu un substituent (lactoză) decît cu vreunul din medicamentele enumerate mai sus. În contrast cu acest fel de investigaţie clinică, bazată pe anamneză, sînt rezultatele obiective ale testelor de toleranţă la efort. De exemplu, Wayne şi Laplace (1933) au găsit că inhalarea nitritului de amil reduce într-o măsură care poate fi apreciată cantitativ (dar nu considerabilă) durata durerii acute la 10 din 11 bolnavi cu angină de efort, studiaţi cu atenţie în prealabil.

Se recunoaşte, firesc, că o caracteristică a anginei pectorale este durata scurtă a crizei dureroase; întreruperea imediată a activităţii fizice, impusă de durere, contribuie, de asemenea, la cedarea rapidă a crizei care se produce spontan. Pentru acest motiv este extrem de greu pentru bolnav sau pentru medic să judece eficacitatea terapiei medicamentoase. Nu se poate şti niciodată sigur, într-un caz dat, dacă ameliorarea e datorită medicaţiei, ori încetării spontane a durerii. Cu toate acestea, nitriţii sînt printre cei mai puternici vasodilatatori coronarieni disponibili din punct de vedere clinic şi continuă să fie utilizaţi pentru oprirea crizei de angină pectorală. Un vasodilatator coronarian ideal ar trebui să aibă o acţiune puternică şi destul de specifică, să nu crească travaliul cardiac în mod disproporţionat faţă de creşterea debitului coronarian şi nici să nu scadă acest debit printr-o acţiune egală sau mai mare pe care ar avea-o asupra altor teritorii vasculare. Nitriţii se apropie de acest ideal mai mult decît alţi vasodilatatori coronarieni (Foltz şi alţii, 1950).

Numai nitriţii care acţionează repede pot fi consideraţi capabili de a da o ameliorare în timpul episodului anginos acut. Aceştia sînt *nitritul de amil* şi *nitroglicerina*. Nitritul de amil, prin inhalare, acţionează în curs de 30 de secunde. Bolnavul e învăţat să spargă o perlă cu medicament într-o batistă şi să inhaleze vaporii la primele semne ale unei crize. Obiecţiile împotriva nitritului de amil sînt roşeaţa accentuată, zvîcniturile intracraniene, greaţa şi vomitările care le provoacă uneori mirosul lui neplăcut, precum şi costul ridicat; pe lîngă aceasta, utilizarea lui atrage atenţia celor din jur. Unii bolnavi aşteaptă să le treacă în mod spontan crizele mai degrabă decît să sufere efectele secundare neplăcute produse de nitritul de amil. În crizele de lungă durată, care izbucnesc spontan şi nu datorită efortului, nitritul de amil poate produce o ameliorare impresionantă; e probabil ca reputaţia medicamentului să se bazeze în mare măsură pe rezultatele din acest tip de criză.

Nitroglicerina e, de asemenea, întrebuinţată frecvent în crizele anginoase acute. Totuşi sînt necesare 2—3 minute înainte de a se manifesta acţiunea medicamentului, bolnavul trebuind, prin urmare, să fie instruit să-şi aşeze tableta sub limbă la prima prevestire a unui atac; tableta poate fi mestecată în gură, dar nu înghiţită. Dacă o tabletă de 0,6 mg e insuficientă, pot fi luate 2 sau mai multe dintr-o dată. Unii cred că nitroglicerina e folosită prea timid; ei nu şovăiesc să dea, dacă e necesar, 8 pînă la 10 tablete într-un interval de 2—3 ore, în cazul crizelor dureroase care se repetă. În ce-priunea acestui mod de a proceda poate să fie discutată, avînd în vedere colapsurile vasculare care s-au produs în urma folosirii nejudicioase a nitroglicerinei. Bolnavii trebuie să fie avertizaţi că pot surveni ameţeli, roşeaţă a feţei şi zvîcnituri intracraniene, să fie asiguraţi că aceste acţiuni secundare sînt nevătămătoare chiar dacă sînt neplăcute şi să li se spună ca să se aşeze în poziţie culcată dacă simptomele sînt pronunţate.

Nitroglicerina poate să fie, de asemenea, întrebuinţată *în scop diagnostic*, pentru a face diferenţierea dintre durerea din angina pectorală şi aceea din tromboza coronariană acută. Durerea din tromboza coronariană nu este ameliorată de medicaţia cu nitriţi. Este necesară multă prudenţă, deoarece bolnavul cu un infarct miocardic recent poate să fie în stare de colaps. Dacă totuşi presiunea sîngelui nu e prea scăzută se poate aşeza sub limbă o singură tabletă de 0,6 mg, dar efectul trebuie urmărit cu grijă. Dacă durerea persistă, existenţa ocluziei coronariene e mai probabilă. O a doua tabletă se poate administra numai după un interval potrivit. Utilizarea neatentă a nitroglicerinei la bolnavii cu infarct miocardic acut poate să provoace o tahicardie extrasistolică periculoasă, colaps şi chiar moarte.

Întrebuinţarea profilactică. Nitriţii au o bază terapeutică mai solidă în tratamentul profilactic al bolnavilor cu angină pectorală. Nitritul de amil nu e folosit în acest scop. Nitritul de sodiu poate să fie utilizat într-o doză de 15—60 mg la cîte 3—4 ore. Nitriţii care acţionează mai îndelung sînt preferaţi de unii pentru că reduc gravitatea şi scad frecvenţa crizelor dureroase; *tetranitratul de eritritil*, *hexanitratul de manitol* sau *tetranitratul de pentaeritritol* pot fi prescrişi în acest scop în doze corespunzătoare. Totuşi, majoritatea clinicienilor preferă nitroglicerina. Dozele optime pentru nitroglicerină variază mult. Schema tratamentului trebuie adaptată la nevoile bolnavului, căruia trebuie să i se permită de a-şi încerca reactivitatea la medicament în aşa fel ca să găsească cea mai mică doză care îi produce ameliorarea fără să-i producă efecte secundare. Din fericire e aproape totdeauna posibil să se găsească o doză care să prevină durerea cardiacă fără a cauza efecte secundare. Adesea, dozele de numai 0,1—0,2 mg luate la cîte 1—2 ore pot fi suficiente. Alţi bolnavi pot avea nevoie de nitroglicerină numai înaintea activităţilor care le-au mai declanşat crizele în alte ocazii, de exemplu efortul fizic pe vreme rece, emoţii, prînz copios, hiperperistaltism intestinal la cei constipaţi etc. O analiză atentă a istoricului bolnavului oferă de obicei datele necesare pentru o administrare adecvată a medicamentului.

Trebuie să se înceapă cu cea mai mică doză eficace de nitrit şi să se mărească această doză pe măsură ce se produce toleranţa. După mai multe săptămîni, medicaţia cu nitrit trebuie să fie întreruptă timp de 1—2 săptămîni, în care timp pot să se utilizeze, dacă e necesar, xantine sau sedative. Cînd se reiau nitriţii, se utilizează iarăşi cea mai scăzută doză.

În discuţia asupra valorii xantinelor în tratamentul pralungit al bolnavilor cu angină pectorală se accentuează că studiile clinice de tip anamnestic par a discredita valoarea lor ca vasodilatatoare coronariene, pe cînd experienţele pe animale şi testele de toleranţă la efort indică ameliorarea netă a circulaţiei coronariene (cap. 17). Studii similare au pus în discuţie valoarea medicaţiei cu nitrit în angina pectorală. Totuşi, un număr impresionant de dovezi experimentale reprezintă indicaţii serioase că nitriţii, mai ales nitroglicerina, măresc toleranţa la efort, întîrzie apariţia durerii, produsă prin inspiraţia unui amestec sărac în oxigen şi scad sau împiedică modificările electrocardiografice caracteristice (depresiunea segmentului *S—T*), cauzate de efort sau de hipoxie. Substanţele de tip „placebo" nu produc nici una din aceste ameliorări.

Hipertensiunea arterială. Nitriţii sînt printre substanţele mai vechi care au fost mult timp folosite în tratamentul simptomatic al bolii hipertonice. Deşi prin utilizarea diferitelor medicamente este posibil să se coboare presiunea sanguină la

bolnavii hipertensivi, problema terapeutică implicată este legată de procesele fundamentale ale organismului. O astfel de terapie, cum e cea cu nitriți, e pur simptomatică și procesul anatomo-patologic care stă la baza hipertensiunii nu este modificat. Rezultatele încercărilor de a scădea presiunea sanguină cu ajutorul medicamentelor sînt în general nesatisfăcătoare. Deși nu e greu pentru medic să obțină un oarecare succes sub aspect manometric, acesta nu e totdeauna egalat de o ameliorare corespunzătoare a simptomelor bolnavilor. Într-adevăr, bolnavul poate să se simtă mai rău cînd presiunea lui sanguină este scăzută.

Eficacitatea și specificitatea medicamentelor hipotensoare, incluzînd nitriții, în tratamentul bolnavilor cu hipertensiune arterială au fost respinse de mulți cercetători care au arătat că substanțele martor (placebo), calmarea bolnavului prin asigurările pe care i le dă medicul etc. pot produce aceleași rezultate ca și terapia medicală. Motivele pentru care se pretinde că atît de multe medicamente sînt eficace se datoresc lipsei unor verificări ale observațiilor clinice prin utilizarea unor substanțe indiferente (placebo), incapacității de a recunoaște extrema labilitate a presiunii sanguine la mulți bolnavi și incapacității de a face deosebirea dintre ameliorarea simptomelor și efectele hipotensoare. Totuși, mai curînd sau mai tîrziu, în cursul bolii, aproape fiecare bolnav hipertensiv este supus pentru o perioadă unei terapii de încercare cu medicamente vasodepresoare. Tratamentul e probabil indicat în special dacă bolnavul e văzut într-o fază timpurie și are o presiune sanguină destul de labilă, dacă este iminent un accident cerebro-vascular sau un episod encefalopatic hipertensiv, sau dacă se obțin ameliorări simptomatice. Dacă se utilizează nitriții, se aleg preparatele care acționează în delung; ele sînt utilizate în aceleași doze, la aceleași intervale și cu aceleași precauții ca cele descrise pentru tratamentul profilactic al anginei pectorale. Importanța nitriților în hipertensiunea esențială a fost bine rezumată de Weiss și Ellis (1933), ale căror concluzii sînt valabile și pentru alte forme de terapie vasodilatatoare. „Orice medicamente vasodilatatoare care îndeplinesc criteriile cerute în tratamentul hipertensiunii arteriale trebuie să aibă o acțiune constantă și susținută, trebuie să acționeze prin dilatarea arteriolelor în toate teritoriile aflate în stare de constricție, nu trebuie să dea naștere la simptome neplăcute sau la efecte secundare și trebuie să mențină funcțiile normale ale organelor, în special ale inimii și ale rinichilor. Aceste criterii nu sînt îndeplinite de acțiunile inconstante și trecătoare ale nitritului de sodiu. Medicamentul produce uneori simptome neplăcute puternice, care adesea nu sînt proporționale cu scăderea presiunii sanguine și poate produce o reducere a activității renale. Deși nitritul de sodiu poate să aibă un loc oarecare în tratamentul crizelor vasculare însoțite de hipertensiune, el nu are nici o valoare în tratamentul zilnic al bolii și utilizarea lui la bolnavii la care există insuficiență renală este nerațională. Utilizarea nitritului de sodiu în tratamentul curent al hipertensiunii arteriale, cu speranța de a menține presiunea sanguină la un nivel relativ scăzut este nelogică și periculoasă". Interesul tratamentului cu nitrit a scăzut considerabil o dată cu apariția medicamentelor antihipertensive mai noi.

Întrebuințări gastro-intestinale. Nitriții nu sînt prea folositori pentru relaxarea spasmului gastro-intestinal. Totuși nitritul de amil sau nitroglicerina pot să fie întrebuințați în *colica datorită intoxicației cu plumb*; în acest sindrom, ei nu numai că relaxează musculatura intestinală, dar chiar dilată vasele sanguine splanhnice. Unii pacienți cu *acalazia cardiei* pot simți o ameliorare simptomatică datorită nitroglicerinei sau nitritului de amil; totuși, apariția obișnuinței limitează întrebuințarea lor. Cîte un caz de *pilorospasm* poate să răspundă în mod satisfăcător la tratamentul cu nitrit. În timpul *examinării radiologice* a stomacului și a duodenului, administrarea nitritului de amil sau a nitroglicerinei poate să ajute la diferențierea leziunilor organice de modificările datorite unui spasm funcțional. Nitriții care acționează rapid sînt adesea eficienți în atenuarea durerii din *colica biliară acută* (fig. 9 și 12). Mai mulți cercetători au comunicat rezultate satisfăcătoare prin administrarea sublinguală a nitroglicerinei în colica și în diskinezia biliară, iar crizele recidivante după colecistectomie pot fi ușurate la unii bolnavi prin utilizarea judicioasă a medicamentului. Uneori, micile pietre reziduale sau bila îngroșată în canalul coledoc pot fi eliminate datorită acțiunii antispasmodice a nitroglicerinei. Nitritul de amil exercită o acțiune prea trecătoare pentru a putea fi folositoare, iar tetranitratul de eritritil este ineficace.

Întrebuințări diverse. Nitriții sînt considerați ca fiind de o eficacitate inferioară adrenalinei sau teofilinei în crizele acute de *astm bronșic* și sînt folosiți rareori în acest scop. Dacă se dau din timp, nitriții au uneori eficacitate în anumite cazuri de migrenă și pot suprima scotoamele premergătoare cefaleei. Mecanismul ameliorării nu este clar, în special pentru că nitriții dilată vasele meningiene, pe cînd medicamentele cu efecte foarte favorabile în migrenă, ca anumiți alcaloizi de secară cornută, se știe că acționează prin constricția directă a vaselor afectate. Eficacitatea nitritului e probabil în legătură cu faptul că vasospasmul unor ramuri ale arterei carotide precede criza de migrenă. S-a comunicat că administrarea sublinguală a 1,2 mg nitroglicerină este o metodă foarte bună pentru a produce crize tipice de migrenă în scop diagnostic la persoanele predispuse la astfel de crize; durerea de cap produsă de medicament dispare în mod spontan în 10—15 minute, dacă bolnavul rămîne liniștit. Inhalarea de nitrit de amil scade, atît intensitatea, cît și durata episoadelor dureroase spontane sau produse experimental ale bolnavilor cu *nevralgie de trigemen* și poate chiar suprima temporar fenomenul dureros; alți vasodilatatori acționează la fel. Mecanismul ameliorării se crede că ar consta în vasodilatația produsă în regiunea ganglionului Gasser, a rădăcinilor senzoriale și a nervilor adiacenți; la baza fenomenului dureros este probabil ischemia paroxistică a acestor structuri. Inhalarea nitritului de amil poate împiedica uneori *accese convulsive comițiale*, dacă aura este suficient de lungă pentru a permite acest tratament. Este foarte probabil că vasodilatația cerebrală constituie factorul profilactic care intervine. Inhalarea nitritului de amil se întrebuințează pentru a opri *sughițul*, și o asemenea terapie poate să se dovedească eficace în cazuri prelungite și refractare la toate celelalte măsuri; mecanismul prin care medicamentul suprimă mioclonusul inspirator al sughițului este necunoscut.

Nitritul de amil a fost propus pentru a măsura *timpul de circulație plămîn-față*; se măsoară timpul dintre prima inhalație adîncă a vaporilor și apariția unei senzații de căldură la nivelul feței. Inhalarea nitritului de amil a fost de asemenea folosită ca *test diagnostic pentru stenoza mitrală avansată*; în stenoza mitrală foarte accentuată, tahicardia compensatoare cauzată de medicament împiedică într-atîta umplerea ventriculilor în timpul diastolei, încît volumul-bătaie și amplitudinea pulsului se pot reduce mult și poate să survină o sincopă trecătoare. Nitriții au fost folosiți în *ambliopia toxică* (de exemplu, ambliopia produsă de tutun) spre a ameliora circulația retiniană. *Testul de fuzionare a stimulilor luminoși la nitroglicerină*, propus ca mijloc de diferențiere între indivizii normali și cei cu boli cardiovasculare și ca test pentru eficacitatea vasodilatatoare a medicamentelor noi, s-a dovedit

Scanned with OKEN Scanner

a nu fi potrivit pentru aceste scopuri (Fox şi Wright, 1951; Keys şi Simonson, 1952).

În spasmul sau *colica ureterului*, nitriţii cu acţiune de scurtă durată pot să dea uneori ameliorări durabile. Nitriţii au fost utilizaţi numai sporadic în *bolile vasculare periferice*; de regulă, ei nu au nici un efect demonstrabil. Este probabil că scăderea presiunii sanguine şi vasoconstricţia compensatoare concomitentă să anuleze orice acţiune favorabilă. Totuşi, nitroglicerina folosită local, într-un unguent, poate să producă ameliorări în unele cazuri de boli vasculare periferice, îndeosebi în boala Raynaud (Lund, 1948; Kleckner şi alţii, 1951). În *pruritul* generalizat, sever, nitroglicerina sau tetranitratul de eritritil poate să aducă o ameliorare parţială sau completă atunci cînd alte măsuri au fost ineficace. Mecanismul acţiunii antipruriginoase este probabil în legătură cu modificările circulaţiei cutanate; efectele circulatorii sistemice provocate de medicament sînt însă frecvente şi pot limita astfel folosirea. Importanţa utilizării nitriţilor în *otrăvirea cu cianuri* este discutată în capitolul 40.

TIOCIANATUL

Istoric. Tiocianatul, cunoscut de asemenea sub numele de *sulfocianat* şi *rodanat*, este utilizat sub forma sărurilor lui de sodiu sau potasiu pentru tratamentul simptomatic al bolnavilor cu hipertensiune. Deşi Claude Bernard, 1857, a studiat pentru prima dată acţiunea tiocianatului asupra inimii şi deşi de atunci încoace mulţi cercetători au studiat efectele substanţei la animale normale şi hipertensive, precum şi la bolnavi, există puţine date exacte privitoare la acţiunea lui hipotensivă. Edinger şi Treupel, în 1900, au comunicat rezultate satisfăcătoare în timpul utilizării tiocianatului în hipertensiunea umană, dar meritul de a fi trezit interesul pentru acest medicament se acordă de obicei lui Pauli (1903). Efectele toxice însă observate în urma dozelor mari recomandate de Pauli au făcut ca tiocianatul să cadă repede în dizgraţie şi abia în 1926 a fost redeşteptat interesul pentru acest compus, de către Westphal. Comunicările nefavorabile ale lui Goldring şi Chasis (1932) au făcut ca tiocianatul să cadă în dizgraţie din nou pînă cînd Barker (1936) a publicat metoda lui de a stabili dozele necesare prin determinări periodice ale valorii tiocianatului seric. Publicaţiile lui Barker reprezintă o linie de hotar în terapia cu tiocianat şi în mare măsură se poate face abstracţie de comunicările clinice dinainte de 1936, care au încercat să evalueze valoarea şi toxicitatea substanţei. De la 1936 au apărut zeci de publicaţii asupra terapiei cu tiocianat şi instrucţiunile lui Barker pentru stabilirea dozelor pe baza determinărilor tiocianatului seric au fost peste tot adoptate. În ciuda investigaţiilor atît de intense şi a utilizării tiocianatului la mii de bolnavi cu hipertensiune poate că nu există un alt domeniu al terapiei medicamentoase în care părerile specialiştilor să fie atît de contradictorii.

Consideraţii chimice şi determinări ale valorii sanguine. Se presupune de obicei că ionul SCN^- ar sta la baza efectelor farmacologice ale sărurilor lui de sodiu şi potasiu. Legătura atomică este —S—C≡N şi prin urmare ionul n-are nici o acţiune în comun cu cianura; într-adevăr, cianura e detoxificată în corp prin transformarea ei în tiocianat, care e stabil şi mai puţin toxic. Cu toate acestea, o enzimă (tiocianatoxidaza) din eritrocitele omului şi ale altor specii anumite oxidează încet SCN^- în CN^-. În sîngele cîinilor intoxicaţi cu tiocianat se găsesc cantităţi toxice de CN^- iar în sîngele bolnavilor supuşi la tratamentul cu tiocianat sînt detectabile concentraţii de CN^- semnificative din punct de vedere farmacologic (Pines şi Crymble, 1952; Goldstein şi Rieders, 1953 şi alţii). În ce măsură acţiunea hipotensivă şi efectele toxice ale SCN^- se datoresc CN^- rămîne să fie precizat.

Determinarea periodică a nivelului seric al tiocianatului este o condiţie absolut necesară pentru utilizarea corectă a medicamentului la bolnavi. În acest scop dispunem de metode macro- şi microcolorimetrice rapide şi necostisitoare. Gama concentraţiilor serice eficiente din punct de vedere terapeutic e situată de obicei între 8 şi 12 mg%, însă uneori sînt eficace valori mai scăzute, sau pot fi necesare concentraţii ceva mai ridicate. Valorile peste 15 mg% trebuie să fie totdeauna evitate. Deşi unii bolnavi tolerează concentraţii de tiocianat cu mult peste limita superioară acceptată, aproape toate cazurile de intoxicaţii mortale s-au ivit la bolnavii cu niveluri peste 15 mg%. O substanţă care se află în mod normal în serul multor bolnavi dă o reacţie de culoare pozitivă pentru tiocianat. Reacţia corespunde la concentraţiile de la 0 pînă la aproximativ 3 mg%. Din cauza suprapunerii reacţiilor de culoare se poate produce o eroare în determinarea tiocianatului seric la bolnavii care primesc şi tiocianat şi salicilat; au fost descrise metode de evitare a acestei erori (Norris şi alţii, 1945).

Preparate şi căi de administrare. În clinică se întrebuinţează, atît sărurile de tiocianat de sodiu, cît şi cele de potasiu. Deşi tiocianatul de sodiu conţine cu 20% SCN^- mai mult decît sarea de potasiu, nu se face nici o corecţie în această privinţă în schemele iniţiale de dozare, iar dozele ulterioare sînt determinate de valorile tiocianatului seric. *Tiocianatul de potasiu (sulfocianat de potasiu, rodanat de potasiu)*, F. N., se prezintă sub formă de cristale prismatice, incolore, transparente.

Este inodor şi higroscopic şi are un gust salin răcoritor. 1 g se dizolvă în 0,5 ml apă. *Tiocianatul de sodiu (sulfocianatul de sodiu)*, F.N., se prezintă sub formă de cristale incolore sau albe, inodore, higroscopice, care au un gust salin, răcoritor. 1 g se dizolvă în 0,7 ml apă. Tiocianatul de potasiu este folosit mai des decît sarea de sodiu. În scopuri terapeutice, substanţele se administrează numai pe cale bucală, în tablete, capsule sau soluţie. În farmacii se găsesc tablete cu înveliş care nu se dizolvă decît în intestin dar au dezavantajul că ele pot să nu fie absorbite. Pot fi preparate extemporaneu soluţii cu gust plăcut întrebuinţînd ca vehicul apă de mentă sau poţiune simplă.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Tiocianatul de sodiu şi de potasiu se absoarbe repede din tractul intestinal. Tiocianatul se distribuie mult în lichidul extracelular şi nu pătrunde într-o măsură însemnată în celulele ţesuturilor. Pe această bază, el a fost folosit pentru a măsura volumul de lichid extracelular; însă, „spaţiul tiocianatului" nu egalează spaţiul extracelular măsurat în alte moduri, mai ales din cauză că SCN^- este legat de albumina serică. Distribuţia tiocianatului este, în general, asemănătoare cu aceea a bromurii şi clorurii; în lichidul extracelular al sistemului nervos central, toţi 3 anionii sînt în echilibru ionic cu lichidul cefalo-rahidian şi nu cu plasma. La animale, ionul de tiocianat poate fi detectat în sînge timp de 2—7 zile după o singură doză, în funcţie de specia şi de cantitatea administrată. Nu există nici o corelaţie sigură între absorbţia zilnică de tiocianat, concentraţia sanguină şi cantitatea excretată în urină. Din nefericire, tiocianatul nu se numără printre numeroşii ioni de însemnătate biologică sau terapeutică pentru care există la om date precise asupra excreţiei renale. Totuşi, Nickerson şi Thomas (1951) au demonstrat la cîini că *clearance*-ul renal de tiocianat se află în raport direct proporţional cu excreţia totală de cloruri şi că excreţia renală de tiocianat poate fi mult crescută prin administrarea de clorură de sodiu.

Acţiuni farmacologice. În ciuda folosirii tiocianatului în hipertensiune se ştie prea puţin privitor la acţiunile lui far-

Scanned with OKEN Scanner

macologice. Surprinzător de marea varietate a efectelor toxice ale medicamentului este un indiciu că el are multe acțiuni în organism care sînt în prezent foarte puțin cunoscute.

Acțiunea hipotensoare. Numeroasele comunicări clinice arată că tiocianatul produce o scădere apreciabilă a presiunii sanguine la 40—70% din bolnavii hipertensivi. Mecanismul acestei scăderi a presiunii sanguine nu e cunoscut. Au fost propuse multe ipoteze ciudate, dar ele nu pot fi luate în considerație în mod serios din cauză că niciuna din ele nu e sprijinită de probe convingătoare. Se crede de către unii că acțiunea sedativă centrală a tiocianatului explică acțiunea sa hipotensivă. Totuși, sedativele mai puternice nu sînt hipotensive, nu toți indivizii sînt sedați de tiocianat și toleranța se dezvoltă la acțiunile sedative fără a influența scăderea presiunii sanguine. S-a presupus, de asemenea, că tiocianatul exercită, ca și nitriții, un efect spasmolitic direct asupra musculaturii netede a vaselor sanguine mai mici. Totuși, indivizii normotensivi nu prezintă deseori nici o scădere a presiunii sanguine, chiar după doze unice de tiocianat ajungînd pînă la 5 g, iar alți mușchi netezi nu sînt relaxați de către medicament. Nu există nici o dovadă directă la om de vasodilatație periferică urmînd tiocianatului; temperatura cutanată nu crește, măsurătorile oscilometrice ale pulsațiilor arteriale nu sînt modificate și nu se produce hipotensiunea ortostatică. În experimentările acute făcute pe animale, nici chiar dozele mari de tiocianat nu provoacă scăderea presiunii sanguine; de fapt, dozele letale pot produce numai o ridicare terminală a presiunii. S-a demonstrat o scădere a debitului cardiac la cîinii cărora li s-a dat tiocianat de sodiu (Bacq și alții, 1948, 1949) și s-a emis părerea că acest fenomen explică acțiunea hipotensivă a medicamentului la bolnavii hipertensivi; scăderea debitului nu se observă decît dacă tonusul vagal e intact și ea poate fi antagonizată de ionii de calciu. La cîinii cu hipertensiune renală experimentală, tiocianatul provoacă o scădere a presiunii sanguine, dar dozele active sînt foarte apropiate de cele toxice și scăderea persistă timp de mai multe zile după ce medicamentul nu mai poate fi găsit în sînge (Goldblatt și alții, 1942). Simpatectomia pare că sporește sensibilitatea animalelor cu hipertensiune renală experimentală și a bolnavilor cu hipertensiune esențială față de acțiunea hipotensivă a tiocianatului. Într-adevăr s-a pretins că bolnavii care nu răspund la tiocianat nu sînt candidați potriviți pentru simpatectomie. Din nefericire nu s-au comunicat studii cardio-vasculare complete asupra efectelor medicației cu tiocianat la om. Efectul hipotensiv a fost, de asemenea, atribuit reducerii mici, dar semnificative, a sodiului seric, produsă de medicația cu tiocianat. S-a mai presupus, de asemenea, că ionul își exercită efectele printr-o acțiune asupra glandelor endocrine, în special asupra tiroidei și corticosuprarenalei (Davis și alții, 1951; Thomas, 1952). Din analizarea datelor de care dispunem avem impresia că hipotensiunea cauzată de tiocianat este complet nespecifică și că poate fi în legătură cu un efect general toxic sau de blocare metabolică a medicamentului, cum ar fi o hipoxie histotoxică moderată produsă de cianura eliberat de tiocianat.

Alte acțiuni. Pretinsa acțiune sedativă centrală a tiocianatului nu poate fi demonstrată la animale și nu toți bolnavii obțin efect sedativ cu el. S-a dat numai o atenție limitată efectului tiocianatului asupra *funcției renale.* Corcoran și colaboratorii (1945) au studiat 13 bolnavi hipertensivi sub tratament cu tiocianat; la majoritatea bolnavilor, capacitatea secretoare tubulară a fost, fie neschimbată, fie mărită, iar rezistența arteriolelor glomerulare eferente a fost, fie scăzută, fie neschimbată. Rezultatul net al medicației cu tiocianat în hipertensiune a fost în sensul unei ameliorări a funcției renale, dar nu s-a găsit nici o dovadă în sensul unui efect antihipertensiv specific renal. Tiocianatul exercită un efect greu de studiat și puțin înțeles pînă acum asupra *metabolismului calciului;* un mic procent de bolnavi prezintă artralgii și osteoporoză accentuată, care cedează cu încetul cînd medicamentul este oprit. Calciul seric este, sau normal, sau ușor scăzut la acești bolnavi. *Efectele tiocianatului asupra tegumentelor și mucoaselor* au fost asemănate cu acelea ale iodurii; astfel, erupția cutanată, rinita, conjunctivita, salivația etc. sînt adesea observate după administrarea tiocianatului. S-a arătat că dozele mari inhibează sau suprimă complet secreția gastrică la cîini; mecanismul nu este cunoscut, dar nu are legătură cu inhibiția anhidrazei carbonice gastrice. Consumul de oxigen al celulelor hepatice este scăzut în mod accentuat de către tiocianat (Friend și Robinson, 1939). Doze mari de tiocianat, administrate la cîini normali de-a lungul unor perioade lungi de timp, provoacă anemie microcitară, scăderea colesterolului sanguin și a proteinelor serice totale, precum și modificări anntomo-patologice în ficat și în măduva oaselor (Lindberg și alții, 1941).

Acțiunea gușogenă a tiocianatului a fost cunoscută de mulți ani, dar n-a fost bine explicată decît recent. Atît la animale, cît și la oameni, medicamentul poate produce mărirea tiroidei, scăderea metabolismului, simptomele hipotiroidismului și o reducere a fracțiunii legată de proteine a iodului seric și a conținutului în tiroxină al glandei tiroide. Sindromul poate fi prevenit și corectat prin ingerarea unei cantități adecvate de iod și poate fi tratat prin administrarea de tiroidă uscată. Ambele măsuri sînt eficace, în ciuda continuării tratamentului cu tiocianat. Medicamentul este prea toxic pentru a putea fi întrebuințat clinic ca gușogen. Mecanismul lui de acțiune diferă de cel al propiltiouracilului și al derivaților înrudiți de tiouree (capitolul 65). Propiltiouracilul nu interferează capacitatea țesutului tiroidian de a concentra cantități foarte mari de iodură cînd se dă iodură de potasiu; însă iodul este reținut în formă redusă, ca iodură, iar sinteza hormonului tiroidian este împiedicată prin aceasta. Dimpotrivă, tiocianatul inhibează concentrarea selectivă a iodurii de către țesutul tiroidian și reduce sinteza hormonului tiroidian în acest mod. Chiar o singură doză mare de tiocianat este suficientă pentru a reduce capacitatea glandei tiroide de a concentra iodura și pentru a provoca descărcarea iodurii acumulate. Nu se știe dacă SCN^- înlocuiește iodura în glanda tiroidă printr-o acțiune de echilibru a maselor, însă aceasta este o explicație probabilă a mecanismului de acțiune. De exemplu, iodura dată în exces poate să învingă blocajul cu tiocianat și să anuleze astfel acțiunea gușogenă. Gușa însăși, indiferent de gușogenul care o produce, se datorește hiperplaziei glandei tiroide ca răspuns la hormonul tireotrop; acest hormon tireotrop este descărcat în cantități foarte mari de adenohipofiză, cînd secreția glandei tiroide este deficientă (capitolul 65).

Posologie. Nu se poate recomanda o schemă rigidă pentru medicația cu tiocianat, din cauza diferențelor considerabile ale valorilor sanguine pe care le prezintă indivizi diferiți, cărora li se administrează aceeași doză; această variație se datorește diferențelor în viteza excreției renale. Singurul ghid demn de încredere pentru a evita riscurile medicației este examinarea periodică a valorii serice de tiocianat. Acest nivel trebuie să se determine săptămînal în timpul celor 6 pînă la 8 săptămîni inițiale de tratament și la intervale de o lună, o dată ce doza de întreținere a fost precizată. Doza inițială de tiocianat de sodiu sau de potasiu este de obicei de 0,1—0,2 g, de 2—3 ori pe zi. Doza zilnică totală de întreținere variază între 0,05 și 1,4 g și de obicei este de 0,2—0,4 g; ea poate să varieze la același individ în perioade diferite. Instrucțiunile date bolnavului privitoare la orice schimbare a dozelor trebuie să fie scrise, deoarece confuzia mintală produsă de tiocianat poate determina o înțelegere greșită a instrucțiunilor verbale. În timpul perioadei de încercare a tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamentului trebuie să se mențină valorile serice între 8 și 12 mg %. Odată ce s-a obținut un rezultat terapeutic satisfăcător timp de mai multe luni trebuie să se facă o încercare pentru a se vedea dacă se poate obține aceeași ameliorare cu o doză mai scăzută, aleasă astfel ca să dea o concentrație de tiocianat în ser de 4—6 mg %. Dacă nu se observă nici o ameliorare după o lună de tratament cu valori serice ale tiocianatului menținute între 8 și 12 mg %, tratamentul trebuie încetat ca fiind ineficace.

Toxicitate. Ca urmare a medicației cu tiocianat se observă o mare varietate de efecte toxice. Majoritatea acestora sînt ușoare, însă multe sînt serioase și cer imediat o întrerupere a tratamentului. Aproape toți bolnavii au o senzație trecătoare, ușoară sau moderată de moleșeală, senzație de slăbiciune, oboseală, proastă dispoziție și somnolență; dacă aceste simptome persistă sau devin mai intense, medicamentul trebuie să fie întrerupt. Anorexia, greața, pirozisul, durerea epigastrică, diareea, amețelile și durerea de cap sînt destul de frecvente. Erupțiile cutanate nu sînt neobișnuite; de obicei, ele au caracter maculo-papular și pruriginos, dar ele pot avea și caracter de purpură. Uneori se produce o dermatită exfoliativă, care poate să fie fatală. Alte simptome cauzate de acțiunea ionului asupra sistemului nervos central includ iritabilitatea, nervozitatea, insomnia, confuzia, vederea tulbure, senzația de zgomot în urechi, disartria, afazia motorie, mersul nesigur, halucinațiile, psihoza, mania, delirul și cloniile convulsive (Barnett și alții, 1951). Au fost descrise în intoxicații cu tiocianat nevrita periferică, parestezia și durerea maxilarelor și dinților. Osteoporoza însoțită de artralgii, după cum s-a menționat mai sus, s-a observat la 5 bolnavi într-o serie de 360 de cazuri (Hinchey și alții, 1948). Au fost înregistrate aproximativ 25 de cazuri de gușă asociată cu hipotiroidism sau mixedem franc. Durerile și crampele musculare, mai ales în gambe, pot fi accentuate. Dispneea, palpitația, durerea precordială, polifagia, anemia, necroza hepatică, nefroza, edemul facial, căderea părului, ulcerația corneană, caşexia, scăderea libidoului și simptomele de coriză sînt alte efecte toxice ale medicamentului. O mare incidență a tromboflebitei a fost de asemenea atribuită terapiei cu tiocianat. Chiar dacă se admite că nu este totdeauna posibil într-un caz dat să se facă deosebire între simptomele provocate de tiocianat și cele provocate de boala cardio-vasculară hipertensivă pentru care a fost prescris, răspunsurile toxice înșiruite mai sus survin cu o frecvență suficientă în timpul administrării tiocianatului, pentru a indica faptul că agentul cauzal este medicamentul. Dovezi prezumtive în acest sens au fost obținute întrerupînd tiocianatul și observînd dispariția ulterioară a efectelor toxice, cu condiția ca ele să fie reversibile; s-a obținut o dovadă mai puternică prin recidivarea reacțiilor toxice după reluarea tratamentului cu tiocianat.

Majoritatea observatorilor sînt de acord că există o corelație directă între incidența și severitatea reacțiilor secundare și concentrația serică a medicamentului. De exemplu, dacă valorile terapeutice (8 pînă la 12 mg %) nu sînt depășite, efectele toxice sînt de obicei ușoare și adesea tind să dispară, în ciuda continuării tratamentului. Cînd nivelul se ridică la peste 15 mg % pot surveni intoxicații serioase, și chiar moartea. Totuși, uneori s-au produs intoxicații grave și chiar mortale la valori serice acceptate în general ca lipsite de pericol.

Contraindicații și precauții. Tiocianatul nu trebuie să fie utilizat dacă bolnavul nu colaborează cu medicul, dacă determinarea periodică a valorii serice a medicamentului nu poate fi făcută și dacă supravegherea medicală a bolnavului nu se poate face îndeaproape. Ionul este contraindicat la persoane de peste 60 de ani și la acelea cu arterioscleroză avansată, cu hipertensiune malignă, complicații cerebrale ale bolii hipertensive, toxemie gravidică, insuficiență cardiacă, funcție renală alterată, somnolență de orice natură sau boală debilitantă. El nu trebuie să fie prescris persoanelor cu osteomalacie. Fragilitatea capilară mărită, discrazia sanguină și o tendință către hipercoagulabilitate contraindică terapia cu tiocianat. Conjunctivita persistentă impune suspendarea drogului. Tiocianatul trebuie să fie folosit cu precauție în timpul lunilor foarte calde de vară. Dermatita impune ca ionul să fie întrerupt pînă cînd erupția dispare, după care se poate relua tratamentul cu precauție. Mărirea tiroidei din cauza tiocianatului nu împiedică continuarea terapiei cu acest ion; hipotiroidismul poate fi preîntîmpinat sau tratat cu iodură de potasiu și simptomele pot fi suprimate cu pulbere de tiroidă. La bolnavii la care nu se poate găsi o zonă de securitate satisfăcătoare între concentrațiile terapeutice și cele toxice ale medicamentului, terapia este riscantă și trebuie să fie oprită. Administrarea tiocianatului trebuie oprită de îndată ce apare vreo formă serioasă de reacție toxică sau oricînd valoarea în ser a drogului a atins 15 mg %. Pentru a grăbi eliminarea renală a tiocianatului, poate fi folosită administrarea clorurii de sodiu.

Întrebuințări terapeutice. *Hipertensiunea arterială.* Folosirea tiocianatului în tratamentul hipertensiunii este un subiect controversat. Un număr de rapoarte publicate arată că medicamentul are un loc hotărît în tratamentul simptomatic al bolnavului hipertensiv: presiunea sanguină poate fi scăzută la majoritatea bolnavilor corect selecționați, într-un grad care nu poate fi atins de către substituenți, sedative, sau psihoterapie; simptomele asociate, amețeala, nervozitatea, insomnia și palpitațiile sînt suprimate; ameliorarea cefaleei hipertensive este produsă chiar fără vreun efect hipotensiv și reacțiile toxice sînt minime dacă precauțiile cunoscute sînt luate în considerație. Alți cercetători sînt mai puțin de acord cu tratamentul cu tiocianat, dar îl utilizează uneori. Ei admit că medicamentul are o acțiune salutară unică asupra cefaleei hipertensive și asupra anumitor altor simptome ale sindromului chiar cînd presiunea sîngelui nu este scăzută; dar subliniază că medicamentul nu prelungește viața, nu reduce în mod permanent presiunea sanguină și nu schimbă evoluția bolii, și că marea incidență a efectelor toxice ale medicamentului, chiar la valorile terapeutice acceptate, recomandă multă prudență în alegerea și îngrijirea bolnavilor. Alți cercetători nu acceptă terapia cu tiocianat; ei pretind că tiocianatul este prea toxic pentru a fi folosit la om, că utilizarea lui clinică nu este numai riscantă, dar și nedemnă de încredere și că se pot obține ameliorări comparabile, în experimentările adecvat verificate, prin substituenți, sedative și mijloace psihoterapeutice.

Indiscutabil că starea controversată a terapiei cu tiocianat este în mare parte o reflectare a naturii complexe și puțin înțelese a bolii hipertensive însăși. Desigur că tiocianatul nu este un medicament perfect. El poate fi nociv, chiar cînd este utilizat de specialiști, care sînt în permanență atenți în ceea ce privește reacțiile toxice. Este necesară multă pricepere pentru a-l folosi cum trebuie și cooperarea bolnavului este absolut indispensabilă. Efectul medicamentului în hipertensiunea malignă este redus sau absent. El nu corectează procesul care stă la baza bolii. Adesea, nu există nici o corelație între efectul hipotensiv și ameliorarea simptomelor. Reducerea presiunii sîngelui în sine nu este în mod necesar un țel prea dorit. Totuși, dacă bolnavul obține o ameliorare simptomatică mai mare prin tiocianat decît prin altă terapie, în special ameliorarea cefaleei hipertensive severe și a amețelii, a zgomotului în urechi și insomniei, atunci medicamentul merită să fie încercat, cu condiția să fie luate precauțiile sus-menționate și ca limitările și pericolele să fie evaluate. Interesul pentru tiocianat a scăzut o dată cu apariția agenților antihipertensivi mai noi.

Scanned with OKEN Scanner

ALCALOIZII DE VERATRUM

Din cînd în cînd, un medicament care a fost o dată scos din uz este dezgropat, scuturat de praf şi reexaminat în laborator şi în clinică cu tehnicile de cercetare modernă, pentru eventuala lui utilitate terapeutică. Această evoluţie caracterizează şi cercetările asupra veratrum-ului, un medicament descris în prima ediţie a acestui manual, ca bucurîndu-se, din punct de vedere clinic, de „uitare meritată". Deşi nu s-a adus încă nici o dovadă convingătoare, care să justifice pentru veratrum poziţia importantă în terapie pe care i-au preconizat-o entuziaştii, totuşi, anumite rezultate experimentale cer ca veratrum-ul să fie descris în mod ceva mai amănunţit decît ar merita numai pe baza acelor utilizări clinice care sînt curente şi bine întemeiate. În primul rînd, s-au făcut progrese chimice însemnate în ultimele 2 decenii în ce priveşte izolarea şi identificarea grupului de alcaloizi constituenţi ai veratrum-ului; drept consecinţă, multe din aceste substanţe chimice sînt disponibile acum în formă pură, fiind folosite în scop de cercetare. În al doilea rînd, acţiunile specifice ale diferiţilor alcaloizi ai veratrum-ului asupra sistemului cardio-vascular, asupra muşchiului striat şi nervului periferic au fost reexaminate cu băgare de seamă, prin cele mai moderne tehnici experimentale. În al treilea rînd, alcaloizii de veratrum au fost întrebuinţaţi ca mijloace ajutătoare folositoare în laborator, pentru analizarea multor răspunsuri fiziologice şi farmacologice în organismul mamiferelor. În fine, a existat o revenire a interesului clinic pentru medicament şi au fost întreprinse numeroase cercetări pentru a determina valoarea lui terapeutică în anumite entităţi morbide, în special în boala cardio-vasculară hipertensivă şi în eclampsie. Farmacologia alcaloizilor de veratrum a fost revăzută critic şi foarte amănunţit de către Krayer şi Acheson (1946).

Istoric. Plantele care conţin alcaloizi de veratrum au fost utilizate în scopuri medicinale timp de multe sute de ani. Veratrum-ul, sub formă de preparate galenice, a fost folosit în evul mediu în scopuri de vrăjitorie şi în rituri mistice. El a fost de asemenea utilizat ca otravă pentru ciori şi ca insecticid. Un timp el a fost recomandat ca emetic, ca revulsiv local în nevralgie, ca tonic cardiac şi în tratamentul febrelor; folosirea lui în eclampsie, cel puţin în S.U.A., datează de la comunicarea lui Baker, în 1859.

Origine şi chimie. Alcaloizii de veratrum sînt o familie de substanţe înrudite din punct de vedere chimic, care se obţin din plantele liliacee, ce aparţin subordinului *Melanthaceae*. Speciile cele mai bine studiate şi locurile lor de origine sînt: *Veratrum album* (Europa), *Veratrum viride* (Statele Unite şi Canada) şi *Veratrum sabadilla* (Mexic şi Indiile apusene); rădăcinile şi rizomii primelor 2 plante şi seminţele celei de-a treia sînt sursele principale de alcaloizi. Alcaloizi de veratrum şi substanţe îndeaproape înrudite se găsesc de asemenea şi în alte specii de plante, ca de exemplu în familia *Zygadenus* (Krayer şi alţii, 1953). Compoziţia amestecului alcaloizilor de veratrum este determinată de specia plantei, de partea de plantă extrasă, precum şi de locul de origine a plantei. Preparatele de alcaloizi din veratrum variază mult în compoziţia alcaloizilor luaţi fiecare în parte şi, prin urmare, în acţiunile farmacologice, depinzînd de sursa materialului. De exemplu, o mare parte din studiile mai vechi asupra răspunsului nervului şi muşchiului la această clasă de medicamente au fost făcute cu *veratrină*, un amestec compus mai ales din veratridină şi cevadină, obţinute din *V. sabadilla*, iar rezultatele nu pot fi transpuse la alţi alcaloizi de veratrum. Krayer şi Acheson (1946) au semnalat că numele de *hellebor* este greşit aplicat la genul *Veratrum* şi la substanţele obţinute din el; genul *Helleborus* nu produce alcaloizi de veratrum.

Nu au fost încă identificate, din punct de vedere chimic, toate substanţele din veratrum active din punct de vedere farmacologic. *V. viride*, singur, conţine probabil aproape o duzină de alcaloizi. Aceşi alcaloizi de veratrum care au fost izolaţi şi identificaţi pot fi clasificaţi în alcaloizi aminaţi (alcamine), alcaloizi esterificaţi şi alcaloizi glicozidici. Structura *alcaloizilor aminaţi* este aceea a unui nucleu steroid modificat (sistemul de cicluri perhidrociclopentanofenantrenic), cu un inel care conţine N secundar sau terţiar ataşat la C 17; astfel, ei sînt asemănători agliconilor glicozizilor cardiaci, cu excepţia faptului că inelul lateral conţine azot. Exemple din această clasă cuprind jervina, rubijervina şi veratramina. *Alcaloizii esterificaţi* care se găsesc în mod natural se formează din alcamine şi din acizi organici, ca acidul acetic, metilbutiric, tiglic şi alţii. Astfel, la hidroliză, veratridina, protoveratrina, germerina şi cevadina dau, respectiv, alcaminele cevinei, protoverina, germina şi cevina. S-a arătat că protoveratrina constă din 2 alcaloizi, *A* şi *B*, care diferă prin faptul că protoveratrina *B* conţine un atom de oxigen în plus; ambele dau protoverină prin hidroliză. Protoveratridina, un alt alcaloid esterificat, este un produs parţial de hidroliză al germerinei şi produce tot germină. Alcaloizii glicozidici tipici sînt pseudojervina şi veratrosina; *d*-glucoza poate fi desfăcută prin hidroliză, după care pseudojervina dă jervină, iar veratrozina dă veratramină. Alcaloizii esterificaţi sînt în general mult mai puternici decît alcaminele; de exemplu, în cantităţi molare, protoveratrina este de 6 000 de ori mai toxică pentru şoareci decît protoverina care-i corespunde. Toate preparatele clinice curente au activitatea bazată mai ales pe alcaloizi esterificaţi. Principalele caracteristici ale chimiei complicate a alcaloizilor de veratrum au fost clarificate în special de Jacobs, Craig şi colaboratorii lor (vezi Jacobs şi alţii, 1941 şi anii următori; Fried şi alţii, 1950; Freis şi alţii, 1950; Jaffe şi Jacobs, 1951; Barton şi alţii, 1954 şi alţii).

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Alcaloizii de veratrum acţionează mai cu seamă asupra sistemului cardio-vascular, asupra respiraţiei, fibrelor nervoase şi muşchiului striat. Caracterul şi intensitatea acestor acţiuni variază în special în funcţie de alcaloidul întrebuinţat, dar şi cu mulţi factori care includ doza, calea de administrare şi specia de animal studiată.

Aparatul cardio-vascular. Efectele alcaloizilor de veratrum asupra sistemului cardio-vascular sînt complexe şi nu sînt complet clarificate. Descrierea care urmează este consacrată în special principalelor răspunsuri observate la om după administrarea alcaloizilor întrebuinţaţi în clinică. Caracteristicile importante sînt scăderea reflexă a presiunii sanguine şi scăderea reflexă a ritmului cardiac, care, împreună, constituie componentele cardio-vasculare ale „efectului Bezold". Mecanismele reflexe care intervin în hipotensiune şi în bradicardie au fost descrise pentru prima oară de Bezold şi Hirt (1867) şi studiate din nou şi elucidate, cu multe decenii mai tîrziu, de Jarisch şi Richter (1939), Richter şi Amann (1940), Krayer şi Moe şi colaboratorii lor (1942 şi anii următori), Dawes (1947 şi ulterior) şi mulţi alţii. *Hipotonia* se datoreşte vasodilataţiei periferice, şi nu unei scăderi a debitului cardiac. Efectul vasodepresor este de natură pur reflexă. Arcul aferent constă din fibre vagale, provenind mai ales din ventriculul stîng şi, în mică parte, din plămîni. Constituie încă subiect de discuţii măsura în care contribuie centrii bulbari şi ai sinusului carotidian, corpusculul carotidian şi ganglionul nodos ca sedii receptoare aferente pentru scăderea presiunii sîngelui şi bradicardia provocate de veratrum (Gruhzit şi

Scanned with OKEN Scanner

alţii, 1953). Căile nervoase pentru descărcările vasodilatatoare eferente rămîn să fie determinate; întrucît scăderea presiunii este doar parţial împiedicată de atropină, sistemul colinergic nu este cel interesat iniţial în vasodilataţie. Poate că hipotensiunea rezultă, într-o măsură considerabilă, prin inhibiţia reflexă a impulsurilor vasoconstrictoare centrale, adică printr-o descreştere a tonusului simpatic. Alcaloizii de veratrum nu exercită nici un efect vasodilatator direct, însemnat, asupra vaselor sanguine. De asemenea, ei nu prezintă nici proprietăţi de blocaj ganglionar, nici de blocaj adrenergic. Tetraetilamoniul previne şi hipotensiunea şi bradicardia, blocînd transmiterea ganglionară pe căile eferente ale reflexelor cardio-vasculare interesate. Întrucît arteriolele rămîn în mod normal reactive la influenţele constrictoare, hipotensiunea poate fi repede învinsă prin administrarea de amine simpatomimetice; pe această bază, se întrebuinţează efedrina sau fenilefrina, pentru a contracara o scădere prea mare a presiunii sanguine întîlnite în întrebuinţarea clinică a veratrum-ului.

Bradicardia observată după doze mici din alcaloizi de veratrum este şi ea de natură reflexă. De asemenea, fibrele cardiace şi pulmonare vagale constituie componenta nervoasă aferentă; componenta nervoasă eferentă este de asemenea vagală, deoarece atropina preîntîmpină complet sau suprimă bradicardia, în acelaşi mod ca vagotomia. Dozele mari de alcaloizi de veratrum pot să scadă frecvenţa cardiacă şi printr-o acţiune directă asupra sistemului nervos central, probabil prin stimulare vagală centrală (Dawes, 1952; Dawes şi Comroe, 1954).

S-a arătat că fibrele aferente ale vagului cardiac transmit impulsuri electrice sincron cu bătăile inimii; după veratrină această activitate devine continuă (Amann şi Schaefer, 1943). Este posibil, dar nu dovedit, că alcaloizii vasodepresori de veratrum să stimuleze în mod selectiv, fie direct, fie mărind sensibilitatea la ionii de potasiu (Amann şi Jarisch, 1943), un mecanism homeostatic fiziologic prin care sînt provocate, în mod normal, reflexele cardiodepresoare şi cardiomoderatoare din ventriculul stîng, cînd acesta din urmă este destins; astfel de sisteme presoceptoare există şi în alte părţi ale sistemului cardio-vascular, de exemplu în arcul aortic şi în sinusul carotidian.

Un număr de alcaloizi de veratrum măresc forţa de contracţie a inimii izolate de mamifer, fără a modifica în mod important ritmul cardiac; dozele mari provoacă aritmii cardiace şi pot produce tahicardie ventriculară şi fibrilaţie. Veratramina, jervina şi glicozizii acestora (veratrozina şi pseudojervina) antagonizează efectul cardioaccelerator al aminelor simpaticomimetice şi al stimulării nervului cardiac simpatic printr-o acţiune foarte selectivă asupra ţesutului *pacemaker*-ului; efectele inotrope şi hipertensive ale aminelor vasopresoare nu sînt antagonizate de alcaloizii de veratrum (Krayer, 1952).

Un mare număr de cercetători competenţi au studiat amănunţit modificările cardio-vasculare produse de dozele terapeutice ale alcaloizilor vasodepresori de veratrum, la indivizi normali şi hipertensivi; rezultatele sînt surprinzător de concordante. Atît presiunile sistolice, cît şi cele diastolice scad proporţional cu doza medicamentului şi independent de scăderea ritmului cardiac. Dozele aflate în limite terapeutice nu produc stază venoasă şi de aceea nu se observă de obicei o hipotensiune ortostatică; mai mult, tonusul venos poate fi crescut. Ritmul cardiac se încetineşte pînă la aproximativ 60 de bătăi pe minut. Reflexele cardio-vasculare (presor, la rece, manevra Valsalva etc.) rămîn intacte şi răspunsurile caracteristice la medicamentele vasoactive şi cardioactive pot fi distincte (cu excepţia tahicardiei pronunţate după aminele presoare). Debitul cardiac de obicei nu este modificat, doar dacă hipotensiunea este atît de mare încît se produce colaps cardio-vascular; debitul poate uneori să fie mărit, în cazuri de insuficienţă cardiacă cu presiune ridicată în artera pulmonară. Rezistenţa totală periferică este scăzută şi debitul sanguin periferic este crescut la extremităţi, în rinichi, şi în sistemul port hepatic. Capacitatea de distensie vasculară e mărită în membrele normale, dar nu şi în cele simpatectomizate. Unda *T*, care pe electrocardiograma bolnavilor hipertensivi este inversată se poate pozitiva în ortostatism. Dozele mari, administrate intravenos pot provoca aritmii cardiace trecătoare (bloc cardiac, extrasistole ventriculare, puls bigeminat etc.), dintre care cele mai multe sînt suprimate de atropină; digitalizarea accentuează aritmiile (Freis şi alţii, 1949; Meilmann şi Kreyer, 1950; Kauntze şi Trounce, 1951 şi referatele generale ale lui Hoobler şi Dontas, 1953).

Efectele hemodinamice renale. Efectele renale ale medicamentelor antihipertensive sînt de o mare importanţă în terapie şi adesea constituie o limitare în folosirea lor clinică. Alcaloizii vasodepresori de veratrum, utilizaţi terapeutic, nu au nici un efect dăunător semnificativ asupra funcţiei renale. După administrarea parenterală, la om, a unor doze hipotensive eficace, viteza de filtrare glomerurală este moderat scăzută şi fluxul plasmatic renal efectiv, fie că nu este modificat semnificativ, fie că este uşor scăzut. Dacă scăderea presiunii sanguine este foarte mare se produce oliguria, ca rezultat al unei reduceri importante a funcţiei de filtrare glomerulară. Indicii de funcţie renală revin de obicei la normal înainte ca presiunea sanguină să atingă valorile dinaintea tratamentului; vasodilataţia reflexă, determinată de alcaloizii de veratrum, interesează şi vasele sanguine renale, în special arteriolele glomerulare aferente. Aceasta se întîmplă, atît la persoanele normale, cît şi la cele cu hipertensiune esenţială sau hipertensiune malignă şi glomerulonefrită cronică (Freis şi alţii, 1949; Meilman, 1953; Goldman şi Frierson, 1953 şi alţii).

Circulaţia cerebrală. Atît în formele de hipertensiune necomplicate, cît şi în cele maligne şi în toxemiile gravidice, injectarea intravenoasă a unor doze hipotensive de alcaloizi de veratrum reduce apreciabil rezistenţa vasculară cerebrală, pe măsură ce scade presiunea arterială medie; consumul de oxigen al sistemului nervos central, debitul sanguin şi citul respirator nu sînt modificate (Moyer şi colaboratorii, 1953; McCall, 1953).

Acţiunile neuro-musculare. Efectele alcaloizilor de veratrum asupra nervului şi muşchiului scheletic au fost pentru prima oară şi clar descrise de Bezold şi Hirt, în 1867. Efectul clasic al *veratrinei* (un amestec de veratridină şi cevadină) asupra *muşchiului scheletic* este producerea unui tetanos secundar prelungit, care urmează excitaţiei produse printr-un singur şoc direct sau indirect. Acest fenomen este asociat cu descărcări repetate de impulsuri în fibra musculară; nu este, prin urmare, o contractură datorită unor modificări în sistemul de contracţie însuşi, după cum s-a crezut mai înainte.

Pe preparate neuro-musculare izolate de broască, Kuffler (1945) a găsit că efectul fundamental al veratrinei în concentraţii slabe (10^{-5} pînă la 10^{-7}) este de a creşte postpotenţialul negativ care urmează conducerii fiecărui impuls muscular de-a lungul fibrei. Postpotenţialul negativ este însoţit de o creştere a excitabilităţii şi dacă aceasta este suficient de mare, se produc impulsuri musculare suplimentare; astfel, un singur potenţial de acţiune muscular poate produce o salvă autointreţinută de postdescărcări de frecvenţă ridicată, reflectate pe miogramă ca un tetanos prelungit. Veratramina, o alcamină secundară de veratrum, are efect asemănător cu al chininei asupra muşchiului striat şi poate antagoniza răspunsul muşchiului la veratrină (Krayer şi George, 1951). În concentraţii mai mari, veratrina produce de ase-

menea descărcări repetate în *nervul periferic*. Mecanismul este același ca în mușchiul scheletic. Accentuarea postpotențialului negativ reprezintă o încetinire importantă a vitezei de repolarizare în urma trecerii unui impuls. Într-adevăr, după Lorente de Nó (1947), nervul veratrinizat se comportă ca și cînd s-ar afla permanent într-un proces de repolarizare activă. Chiar în repaus, consumul de oxigen este anormal de mare și chiar la tensiuni optime de O_2 și CO_2 potențialul de repaus al membranei este menținut numai cu prețul unui randament scăzut al metabolismului oxidativ.

Datele acumulate sugerează că veratrina acționează în regiunea terminală a ciclului oxidativ, prin interferența unui proces necesar pentru menținerea potențialului de membrană. S-a arătat că alte țesuturi excitabile, incluzînd mușchiul cardiac și diversele tipuri de mușchi neted, răspund la veratrină cu modificări electrice și mecanice întrucîtva analoge acelora găsite în mușchiul scheletic. S-a mai arătat că și în cazul unor concentrații mari, care acționează direct asupra neuronilor, veratrina nu are influență directă asupra transmiterii sinaptice la joncțiunea neuro-musculară sau în ganglionii vegetativi. Probabil că asupra *receptorilor senzoriali* și *neuronilor* se exercită același efect ca și asupra axonilor motori și a fibrelor musculare.

Se știe de mult timp că la om, în urma contactului local cu veratrina se produce o senzație de arsură și strănut. Excitarea receptorilor senzoriali ai inimii și plămînilor stă probabil la baza răspunsurilor cardio-vasculare și respiratorii specifice la veratrum (vezi mai sus). În toate țesuturile excitabile, veratrina pare să favorizeze ieșirea potasiului din celule și poate că interferează de asemenea mecanismul „pompei" de sodiu pentru eliminarea sodiului din celulă. Diferitele teorii propuse să explice „răspunsul veratrinic" al țesutului excitabil au fost referate amănunțit de Krayer și Acheson (1946).

Respirația. În doze ceva mai mari decît cele necesare pentru apariția răspunsurilor cardio-vasculare, alcaloizii esterificați și unele alcamine provoacă depresiunea respiratorie. Oprirea respirației este unul din factorii principali care contribuie la efectul letal al dozelor mari administrate animalelor de laborator. Respirația este afectată în mai multe feluri. Dozele mici fac să apară reflexul de inhibiție respiratorie prin stimularea terminațiilor receptoare vagale din plămîni, poate prin creșterea excitabilității receptorilor pulmonari pentru tensiuni mecanice, sau prin excitarea receptorilor care sînt în strînsă asociație cu venele pulmonare; această acțiune este suprimată prin blocarea sau secționarea aferențelor vagale (Avido și alții, 1951; Dawes, 1952 și alții).

Cantitățile mai mari exercită un efect depresor central direct asupra respirației, precum și o acțiune bronhoconstrictoare directă, care nu este mijlocită de vag și care nu este colinergică. La bolnavi, dozele terapeutice deprimă uneori frecvența și amplitudinea respirației.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Alcaloizii din veratrum sînt absorbiți din tractul gastro-intestinal și din țesuturile subcutanate, însă datele cantitative asupra absorbției rămîn să fie determinate. Trebuie să se administreze de la 5 pînă la 20 de ori mai multă substanță pe cale bucală decît prin injectarea intramusculară, pentru a obține efecte echivalente. Distribuirea și metabolizarea alcaloizilor de veratrum este puțin cunoscută. Numai o mică fracțiune dintr-o doză administrată se excretă în urină și nefrectomia (la cîine) nu prelungește durata acțiunii hipotensive.

Preparate, căi de administrare și posologie. Există 2 tipuri principale de preparate de veratrum disponibile pentru utilizarea clinică, extractele și alcaloizii purificați. Extractele sînt sau brute, sau mai mult sau mai puțin purificate. Alcaloizii purificați fac parte mai cu seamă din clasa esterilor. Singurul preparat inclus în F.N., *Veratrum viride*, este practic scos din uz; el constă din rizomul și rădăcinile uscate de *Veratrum viride*. Pentru o singură administrare orală, doza este de 0,1 g.

Alkavervirul (veriloidul), M.N.N. Acest preparat este un amestec alcaloid parțial purificat, care se obține din rădăcina de *V. viride*. Este o pulbere de culoare galben-deschis, foarte solubilă în alcool, dar insolubilă în apă. Acțiunea lui hipotensivă este testată pe cîini normotensivi; este folosit sub formă de soluție în acid acetic 0,25%, pentru administrarea *intravenoasă* (în fiole de 5 ml, conținînd 0,4 mg de medicament pe fiecare mililitru) și pentru injectarea intramusculară profundă (în fiole de 2 ml, conținînd 1 mg de medicament și 10 mg de clorhidrat de procaină pe fiecare mililitru).

Alkavervirul este injectat *intravenos* cînd dorim să obținem un efect hipotensiv prompt. *Doza inițială* este de 0,15 ml pentru 4,5 kilocorp, diluat în 10 ml de soluție cloruro-sodică izotonică sterilă, sau în soluție glucozată și injectată cu viteza de 0,5 ml din soluția diluată pe minut pînă la un total de 4 ml (8 minute). Tensiunea arterială este măsurată cel puțin o dată pe minut; după o pauză de 2 minute, se injectează încă 3 ml, în același ritm lent, cu observarea continuă a tensiunii. După o altă pauză de 2 minute, se injectează în mod asemănător și restul din doza calculată. Apariția aritmiei cardiace, a vărsăturilor, sau scăderea presiunii sanguine sistolice sau diastolice cu 20 mm Hg necesită întreruperea imediată a administrării medicamentului. Dacă doza inițială (administrată după cum s-a descris mai sus) nu produce gradul dorit de hipotensiune, se poate repeta aceeași doză (de 10 ml soluție diluată) după 5 minute cu respectarea aceleiași tehnici și acelorași precauții. La unii bolnavi poate să fie nevoie de un total de 15 ml sau mai mult. După injecția intravenoasă de alkavervir, hipotensiunea durează de la 1 la 3 ore. În unele cazuri urgente, ca de exemplu crizele de encefalopatie hipertensivă, presiunea sanguină poate fi menținută la nivel coborît, fie prin injecții lente repetate, fie prin perfuzie lentă intravenoasă. În ultimul caz se perfuzează un litru de soluție glucozată izotonică, conținînd 0,6 ml din soluția nediluată de medicament cu viteza care menține nivelul dorit de hipotensiune și care nu provoacă vărsături; viteza de administrare nu trebuie să depășească 100 ml pe oră (circa 30 de picături pe minut). Bolnavul trebuie să fie în permanență supravegheat și presiunea sanguină controlată la fiecare 10 minute. Pentru a combate hipotensiunea excesivă și bradicardia (fig. 48), sulfatul de efedrină (25 mg) și respectiv sulfatul de atropină (1,0 mg) trebuie să fie injectate intramuscular sau intravenos.

Pentru începerea tratamentului pe cale *intramusculară*, se poate injecta soluția adecvată de alkavervir într-o doză de 0,23 ml, pentru 22,5 kilocorp; doza inițială totală nu trebuie să depășească 1 ml. Presiunea sanguină este controlată la intervale de 15 minute în timpul primei ore. Dacă apar în scurt timp indicii de supradozare, se utilizează un garou pentru a încetini absorbția. Dacă nu se obține hipotensiunea dorită, injecția nu trebuie repetată decît după 2—3 ore. Efecte maxime se observă în aproximativ 60 pînă la 90 de minute, iar răspunsul hipotensiv persistă timp de 3—6 ore; presiunea sanguină poate să scadă cu pînă la 25% din valoarea inițială. Mărirea dozei a doua se stabilește pe baza răspunsului la prima doză. Injecțiile sînt repetate cînd tensiunea a revenit la aproximativ 3/4 din valoarea inițială dinainte de tratament. Dacă se utilizează calea intramusculară, pentru a continua tratamentul început pe cale intravenoasă, doza este redusă în proporție corespunzătoare; se găsesc, în acest scop, tabele de dozare speciale.

Scanned with OKEN Scanner

Extracte pentru administrare orală. Se găsesc mai multe preparate. După administrarea orală a extractelor de veratrum, se observă variaţii considerabile ale efectului hipotensiv, probabil ca urmare a diferenţelor în viteza de absorbţie gastro-intestinală a alcaloizilor activi. Efectele secundare sînt de asemenea mai frecvente decît după injectarea parenterală a medicamentului. Doza optimă trebuie să fie determinată pentru fiecare bolnav în timpul unei perioade de mai multe zile; doza iniţială este mică şi mărită zilnic. Practica uzuală, de a include fenobarbital în preparatele orale de veratrum, este o dovadă a frecvenţei greţurilor şi vărsăturilor şi a încercării de a preîntîmpina aceste efecte neplăcute prin sedative. *Veriloidul, M.N.N.*, acelaşi extract de alcaloizi purificat care se găseşte în alkavervirul administrat parenteral, este preparat în tablete care conţin 1, 2 sau 3 mg de substanţă activă. Doza zilnică totală este de 9 pînă la 15 mg, administrată fracţionat, în 3 prize zilnice. *Vergitrilul* este un preparat de alcaloizi esterificaţi parţial purificat, de *V. viride*, standardizat pentru acţiunea hipotensivă (pe efectul asupra reflexului presor al sinusului carotidian la cîinii vagotomizaţi). Se găseşte în farmacii în tablete pentru administrarea orală care conţin 1 u. de substanţă activă; doza zilnică totală variază de la 3 pînă la 15 unităţi (aceeaşi substanţă se găseşte în soluţie pentru injectare intramusculară). *Vertavisul* este un preparat din pulbere de *V. viride* standardizat biologic, pus în circulaţie în tablete pentru administrare orală care conţin, fie 5, fie 10 u. Craw (bazat pe testul de oprire a inimii la crustaceul *Daphnia magna*); doza zilnică totală variază de la 20 pînă la 80 de astfel de unităţi. *Veratrona* este un preparat semipurificat de *V. viride*; fiecare ml conţine 0,25 mg alcaloizi. Doza orală este de 1—2 ml (aceeaşi substanţă este preparată pentru injectarea subcutanată; doza este de 0,5 pînă la 1,0 ml).

Alcaloizii purificaţi. Nici unul din aceştia nu este pînă acum inclus în farmacopee. *Protoveratrinele A* şi *B (Veralba)*, M.N.N., sînt un amestec al celor 2 alcaloizi izolaţi din *V. album*. Preparatul se găseşte în farmacii sub formă de tablete care conţin 0,2 sau 0,5 mg de subastanţă activă şi este conceput, atît pentru administrarea parenterală, cît şi pentru cea orală. Doza iniţială pentru calea orală, la adulţi, este de 0,5 mg după fiecare masă şi la culcare, iar schema dozării se modifică ulterior, după reactivitatea bolnavului; doza medie eficace variază între 0,4 şi 1,5 mg, de 4 ori pe zi. Amănuntele complicate ale dozării şi precauţiile pentru medicaţia parenterală pot fi găsite în instrucţiunile aflate pe ambalajul furnizat o dată cu preparatul. *Maleatul Provell* conţine sărurile cristaline de maleat ale protoveratrinei A şi B, obţinute din *V. album*. Acţiunea lui hipotensivă este standardizată pe cîini. Este difuzat în tablete pentru administrarea orală, care conţin 0,5 mg alcaloizi. Doza zilnică totală este de 1,0 pînă la 2,5 mg, împărţită în 3 pînă la 5 prize, din care cea mai mare se ia după micul dejun. O supraveghere medicală atentă este indispensabilă, mai ales în timpul perioadei de adaptare iniţială a dozării după cerinţele individuale ale bolnavului. Protoveratrina A este de asemenea pusă în circulaţie ca atare, în soluţii preparate pentru injectarea intravenoasă şi intramusculară. Relaţiile doză-efect ale protoveratrinei, administrate pe diferite căi la persoane normale şi la hipertensivi, au fost descrise în amănunţime de Meilman şi Krayer (1952).

Toxicitate. Precauţii şi contraindicaţii. Zona dintre doza terapeutică şi cea toxică a preparatelor de veratrum este destul de îngustă şi adesea este greu să obţinem rezultate clinice bune fără unele efecte secundare. Afirmaţia că indicele terapeutic al alcaloizilor purificaţi este mai mare decît cel al extractelor, rămîne să fie confirmată. În general, efectele

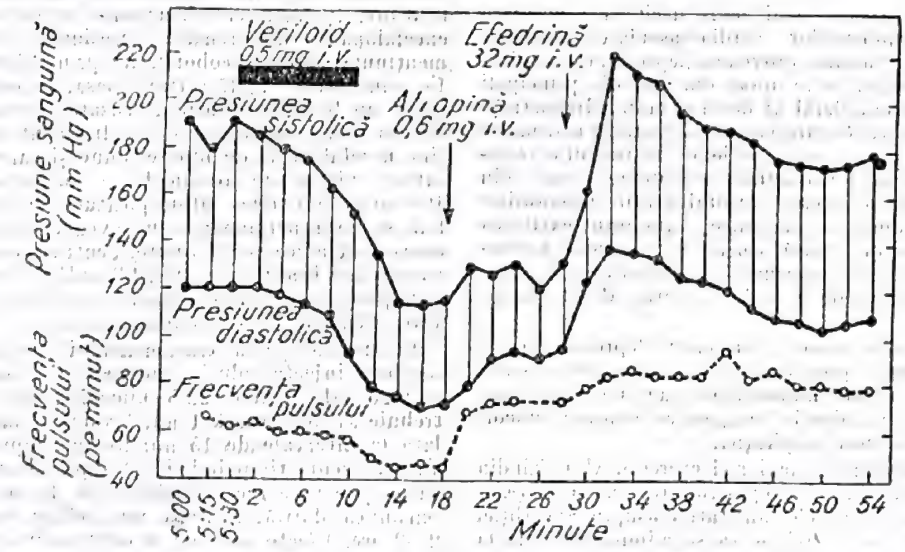


Fig. 48. — Efectul alcaloizilor de veratrum asupra presiunii sanguine şi a frecvenţei pulsului la un bolnav cu boală hipertonică; influenţa atropinei asupra bradicardiei şi a efedrinei asupra hipotensiunii.

Un bărbat de 39 de ani, cu boală hipertonică prezentînd dureri de cap dimineaţa şi dispnee de efort.

Ventriculul stîng era dilatat; presiunea sanguină a trecut de la 200/125 la 180/120 mm Hg în timpul spitalizării; funcţia renală era moderat alterată.

S-a administrat alkavervir (veriloid) intravenos 0,5 mg într-un interval de 10 minute, cu efectele hipotensive (116/74 mm Hg) şi bradicardice (43 de bătăi pe minut) arătate în figură. Atropina (0,6 mg intravenos) a suprimat rapid bradicardia, dar a influenţat numai puţin hipotensiunea.

Efedrina (32 mg i.v.) a provocat o creştere rapidă a presiunii sanguine, ajungînd peste nivelul iniţial, şi de asemenea a provocat o tahicardie moderată. Astfel, atropina şi efedrina împreună antagonizează efectele cardio-vasculare ale veratrum-ului (după Kauntze şi Trounce, 1951; prin amabilitatea redacţiei revistei *Lancet*).

Scanned with OKEN Scanner

toxice serioase constau în extinderea acțiunilor farmacologice care sînt dorite din punct de vedere clinic și se observă în urma dozelor excesive ale oricărui preparat activ de veratrum. Principalele efecte toxice ale dozelor în limite terapeutice sînt: arsuri epigastrice și retrosternale, gust neplăcut, salivație, transpirație, sughiț, grețuri și vărsături; aceste efecte sînt de obicei mai vizibile după administrarea orală decît după cea parenterală. Durerile retrosternale și senzația de constricție opresivă pot fi confundate cu angina pectorală sau, dacă sînt însoțite de colaps, cu ocluzia coronariană. Se pot de asemenea observa parestezii în jurul gurii, furnicături în degete și gură, și o senzație de căldură în cap, gît și umeri, dar de obicei acestea nu sînt prea supărătoare. Tulburarea vederii și confuzia mintală nu sînt neobișnuite. Uneori se produc aritmii cardiace, care pot fi de obicei suprimate cu atropină: ele au mai multe șanse de a apărea la bolnavii care primesc și veratrum și digitală. Supradozarea poate produce hipotensiune accentuată, bradicardie marcată, colaps cardio-vascular; pentru remedierea acestor stări trebuie administrate atropină și amine simpatomimetice, ca efedrina și fenilefrina (dar nu adrenalina) (fig. 48). Dozele exagerate pot să producă de asemenea depresiune respiratorie și constricție bronșiolară. Veratrum-ul trebuie mînuit cu o grijă deosebită în uremia cronică, angina pectorală, tromboza cornariană, leziunile vasculare cerebrale întinse și la bolnavii care primesc chinidină. Morfina acționează aditiv cu veratrum-ul în ce privește încetinirea ritmului cardiac. Administrarea orală a preparatelor de veratrum este de obicei nesatisfăcătoare, din cauză că nu se poate prevedea intensitatea acțiunii și din cauza unei incidențe mai mari a efectelor secundare. Injectarea intravenoasă a medicamentului este un procedeu complicat, care poate prezenta pericole și este mai bine să fie rezervat bolnavilor internați. Contraindicațiile la tratamentul cu veratrum includ: stările hipotensive, coarctația aortei, feocromocitomul, intoxicația digitalică și presiunea intracraniană crescută, dar nu secundară hipertensiunii. Folosirea veratrum-ului, în condiții care să nu pună bolnavul în pericol, necesită observarea îndeaproape a bolnavului și atenție acordată în ceeace privește dozarea; dacă acestea nu sînt posibile, drogul nu trebuie să fie prescris.

Apariția frecventă a greței și a vărsăturilor este principalul inconvenient al utilizării veratrum-ului. Nu se poate face aproape nimic pentru a micșora incidența lor, cu excepția evitării administrării orale, însă aceasta reduce mult utilizarea medicamentelor. Din nefericire, acțiunea hipotensivă a diferiților alcaloizi și extracte de veratrum este în general proporțională cu activitatea emetică, și prin urmare, nici unul din diferitele preparate nu este superior în această privință. Borison și Fairbanks (1952) au arătat că acțiunea emetică a veratrum-ului la pisici este datorită stimulării receptorilor din ganglionul nodos al vagului și că este independentă de zona emetică chemoreceptoare cu rol de releu, din bulb. Această importantă descoperire a unor receptori sensibili la medicamente într-un ganglion senzorial, care s-a crezut că este lipsit de sinapse, sugerează ideea că trebuie să existe și alte suprafețe chemoreceptoare nedescoperite pînă acum în sistemul nervos, cum ar fi ganglionii rădăcinilor posterioare (Borison și Wang, 1953).

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE ȘI IMPORTANȚĂ ACTUALĂ

Preparatele de veratrum sînt utilizate pentru acțiunea lor antihipertensivă în stările clinice însoțite de hipertensiune ca boala hipertonică, hipertensiunea malignă, toxemia de sarcină și unele nefropatii (glomerulonefrită acută și cronică, pielonefrită). Pe lîngă aceasta, alcaloizii de veratrum sînt întrebuințați ca mijloace importante de cercetare în laboratoarele de fiziologie și de farmacologie.

Boala hipertonică. Alcaloizii de veratrum sînt de o utilitate limitată în tratamentul unui caz obișnuit de boală hipertonică. Teoretic cel puțin, medicamentul posedă proprietăți de dorit pentru o substanță antihipertensivă. El provoacă o vasodilatație reflexă întinsă, care cuprinde arteriolele cerebrale și renale; el nu paralizează ganglionii sau vascularizația enervată adrenergic și, prin urmare, nu împiedică vasomotilitatea normală sau reflexele; el nu provoacă tahicardie, nu micșorează debitul cardiac și nu produce acumularea sîngelui în teritoriul venos și, prin urmare, hipotensiunea posturală; apoi el nu reduce debitul sanguin cerebral sau fluxul plasmatic renal efectiv, atît timp cît nu survin o hipotensiune gravă și colaps din cauza dozelor excesive. Totuși, aceste avantaje sînt contrabalansate de deficiențe serioase. Terapia cu veratrum pe calea orală, atît de necesară pentru tratamentul de lungă durată al bolnavilor ambulatori cu boală hipertonică, este lipsită de succes în marea majoritate a cazurilor. Chiar atunci cînd bolnavul colaborează cu medicul și este un om instruit și cînd medicul are timpul și răbdarea ca să dea în mod constant atenția necesară amănuntelor dozării, rezultatele nu sînt spectaculoase. Zona de securitate este foarte limitată și administrarea orală este asociată cu o mare incidență de răspunsuri toxice, care adesea fac necesară încetarea medicației. Cazurile individuale diferă considerabil în ce privește doza necesară obținerii unui efect hipotensiv adecvat și sensibilitatea bolnavilor la alcaloizii veratrum-ului poate să se micșoreze sau, uneori să se mărească cu timpul. Este imposibil să prevedem care persoană va beneficia în urma veratrum-ului și rezultatul poate fi determinat numai prin încercări și eșecuri.

Din nefericire, alcaloizii izolați purificați nu s-au dovedit încă net superiori amestecurilor mai mult sau mai puțin purificate de alcaloizi. Unii cercetători pretind că ei nu pot face distincția între rezultatele obținute printr-o medicație orală cu veratrum și acelea cu un substituent (McNair și alții, 1950; Bolomey și Lenel, 1952 și alții). Aproape toți cercetătorii sînt de acord că medicamentul nu trebuie întrebuințat fără discriminare și că el nu-și are locul în tratamentul bolnavului cu hipertensiune asimptomatică ușoară. Preparatele de veratrum au fost întrebuințate uneori cu folos, în combinație cu alte substanțe și cu alte măsuri care cuprind: restricția sării de bucătărie, hexametoniul, alcaloizii de secară cornută dehidrogenați, dibenzilina, hidrazinoftalazina și *Rauwolfia*, datorită cărora doza de veratrum poate fi corespunzător redusă și efectele ei toxice evitate; totuși, asemenea tratamente cu combinații de medicamente pot fi periculoase (Gropper și alții, 1951; Shapiro și Ferris, 1953 și referatul general al lui Hoobler și Dontas, 1953).

În *hipertensiunea malignă* și în *crizele hipertensive* (cardiace, renale, oculare, cerebrale), în care este necesar un tratament energic, utilizarea alcaloizilor veratrum-ului poate să producă rezultate impresionante și uneori să fie salvatoare (rezultate asemănătoare se pot obține și cu alte medicamente antihipertensive, ca dibenzilina și hexametoniul). În asemenea cazuri se utilizează terapia parenterală, care poate să fie continuată timp de ore sau chiar de mai multe zile. Bolnavul trebuie să fie internat și amănuntele administrării medicamentului observate cu atenție (vezi mai sus). Dozele corect calculate scad presiunea sanguină la valori care nu mai sînt periculoase, produc ameliorări în manifestările cardiace, oculare și encefalopatice ale bolii și ameliorează funcțiile cerebrale și renale. Vărsăturile și sughițul pot impune întreruperea tratamentului. În ciuda rezultatelor imediate încurajatoare, ca de exemplu ameliorarea cefaleei, a delirului și a

Scanned with OKEN Scanner

tulburărilor vizuale, cursul bolii nu este substanţial modificat (Stearns şi Ellis, 1952; Meilman, 1953; Moeyer şi alţii, 1953 şi referatul general al lui Hoobler şi Dontas, 1953).

Toxemiile de sarcină. Apariţia unor preparate de veratrum convenabil standardizate şi cu acţiune sigură a procurat mijlocul de a rezolva chestiunea, mult dezbătută, reactualizată de comunicările lui Bryant (1935) şi ale lui Irving (1947), anume dacă medicamentul are vreo valoare în tratamentul toxemiilor de sarcină. Studii verificate tind să indice că administrarea *parenterală* a alcaloizilor veratrum-ului dă în mod hotărît rezultate favorabile în eclampsie, preeclampsie şi în alte toxemii ale sarcinii. Durerea de cap, scotomul, durerea epigastrică, crizele hipertensive şi convulsiile sînt adesea prompt înlăturate. Deşi hipotensiunea excesivă poate fi însoţită de o oligurie trecătoare, diureza spontană sau provocată cu glucoză, la bolnavele eclamptice cu edeme nu este împiedicată. Rezultatele salutare pot fi atribuite reducerii presiunii sanguine şi diminuării spasmului vascular arteriolar, care cuprinde şi vascularizaţia cerebrală (vezi mai sus). În ciuda faptului că se obţin rezultate mai bune cu preparatele de veratrum administrate parenteral, decît cu terapia convenţională (ca de exemplu pentobarbital plus sulfatul de magneziu), medicamentul trebuie privit în primul rînd ca un adjuvant important al celorlalte măsuri bine stabilite în tratamentul toxemiilor sarcinii. Este nevoie de date mai multe pentru a aprecia cum trebuie efectul medicaţiei cu veratrum asupra mortalităţii materne şi infantile (Assali, 1950; Meilman, 1953; Finnerty şi Fuchs, 1953 şi alţii).

RAUWOLFIA

Rauwolfia serpentina Benth este un arbust agăţător din familia Apocinaceelor, originar din India şi din ţările învecinate. Pulberea de rădăcină de *Rauwolfia* a fost întrebuinţată în mod empiric în aceste ţări tropicale, timp de veacuri, într-o mare varietate de tulburări, în special pentru anumite tipuri de alienaţie mintală. Substanţa a atras pe o scară mai întinsă atenţia clinicienilor, în urma izolării unui număr de alcaloizi activi în 1931 şi a demonstrării efectelor lor asupra sistemului cardio-vascular. Drogul şi alcaloizii lui sînt supuşi în mod curent unor probe ale activităţii terapeutice, ca agenţi antihipertensivi, mai ales în combinaţie cu alte medicamente hipotensive mai puternice şi ca agenţi modificatori ai dispoziţiei psihice în cazurile de psihiatrie.

Structură chimie şi preparate. Dintre alcaloizii care au fost izolaţi din *Rauwolfia*, cîţiva incluzînd rezerpina şi reserpina, au fost identificaţi ca fiind compuşi heterociclici complecşi, înrudiţi cu iohimbina. Acţiunile farmacologice principale ale plantei *Rauwolfia* sînt atribuite alcaloizilor din această clasă. Au fost de asemenea identificate tebaina şi papaverina. Deoarece acţiunile alcaloizilor variază calitativ şi cantitativ preparatele din rădăcina întreagă, precum şi amestecurile parţial purificate de alcaloizi, trebuie să fie standardizate prin testare biologică. Alte fracţiuni ale medicamentului nu au fost definite încă, nici din punct de vedere chimic, nici farmacologic.

Medicamentul se găseşte în comerţ sub formă de preparate pentru administrarea orală, ca pulbere din rădăcina totală, ca amestec parţial purificat de alcaloizi şi ca alcaloid pur, rezerpina. *Raudixinul* este un preparat de pulbere din rădăcina totală, difuzat sub formă de drajeuri conţinînd 50 mg. *Alseroxilonul (rauwiloidul)* este un amestec de alcaloizi parţial purificaţi ai fracţiunilor alseroxilinice, care se găseşte în tablete de 2 mg. Ambele preparate sînt standardizate prin testarea acţiunilor lor cardio-vasculare pe cîini normotensivi. *Rezerpina (serpasilul, reserpoidul)*, un alcaloid purificat, se găseşte în tablete de 0,1 şi 0,25 mg. Se mai găsesc combinaţii de *Rauwolfia* şi alţi agenţi antihipertensivi, însă rigiditatea dozării acestui gen de combinaţii face să le scadă mult din utilitate. Nici unul din preparate nu este încă inclus în farmacopee sau descris în M.N.N.

Acţiuni farmacologice. Nici substanţa brută, nici alcaloizii ei nu au fost sistematic şi amănunţit studiaţi, însă acţiunile lor cele mai însemnate se exercită asupra sistemului cardio-vascular şi asupra celui nervos central (Bein, 1953; Bein şi alţii, 1953; simpozion, 1954 şi alţii). *Efectele cardio-vasculare* constau în reducerea presiunii sanguine arteriale şi în încetinirea ritmului cardiac. La fel ca şi în cazul veratrum-ului, bradicardia, dar nu şi hipotensiunea, este împiedicată să apară sau este suprimată de către atropină. Dozele obişnuite ale medicamentului nu produc vasodilataţie periferică directă şi nu produc blocare adrenergică ori ganglionară. Răspunsul presor la adrenalină poate să fie exagerat. Reflexele cardio-vasculare mediate central, ca de exemplu reflexul baroceptor al sinusului carotidian sînt inhibate, însă hipotensiunea posturală se produce numai rareori. Aceste fapte sugerează că efectele cardio-vasculare produse de *Rauwolfia* sînt datorite unei depresiuni centrale a sistemului vasomotor. Totuşi, nu au fost excluse acţiunile asupra sistemului receptor aferent, asemănătoare acelor ale veratrum-ului. Debitul cardiac, hemodinamica renală şi excreţia renală de apă şi electroliţi sînt nesemnificativ modificate.

Efectele nervoase centrale ale medicamentului includ reducerea activităţii spontane, la animale, şi sedarea, la om, dar ele nu se aseamănă cu cele produse de barbiturice. *Rauwolfia* produce relaxare şi liniştire la maimuţele ostile şi agresive. Ritmul electroencefalografic nu este în mod necesar încetinit şi reacţia de trezire e posibilă, însă dacă animalul este lăsat liniştit, survine somnul. Medicamentul pare să reducă atenţia şi reactivitatea la stimulii externi, mai curînd decît să producă o depresiune centrală generalizată. Amplitudinea respiraţiei poate să fie sporită de dozele mici, însă frecvenţa respiratorie, amplitudinea ei şi minut-volumul sînt micşorate de dozele mai mari iar în urma depresiunii respiratorii centrale poate surveni moartea. Medicamentul micşorează temperatura corpului, dar nu este util ca antipiretic. Nu este un analgezic sau anticonvulsivant eficace. Multe din efectele variate produse de *Rauwolfia* pot fi datorite acţiunilor ei asupra sistemului nervos central. Poate determina o *mioză*, deosebit de accentuată, fără pierderea reflexului pupilar la lumină şi creşterea peristaltismului intestinal. Aceste efecte, precum şi lăcrimarea, sînt blocate de atropină. Secreţia gastrică poate fi stimulată. Membrana nictitantă este relaxată.

Rauwolfia este bine absorbită din tractul gastro-intestinal. Latenţa lungă, caracteristică instalării acţiunii, şi desfăşurarea lentă a efectelor ei, sugerează faptul că medicamentul poate să fie transformat în corp într-o formă activă. Totuşi, nu se ştie încă nimic despre metabolizarea medicamentului. La om, acţiunile cardio-vasculare devin aparente după 3 pînă la 4 zile de tratament continuu şi nu devin maxime decît după multe săptămîni. După ce se opreşte medicaţia, hipotensiunea şi bradicardia pot persista timp de mai multe săptămîni. Analiza prin fluorescenţă a urinii pentru alcaloizii totali dă indicaţii că 50 pînă la 60% dintr-o doză administrată este excretată de rinichi în interval de 3 pînă la 4 ore după administrarea orală a medicamentului; însă urme de substanţe fluorescente pot fi detectate timp de mai multe zile.

Toxicitate. Efectele secundare, observate în timp ce se administrează *Rauwolfia*, sînt de obicei minime. Se observă de cele mai multe ori congestia nazală, creştere în greutate şi efect laxativ. Anorexia, greaţa, diareea, durerea de cap şi ameţeala s-au semnalat mai rar. Oboseala, somnolenţa

Scanned with OKEN Scanner

şi alte semne de sedare centrală apar de obicei după doze mari şi în cursul unui tratament prelungit. La unii bolnavi pot surveni nervozitate şi coşmaruri. Depresiunea respiratorie este accentuată numai atunci cînd medicamentul se administrează pe cale parenterală. Uneori au fost observate pruritul şi urticaria şi rareori poate să se producă o sincopă pseudoanginoasă. Efecte secundare serioase nu au fost comunicate; însă depresiunea sistemului nervos central a necesitat, la unii bolnavi, reducerea dozei sau oprirea medicaţiei. Pînă cînd efectele medicamentului asupra secreţiei gastrice nu vor fi bine stabilite, *Rauwolfia* trebuie să fie folosită cu precauţie la bolnavii cu boală ulceroasă. Fenomenul de obişnuinţă la medicament nu a fost observat.

Posologie şi administrare. *Rauwolfia* este furnizată numai sub formă de preparate pentru administrare *orală*. Dozele optime pentru preparatele care se găsesc curent pe piaţă rămîn să fie stabilite. Doza iniţială pentru preparatul din rădăcina întreagă (raudixin) este de obicei de 100 mg atît dimineaţa cît şi seara; doza zilnică maximă este de 400 mg. Doza totală iniţială zilnică a amestecului de alcaloizi (alseroxilon) este de 4 mg; cea a rezerpinei este de 0,5 pînă la 1,0 mg. Doza este crescută la intervale de o săptămînă sau mai mult, pînă la limita de toleranţă sau pînă cînd se obţine efectul hipotensiv dorit sau maxim. Dacă sedarea e prea accentuată, întreaga doză zilnică se poate da la culcare. Cînd *Rauwolfia* este combinată cu un alt tratament antihipertensiv, trebuie să se întrebuinţeze doze mai mici.

Întrebuinţări terapeutice şi importanţă. *Rauwolfia* este încercată în mod curent în clinică ca agent antihipertensiv. Efectele ei singure, la bolnavii hipertensivi, nu sînt impresionante. La mulţi bolnavi presiunea sanguină nu scade semnificativ şi revine la valori normotensive numai la o treime, sau mai puţin, din cazurile neselecţionate. Efectele favorabile se obţin mai ales la bolnavii mai tineri, cu hipertensiune labilă, asociată cu tahicardie. Totuşi, la majoritatea bolnavilor se produce un oarecare grad de ameliorare simptomatică, ca rezultat al efectelor bradicardice şi sedative generale. Durerea de cap şi ameţeala pot fi micşorate, pofta de mîncare poate fi ameliorată şi poate să urmeze o senzaţie de bună stare. Acţiunea hipotensivă a medicamentului este mai accentuată, atunci cînd este asociat cu una sau mai multe dintre celelalte substanţe antihipertensive (veratrum, hexametoniu, hidralazine etc.); dozele tuturor componentelor asocierii medicamentoase pot fi atunci reduse, iar efectele secundare toxice ale medicamentelor mai active pot fi astfel micşorate sau evitate. În plus, efectele secundare produse de *Rauwolfia* le antagonizează uneori direct pe cele ale celorlalte substanţe. De exemplu, peristaltismul intestinal produs de *Rauwolfia* poate să înlăture acţiunile constipante ale hexametoniului. Eficacitatea mai mare, precum şi pericolele terapiei combinate cu medicamente antihipertensive sînt discutate în legătură cu ceilalţi agenţi folosiţi în astfel de condiţii (Vakil, 1949; Ford şi Moyer, 1953 şi Referatul lui Hoobler şi Dontas, 1953).

Rauwolfia este un nou adaos la armamentul internistului pentru terapia bolii hipertonice. Precizarea finală a valorii ei, în special în combinaţie cu agenţii hipotensivi mai puternici, trebuie să aştepte rezultatele unor studii experimentale şi clinice făcute pe scară largă, ale alcaloizilor care sînt disponibili în mod curent, precum şi continuarea studiului celorlalte principii active ale substanţei totale. Tot astfel trebuie să fie determinate efectele de lungă durată ale medicamentului asupra evoluţiei bolii.

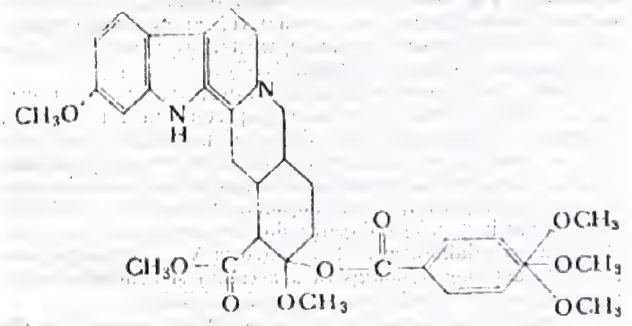
Evaluarea clinică preliminară a *întrebuinţărilor posibile pentru Rauwolfia în psihiatrie* a fost încurajatoare. Bolnavii care sînt anxioşi, sub tensiune nervoasă sau hiperactivi, pot căpătă o senzaţie de bunăstare şi devin mai sociabili, mai puţin fixaţi asupra problemelor lor, conlucrează mai mult cu medicul şi răspund la psihoterapie. Stabilirea dozelor optime rămîne încă să fie făcută. Înainte de a se putea stabili ce valoare are *Rauwolfia* ca adjuvant al psihoterapiei, este necesară analiza unor serii mari de cazuri, verificate cu atenţie. Alte utilizări ale proprietăţilor sedative generale ale medicamentului rămîn de asemenea să mai fie studiate.

Date noi asupra alcaloizilor de Rauwolfia *. Cercetările chimice şi farmacologice din ultimii ani au identificat în coaja şi rădăcinile diferitelor specii de *Rauwolfia* un mare număr de alcaloizi cu structură şi proprietăţi asemănătoare iohimbinei. Astfel, din *Rauwolfia serpentina*, în afară de rezerpină, s-au izolat rescinamina, raubazina, ajmalina, ajmalinina, serpina, serpentina, serpentinina, sarpagina, sarpagenina, anaprelul etc.

Din *Rauwolfia canescens* s-au extras pînă în prezent deserpidina (canescina), rauwolcina, raunescina şi izoraunescina, iar din *Rauwolfia vomiloria* s-au preparat extracte deserpinate, care prezintă avantajul că nu dau tulburări digestive. Alături de alcaloizii naturali, un interes crescînd prezintă produşii de semisinteză, ca sirosingopina.

După predominanţa acţiunii lor, alcaloizii de *Rauwolfia* pot fi împărţiţi în: *a)* alcaloizi cu acţiuni predominant centrale, sedative şi hipotensive şi *b)* alcaloizi cu acţiuni periferice adrenolitice şi simpaticolitice. Din prima categorie fac parte rezerpina, rescinamina, anaprelul, sirosingopina şi deserpidina, iar din a doua, raubazina, sarpagina, ajmalina, rauwolscina şi serpina.

Cel mai important şi mai bine studiat dintre toţi alcaloizii extraşi din speciile de *Rauwolfia* este rezerpina, căreia i s-au precizat constituţia şi mecanismul de producere a acţiunilor centrale şi periferice. *Rezerpina* are formula $C_{33}H_{40}O_9N_2$ şi următoarea formulă structurală:



Rezerpina

Pornind de la constatarea că, atît efectele neurosedative, cît şi proprietăţile hipotensive ale acesteia continuă şi după eliminarea sa din organism, s-a căutat să se vadă dacă acţiunea substanţei nu interferează cu anumite procese fiziologice. Din datele numeroase existente în literatură rezultă că, atît acţiunile centrale, cît şi periferice ale rezerpinei, sînt consecinţa unor procese neuro-umorale complexe, la care participă, pe de o parte, eliberarea de serotonină (Pletscher, Brodie şi Shore, 1955), iar pe de altă parte eliberarea de catecholamine din diversele organe de depozit (Holzbauer şi Vogt, 1956). Un număr mai restrîns de fapte experimentale tind să arate că la baza acţiunilor farmacologice ale rezerpinei stau şi alte perturbări metabolice ca creşterea acetilcolinei cerebrale (Benetato şi colaboratorii, 1959) şi inhibarea activităţii adenozintrifosfatazice din creier şi din glandele suprarenale.

* Completare aparţinînd Editurii medicale.

În prezent, multe din proprietăţile sale generale, inclusiv acţiunea cardio-vasculară (hipotensoare şi bradicardizantă), sînt puse pe seama efectelor neuroleptice centrale. Pentru sediul hipotalamic al acestor acţiuni pledează faptul că rezerpina împiedică rigiditatea decerebrată şi agitaţia provocată de excitarea electrică a substanţei reticulate mezencefalice. După păreri controversate încă efectele tranchilizante ale drogului se datoresc perturbării echilibrului dintre centrii simpatici şi parasimpatici în sensul inhibării tonusului simpatic şi activării celui parasimpatic. Alcaloidul pare să afecteze însă şi alte regiuni (rinencefalul, căile extrapiramidale), deoarece administrat timp îndelungat predispune la tulburări neurologice de tipul celor din boala Parkinson (tremurături, depresiune psihică, hipertonie etc.).

Dar nu numai structurile vegetative centrale, ci şi tubul digestiv, glandele medulosuprarenale, inima, vasele (Paasonen şi Krayer, 1958) [1] etc. sînt secătuite de serotonină şi catecholamine. În felul acesta s-a ajuns să se presupună că acţiunile de lungă durată ale rezerpinei se datoresc spolierii diferitelor formaţiuni vegetative centrale şi periferice în serotonină şi neuro-hormoni adrenergici, precum şi refacerii lor lente. După Carlsson şi colaboratorii (1957) eliberarea de catecholamine ar avea consecinţe farmacologice mai importante chiar decît ale serotoninei. Autorii mai sus citaţi se referă la simpatectomia chimică realizată de mulţi din alcaloizii de *Rauwolfia*, care se deosebeşte din punct de vedere farmacodinamic de cea provocată de ganglioplegice sau simpaticolitice. Într-adevăr, rezerpina nu blochează transmiterea ganglionară şi nici efectele mediatorilor adrenergici, ci, scăzînd conţinutul în catecholamine endogene, diminuează tonusul simpatic. Pe acest fond, acţiunile presoare ale adrenalinei şi noradrenalinei apar potenţate, datorită denervării chimice. Aşa se explică de altfel şi faptul că după iproniazid, cocaină, efedrină şi alţi inhibitori ai monoaminoxidazei, rezerpina nu mai provoacă efecte neurosedative, iar la nivelul aparatului circulator poate determina creşteri tranzitorii ale presiunii sanguine (Burn şi Rand, 1957)[2].

În ceea ce priveşte utilizările clinice, trebuie menţionat că, în afară de bolile mintale şi hipertensiunea neurogenă, rezerpina este indicată şi în alte stări patologice. La denutriţi, canceroşi şi bronşiectazici se obţin o creştere ponderală şi ameliorarea stării generale. În hipertiroidie, administrarea sa potenţează şi completează acţiunea antitiroidienelor de sinteză, permiţînd astfel reducerea dozelor acestora la jumătate (Darnoud şi colaboratorii, 1959)[3]. Asociată cu ganglioplegicele întăreşte acţiunea hipotensivă a acestora şi combate constipaţia frecvent întîlnită în timpul folosirii lor.

Amestecul de 0,1 mg rezerpină şi 40 mg hidralazină din *adelphan* prezintă avantajul că acesta din urmă previne apariţia tulburărilor de ischemie renală. Asocierea cu clorpromazină sau clorotiazid de asemenea dă rezultate mai bune în hipertensiunea arterială.

Rescinamina produce efecte centrale şi periferice similare cu ale rezerpinei, cu singura deosebire că acţiunea sa este ceva mai slabă. Prezintă avantajul faţă de rezerpină, că are o tolerabilitate mai bună şi exercită efecte sedative începînd cu doze de 2 ori mai mici. Mecanismul de producere a acţiunilor deprimante centrale şi hipotensoare are la bază aceleaşi procese enzimo-chimice de scădere a conţinutului în serotonină şi catecholamine din organele formatoare sau depozitare. Indicaţiile sînt, de asemenea, aceleaşi. Se pot administra 2—3 comprimate de 1 mg sau 1—2 fiole cu 0,50 mg/ml, în 24 de ore. Ca accidente se citează o stare de catatonie, cu stupoare şi paralizii.

Deserpidina (canescina) are formula $C_{32}H_{38}O_8N_2$ şi proprietăţi analoge cu ale rezerpinei. Ca şi aceasta, produce efecte neurosedative şi hipotensoare prin mecanismul eliberării de serotonină şi catecholamine. Printre celelalte particularităţi se numără exagerarea somnului barbituric, creşterea toleranţei faţă de amfetamine şi coborîrea pragului convulsivant la electroşoc.

Utilizările clinice se suprapun peste ale rezerpinei. Ca deosebire se citează timpul de latenţă ceva mai lung decît în cazul acesteia.

Anaprelul este trimetoxicinamatul de rezerpil prevăzut cu acţiuni hipotensoare de lungă durată. Efectele vasculare se însoţesc de bradicardie, de origine centrală. Ele persistă după atropinizare şi bivagotomie şi dispar numai la preparatul spinal. Acţiunea vasodilatatoare şi hipotensivă apare cu atît mai puternică, cu cît tensiunea arterială este mai ridicată. Mişcările respiratorii, deşi sînt rărite, devin mai ample. Spre deosebire de rezerpină, nu provoacă efecte neurosedative.

Anaprelul este indicat în hipertensiunea arterială a astenicilor şi deprimaţilor psihici. Produsul se utilizează sub formă de comprimate care conţin 25 mg, din care se pot administra 4—8 comprimate pe zi. Avînd o toxicitate de 4 ori mai slabă decît a rezerpinei, substanţa este bine suportată.

Sirosingopina sau singoserpul este carbetoxisiringoilmetilreserpat, rezultat din hidroliza şi reesterificarea rezerpinei. Proprietăţile sale farmacologice se aseamănă în mare măsură cu ale substanţei de origine. Ea provoacă efecte hipotensoare şi bradicardizante, însoţite de o slabă acţiune neurosedativă centrală. Reacţiile presoare determinate de obstruarea carotidelor sînt însă suprimate. Acţiunea deprimantă centrală apare de 12 ori mai mică decît a rezerpinei la şoarece, iar la maimuţă, de 21 de ori. Secreţiile exocrine, de asemenea, sînt mai puţin influenţate. Sirosingopina este indicată în hipertensiunea arterială labilă, cu avantajul că produce mai rar decît rezerpina efecte secundare, ca: somnolenţă, sialoree, tulburări de tranzit intestinal etc.

Drogul se administrează pe cale bucală sub formă de tablete a 1 mg, în doze progresive, pînă la 3 mg/zi.

Raubazina este capul de serie al alcaloizilor prevăzuţi cu proprietăţi predominant simpaticolitice. Ca şi rezerpina este o bază indolică terţiară căreia îi lipseşte însă gruparea metoxilată şi esterul aromatic trimetoxibenzoic. Formula sa brută este $C_{12}H_{24}O_3N_2$. Pe plan farmacologic, raubazina se deosebeşte de rezerpină prin faptul că are acţiuni centrale slabe şi se comportă ca un simpaticolitic major. Substanţa suprimă sau inversează efectele periferice atît ale adrenalinei şi noradrenalinei, cît şi ale excitării nervilor simpatici. Schmitt a constatat că raubazina are şi acţiuni antiserotoninice. În felul acesta, drogul provoacă scăderea rezistenţei periferice prin vasodilataţia arterelor de calibru mic şi mijlociu, însoţită de creşterea debitului cardiac şi amplitudinii pulsaţiilor. Numai la doze mari (20—50 mg/kilocorp) apar şi efecte deprimante centrale sezisabile şi pe electroencefalogramă. Principala utilizare a raubazinei o constituie bolile vasculare periferice. În arteritele obliterante, sindromul Raynaud, degerături, parestezii etc. se obţin rezultate bune cu doze de 4—6 mg, administrate bucal, cu puţin înaintea meselor.

Lian a folosit-o în angina de piept, cu ameliorări în 50% din cazuri şi cu reducerea numărului de crize în 25% din cazuri. Fiind puţin toxică nu produce efecte secundare.

Rauwolscina, deşi produce efecte adrenolitice egale cu ale iohimbinei, posedă proprietăţi centrale şi periferice asemănătoare rezerpinei. Ca deosebire se citează doar timpul de latenţă mai lung.

[1] *Paasonen M.K., Krayer O.* — *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1958, 123, 2,153.

[2] *Burn J.H., Rand M.* — *J. Physiol.*, 1957, 138, 172.

[3] *Darnoud Ch., Denard Y., Moreau G., Voisin R., Galchies Y.* — *Presse méd.*, 1959, 67, 12, 457.

Scanned with OKEN Scanner

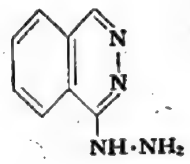
Raunescina exercită acțiuni centrale și periferice de 1—2 ori mai slabe decît ale rezerpinei și de 5—10 ori mai puternice decît ale izomerului său (izoraunescina). Ambii produși tulbură comportamentul și reduc conținutul în serotonină și noradrenalină al inimii și creierului de șobolan (Paasonen și Dews, 1958) [1].

În sfîrșit, *ajmalina și serpentina* se remarcă printr-o acțiune antifibrilantă asemănătoare chinidinei.

HIDRALAZINA (APRESOLINA)

Deși hidralazina și derivatele sintetice înrudite, de ftalazină, posedă o acțiune hipotensivă moderată, interesul pe plan mai larg asupra acestui grup de compuși a fost trezit mai ales de observațiile lui Gross și colaboratorii (1950) și ale lui Reubi (1950), care au arătat că hidralazina crește debitul sanguin renal. Alți cercetători au confirmat și au extins aceste descoperiri și mai mulți dintre compuși au fost încercați din punct de vedere terapeutic ca agenți antihipertensivi, mai ales în combinație cu alte substanțe cu acțiune cardio-vasculară mai puternică.

Chimie și preparate. Hidralazina este *l*-hidrazinoftalazină. Ea are următoarea formulă structurală:



Hidralazina

Clorhidratul său este o substanță solidă, cristalină, albă sau galben-pală, care este solubilă în apă pînă la 5%. Se găsește preparată pentru administrare *orală*, în tablete de 10,25 și 50 mg. Pentru administrarea *parenterală* este prezentată sub formă de soluție sterilă, în fiole de 1 ml conținînd 20 mg/ml. Medicamentul nu este oficial, dar este descris în M.N.N.

Acțiuni farmacologice. Deși multe din observații au fost contradictorii, toți cercetătorii sînt de acord că singurele efecte importante ale hidralazinei se exercită asupra sistemului cardio-vascular. Doze adecvate administrate, atît la animale, cît și la om coboară presiunea sanguină (mai mult pe cea diastolică, decît pe cea sistolică), accelerează ritmul cardiac, cresc volumul pe bătaie și debitul cardiac și micșorează rezistența vasculară periferică. *Reducerea presiunii sanguine* este în mare măsură absentă la animalul spinalizat și administrarea intraarterială a unor doze moderate de medicament nu crește debitul sanguin în membre (la iepurii de casă) sau în circulația cutanată (la om). Tahicardia și debitul cardiac crescut nu intervin în preparatul inimă-plămîn; ele sînt împiedicate prin simpatectomie și prin blocaj ganglionar. Efectele cardiace sînt independente de modificările presiunii sanguine și de obicei survin mai înainte de modificările vasculare, sau chiar fără ele. Reflexele cardio-vasculare mediate central, ca cele din manevra Valsalva, sînt blocate într-o măsură redusă, însă hipotensiunea posturală este un efect secundar des întîlnit la bolnavul ambulator. Dozele mari de hidralazină pot reduce răspunsul presor la adrenalina exogenă, însă este probabil că neînsemnata componentă de *blocaj adrenergic*, provocat de medicament, contribuie prea puțin la hipotensiunea produsă de dozele obișnuite.

Debitul sanguin splanhnic și renal sînt crescute. Viteza de filtrare glomerulară, funcția tubulară renală și volumul urinii nu sînt modificate. Excreția de sodiu e mărită numai la bolnavii cu insuficiență cardiacă. O scădere rapidă sau prea mare a presiunii sanguine poate avea drept rezultat anuria și uremia. Rezistența vasculară cerebrală este micșorată, dar debitul sanguin cerebral și utilizarea oxigenului nu sînt modificate. Circulația cutanată e neschimbată de obicei, iar irigarea musculaturii poate să descrească. Pe inimile izolate a fost observată o vasodilatație coronariană; nu au fost făcute măsurători ale debitului coronarian la om. Faptele de mai sus arată că reducerea presiunii sanguine de către hidralazină se datorește unei vasodilatații periferice întinse. Atît efectele vasculare, cît și cele cardiace par a se datori unei acțiuni a medicamentului asupra centrilor vasomotori. Totuși, posibilitatea unei acțiuni asupra receptorilor aferenți, asemănătoare aceleia a *Veratrum*-ului, rămîne încă să fie cercetată, iar posibilitatea altor acțiuni periferice ale substanței nu a fost cu desăvîrșire exclusă. Alte efecte ale medicamentului par a fi minime sau sporadice (Craver și alții, 1951; Bein și alții, 1953; Freis și alții, 1953; Hafkenschiel și Friedland, 1953; Moyer, 1953 și mulți alții).

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Hidralazina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal și din locurile de injectare parenterală. Instalarea lentă a efectelor ei cardiovasculare, chiar și după administrarea ei intravenoasă, este o indicație că medicamentul s-ar putea transforma în interiorul organismului într-un metabolit activ; totuși nu se cunoaște nimic despre metabolizarea hidralazinei. 2 pînă la 3% dintr-o doză orală sau parenterală se recuperează din urină sub formă liberă, și o fracțiune tot atît de mică, dar mai variabilă, este excretată ca un produs de conjugare neidentificat.

Posologie și administrare. Stabilirea dozelor de hidralazină trebuie foarte mult individualizată. Doza orală obișnuită de hidralazină pentru adulți este de 100 pînă la 400 mg zilnic, administrată fracționat la intervale de 4 pînă la 6 ore. Efectele neplăcute sînt micșorate dacă tratamentul este început cu doze de 10 mg de 4 ori pe zi, și dacă se atinge nivelul eficace treptat, într-un interval de o săptămînă sau mai mult. Dacă nu se obține o hipotensiune suficient de mare, cu doze zilnice de 400 pînă la 600 mg, rareori, se obține o ameliorare a rezultatelor cu cantități mai mari, iar efectele secundare sînt sporite. Cînd se indică administrarea parenterală, medicamentul poate să fie injectat intravenos sau intramuscular, în doze inițiale de 10 pînă la 50 mg la intervale de 5 pînă la 6 ore. Apoi trebuie început tratamentul pe cale orală, cît mai curînd posibil. A fost descrisă apariția toleranței la medicament.

Toxicitate și precauții. Incidența efectelor secundare în cursul tratamentelor cu hidralazină este mare. Durerea de cap (foarte puternică după administrarea intravenoasă), palpitațiile greața și vărsăturile sînt cele mai frecvente. Hipotensiunea posturală este obișnuită. Congestia nazală, eritemul, lacrimația, conjunctivita, parestezîile (extremităților, aria circumorală), edemul (periorbital, al extremităților, regiunilor genitale), amețeala, tremurăturile și crampele musculare survin mai rar. Medicamentul provoacă de asemenea constipație, dificultate în micțiune, hemoragii gastro-intestinale, febră medicamentoasă, urticarie, erupție cutanată, ușoară anemie, pancitopenie, sindrom hiposalin, în absența restricției de sodiu, precum și episoade de psihoză acută. Pentru unele din efectele secundare poate apărea obișnuință. Substanțele antiacidificante, antihistaminice și sedative pot produce oarecare ameliorări simptomatice.

1 *Paasonen M. K., Dews P. B.* — *Brit. J. Pharmacol.*, 1958, 13, 1, 84.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea îndelungată a dozelor mari de medicament provoacă o stare reumatică acută la aproximativ 10% din cazuri. Febra şi artralgiile dispar dacă se opreşte medicaţia, iar continuarea tratamentului are ca rezultat un sindrom care nu poate fi deosebit de *lupusul eritematos diseminat* (Morrow şi alţii, 1953; Perry şi Schroeder, 1954; Dustan şi alţii, 1954). Dacă reacţia este puternică, se pot întrebuinţa cortizon şi ACTH; terapia cu salicilat şi cu antihistaminice este de obicei ineficace. Reactivitatea chimică a hidralazinei şi asemănarea ei structurală cu reactivii utilizaţi pentru punerea în evidenţă histochimică a steroizilor sugerează că medicamentul s-ar putea combina în organism cu steroizii corticosuprarenali.

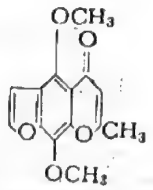
Precauţiile care trebuie luate în cursul tratamentului cu hidralazină sînt asemănătoare celor care se iau pentru alte substanţe antihipertensive. Reducerea rapidă sau prea mare a presiunii sanguine are ca rezultat colapsul cardio-vascular, anuria şi uremia; s-au semnalat cazuri mortale atribuite acestui sindrom produs de hidralazină. Medicamentul poate să provoace de asemenea crize anginoase însoţite de modificări ale electrocardiogramei, caracteristice ischemiei miocardice. Asemenea episoade nu sînt neapărat precipitate de efectele hipotensive ale medicamentului sau de efortul fizic al bolnavului şi probabil că se datoresc unei stimulări miocardice foarte puternice. Hidralazina trebuie folosită cu prudenţă la persoanele cu un istoric de boală coronariană. Este contraindicată la bolnavii cu tahicardie. Trebuie să se recunoască posibilitatea unor pericole suplimentare în cazul tratamentului cu hidralazină, în combinaţie cu alte substanţe antihipertensive (Grimson şi alţii, 1952; Morrow şi alţii, 1953 etc.).

Întrebuinţări terapeutice şi importanţă actuală. Hidralazina are numai o utilitate limitată ca substanţă *antihipertensivă*. Deşi, în ceea ce priveşte medicamentul, unii clinicieni sînt mai entuziaşti decît alţii, presiunea sanguină este semnificativ redusă numai la 50%, sau mai puţin din cazurile neselecţionate şi nu revine decît rareori la valorile normotensive. Presiunea diastolică este redusă mai mult decît cea sistolică. Se obţin rezultate mai bune în hipertensiunea din toxemiile sarcinii, decît în boala hipertonică. Hipertensiunea malignă severă şi hipertensiunea renală sînt mai rar ameliorate. S-au obţinut rezultate satisfăcătoare în unele cazuri de hipertensiune care a persistat sau care a reapărut după simpatectomie. Acţiunile antihipertensive ale hidralazinei sînt de obicei mai accentuate cînd medicamentul este administrat în asociaţie cu alte substanţe (hexametoniu, *Veratrum*, *Rauwolfia*) şi cu o dietă hiposodată. Principalul avantaj al unui asemenea tratament combinat este că se poate realiza o reducere satisfăcătoare a presiunii sanguine, cu doze mai mici din fiecare component al asociaţiei medicamentoase, şi astfel efectele secundare pot fi uneori reduse. Totuşi, tratamentul combinat nu este lipsit de pericole şi trebuie să fie efectuat numai de cei care sînt bine familiarizaţi cu fiecare substanţă în parte şi care sînt dispuşi să dea atenţie şi să ia precauţiile necesare pentru a obţine rezultate bune cu un asemenea tratament. Hidralazina este un medicament nou. Vor fi necesare observaţii clinice de lungă durată, făcute cu atenţie, înainte de a fi posibilă stabilirea definitivă a valorii terapeutice în comparaţie şi în combinaţie cu alte medicamente antihipertensive. Afirmaţia că medicamentul are valoare în bolile vasculare periferice rămîne să fie confirmată. Producerea obişnuinţei, marea incidenţă a efectelor secundare şi posibilitatea unor accidente toxice grave ar părea că-i limitează mult utilitatea clinică. Vor trebui studiate mai amănunţit substanţele înrudite din punct de vedere chimic cu medicamentul, atît pentru proprietăţile lor antihipertensive, cît şi pentru alte proprietăţi farmacoterapeutice (Schroeder, 1952; Taylor şi alţii, 1953; Essellier şi alţii, 1953; Hilker şi alţii, 1953; Riven şi alţii, 1953; Hoobler şi Dontas, 1953 etc.).

KELINA (VISAMINA)

Istoric şi origine. Kelina este una din cele cîteva substanţe active din punct de vedere biologic, izolate în stare cristalină din fructul de *Ammi visnaga* Lambert, o plantă care creşte în stare sălbatică în ţările din răsăritul Mediteranei. Numele ei se trage de la numele arab al plantei „Khella". În medicina populară a fost utilizat timp de secole un decoct pentru colicile renale, şi ca diuretic. Samaan a comunicat, în 1930, că kelina are o acţiune de relaxare directă asupra musculaturii netede viscerale şi asupra arterelor coronare şi a studiat ulterior în amănunţime farmacologia ei (Samaan şi alţii, 1949). Interesul actual pentru kelină a fost trezit prin descoperirea lui Anrep şi colaboratorii (1946 şi anii următori), anume că medicamentul produce o creştere selectivă şi accentuată a debitului sanguin coronarian. În timp scurt şi alţi cercetători au fost interesaţi îndeaproape de proprietăţile chimice şi farmacologice ale kelinei şi ale substanţelor înrudite, precum şi de întrebuinţarea clinică a kelinei în angina pectorală şi în astmul bronşic. Problema a fost în mod amplu referată de Huttrer şi Dale (1951).

Chimie. Kelina este 2-metil-5,8-dimetoxifuranocromonă. Formula ei structurală este următoarea:



Kelina

Se prezintă sub formă de cristale aciculare, incolore, care au un gust amar şi sînt insolubile în apă. Kelina a fost sintetizată şi au fost preparate un număr de derivate; totuşi, sinteza ei nu este rentabilă din punct de vedere economic şi nici una din substanţele înrudite nu este superioară kelinei însăşi.

Acţiuni farmacologice. Kelina exercită o acţiune directă antispastică asupra unei întregi serii de muşchi netezi, cuprinzînd pe aceia ai vaselor sanguine, intestinelor, uterului şi bronhiilor. S-a dat o atenţie deosebită acţiunii kelinei asupra vaselor coronariene şi asupra inimii. Cei mai mulţi cercetători au găsit că medicamentul creşte debitul sanguin coronarian.

Comparată pe bază de greutate, kelina este mai puţin activă decît nitroglicerina, dar mai activă decît teofilina sau papaverina şi mai persistentă ca acţiune. Instalarea acţiunii kelinei nu este atît de promptă ca a nitroglicerinei, însă efectul este mai persistent. Miocardul nu este stimulat sau inhibat de dozele care sporesc în mod specific debitul sanguin coronarian. Dozele eficace nu produc nici o schimbare apreciabilă a presiunii sanguine sau a ritmului cardiac. Studiile făcute cu metoda cateterismului intracardiac la bolnavii cu boli pulmonare cronice au relevat faptul că nu se produce, sub acţiunea kelinei, nici o modificare semnificativă a debitului cardiac sau a presiunii arteriale pulmonare. Kelina destinde, de ase-

Scanned with OKEN Scanner

menea, musculatura bronşică. De exemplu, kelina administrată oral protejează cobaiul împotriva astmului produs de aerosoli cu histamină. La cîini, scade de asemenea şi tonusul intestinal. Totuşi, administrarea parenterală a unei singure doze mari de kelină nu are nici un efect asupra spasmului duodenal spontan sau provocat cu ajutorul medicamentelor, la om. Pentru amănunte privitoare la proprietăţile farmacologice ale kelinei, se va consulta literatura originală (Anrep şi alţii, 1949; Samaan şi alţii, 1949; Silber şi alţii, 1951 etc.).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Kelina se absoarbe repede şi bine după ingerare, mai cu seamă din intestinul subţire dar în parte şi din stomac şi din colon. Medicamentul se răspîndeşte în tot organismul. El se distruge şi se elimină încet, de unde rezultă efectele cumulative, care se observă. Kelina nu este excretată ca atare în urină. Glicozidul kelol (kelinin), inactiv din punct de vedere biologic, pare că nu este transformat în kelină în organism.

Preparate, administrare şi posologie. Kelina pură se găseşte în tablete keratinizate, de 10—20 şi 50 mg (al căror înveliş nu se topeşte decît în intestin); se găseşte de asemenea în soluţie (50 mg la ml) pentru injectarea intramusculară. Un alt preparat conţine un amestec brut al principiilor active din *Ammi visnaga*, mai ales kelină; fiecare tabletă conţine echivalentul a 40 mg de kelină. Medicamentul nu este inclus în Farmacopee şi nici în M.N.N. În terapie se foloseşte de obicei calea de administrare orală. Doza zilnică totală de kelină pentru adulţi este în medie de 30 pînă la 160 mg, administrată în fracţiuni egale. Iniţial trebuie să se administreze doze mici şi să se sporească încet cantitatea, pînă cînd se obţine efectul terapeutic dorit, sau pînă se atinge limita de toleranţă. Doza optimă trebuie determinată pentru fiecare bolnav. Sînt necesare 1 pînă la 2 săptămîni înainte de a se obţine ameliorările posibile. După toate aparenţele, nu se produce toleranţă pentru kelină.

Reacţii secundare. Acestea sînt în legătură cu sistemul nervos central şi cu tractul gastro-intestinal şi cuprind insomnia, ameţeala, oboseala, deprimarea, indispoziţia, anorexia, durerile epigastrice, constipaţia, greaţa şi vărsăturile. Nemulţumirea principală este greaţa, care poate să fie deosebit de supărătoare. Deşi reducerea dozei de kelină micşorează de obicei incidenţa şi gravitatea simptomelor neplăcute, circa 20% din bolnavi nu pot tolera medicamentul. Uneori, kelina provoacă o erupţie maculo-papulară. În doze uzuale, medicamentul are o mare zonă de siguranţă, între dozele terapeutice şi cele toxice.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Kelina a fost propusă în special pentru tratamentul anginei de efort şi astmului bronşic. A fost de asemenea încercată ca antispastic în tusea convulsivă şi în colica ureterală.

Angina pectorală. Kelina a fost întrebuinţată pentru profilaxia şi tratamentul anginei pectorale. Rezultatele comunicate sînt divergente. Un număr de cercetători cred că medicamentul, în ciuda efectelor lui neplăcute la unii bolnavi, are în multe cazuri o valoare reală în tratamentul bolii. Se afirmă că micşorează incidenţa şi gravitatea crizelor la majoritatea bolnavilor, că reduce numărul de tablete de nitroglicerină necesare, că măreşte toleranţa la efort, că previne modificările caracteristice ale electrocardiogramei în timpul anoxemiei sau efortului şi că acţionează mai mult timp decît alte substanţe utilizate ca vasodilatatoare coronariene. Dimpotrivă, alţi cercetători nu pot detecta diferenţa dintre efectele kelinei şi ale unui substituent, la bolnavii cu angină pectorală, fie pe baza datelor subiective, fie ale celor obiective encefalografice şi a testelor de toleranţă la efort. Au fost enumerate numeroasele dificultăţi în evaluarea clinică a medicamentelor întrebuinţate în tratamentul simptomatic al anginei pectorale (pag. 303). Evident că sînt necesare mult mai multe cercetări clinice înainte de a se putea face stabilirea exactă a valorii kelinei în comparaţie cu alte substanţe (Greiner şi alţii, 1959; Best, 1953; Hultgren şi alţii, 1952; Conn şi alţii, 1955 etc.).

Alte întrebuinţări. S-au comunicat ameliorări satisfăcătoare, obţinute cu kelină, ale simptomelor, în unele cazuri, de *astm* bronşic; se afirmă că efectul favorabil se instalează mai lent însă este de obicei mai persistent decît cel al aminelor simpaticomimetice. Kelina a mai fost de asemenea folosită cu oarecare succes în *cordul pulmonar cronic* şi s-au semnalat efecte favorabile în tusea convulsivă. Sînt necesare încă multe date cu privire la folosirea medicamentului în scopurile susmenţionate.

BIBLIOGRAFIE

Amann, A., A. Jarisch. Auslösung des Bezold-Effektes durch Ionen. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1943, **201**, 46—56.

Amann, A., H. Schaefer. Über sensible Impulse im Herznerven. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1943, **246**, 757—789.

Anrep, G. V., Barsoum, G. S., M. R. Kenawy. The pharmacological actions of the crystalline principles of Ammi visnaga Linn. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 1949, **1**, 164—176.

Anrep, G. V., Kenawy, M. R., G. S. Barsoum. The coronary vasodilator action of khellin. *Am. Heart J.*, 1949, **37**, 531—542.

Assali, N. S. Studies on veratrum viride: standardization of intravenous technique and its clinical application in the treatment of toxemia of pregnancy. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1950, **60**, 387—394.

Aviado, D. M., Jr., Li, T. H., Kalow, W., Schmidt, C. F., Turnbull, Gael L., Peskin, G. W., Hess, Marilyn E., A. J. Weiss. Respiratory and circulatory reflexes from the perfused heart and pulmonary circulation of the dog. *Am. J. Physiol.*, 1951, **165**, 261—277.

Baeq, Z. M., Charlier, R., Philippot, E., P. Fischer. Réduction par le sulfocyanure de sodium du débit cardiaque du chien. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1948, **77**, 347—351.

———. The action of sodium thiocyanate on cardiac output. *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, **4**, 162—167.

Barker, M. H. The blood cyanates in the treatment of hypertension. *J. Am. M. A.*, 1936, **106**, 762—767.

Barnett, H. J. M., Jackson, M. V., W. B. Spaulding. Thiocyanate psychosis. *J. Am. M. A.*, 1951, **147**, 1554—1558.

Barton, D. H. R., Jeger, O., Prelog, V., R. B. Woodward. The constitutions of cevine and some related alkaloids. *Experientia*, 1954, **10**, 81—90.

Bein, H. J. Zur Pharmakologie des Reserpin, eines neuen Alkaloids aus *Rauwolfia Serpentina* Benth. 2. *Mitteilung über Reserpin. Experientia*, 1953, **9**, 107—110.

Bein, H. J., Gross, F., Tripod, J., R. Meier. Experimentelle Untersuchungen über die Kreislaufwirkung der blutdrucksenkenden Hydrazinophthalazinderivate Apresolin und Nepresol. *Schweiz. med. Wchnschr.*, 1953, **83**, 336—340.

———. Experimentelle Untersuchungen über Serpasil (Reserpin), ein neues, sehr wirksames Rauwolfiaalkaloid mit neuartiger zentraler Wirkung. *Ibid.*, 1953, **83**, 1 007—1 012.

with angina of effort; a study of khellin (visammin). *Am. J. Med.*, 1950, **9**, 143—155.

Grimson, K. S., Orgain, E. S., Rowe, C. R., Jr., H. A. Sieber. Caution with regard to use of hexamethonium and „apresoline." *J. Am. M. A.*, 1952, **149**, 215—220.

Grob, D., H. G. Langford. Further observations on the effects of autonomic blocking agents in patients with hypertension. I. General systemic effects of hexamethonium, pentamethonium, and hydrazinophthalazine. *Circulation*, 1953, **8**, 205—223.

Gropper, A. L., Surtshin, A., J. T. Hedrick. Effects of veriloid on essential hypertension. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1951, **87**, 789—794.

Gross, F., Druey, J., R. Meier. Eine neue Gruppe blutdrucksenkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter. *Experentia*, 1950, **6**, 19—21.

Gruhzit, C. C., Freyburger, W. A., G. K. Moe. The action of veriloid on carotid pressoreceptors. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **109**, 261—267.

Hafkenschiel, J. H., C. K. Friedland. The effects of 1-hydrazinophthalazine on cerebral blood flow, vascular resistance, oxygen uptake and jugular oxygen tension in hypertensive subjects. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 655—660.

Heymans, C., Bouckaert, Jean, J., L. Dautrebande. Au sujet du mécanisme de la bradycardie provoquée par la nicotine, la lobéline, le cyanure, le sulfure de sodium, les nitrites et la morphine, et de la bradycardie asphyxique. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1931, **41**, 261—289.

Hilker, R. R. J., Rhoads, P. S., C. E. Billings. Clinical use of hydralazine and hexamethonium in treatment of hypertension. *J. Am. M. A.*, 1953, **153**, 5—9.

Hinchey, J. J., Hines, E. A., Jr., R. K. Ghormley. Osteoporosis occurring during potassium thiocyanate therapy for hypertensive disease. *Am. J. M. Sc.*, 1948, **215**, 548—554.

Hultgren, H. N., Robertson, H. S., L. E. Stevens. Clinical and experimental study of use of khellin in treatment of angina pectoris. *J. Am. M. A.*, 1952, **148**, 465—469.

Huttrer, C. P., Estaleta Dale. The chemistry and physiological action of khellin and related products. *Chem. Rev.*, 1951, **48**, 543—579. (111 indicaţii bibliografice.)

Irving, F. C. The treatment of eclampsia and preeclampsia with *Veratrum viride* and magnesium sulfate. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1947, **54**, 731—737.

Jacobs, W. A., L. C. Craig. The veratrine alkaloids. XXV. The alkaloids of *Veratrum viride*. *J. Biol. Chem.*, 1945, **160**, 555—565.

Jacobs, W. A., Craig, L. C., G. I. Lavin. The veratrine alkaloids. XI. The dehydrogenation of jervine. *J. Biol. Chem.*, 1941, **141**, 51—66.

Jacobs, W. A., Yoshio Sato. The veratrine alkaloids. XXVIII. The structure of jervine. *J. Biol. Chem.*, 1948, **175**, 57—65.

Jaffe, H., W. A. Jacobs. The veratrine alkaloids. XXXIII. The isomeric forms of cevine, germine, and protoverine. *J. Biol. Chem.*, 1951, **193**, 325—337.

Jarisch, A., H. Richter. Der Bezold-Effekt, eine vergessene Kreislaufreaktion. *Klin. Wchnschr.*, 1939, **18**, 185—187.

———. Die Kreislaufwirkung des Veratrins. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1939, **193**, 347—354.

———. Die afferenten Bahnen des Veratrineffektes in den Herznerven. *Ibid.*, 1939, **193**, 355—371.

Kauntze, R., J. Trounce. The hypotensive action of veriloid (*Veratrum viride*); a clinical investigation. *Lancet*, 1951, **1**, 549—555.

Keys, A., E. Simonson. The flicker fusion frequency and its response to nitroglycerin in normal subjects and in patients with cardiovascular disease. *Circulation*, 1952, **5**, 215—224.

Kleckner, M. S., Jr., Allen, E. V., K. G. Wakim. The effect of local application of glyceryl trinitrate (nitroglycerine) on Raynaud's disease and Raynaud's phenomenon; studies on blood flow and clinical manifestations. *Circulation*, 1951, **3**, 681—689.

Krantz, J. C., Jr., Carr, C. J., Forman, S. E., Nellie Cone. Alkyl nitrites. VI. A contribution to the mechanism of the action of organic nitrates. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1940, **70**, 323—327.

Krantz, J. C., Jr., Carr, C. J., M. Joyce Knapp. Alkyl nitrites. XV. The effect of nitrites and nitrates on the oxygen uptake of arterial tissue. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **102**, 258—260.

Krayer, O. Antiaccelerator cardiac agents. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1952, **19**, 53—69.

Krayer, O., H. W. George. Studies on veratrum alkaloids. XV. The quinine-like effect of veratramine upon the single twitch and upon the „veratrine response" of the sartorius muscle of the frog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **103**, 249—258.

Krayer, O., Kupchan, S. M., Dellwala, C. V., B. H. Rogers. Untersuchungen über die Veratrumalkaloide. XVIII. Die chemischen und pharmakologischen Beziehungen zwischen den Zygadenusalkaloiden und den Veratrumalkaloiden. *Arch exper. Path. u. Pharmakol.*, 1953, **219**, 371—385.

Krayer, O., R. Méndez. Studies on veratrum alkaloids. I. The action of veratrine upon the isolated mammalian heart. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **74**, 350—364.

Krayer, O., Moe, G. K., R. Méndez. Studies on veratrum alkaloids. VI. Protoveratrine: its comparative toxicity and its circulatory action. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 167—186.

Krayer, O., Wood, E. H., G. Montes. Studies on veratrum alkaloids. IV. The sites of the heart rate lowering action of veratridine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **79**, 215—224.

Kuffler, S. W. Action of veratrine on nerve-muscle preparations. *J. Neurophysiol.*, 1945, **8**, 113—122.

Lindberg, H. A., Wald, M. H., M. H. Barker. Observations on the pathologic effect of thiocyanate. An experimental study. *Am. Heart J.*, 1941, **21**, 605—616.

Löffler, W., Esselier, A. F., Prött, F., A. Wegmann. Hochdruckbehandlung mit einem Rauwolfiaalkaloid (Serpasil); klinische Beobachtungen. *Schweiz. med. Wchnschr.*, 1953, **83**, 1012—1015.

Lorente de Nó, R. A study of nerve physiology. Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research, New York, 1947, volumes 131 and 132.

Lueth, H. C., T. G. Hanks. Unusual reaction of patients with hypertension to glyceryl trinitrate. *Arch. Int. Med.*, 1938, **62**, 97—108.

Lund, F. Percutaneous nitroglycerin treatment in cases of peripheral circulatory disorders. *Acta med. Scandinav.*, 1948, **130**, Supplement 206, 196—206.

McCall, M. L. Cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy. Observations on the effects of Veratrum viride and apresoline (1-hydrazinophthalazine). *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1953, **66**, 1015—1030.

McNair, J. D., Griffith, G. C., S. R. Elek. A prolonged study of oral Veratrum viride in the treatment of essential hypertension. *Am. Heart J.*, 1950, **40**, 382—389.

Marshall, C. R. The mode of action of nitric esters. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **83**, 103—119.

Master, A. M., Jaffe, H. L., S. Dack. The drug treatment of angina pectoris due to coronary artery disease. *Am. J. M. Sc.*, 1939, **197**, 774—782.

Scanned with OKEN Scanner

Wilkins, R. W., Weiss, S., F. W. Haynes. Effect of epinephrine in circulatory collapse induced by sodium nitrite. *J. Clin. Investigation*, 1938, **17**, 41—51.

Wolff, J., Chaikoff, I. L., Taurog, A., L. Rubin. The disturbance in iodine metabolism produced by thiocyanate: the mechanism of its goitrogenic action with radioactive iodine as indicator. *Endocrinology*, 1946, **39**, 140—148.

Wood, J. L., Williams, E. F., Jr., N. Kingsland. The conversion of thiocyanate sulfur to sulfate in the white rat *J. Biol. Chem.*, 1947, **170**, 251—259.

Zoll, P. M., Leona R. Norman. The effects of vasomotor drugs and of anemia upon interarterial coronary anastomoses. *Circulation*, 1952, **6**, 832—842.

Monografii şi referate generale

Bodansky, O. Methemoglobinemia and methemoglobin-producing compounds. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 144—196. (246 indicaţii bibliografice.)

Borison, H. L., S. C. Wang. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 193—230. (194 indicaţii bibliografice.)

Dawes, G. S. Reflexes from the heart and lungs. *Brit. Med. Bull.*, 1952, **8**, 324—330.

Dawes, G. S., J. H. Comroe. Jr. Chemoreflexes from the heart and lungs. *Physiol. Rev.*, 1954, **34**, 167—201. (147 indicaţii bibliografice.)

Hoobler, S. W., A. S. Dontas. Drug treatment of hypertension. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 135—174. (297 indicaţii bibliografice.)

Krayer, O., G. H. Acheson. The pharmacology of the veratrum alkaloids. *Physiol. Rev.*, 1946, **26**, 383—446. (267 indicaţii bibliografice.)

Meilman, E. The medical management of arterial hypertension. *New England J. Med.*, 1953, **248**, 894—902. (222 indicaţii bibliografice.)

Symposium. (Numeroşi autori). Reserpine (serpasil) and other alkaloids of *Rauwolfia serpentina*: chemistry, pharmacology, and clinical applications. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1954, **59**, 1—140.

Scanned with OKEN Scanner

APA, SĂRURILE ȘI IONII

CAPITOLUL 32

AGENȚII CARE INFLUENȚEAZĂ VOLUMUL ȘI COMPOZIȚIA LICHIDELOR ORGANISMULUI

Introducere. Este probabil că viața a început în mediul apos. Cele mai vechi organisme unicelulare trăiau în marele mediu extracelular al mării, iar schimburile dintre exteriorul și interiorul celulei se îndeplineau prin simplă difuziune. Constanța mediului extern era asigurată prin volumul comparativ mare al lichidului extracelular față de cel intracelular. Astfel, problemele de homeostazie se limitau la menținerea integrității compoziției chimice a celulei. O dată cu dezvoltarea formelor de viață multicelulare, problemele protecției celulare au devenit mai complexe. Mediul extracelular a rămas același, cu excepția unor mici schimbări în compoziția sa chimică. Totuși, el a fost închis de epiteliu, iar ca mijloc de transport între mediul înconjurător al organismului și mediul intern al celulei s-a dezvoltat sistemul circulator. Prin migrarea treptată din mare pe uscat a acelor forme de viață care începeau să devină în sfîrșit terestre, aspectele de metabolism al apei și electroliților au devenit incomparabil mai complicate.

Acest cadru filogenetic suprasimplificat delimitează net problemele de homeostazie care sînt de importanță capitală în toate domeniile medicinei. Celulele organismului există încă și acum într-un mediu apos extern, în esență asemănător în ceea ce privește compoziția cu acela al mării primordiale, din timpul cînd ea constituia uriașul mediu lichid extracelular înconjurător al primei celule. Totuși, volumul lichidului extracelular a fost redus într-atît, încît a devenit numai jumătate din acela al lichidului celular pe care trebuie să-l conserve. Cu toate acestea, constanța compoziției sale trebuie să fie menținută cu o mare rigurozitate, rigurozitate care a fost delimitată prima dată de prototipul său, mediul marin.

Mecanismele prin care este menținută constanța fizico-chimică a mediului intern sînt extrem de complexe și încă neînțelese perfect. Sînt cuprinse foarte multe funcții diverse, dar vom numi numai cîteva: sinteza și punerea în circulație a proteinelor plasmatice, eritropoeza, reflexele respiratorii sensibile la retenția și excreția bioxidului de carbon, mecanismele de absorbție ale tractului gastro-intestinal, activitatea metabolică celulară care menține continuu echilibrul ionic și activitățile complexe de reabsorbție și secreție ale tubului renal. Prăbușirea oricăreia din funcțiile de mai sus poate să ducă la modificări chimice în mediul intern, care nu pot fi mult timp compatibile cu viața. Totuși, terapeutul experimentat poate să corecteze tulburările în compoziția lichidelor corpului și să-și susțină bolnavul pînă ce sînt luate măsuri mai de durată sau pînă cînd procesele de refacere corectează deficiența fundamentală.

Rinichii poartă responsabilitatea cea mai mare în menținerea volumului și compoziției în electroliți a lichidelor organismului. Din materialele introduse cu ration alimentară, tubul renal reîntoarce în circulație cantitatea de apă și electroliți necesară menținerii caracteristicilor structurale ale lichidului extracelular. Rinichiul controlează, de asemenea, indirect, volumul și compoziția lichidelor intracelulare, ajustînd în limite strînse concentrația sodiului și potasiului extracelular (vezi mai jos). Mai mult, rinichiul ajută la menținerea în limite apropiate a pH-ului lichidelor corpului, sarcină mai dificilă din cauza reziduului acid al nutriției normale care necesită o conservare continuă a cationilor fiși. Alterările în compoziția chimică și în distribuția lichidelor corpului nu apar atît cînd funcția renală scade, cît mai ales atunci cînd pierderile de apă și electroliți sau tulburările acido-bazice sînt atît de mari, încît rinichiul nu mai primește în mod normal materialele necesare pentru a putea face reajustările. Se poate spune că o terapie corectă cu lichide și electroliți introduși parenteral are de scop să procure rinichiului elementele necesare pentru a reconstitui mediul intern. Cu cît este ajutată mai precis sarcina rinichilor,

Scanned with OKEN Scanner

cu atît mai rapid se pot face ajustările finale. Cu alte cuvinte, rinichiul lucrează mai rapid şi mai eficace cu materiale „prefabricate". De aceea, terapia cu lichide şi electroliţi poate avea eficacitatea maximă numai dacă este aplicată, cunoscîndu-se temeinic principiile de bază ale metabolismului apei şi electroliţilor.

Tehnicile de *alimentare parenterală* sînt strîns legate de procedeele pentru menţinerea sau înlocuirea lichidelor şi electroliţilor organismului. Nevoia unei alimentaţii parenterale presupune o insuficienţă a funcţiei gastro-intenstinale. Pacientul este tributarul administrării intravenoase de lichide, nu numai în ceea ce priveşte apa şi electroliţii, dar şi în ceea ce priveşte izvoarele de energie şi de bilanţ azotat. De aceea, în cele ce urmează, cele 2 subiecte vor fi studiate pe cît este posibil, împreună.

DISTRIBUŢIA ŞI COMPOZIŢIA LICHIDELOR ORGANISMULUI

Distribuţia lichidelor organismului. Mediul lichidian intern poate fi împărţit în compartimente anatomice, pentru motivul că faza apoasă continuă este despărţită prin 2 feluri de membrane: peretele capilar şi membrana celulară. Compartimentele fundamentale ale apei organismului sînt: cel intracelular şi cel extracelular. Ultimul poate fi împărţit, de asemenea, în porţiunea din interiorul sistemului circulator—plasma — şi porţiunea mai mare dinafara circulaţiei — lichidul interstiţial. Subdiviziunile mai mici ale compartimentului extracelular cuprind lichidele peritoneal, pleural, pericardic, sinovial, umoarea apoasă şi, cu anumite rezerve, lichidul cefalorahidian. Apa intracelulară reprezintă aproximativ 50% din greutatea corpului lipsit de grăsime. Lichidul interstiţial şi plasma reprezintă circa 15 şi respectiv 5% (fig. 49).

Compoziţia lichidelor organismului. Analiza compoziţiei lichidului din fiecare compartiment arată caractere chimice distinctive (fig. 49). Deosebirea cea mai mare în compoziţia electroliţilor este aceea dintre lichidul interstiţial şi cel intracelular. În primul, cationul predominant este sodiul; în ultimul este potasiul. Anionii predominanţi ai lichidului interstiţial sînt clorul şi bicarbonatul; ai lichidului intracelular sînt fosfatul şi proteinele. Pe de altă parte, deosebirea principală dintre lichidul interstiţial şi lichidul plasmatic este reprezentată de concentraţia în proteine, care este mai mare în ultimul. Cu toate acestea, toate lichidele organismului se aseamănă într-o privinţă: concentraţia apei în constituenţi osmotic activi este aceeaşi în toate compartimentele. Astfel se poate vedea că în timp ce există o restricţie în difuziunea liberă a solviţilor între compartimente, apa poate difuza liber. O cercetare suplimentară arată că peretele capilar este impermeabil la proteine; în schimb, repartiţia selectivă a cationilor şi anionilor de o parte şi de alta a membranei celulare nu rezultă atît dintr-un obstacol în difuziunea lor liberă, ci mai degrabă din activitatea metabolică a celulei[1].

Principiile migrării lichidelor prin membranele semipermeabile. Faptul că compartimentele lichidiene ale organismului sînt separate prin membrane care acţionează ca şi cum ar fi semipermeabile face posibilă explicarea migrărilor de lichide dintr-un compartiment într-altul, pe baza legilor osmozei. Înţelegerea acestor legi este esenţială pentru consideraţiile ulterioare.

Presiunea osmotică. Pentru a înţelege ce este presiunea osmotică trebuie să se studieze de la început legea fundamentală a gazelor a lui Boyle, şi anume că presiunea unui gaz variază invers cu volumul său. Cu cît numărul de molecule cuprinse într-un spaţiu anumit va fi mai mare, cu atît va fi mai mare presiunea pe care ele o vor exercita. Această presiune, datorită activităţii cinetice a moleculelor de gaz, poate fi uşor demonstrată şi măsurată.

Moleculele sau ionii solvitului, ca şi ale solventului, au, în soluţie, o anumită energie cinetică. Presiunea exercitată este cunoscută sub numele de *presiune osmotică* şi, ca şi în cazul gazelor, această presiune este direct proporţională cu numărul de molecule sau ioni de solvit pe unitatea de volum a solventului. Spre deosebire de gaze, însă, solvitul şi solventul sînt limitate în graniţe fixe, iar presiunea exercitată poate să fie măsurată numai în condiţii speciale şi anume cînd soluţiile sînt separate printr-o membrană semipermeabilă.

În primul rînd să considerăm o soluţie apoasă de clorură de sodiu separată de apă pură printr-o membrană permeabilă la apă şi la ionii de sodiu şi clor. Este evident că în soluţia salină, există mai mulţi ioni de sodiu şi clor decît în solventul pur. Pe de altă parte, în solventul pur se găsesc mai multe molecule de apă într-un anumit volum de lichid, deoarece în soluţia salină, apa a fost diluată de prezenţa sării. Cînd sînt separate printr-o membrană permeabilă, substanţele difuzează din zonele de concentraţie mare către regiunile de concentraţie mai mică, pentru că există mai multe particule care bombardează membrana de partea cu concentraţie mai mare şi, prin urmare, vor trece mai multe prin ea. De aceea, în situaţia de mai sus, apa va difuza în soluţia salină

[1] S-a crezut mai înainte că localizarea selectivă intracelulară şi extracelulară a ionilor de potasiu şi respectiv de sodiu reflectă impermeabilitatea relativă a membranei celulare pentru aceşti ioni. Cu toate acestea există un schimb constant de Na^+ şi K^+ între compartimentele de lichid intracelular şi cel extracelular. De exemplu potasiul intracelular, ca şi cel extracelular, se echilibrează repede cu K^+ radioactiv introdus în circulaţie. Este deci necesar un alt mecanism decît permeabilitatea membranei celulare pentru ca să explice distribuţia selectivă a electroliţilor organismului. Diferenţele de concentraţie a acestor ioni de o parte şi de alta a membranei celulare nu pot fi explicate decît parţial, pe baza echilibrului de tip Donnan şi a potenţialului care există de ambele părţi ale membranei; din această cauză se postulează de obicei un factor suplimentar de transport activ, al unuia sau mai multora din aceşti ioni prin membrana celulară. Astfel de sisteme de transport cheltuiesc energie pentru menţinerea diferenţelor de concentraţie ionică şi în felul acesta activitatea metabolică a celulei joacă un rol esenţial în păstrarea compoziţiei electrolitice.

și sarea va difuza în apă, pînă cînd concentrațiile tuturor substanțelor vor fi egale și nu se va mai manifesta nici o presiune, deoarece toți constituenții sînt difuzibili.

Acum să considerăm o soluție de clorură de sodiu care este separată de apa pură printr-o membrană impermeabilă la ionii de sodiu și clor, dar permeabilă la apă. De o parte există

Să presupunem acum că există o presiune care se opune trecerii apei în soluția salină. De exemplu să construim un sistem de așa natură, încît trecerea apei în soluția salină să ridice o coloană de lichid care să exercite o presiune hidrostatică opunîndu-se oricărei intrări de apă în plus. Astfel, înălțimea la care se va ridica această coloană, cînd presiunea

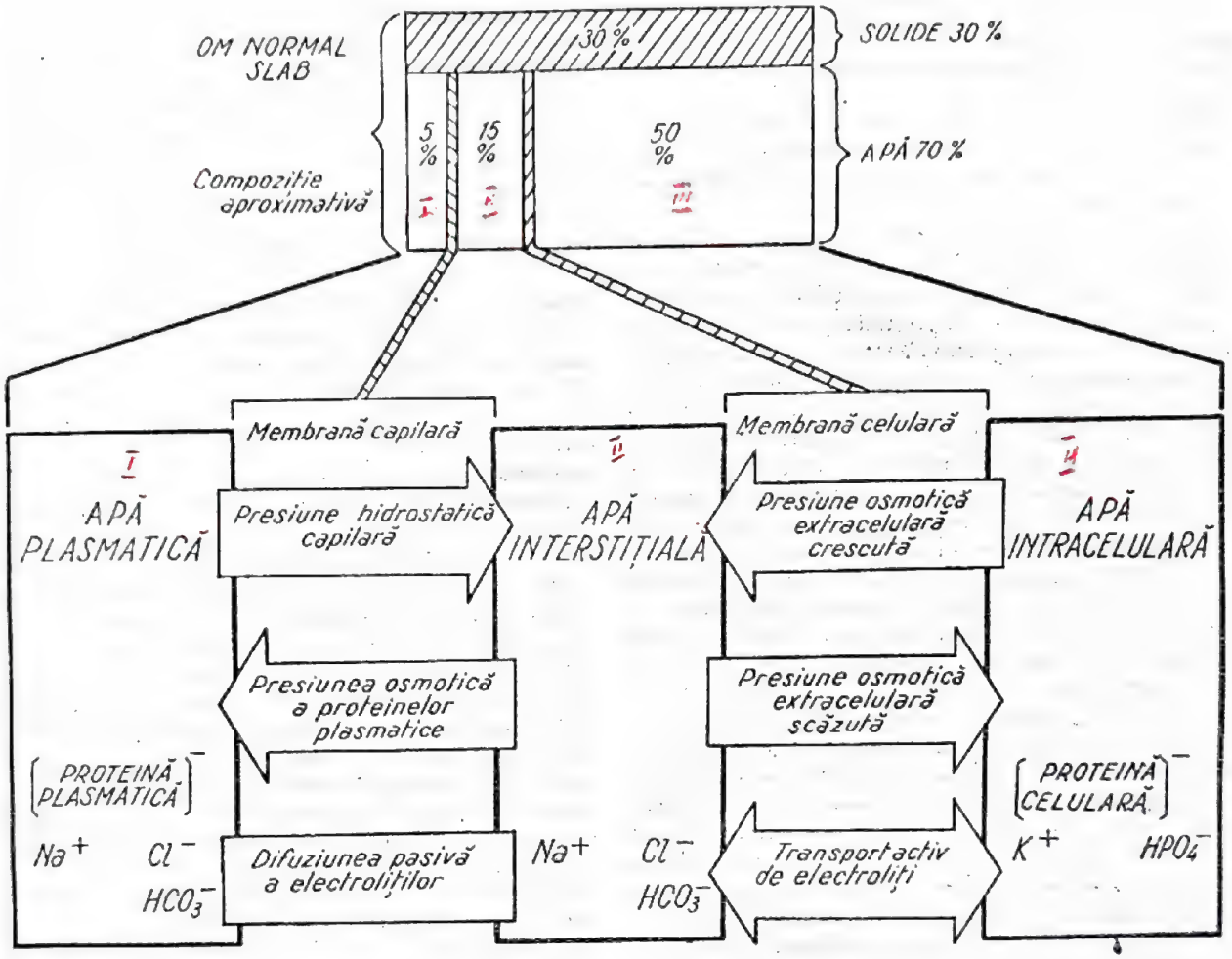


Fig. 49. — Reprezentarea schematică a factorilor care influențează distribuția apei și electroliților între compartimentele lichidelor organismului (prin amabilitatea dr. Paul Brazeau).

din nou o concentrație mai mare de ioni și de cealaltă parte o concentrație mai mare de molecule de apă. Ionii de sodiu și clor vor bombarda membrana, dar, datorită faptului că nu pot trece prin ea, ei nu vor difuza în apa pură. Moleculele de apă vor ciocni membrana și vor trece prin ea din ambele părți, dar, în măsura în care prezența sării a diluat apa din partea soluției, vor bombarda membrana și vor trece prin ea mai multe molecule de apă din partea apei pure. Apa va continua să difuzeze în soluția salină pînă cînd soluțiile de ambele părți ale membranei vor avea aceeași concentrație în molecule de apă sau, cu alte cuvinte, pînă ce soluția salină va fi diluată la infinit. Această trecere de lichid este cunoscută sub denumirea de *osmoză*.

hidrostatică va fi îndeajuns de mare ca să oprească trecerea neegală a moleculelor de apă prin membrană va fi o măsură a *presiunii osmotice* a soluției saline. Se utilizează intenționat cuvîntul „neegal", deoarece moleculele de apă traversează membrana în ambele direcții, dar acum presiunea exercitată asupra soluției saline este suficient de mare ca să crească activitatea moleculelor de apă de această parte a membranei, astfel că numărul de molecule care traversează dinspre soluția salină către apă este acum egal cu acela care trece în sens contrariu. Deci, definită foarte simplu, *presiunea osmotică este presiunea hidrostatică necesară pentru a împiedica osmoza. Osmoza poate fi definită ca fiind difuziunea unui lichid*

printr-o membrană permeabilă către un loc cu o concentraţie mai mică de lichid.

În fine, să considerăm exemplul unei membrane impermeabile la toţi ionii şi separînd o soluţie de clorură de sodiu de una de clorură de potasiu, ambele soluţii avînd aceeaşi concentraţie molară. De data aceasta, cum apa de fiecare parte a membranei este diluată de acelaşi număr de ioni, concentraţia apei de ambele părţi ale membranei este aceeaşi şi moleculele de apă vor difuza în măsură egală în ambele direcţii. Cu alte cuvinte, ambele soluţii au aceeaşi presiune osmotică şi sînt denumite *soluţii izoosmolare.*

Principiile migrării lichidelor în interiorul organismului. Acum este posibil să studiem modul în care modificările în compoziţia lichidelor organismului pot schimba distribuţia acestor lichide.

Migrări între lichidele circulator şi interstiţial. Forţele osmotice care reglează volumele relative ale lichidelor circulator şi interstiţial au fost lămurite de Starling. Ele sînt bine cunoscute şi nu au nevoie decît de o scurtă revedere. Pentru repartiţia selectivă a lichidelor este necesară o membrană semipermeabilă. În cazul acesta, ea este peretele capilar. Această membrană este relativ impermeabilă pentru proteinele plasmatice, dar este permeabilă pentru apă, electroliţi şi molecule mici. De aceea, proteinele în soluţie din interiorul lumenului capilar vor exercita o forţă osmotică (presiune coloidosmotică sau presiune oncotică) care produce trecerea de lichid din spaţiile interstiţiale în circulaţie. Presiunea hidrostatică a lichidului circulant din interiorul capilarului se opune acestei forţe. Astfel, lichidul va părăsi capilarele cîtă vreme presiunea hidrostatică din interiorul vaselor este mai mare decît presiunea osmotică exercitată de proteinele plasmatice, dar va intra în circulaţie în caz contrariu. Acest schimb de lichide este discutat mai amănunţit în capitolul asupra diureticelor. Deoarece peretele capilar este foarte permeabil pentru apă, electroliţi şi molecule mici, compoziţia lichidului interstiţial este aproximativ aceeaşi cu a plasmei, cu excepţia conţinutului său în proteine.

Teoria lui Starling explică clar distribuţiile anormale ale lichidului extracelular întîlnite în clinică. Rareori se observă o pletoră de lichid circulator. Mai degrabă, presiunea hidrostatică intracapilară crescută, pierderea de proteine plasmatice sau scăderea sintezei lor pot duce la ieşirea de lichid din circulaţie şi acumularea sa în spaţiile interstiţiale ca lichid de edem. Cauzele obişnuite ale acestui tip de deranjament al distribuţiei lichidiene sînt obstrucţia venoasă, decompensarea cardiacă, insuficienţa hepatică, proteinuria şi ingestia insuficientă de proteine. Teoria lui Starling stă, de asemenea, la baza unei legi fundamentale a terapiei parenterale cu lichide. În eventualitatea că concentraţia proteinelor plasmatice nu e crescută, nu vor exista forţe osmotice active care să păstreze în interiorul sistemului circulator soluţiile de perfuzie cu electroliţi sau cu alte substanţe difuzibile. Dimpotrivă, astfel de lichide perfuzate vor traversa peretele capilar, crescînd volumul lichidului interstiţial şi nu pe cel circulator. Acest simplu fapt arată rolul transfuziilor de plasmă în păstrarea volumului lichidului circulator şi explică continua căutare de substituenţi de proteine plasmatice (vezi mai jos), cu scopul de a reţine lichidul din sistemul circulator.

Schimburile dintre lichidele extracelular şi intracelular. Migrările dintre lichidele extracelular şi intracelular sînt mai complicate, mai greu de descoperit şi adesea mai periculoase decît acelea descrise mai sus. Cum s-a mai spus, activitatea metabolică a celulei joacă un rol esenţial în menţinerea compoziţiei sale electrolitice şi în distribuţia selectivă, de o parte şi de alta a membranei celulare, a ionilor de sodiu şi potasiu. Indiferent de mecanismele care iau parte, menţinerea diferenţelor de concentraţie a acestor ioni de o parte şi de alta a membranei celulare, permeabilă la apă, satisface condiţiile descrise mai sus, prin care, ca răspuns la diferenţe de presiuni osmotice, se produc migrări de apă şi nu de electroliţi.

Fenomenele care produc deplasări între apa extracelulară şi intracelulară sînt de obicei iniţiate de o modificare în compoziţia lichidului extracelular. Acest lucru poate fi uşor înţeles, dacă se ţine seama de faptul că lichidul extracelular, care constituie mediul tampon, protector extern al celulei, este expus el însuşi la schimbările mediului extern al organismului luat în totalitate. O simplă pierdere de lichid extracelular nu influenţează semnificativ lichidul celular. De exemplu, după o hemoragie, compoziţia ionică a lichidului extracelular rămîne relativ neschimbată, în ciuda faptului că volumul său s-a redus. De aceea nu există nici o forţă osmotică care să producă migrări de lichide prin membrana celulară. Totuşi, atunci cînd concentraţia sodiului în lichidul extracelular este scăzută sau crescută, lichidul extracelular devine hipotonic sau hipertonic faţă de lichidul celular. Cum apa difuzează liber prin membrana celulară, se produce un transfer de apă pentru a menţine echilibrul osmotic. De aceea, o scădere în concentraţia sodiului extracelular duce la o hidratare celulară, pe cînd o creştere a concentraţiei sodiului extracelular va produce o deshidratare celulară (fig. 49).

Migrări de electroliţi. S-au acumulat date care arată că în anumite condiţii se pot produce schimburi între cationii intracelulari şi extracelulari, care nu produc neapărat deplasări de apă. Aceste schimburi se produc de obicei în stări care provoacă o pierdere suficient de mare a potasiului din organism pentru a da naştere unui bilanţ negativ al acestui ion. În această situaţie, o parte din potasiul celular este înlocuit de sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele unei concentrații intracelulare mari de sodiu și ale unei concentrații mici de potasiu intracelular nu sînt încă bine lămurite. Totuși, efectele salutare ale reconstituirii configurației normale a electroliților celulari prin procedee care ajută înlocuirea sodiului intracelular cu potasiu deschid alte probleme importante în terapia parenterală rațională care are de scop să restabilească compoziția chimică normală a lichidelor organismului. Problemele terapiei cu potasiu sînt discutate în capitolul următor.

EFECTELE CÎȘTIGULUI ȘI ALE PIERDERII DE APĂ SAU ELECTROLIȚI ASUPRA DISTRIBUȚIEI LICHIDELOR

Migrările de lichide care întovărășesc cîștigul sau pierderea de apă și electroliți pot fi discutate acum în legătură cu principiile fizico-chimice prezentate mai sus.

Cîștigul de apă. Administrarea de apă produce diluarea tuturor lichidelor organismului. Atunci cînd apa este ingerată, succesiunea ajustărilor osmotice este destul de complicată. Prima echilibrare ionică se petrece în intestin. Aici sărurile lichidului extracelular pot intra în lumenul intestinului și apa poate trece în circulație, pentru că membrana intestinală este permeabilă la toți acești constituenți. Se produce repede o echilibrare osmotică, după care tot lichidul este absorbit în circulație. Astfel apa pătrunde mai întîi în lichidul extracelular. Acest lucru coboară concentrația sodiului și, pentru un moment, presiunea osmotică a lichidului extracelular este mai mică decît a celui din celule. Existînd un gradient osmotic, apa intră în celule pentru a restabili izotonicitatea. În cele de mai sus, succesiunea evenimentelor care urmează după administrarea de apă este prezentată în etape distincte. În realitate, toate modificările se produc simultan și, prin urmare, există în tot organismul o repartizare rapidă și uniformă a apei. În același timp intră în joc activitatea reglatoare a rinichiului. Concentrația electroliților corpului a fost micșorată și acest fapt constituie stimulul fiziologic prin care rinichiul excretă excesul de apă din corp și păstrează electroliții. Eficiența rinichiului normal în îndeplinirea acestei sarcini se poate vedea din volumul mare de urină cu presiune osmotică mică, eliminată după ingestia unor cantități mari de apă. Mecanismul diurezei apoase este discutat în altă parte (capitolul 76).

Hidratarea cu soluții de glucoză. În timpul terapiei intravenoase cu lichide este adesea necesar să se introducă pacientului apă lipsită de electroliți. Apa pură nu se poate injecta, din cauză că hipotonicitatea la care se ajunge la locul de injecție poate produce o hemoliză puternică. Pentru a evita aceasta, apa poate fi administrată sub formă de soluție de glucoză izoosmolară (5,5%). Glucoza este îndepărtată din circulație prin oxidare sau este transformată în glicogen, iar apa rămîne disponibilă pentru hidratare.

Hidratarea excesivă. Dacă apa este absorbită mai repede decît este excretată, ea se acumulează în organism și dă naștere eventual la simptome de intoxicație. Acestea se produc din cauza hidratării excesive a celulelor corpului. Cel mai simplu exemplu de acțiune a apei asupra celulelor se poate vedea în hemoliză.

Hemoliza. Atunci cînd hematiile sînt puse în contact cu apa, ele se umflă și își pierd conținutul. Și în acest caz deplasarea de lichide este datorită forțelor osmotice. Lichidul interstițial al hematiilor este plasma. Cationul principal al plasmei este sodiul, în timp ce cel al eritrocitului este potasiul (diferite specii, printre care cîinele și porcul, au sodiu în hematii și potasiu în toate celelalte celule). Deoarece activitatea metabolică a hematiilor nu permite migrări mai mari de sodiu în celulă sau de potasiu afară din celulă, atunci cînd apa diluează mediul exterior, diferența dintre presiunea osmotică din exteriorul și cea din interiorul celulelor duce la pătrunderea apei prin membrana celulară. Acest aflux de lichid produce umflarea celulei, care duce eventual la întinderea și la creșterea permeabilității membranei celulare, cu pierderea consecutivă a conținutului celular.

Hidratarea celulară. Prin hidratarea excesivă a organismului, toate celulele se umflă în mod asemănător. Totuși, celulele țesuturilor organizate se susțin mecanic reciproc și membranele celulare rămîn intacte. Datorită acestei turgescențe celulare mărite, probabil că se produc modificări importante ale presiunii osmotice. Hidratarea celulară excesivă duce la un sindrom denumit „intoxicație cu apă"; caracteristicile predominante sînt: tremurături musculare, edem cerebral și convulsii. Din cauza hemolizei se produc de asemenea hemoglobinemie și hemoglobinurie. La om se întîlnește, relativ frecvent un ușor grad de intoxicație cu apă. De obicei, aceasta se produce din cauza ingestiei unor cantități exagerate de apă, combinată cu pierderi de sodiu.

Pierderea de apă. Studiul migrărilor hidroelectrolitice care întovărășesc pierderea de apă a fost continuat foarte intens în timpul celui de-al doilea război mondial, din cauza problemei practice a indivizilor naufragiați pe mare. În aceste împrejurări, tipul de deshidratare care se produce este, în fond, datorit pierderii exclusive de apă. Totuși, în clinică, termenul de „deshidratare" poate fi întrebuințat pentru a defini pierderea de lichide ale organismului, cuprinzînd atît electroliți, cît și apă. Trebuie subliniat că, în cele

Scanned with OKEN Scanner

ce urmează, termenul se aplică numai la pierderea selectivă de apă.

Cînd eliminările de apă din organism depăşesc ingestia de apă, concentraţia electroliţilor extracelulari creşte. Ca o consecinţă, apa difuzează afară din celule şi în felul acesta volumul lichidului extracelular este în parte menţinut pe seama apei celulare. Este interesant că, în ciuda concentraţiei crescute a electroliţilor extracelulari, excreţia renală de săruri de sodiu este minimă. Totuşi, din celulele deshidratate se mobilizează potasiul, care este excretat în urină. Prin urmare, urina unui individ care suferă de pierdere de apă este bogată în potasiu şi săracă în sodiu. Ca o consecinţă a mobilizării potasiului din celule şi a eliminării sale renale, un nou plus de apă din celule poate să difuzeze în lichidul extracelular şi să ajute astfel la menţinerea volumului acestuia. În ciuda acestor modificări, pierderea continuă de apă din organism poate, eventual, să ducă la un grad de deshidratare cu sfîrşit letal. Cauzele care contribuie la aceasta sînt colapsul circulator secundar anhidremiei şi inhibiţia centrală datorită deshidratării celulare (Elkinton şi Taffel, 1942; Winkler şi alţii, 1944; Gamble, 1947).

Cîştigul de sodiu. Efectul produs de introducerea soluţiilor de săruri de sodiu asupra volumului şi distribuţiei lichidelor organismului depinde de concentraţia administrată.

Soluţiile izotonice de săruri de sodiu. Atunci cînd se introduce în circulaţie un lichid care conţine săruri de sodiu într-o concentraţie izotonică cu aceea a lichidelor extracelulare, el este repartizat într-un mod diferit de acela al apei. Primul efect asupra circulaţiei este scăderea concentraţiei proteinelor plasmatice şi creşterea presiunii hidrostatice. Ca urmare, apa şi electroliţii în exces traversează repede peretele capilar, crescînd volumul lichidului interstiţial. Volumul lichidului intracelular va rămîne neinfluenţat, deoarece concentraţia cationilor extracelulari rămîne neschimbată şi nu există forţe osmotice care să provoace trecerea de apă prin membrana celulară. *Astfel, repartiţia soluţiilor izotonice de clorură de sodiu este limitată la lichidul extracelular.* Ca urmare, cînd astfel de soluţii sînt injectate în cantitate mare se pot produce edeme întinse. La bolnavii cu funcţie cardiacă bună, majoritatea lichidului va depăşi patul capilar al circulaţiei generale şi se produc edeme periferice. La indivizii cu o rezervă cardiacă redusă se poate produce însă o creştere bruscă a presiunii hidrostatice în circulaţia pulmonară şi poate să apară un edem pulmonar grav.

Pe măsură ce se adună lichide în spaţiile extracelulare se dezvoltă o presiune a ţesuturilor care se opune presiunii hidrostatice intracapilare. Aceasta ajută la menţinerea în circulaţie a lichidului în exces, cu toată scăderea concentraţiei proteinelor plasmatice. Acest fenomen poate să explice de ce nefroticii edematoşi, cu hipoproteinemie, pot avea volume sanguine relativ normale (Warren şi alţii, 1943).

Cînd se măreşte volumul lichidului extracelular, prin injectarea unei soluţii izotonice de săruri de sodiu, raporturile normale dintre volumele compartimentelor pot fi restabilite numai prin excreţia renală a excesului de lichid. Compensarea renală se produce încet, deoarece compoziţia lichidului administrat seamănă foarte mult cu lichidul extracelular. Cum schimbarea este în mare parte o modificare de volum, debitul crescut de formare a urinii depinde în primul rînd de factorii care influenţează filtrarea glomerulară.

Soluţiile hipertonice de săruri de sodiu. Cînd pătrund în circulaţie soluţii hipertonice de săruri de sodiu, concentraţia cationului extracelular creşte. Deoarece gradientul de concentraţie a ionilor de sodiu de ambele părţi ale membranei celulare trebuie menţinut normal, apa difuzează din celule pentru a menţine echilibrul osmotic. Ca rezultat va creşte volumul lichidului extracelular pe seama lichidului intracelular (fig. 49). Distribuţia şi compoziţia lichidelor organismului pot fi restabilite pe 2 căi: senzaţia de sete care întovărăşeşte deshidratarea celulară duce la ingestie de apă, suficientă ca să readucă la normal concentraţia sodiului extracelular şi să permită astfel rehidratarea celulelor. Ulterior rinichiul poate ajusta volumul total al lichidului extracelular. În a doua alternativă, rinichiul poate să excrete o urină hipertonică conţinînd excesul de sodiu, reducînd prin aceasta concentraţia sodiului extracelular şi rehidratînd celulele. Totuşi, rinichiul are o capacitate limitată de a concentra sodiul, concentraţia maximă a acestui ion în urină depăşind rareori 300—350 mEq/l. Aceasta explică de ce organismul este incapabil să reţină apa după ingerarea de apă de mare în care concentraţia sodiului se apropie de 450 mEq/l (Elkinton şi Winkler, 1944).

Pierderea de sodiu. În clinică, majoritatea cazurilor de deshidratare provin din pierderea de lichid extracelular, al cărui cation principal îl constituie sodiul. Variaţiile mari ale lichidului extracelular pot fi uşor calculate; un om de 70 kg conţine aproximativ 14 litri de lichid extracelular. Din această sursă derivă zilnic aproximativ 10 litri de secreţii şi excreţii. Evident trebuie reabsorbită o mare parte a lichidului, pentru a împiedica scăderea rapidă a volumului lichidului extracelular. De asemenea este uşor de înţeles de ce vărsăturile din ocluzia intenstinală, diareea gravă sau transpiraţia excesivă pot provoca o deshidratare periculoasă. Tipurile de compoziţie electrolitică a diverselor secreţii şi excreţii diferă de acela al lichidului extracelular din care derivă. Aşadar, pier-

Scanned with OKEN Scanner

derile mari de lichide nu schimbă numai volumul, ci și compoziția lichidului extracelular. De aceea, atunci cînd se face terapia de substituție trebuie luate în considerație și deranjamentele constituției electrolitice.

Cu excepția salivei și a sudorii, secrețiile glandelor exocrine sînt izotonice cu lichidul extracelular. Cînd aceste secreții nu pot fi reabsorbite, presiunea osmotică a lichidului extracelular rămîne neschimbată, în ciuda modificărilor de volum și de configurație electrolitică. Ca urmare nu se poate produce nici o migrare de apă din celule, pentru a menține volumul lichidului extracelular. Dacă terapia de substituție nu furnizează cationi extracelulari în cantitate suficientă, scăderea concentrației sodiului extracelular poate să producă trecerea apei în celule, cu hiperhidratare celulară și hipohidratare extracelulară. Este destul de frecventă situația paradoxală în care celulele sînt hiperhidratate excesiv, cu tot volumul redus al lichidului extracelular. Ea poate să se producă ori de cîte ori scade concentrația sodiului extracelular.

Experiențele clasice ale lui Darow și Yannet (1935) demonstrează în mod convingător acest tip de deplasare de lichide. Ei au spoliat animalele de experiență de electroliții extracelulari prin metoda ingenioasă de a injecta intraperitoneal o soluție de glucoză izoosmolară. După un astfel de procedeu se produce o reechilibrare ionică în cavitatea peritoneală înainte ca să aibe loc o absorbție apreciabilă de apă. În acest fel, volumul de lichid din cavitatea peritoneală rămîne relativ constant, pe cînd ionii lichidului extracelular vor fi înlocuiți de moleculele de glucoză. În momentul în care lichidul peritoneal este complet echilibrat cu lichidul extracelular se poate face o paracenteză și extrage un volum de lichid egal cu cel introdus inițial sub formă de soluție de glucoză. Ca rezultat, organismul nici nu a pierdut, nici nu a cîștigat apă, dar a pierdut electroliți extracelulari. Consecutiv acestei pierderi, concentrația sodiului extracelular scade și se produce o migrare a apei în interiorul celulelor. Atît volumul lichidului interstițial cît și al plasmei, sînt micșorate. Ca rezultat al anhidremiei se produce o insuficiență circulatorie (Elkinton și alții, 1946). Perfuziile de glucoză nu pot face corectarea deficitului de lichid extracelular, deoarece ele nu înlocuiesc electroliții și astfel după administrarea lor poate difuza și mai multă apă în celule. Tocmai din cauza distribuției lor extracelulare, soluțiile de săruri de sodiu sînt specifice pentru corectarea acestei deficiențe.

După pierderile de sodiu extracelular și deplasarea lichidului în celule, reechilibrările reparatoare ale rinichiului se fac lent dacă nu i se pun la dispoziție cantități mai mari de sodiu. În ciuda concentrației electrolitice scăzute a lichidului extracelular, presiunea osmotică nu este readusă la normal prin excreția de apă. Se pare că volumul scăzut al lichidului extracelular provoacă o conservare renală a apei. Aceasta pune în evidență importanța unei terapii parenterale corecte a sindroamelor clinice caracterizate prin hiponatremie (Mellors și alții, 1942).

Rezumat. Este util să se rezume efectele pe care le au pierderile și cîștigurile de sodiu asupra repartiției lichidelor. Repartiția apei în faza extracelulară și intracelulară depinde în mare parte de concentrațiile sodiului extracelular. Pierderile de sodiu, cu scăderea concentrației sale în lichidul extracelular, produc o migrare de apă din spațiul extracelular către cel intracelular. Invers, încărcarea cu sodiu, cu creșterea concentrației sale în lichidul extracelular, produce o migrare a apei din spațiul intracelular către cel extracelular. În sfîrșit trebuie reamintit că numai volumul lichidului extracelular este modificat atunci cînd se pierde sodiu și apă în astfel de proporții, încît concentrația sodiului extracelular rămîne neschimbată. Aceste principii de bază ale repartiției lichidelor sînt ilustrate în fig. 49.

Cîștigul și pierderea de potasiu. Tulburările metabolismului potasiului sînt discutate pe larg în capitolul următor; de aceea aici vor fi tratate numai cîteva date importante privind distribuția acestui ion. După injectarea unei soluții de săruri de potasiu, cationul pătrunde în interiorul celulelor (Winkler și Smith, 1938). În celulele ficatului și ale cordului pătrunde mai mult potasiu, decît în celelalte celule (Noonan și alții, 1941); poate să crească și conținutul în potasiu al celulelor mușchilor striați, cînd se mărește concentrația acestui cation în mediul extracelular (Miller și Darrow, 1940). Potasiul care intră în celula normală difuzează repede în afară, pentru a fi excretat apoi de rinichi. Totuși, în eventualitatea că celulele au fost spoliate de potasiu, acesta va fi reținut în mare măsură. Așadar, prin administrarea lui este posibilă reînlocuirea potasiului pierdut din celule.

Se consideră azi că potasiul poate fi pierdut din celule în mod selectiv. În inaniție, cînd țesuturile sînt catabolizate, se produce, din cauza distrugerii celulare, o pierdere de potasiu. În aceste condiții, potasiul, azotul și fosforul sînt excretate în urină în aceleași proporții în care se găsesc și în interiorul celulelor. Cu toate acestea, în anumite stări, potasiul poate difuza afară din celula intactă și poate fi înlocuit în aceeași măsură de sodiu, fără ca astfel să se producă vreo deplasare apreciabilă de apă. În aceste situații se produc totuși tulburări funcționale serioase, care cer o corectare imediată a devierii compoziției electrolitice intracelulare.

Scanned with OKEN Scanner

Aportul de sînge sau plasmă. S-a subliniat mai sus că administrarea intravenoasă a unei soluţii izotonice de clorură de sodiu produce o scădere a concentraţiei proteinelor plasmatice şi o creştere a presiunii hidrostatice cu rezultatul că lichidul injectat scapă imediat din graniţele circulaţiei. Altfel se petrec lucrurile cînd se perfuzează sînge sau plasmă. Cum concentraţia proteinelor plasmatice introduse este egală cu aceea a plasmei circulante, volumul circulator va fi crescut, dar presiunea coloidosmotică va rămîne neschimbată. Fenomenele consecutive depind de starea în care se găseşte circulaţia în momentul injecţiei. Dacă anterior volumul plasmatic era scăzut, efectul injecţiei va fi restabilirea presiunii sanguine şi a volumului sanguin, la normal. Recuperarea se va menţine numai dacă, bineînţeles, pierderea iniţială nu mai continuă. Pe de altă parte, atunci cînd plasma este administrată la indivizi cu volum sanguin normal, excesul este rapid îndepărtat din circulaţie, datorită mecanismelor eficace de menţinere a homeostaziei (Sharpey-Schafer şi Wallace, 1942).

Albuminele plasmatice. Funcţia proteinelor plasmatice de menţinere a volumului sanguin se datoreşte în cea mai mare parte fracţiunii albuminice. Albuminele constituie 60% din proteinele plasmatice, dar exercită 80% din presiunea coloidosmotică, datorită greutăţii lor moleculare relativ mici. Albuminele au şi alte proprietăţi fizice vrednice de notat. Sînt destul de solubile şi soluţiile sterile de albumină sînt foarte stabile, chiar la temperaturi relativ înalte (Scatchard şi alţii, 1944). O soluţie de albumină 25% are aceeaşi viscozitate cu a sîngelui total. Se poate calcula, pe baze teoretice, că 1 g albumină va reţine în circulaţie 18 ml lichid.

Au fost foarte mult studiate efectele administrării intravenoase a unei soluţii concentrate (25%) de albumină, asupra distribuţiei lichidelor (Janeway şi alţii, 1944; Cournand şi alţii, 1944; Warren şi alţii, 1944; Stead şi alţii, 1946). În timpul injectării, lichidul migrează din spaţiile interstiţiale în circulaţie, atît de repede încît se produce numai o mică creştere în concentraţia proteinelor plasmatice. Fenomenele consecutive depind, de asemenea, de starea iniţială a volumului sanguin. Cînd se injectează o soluţie concentrată de albumină la un individ cu volumul sanguin normal, lichidul şi proteinele în exces dispar din circulaţie într-un interval de cîteva ore. Cînd această soluţie este administrată unui pacient cu volum sanguin micşorat, recuperarea se menţine. Cantitatea de lichid atrasă în circulaţie de către albumine este foarte apropiată de valoarea calculată mai sus. Acest fenomen se petrece chiar în cazul unei scăderi moderate a lichidului extracelular.

Soluţiile concentrate de albumină au fost utilizate în timpul celui de-al doilea război mondial în situaţii în care era avantajos să se folosească materiale cu volum mult redus. De exemplu, 100 ml soluţie de albumină 25% cresc volumul circulator aproximativ în aceeaşi măsură ca o cantitate de 500 ml plasmă. Deoarece acesta este singurul avantaj mare al albuminei faţă de plasmă, preparatul nu a fost utilizat pe scară largă în medicina civilă, din cauza costului său. Totuşi, problema hepatitei prin ser omolog poate să modifice această situaţie (vezi discutarea preparatelor).

Pierderile de sînge şi de plasmă. Pierderile de sînge total sau de plasmă produc o scădere rapidă a volumului sanguin. Presiunea sanguină scade, iar presiunea hidrostatică scăzută din capilare permite trecerea de lichid din interstiţii în circulaţie. Dacă însă pierderile sînt mari, concentraţia proteinelor plasmatice scade aşa de mult, încît forţele care lucrează în mod normal pentru menţinerea volumului sanguin devin inoperante. Este de reţinut că în timpul hemoragiei sau al pierderilor de plasmă nu se produce nici o modificare a concentraţiei cationilor extracelulari, astfel că apa intracelulară nu poate să fie utilizată pentru menţinerea volumului sanguin (o cantitate mică de apă ar putea să părăsească celulele datorită pierderii de potasiu prin anoxia produsă de hemoragiile grave).

Din cauza reducerii volumului sanguin sau plasmatic, debitul cardiac devine insuficient pentru satisfacerea nevoilor de oxigen şi dacă nu se iau măsuri urgente de remediere, poate să apară şocul. Problemele practice ale menţinerii volumului sanguin sînt discutate mai jos.

Tulburările echilibrului acido-bazic. pH lichidului extracelular este în mare măsură determinat de concentraţiile relative ale bazelor şi acizilor din sistemele tampon. În lichidul extracelular, sistemul tampon $NaHCO_3$:$HHCO_3$ este cu mult cel mai important. Ecuaţia cunoscută a lui Henderson-Hasselbach stabileşte concentraţiile relative ale bazei şi acidului unui tampon dintr-o soluţie cu un pH dat. În cazul unui sistem tampon $NaHCO_3$: $HHCO_3$, acest raport de concentraţie este 20:1, la pH 7,4.

Sistemul tampon compus din bicarbonat de sodiu şi acid carbonic nu are o capacitate de tamponare prea mare. Totuşi, el funcţionează foarte eficace în organism, deoarece pentru a face faţă cerinţelor, concentraţiile bazei şi acidului din tampon pot fi repede modificate de către activitatea rinichiului şi respectiv a plămînului.

Concentraţia acidului carbonic în lichidele organismului este în funcţie de tensiunea CO_2 alveolar. Aceasta, la rîndul său, este determinată de minut-volumul respirator. La o tensiune normală de CO_2 alveolar, concentraţia acidului carbonic în lichidul extracelular

Scanned with OKEN Scanner

este de circa 1,25 mEq/l. Concentrația de $NaHCO_3$ în lichidul extracelular sau, mai precis, cantitatea de cationi fiși neutralizată de anionul bicarbonic este reglată de rinichi. Aceasta se realizează prin modificarea ritmului secreției tubulare renale de H^+ în felul descris la capitolul 35 (Gilman și Brazeau, 1953). Prin acest mecanism, rinichiul păstrează concentrația cationilor fiși neutralizați de anionul bicarbonic, la circa 25 mEq/l. Acest raport de:

$$\frac{BHCO_3}{HHCO_3} \text{ de } \frac{25}{1,25}, \text{ adică de } \frac{20}{1}$$

determină un pH extracelular de 7,4.

Cînd concentrația, fie de $HHCO_3$, fie de $BHCO_3$, se abate de la cea normală, se produc tulburări ale echilibrului acido-bazic. Mecanismele instalării acestor tulburări, ca și sistemele prin care se realizează compensația, pot fi mai bine discutate în legătură cu fiecare dereglare în parte.

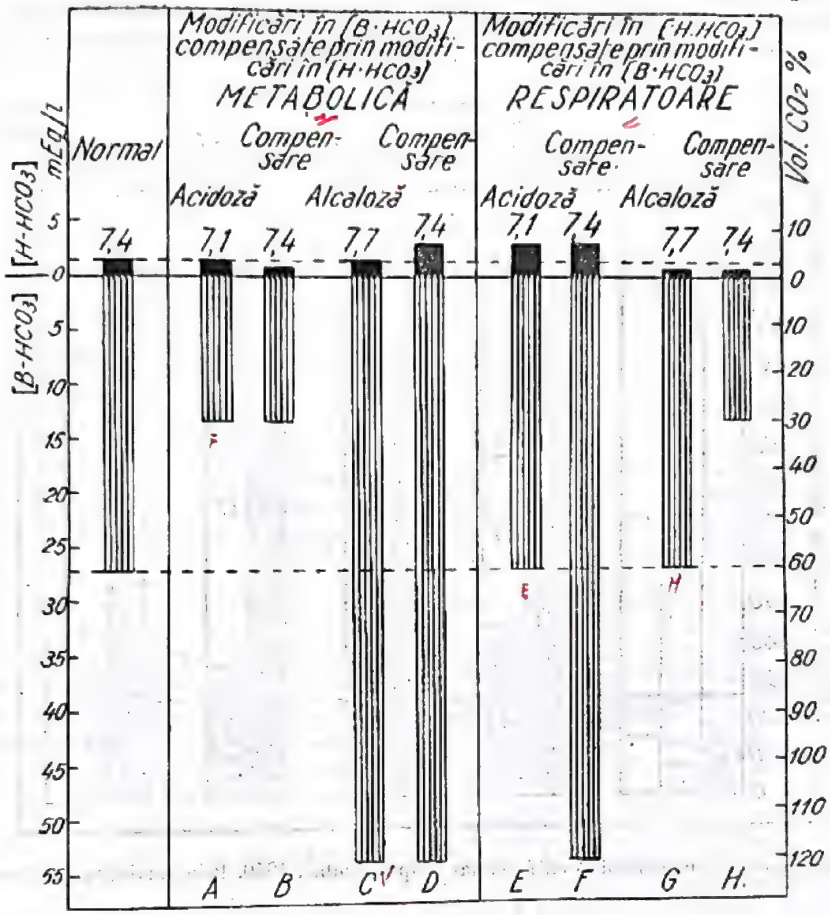


Fig. 50. — Tulburările bilanțului acido-bazic și mecanismele de compensare.

Proporția normală de 20/1 a $(B.HCO_3):(H.HCO_3)$ este figurată la extrema stîngă. Acidoza metabolică (A) provine din pierderea de $(B.HCO_3)$ ca, de pildă, în cazul unei fistule drenante intestinale. Compensarea (B) este realizată prin creșterea minut-volumului respirator și reducerea consecutivă a $(H.HCO_3)$. Alcaloza metabolică (C) provine din pierderea de ioni-gr neîntovărășit de cationii fiși, ca de pildă în vărsăturile incoercibile. Compensarea (D) este realizată prin reducerea minut-volumului respirator și creșterea de $(H.HCO_3)$. Acidoza respiratorie (E) provine din eliminarea insuficientă de CO_2, ca de exemplu în emfizemul pulmonar. Compensarea (F) este realizată prin retenția renală de $(B.HCO_3)$. Alcaloza respiratorie (G) provine din hiperventilație. Compensarea (H) este realizată prin excreția renală de $(B.HCO_3)$. Este de notat că în acidoza și alcaloza metabolică tulburarea inițială este de $(B.HCO_3)$, iar compensarea inițială se realizează printr-o modificare de $(H.HCO_3)$. În acidoza și alcaloza respiratorie, inversul este valabil. De asemenea este de observat că $(B.HCO_3)$ poate fi redusă, fie în acidoza metabolică, fie în alcaloza respiratorie sau crescută, fie în alcaloza metabolică, fie în acidoza respiratorie. Așa dar, datele de laborator nu pot fi interpretate independent de examenul amănunțit clinic. Modificările figurate mai sus reprezintă compensarea completă. De fapt, aceasta nu se realizează totdeauna (după Gamble, 1950, prin amabilitatea *Cambridge University Press*).

Acidoza și alcaloza respiratorie. Atunci cînd tulburările în echilibrul acido-bazic sînt datorite modificărilor concentrației de acid carbonic, fenomenul declanșant se produce în plămîn și de aceea anomalia este numită acidoză sau alcaloză *respiratorie*. *Acidoza*

respiratorie este produsă de orice defect de eliminare pulmonară a CO_2. Ea poate fi datorită unei leziuni organice, ca de exemplu scleroza sau emfizemul pulmonar, sau poate fi datorită unei tulburări funcţionale, ca de exemplu constricţia bronhiolelor sau scăderea minut-volumului respirator în urma unei inhibiţii

ţiile gastro-intestinale, sucul gastric şi pancreatic se deosebesc mult în ceea ce priveşte compoziţia ionică de lichidul extracelular din care provin. Cînd se pierd prin vărsături cantităţi mari de suc gastric, clorul scade mult mai mult decît sodiul. Ca rezultat, concentraţia clorului extracelular scade, cationii dispo-

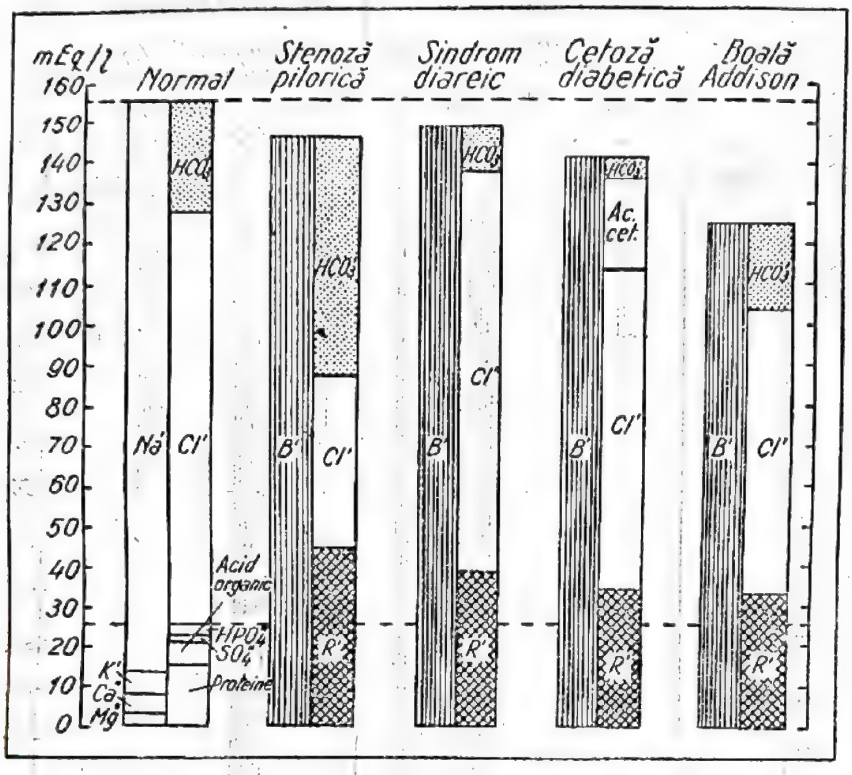


Fig. 51. — Anomalii în compoziţia lichidului extracelular (după Gamble, 1950. Prin amabilitatea *Harvard University Press*).

medulare. În toate cazurile, concentraţia acidului carbonic în lichidul extracelular creşte şi pH scade. Rinichiul compensează prin reabsorbţia unei cantităţi de Na^+ şi HCO_3^- mai mare decît normală, crescînd prin aceasta concentraţia extracelulară a $BHCO_3$ şi crescînd pH (fig. 50). Pe de altă parte, *alcaloza* respiratorie este produsă de hiperventilaţie. Tensiunea CO_2 alveolar scade, concentraţia în $HHCO_3$ a lichidului extracelular este deci redusă, iar pH lichidului extracelular creşte. Rinichiul răspunde prin creşterea excreţiei de $BHCO_3$, reducînd prin aceasta cantitatea de bază din tampon, în lichidul extracelular, şi readucînd astfel pH către normal (fig. 50).

Acidoza şi alcaloza metabolică. Aceste tulburări ale echilibrului acido-bazic sînt urmarea pierderii diferitelor lichide extracelulare sau a unor anomalii ale metabolismului. Compoziţia aproximativă a lichidelor extracelulare este redată în tabelul 38. Dintre secre-

nibili sînt neutralizaţi de bicarbonat şi se produce alcaloză (fig. 51). Pe de altă parte, diareea sau fistulele intestinale duc la acidoză, datorită pierderii prea mari de cationi fixi şi de bicarbonat (fig. 51). În acidoza sau alcaloza metabolică, compensarea se realizează parţial prin modificarea minut-volumului respirator, pentru a creşte sau descreşte concentraţia acidului carbonic (fig. 50). Cu toate acestea, corecţia ultimă a anomaliei compoziţiei electrolitice a lichidului extracelular este asigurată de funcţia homeostatică a rinichiului. Modificări ale echilibrului acido-bazic pot, de asemenea, să provină din schimburi ale cationilor, între spaţiile extra- şi intracelular. Aceste migrări sînt provocate de obicei de un bilanţ negativ al potasiului şi vor fi discutate amănunţit în capitolul următor. În tratamentul deshidratării complicate cu tulburări ale echilibrului acido-bazic este evident că atenţia trebuie să se concentreze asupra corectării

anomaliilor de volum și de compoziție ale lichidelor organismului. Aspectele practice ale acestor probleme vor fi discutate mai tîrziu.

ÎNLOCUITORI DE PLASMĂ

Importanța proteinelor plasmatice în menținerea volumului sanguin circulant a fost deja subliniată. Atunci cînd volumul sanguin este micșorat din cauza hemoragiei sau a leziunilor grave traumatice, cu pierdere de elemente sanguine funcționale, terapia de substituție ideală este transfuzia de sînge total, pentru care nu există nici un înlocuitor. Totuși, în fața unei urgențe ca pierderea de sînge complicată de șoc descori nu este timp suficient sau nu sînt condiții necesare pentru a obține sînge total compatibil (omolog). În plus, sîngele total nu poate fi conservat decît o perioadă limitată de timp și nu poate fi procurat decît în cantități limitate. De aceea, în caz de forță majoră, va fi necesar ca, în tratamentul șocului, să se acorde cea mai mare importanță restabilirii volumului lichidului circulant în dauna volumului celular sanguin. Aceasta se poate realiza cu înlocuitori de plasmă. O astfel de intervenție, deși nu este ideală, poate fi salvatoare.

Înlocuitorul ideal de plasmă este însăși plasma sau soluția reconstituită din proteine plasmatice. Totuși, sursele de plasmă nu sînt nelimitate, costul său este mare, iar administrarea de plasmă aduce cu sine riscul — deși mic, totuși dovedit — de infectare a primitorului cu virusul hepatitei de inoculare. Pentru aceste motive s-a făcut un efort general de a găsi substanțe care să posede unele din proprietățile fizice ale proteinelor plasmatice și ale căror soluții pot mări volumul plasmatic.

Proprietățile care se cer unui înlocuitor de plasmă. Proprietățile pe care trebuie să le îndeplinească un înlocuitor de plasmă ideal au fost bine definite. Soluțiile sale trebuie să aibă o presiune oncotică asemănătoare cu aceea a plasmei. Substanța trebuie să rămînă în circulație o perioadă de timp suficientă ca să-și îndeplinească funcția de urgență și totuși să fie relativ repede eliminată prin excreție sau prin degradare metabolică. Este greu de stabilit această perioadă de timp și, de fapt, ea poate diferi după situație. Substituentul ideal de plasmă nu trebuie să aibă vreo influență nocivă asupra funcțiilor viscerale. El nu trebuie să aibă activitate antigenică, alergenică sau piretogenă. Desigur, în afara proprietăților sale fizice, el trebuie să fie farmacologic inert și nu trebuie să aibă nici o acțiune asupra reacțiilor de determinare de grup sau de aglutinare încrucișată a sîngelui. Trebuie să reziste la depozitare îndelungată și la variațiile mari de temperatură ale mediului înconjurător și totuși să rămînă eficace. Trebuie să fie ușor de sterilizat și să aibă o viscozitate potrivită pentru perfuzie, între limite suficient de mari de temperatură. În sfîrșit, condițiile majore sînt: posibilitatea de producție în masă, reproductibilitatea procesului tehnologic și prețul scăzut.

S-au cercetat multe substanțe ca substituenți de plasmă posibili; aici vor fi considerați numai dextranul, gelatina și polivinilpirolidona, deoarece acestia au fost studiați cel mai complet. În lucrarea lui Gropper și colaboratorii (1952) se pot găsi un rezumat și o bibliografie bogată, privitor la alți substituenți de plasmă, ca: pectina, globina, hemoglobina, alcoolul polivinilic, metilceluloza, proteinele animale dezantigenizate etc.

Dextranul. Dextranul a fost descris prima dată de chimistul german Scheibler. Compusul a fost întîi izolat din soluțiile de zahăr de sfeclă, unde se formează prin acțiunea unei bacterii care le contaminează, denumită *Leuconostoc mesenteroides.*

Chimie. În forma sa nativă, dextranul este un polizaharid ramificat, cu circa 200 000 u. glucoză, avînd o greutate moleculară de circa 40 000 000. Unitățile de glucoză din lanțul principal sînt legate între ele prin legături glucozidice între C1 și C6, iar cele din ramurile mai scurte, prin legături între C1 și C4. Cu ajutorul hidrolizei parțiale și al unei fracționări ulterioare, dextranul nativ poate fi transformat în polizaharizi de orice greutate moleculară. Studiile mai importante asupra producției, chimiei și proprietăților fiziologice ale dextranilor au fost făcute în Suedia, Anglia și S.U.A. Din păcate, produsele studiate în aceste țări erau oarecum deosebite ca mărime moleculară și deci ca proprietăți fiziologice. Greutatea moleculară medie a dextranului american și englezesc este de circa 75 000, iar cea a produsului suedez este ceva mai mică.

Acțiunea hemodinamică. Acțiunea hemodinamică a dextranului este cea așteptată de la un înlocuitor de plasmă eficace. Administrat la indivizi normali, produce o creștere temporară a debitului cardiac, a volumului-bătaie, a presiunii atriale drepte și a presiunii venoase. Datorită reglărilor homeostatice, aceste fenomene revin la normal după cîteva ore (Witham și alții, 1951). Totuși, concentrațiile proteinelor plasmatice rămîn scăzute o perioadă mult mai lungă. Ca rezultat al hipervolemiei produse de dextran, fluxul urinar este crescut. Funcția renală nu este de loc alterată, nu se observă nici o creștere a excreției de electroliți și compoziția lichidului extracelular rămîne nemodificată (Greenman și colaboratorii, 1953). La un individ care a suferit o pierdere de sînge sau de plasmă, o singură perfuzie de dextran crește volumul sanguin circulant și ameliorează starea hemodinamică pentru 24 de ore sau mai mult. Acest produs a fost utilizat cu succes în tratamentul pierderilor de sînge și plasmă în diferite boli (Wilson și alții, 1952; Amspacher și Curreri, 1953; Bowman, 1953; Johnston și alții, 1953).

Efecte asupra sîngelui. Dextranul are puține efecte asupra sîngelui. El nu interferează cu reacțiile de stabilire a grupului sanguin, a Rh și de aglutinare încrucișată (Roche și colaboratorii, 1953).

Acțiune antigenică. Dextranul este un antigen puternic. Acest lucru este adevărat pentru polizaharidul nativ și pentru produsele de hidroliză utilizate în clinică. La om, injectarea unei cantități de 1 mg produce precipitine, apariția de eri-

teme cutanate şi reacţii papuloase (Kabat şi Berg, 1953; Maurer, 1953). Mai mult, în zahărul comercial se găseşte dextran; şi în tubul digestiv uman se pot găsi microorganisme care produc dextran. De aceea, un procent mic de indivizi, care nu au fost niciodată injectaţi cu dextran, au totuşi pentru acest polizaharid precipitine în circulaţie. Aceasta explică reacţiile alergice care se văd la unii indivizi şi care sînt comentate mai jos.

Activitatea antigenică a dextranului ar părea că interzice utilizarea lui repetată. Totuşi, atunci cînd este introdus în doze masive, în care se utilizează în perfuzii, apariţia de anticorpi nu se mai produce, datorită probabil fenomenului de „paralizie imunologică". Pe de altă parte, indivizii care arată de la început o sensibilitate la dextran vor reacţiona şi la injecţiile ulterioare.

Distribuţie, metabolism şi excreţie. După perfuziile cu dextran, moleculele de dimensiuni mai mici sînt excretate de rinichi. În urină apare pînă la 50% în primele 24 de ore. Ceea ce rămîne traversează totuşi peretele capilar, foarte încet, socotind după apariţia sa în limfă (Wasserman şi Mayerson, 1952; Bollman, 1953). Porţiunea care rămîne neeliminată este oxidată încet, într-un răstimp de cîteva săptămîni. Persistenţa dextranului în circulaţie şi eliminarea sa metabolică ulterioară sînt calităţi de valoare pentru un înlocuitor de plasmă.

Reacţii secundare. Dextranul nu are efecte nocive asupra funcţiilor renale, hepatice sau asupra altor funcţii vitale. Nu s-a pus pe seama administrării sale nici o leziune morfologică. Totuşi, se produc reacţii de hipersensibilizare din motivele mai sus-menţionate. Incidenţa acestor reacţii este extrem de variabilă, depinzînd de preparatul utilizat. Pe măsură ce tehnica de fabricare s-a ameliorat, numărul reacţiilor nefavorabile a scăzut. Acestea constau din prurit, urticarie, artralgii etc., care au un caracter relativ benign. Incidenţa lor la indivizii normali este mai mică de 10% şi s-a observat rareori la pacienţii sub anestezie.

Importanţa clinică. Dextranul posedă cele mai multe din atributele unui înlocuitor de plasmă ideal, defectul său principal fiind antigenicitatea. El a fost utilizat cu succes în tratamentul insuficienţelor circulatorii asociate cu hipovolemie datorite pierderilor, fie de sînge total, fie de plasmă. Trebuie înţeles că în tratamentul pierderilor de sînge întrebuinţarea substituentului de plasmă este numai o măsură de urgenţă.

Gelatina. *Proprietăţi fizice şi chimice.* Gelatina este o proteină care se obţine prin hidroliza parţială a colagenului provenit din piele, ţesutul conjunctiv sau oasele animalelor. Colagenul din oasele lungi este sursa aproape a tuturor preparatelor de gelatină care au fost utilizate ca înlocuitori de plasmă. Compoziţia diverselor preparate de gelatină nu este unitară. În plus, unele procese, ca autoclavarea, produc o fragmentare şi mai mare a moleculei de gelatină. Preparatele cel mai mult studiate, ca înlocuitori posibili de plasmă, au o greutate medie moleculară de aproximativ 33 000. Soluţiile de gelatină cu greutate moleculară mai mare au o viscozitate mai crescută şi o temperatură mai scăzută de solidificare decît cele de gelatină cu greutate moleculară mai mică. O soluţie de gelatină 6% exercită o presiune coloidosmotică aproximativ egală cu a proteinelor plasmatice.

Acţiuni cardio-vasculare. Modificările hemodinamice care se produc în urma injectării plasmei şi soluţiilor de gelatină sînt foarte asemănătoare. La oamenii normali, după administrarea intravenoasă a 500 ml soluţie de gelatină 6%, volumul sanguin circulant poate să crească cu o cantitate mai mare decît volumul perfuzat, ceea ce arată că a fost atras lichid din spaţiile interstiţiale. În acelaşi timp cu creşterea volumului sanguin, cresc şi debitul cardiac şi volumul-bătaie; poate să crească puţin şi presiunea venoasă. Nu apar modificări mari ale pulsului şi presiunii sanguine. Efectele maxime se observă cam după 3 ore de la injecţie; modificările hemodinamice dispar practic după 24 de ore, iar volumul sanguin revine la normal în 48 de ore.

Alte dovezi că soluţiile de gelatină sînt capabile să menţină volumul sîngelui circulant se sprijină pe studii numeroase asupra utilizării gelatinei în tratamentul diverselor tipuri de şoc. Toate sînt, în fond, de acord că soluţiile de gelatină în ser fiziologic sînt superioare în acest scop soluţiilor simple de cristaloizi şi că se apropie ca eficienţă de plasmă (Ivy şi alţii, 1943; Parkins şi alţii, 1943; Swingle şi Kleinberg, 1944). Soluţiile de gelatină sînt de asemenea, eficace în restabilirea volumului sanguin după hemoragii (Jacobson şi Smyth, 1944; Fletcher şi alţii, 1945). În sfîrşit, s-a găsit că soluţiile de gelatină sînt valoroase în ameliorarea stării circulatorii din şocul clinic (Kozoll şi alţii, 1944; Popper şi alţii, 1945; Evans şi Rafal, 1945).

Efecte asupra sîngelui. Injectarea soluţiilor de gelatină creşte viteza de sedimentare a hematiilor, atît la animalele de experienţă, cît şi la oameni (Ivy şi alţii, 1943; Koop şi alţii, 1944; Lowell şi alţii, 1946). Aceasta este datorită pseudoaglutinării eritrocitelor (formării de fişicuri). La cîini, după injectarea unor cantităţi mari de gelatină, formarea de fişicuri poate să producă moartea. Cu toate că nu s-a observat nici un efect supărător, la oameni, pseudoaglutinarea stînjeneşte determinarea de grup sanguin şi aglutinarea încrucişată. În sîngele *in vitro*, formarea de fişicuri poate fi dispersată, pentru a permite determinarea de grup sanguin, prin adăugarea unei picături de soluţie de glicocol 1% (Koop şi Bullitt, 1945). Mecanismele de coagulare nu sînt tulburate de prezenţa gelatinei.

După injectarea de gelatină, concentraţia proteinelor plasmatice scade într-un grad aproape echivalent cu concentraţia gelatinei din plasmă. Pe măsură ce concentraţia gelatinei scade, aceea a proteinelor plasmatice creşte continuu şi revine la normal, în momentul în care gelatina a dispărut din circulaţie. Scăderea temporară a concentraţiei proteinelor plasmatice nu înseamnă neapărat o inhibiţie a sintezei proteinelor plasmatice, ci mai degrabă sugerează că există unele mecanisme de menţinere a constanţei presiunii coloidosmotice totale a sîngelui.

Metabolism şi excreţie. Cu toate că proteinele plasmatice pot fi uşor transformate în proteine tisulare, problema dacă gelatina administrată parenteral poate reprezenta o sursă de azot rămîne încă nehotărîtă. Robscheit-Robbins şi colaboratorii (1944) au obţinut dovezi că gelatina introdusă intravenos în cantităţi mici reprezenta la cîinii spoliaţi de proteine o sursă de aminoacizi pentru formarea de proteine plasmatice şi de hemoglobină. Totuşi, administrarea prelungită se dovedea toxică şi inhiba sinteza proteinelor sanguine. Există şi la oameni unele dovezi că gelatina injectată ar putea fi parţial catabolizată (Brunschwig şi alţii, 1943). În legătură cu aceasta este de amintit că gelatina este lipsită de mai mulţi aminoacizi esenţiali şi chiar dacă ar fi utilizată complet, ea nu ar putea menţine bilanţul azotat.

Studiile asupra gradului de excreţie a gelatinei sînt divergente, unii cercetători susţinînd o recuperare aproape completă din urină (Jacobson şi Smyth, 1944; Hoffman şi Kozoll, 1946), iar alţii găsind o reţenţie de 40—50% (Brunschwig şi Nichols, 1944; Lowell şi alţii, 1946). S-au semnalat diferenţe între comportarea gelatinelor cu greutăţi moleculare mari şi mici, moleculele mai mari avînd tendinţă să rămînă în circulaţie ceva mai mult timp şi să fie excretate mai încet. Totuşi, indiferent de mărimea moleculară, după 2—3 zile de la administrare, gelatina nu se mai găseşte în sînge sau urină. Nu se ştie încă dacă rămîne o cantitate în ţesuturi.

Scanned with OKEN Scanner

Reacții secundare. Administrarea de gelatină a fost întovărășită de un procent foarte mic de reacții supărătoare. Prin studii anatomopatologice întreprinse pe cîini (Morehead și Little, 1945) nu s-a decelat nici o leziune semnificativă. La oamenii care au primit gelatină s-au observat cîteodată vacuolizări ale epiteliului tubilor renali, proximali și distali (Popper și alții, 1945). De asemenea, s-a semnalat o albuminurie tranzitorie (Lowell și alții, 1946). Majoritatea cercetătorilor n-au observat însă nici o modificare a funcțiilor renale sau hepatice. Reacțiile febrile după injectare sînt rare. Se pare că gelatina nu are proprietăți antigenice. Tendința anumitor soluții de gelatină de a produce tromboflebite s-a pus pe seama derivaților mercuriali utilizați pentru conservare.

Importanța clinică. Soluțiile de gelatină par să aibă majoritatea proprietăților cerute de un substituent de plasmă și sînt capabile să mențină volumul sanguin. Ele se utilizează mult în clinică. Marele dezavantaj al gelatinei este proprietatea sa de a se solidifica, dar acesta nu este un inconvenient serios în practica de spital.

Polivinilpirolidona. Polivinilpirolidona (PVP) a fost produsă în Germania în timpul celui de-al doilea război mondial pentru a fi utilizată ca substituent de plasmă.

Chimie. PVP este un polimer sintetic hidrosolubil, care se prepară prin combinarea acetilenei, amoniacului și formaldehidei sub presiune. Preparatele care s-au utilizat în Statele Unite au avut o greutate moleculară medie de 56 000 sau 33 000.

Acțiune hemodinamică. PVP este un substituent de plasmă eficace și efectele sale hemodinamice sînt aceleași cu cele descrise la dextran și la gelatină.

Acțiuni asupra sîngelui. PVP provoacă o aglutinare a hematiilor și o creștere a vitezei de sedimentare, care dispar după 24 de ore. Acestea nu sînt întovărășite de nici un efect nefavorabil.

Diferite acțiuni. PVP nu este antigenic. Are proprietatea de a se cupla cu multe medicamente, ca de exemplu penicilina și insulina. Această proprietate ar putea fi utilizată pentru prepararea unor forme de depozit ale medicamentelor pentru a le încetini absorbția.

Metabolism și excreție. 50—75% din PVP administrată se excretă în urină în următoarele 3 zile. Majoritatea din aceasta se elimină în primele 24 de ore. Cam 10% este excretată în bilă și apare în fecale. Restul nu este metabolizat și se pare că este depozitat un timp indefinit. Aproximativ 50—75% din substanța depozitată se găsește în piele și mușchii scheletici, iar restul în sistemul reticulo-endotelial. Se pare că PVP depozitat nu are vreo influență asupra activității organelor vitale.

Importanța clinică. În S.U.A., PVP nu s-a bucurat pînă acum de o atenție clinică prea mare și nu s-a răspîndit preparatul. Cu toate că este un bun substituent de plasmă, stocarea sa prelungită în țesuturi este o proprietate nedorită. Atît dextranul, cît și gelatina, sînt substanțe de preferat. Vasta literatură germană și franceză asupra PVP, ca și lucrările nepublicate ale cercetătorilor americani, au fost trecute în revistă de Gropper și colaboratorii (1952).

PRINCIPII DE ALIMENTARE ARTIFICIALĂ

Uneori este necesar ca în afară de menținerea volumului și compoziției lichidelor organismului să se furnizeze corpului, pentru diferite perioade de timp, necesarul nutritiv în calorii și azot, prin mijloace extraalimentare. Acest procedeu este cunoscut sub denumirea de alimentare artificială (parenterală). Indicația majoră de alimentare artificială o reprezintă acoperirea nevoilor nutritive ale bolnavilor a căror funcție gastro-intestinală este atît de tulburată, încît împiedică ingestia și asimilația alimentelor.

În timpul inaniției, necesitățile calorice sînt acoperite prin combustia hidraților de carbon, a grăsimilor și proteinelor corpului. Depozitele de hidrați de carbon ale corpului sînt epuizate repede și apoi sînt catabolizate grăsimile și proteinele. Aceasta duce la cetoză. În sfîrșit, cînd depozitele de grăsime sînt consumate pentru a face față nevoilor calorice se accelerează mult distrugerea proteinelor corporale. Pierderea de proteine din unele țesuturi atît de utile ca ficatul și sîngele dă naștere la tulburări funcționale grave. Unul din scopurile principale ale alimentației artificiale este de a cruța proteinele organismului. Acesta poate fi realizat numai prin furnizarea unor surse de energie potrivite, sub formă de hidrați de carbon sau grăsimi și a unei cantități suficiente de proteine sau aminoacizi pentru a face față nevoilor de azot. Aspectele practice ale menținerii echilibrului nutritiv pe cale parenterală vor fi discutate mai tîrziu. Acum vor fi considerate, pe scurt, anumite aspecte teoretice.

(2) *Hidrații de carbon.* Polizaharizii din alimentație sînt hidrolizați în tubul digestiv și transformați în glucoză, care este în cele din urmă oxidată. Atunci cînd sînt introduși pe cale parenterală, polizaharizii nu sînt metabolizați de aceea hidrații de carbon sînt administrați sub formă de glucoză. Singurele probleme care se pun sînt cele de ordin practic, privind viteza de administrare, pentru ca să nu apară hiperglicemia și glicozuria. Acestea vor fi studiate mai jos.

(4) *Grăsimile.* Administrarea parenterală a grăsimilor este destul de dificilă, din cauză că grăsimile sînt insolubile în apă. Injectarea intramusculară de uleiuri nu este posibilă, din cauza reacțiilor locale supărătoare și a absorbției relativ încete. De aceea, atenția s-a îndreptat asupra preparării emulsiilor de grăsimi potrivite pentru administrarea parenterală. Cu toate că aceasta s-a realizat (Simpozion, 1951), greutatea preparării emulsiilor stabile și pericolele de embolie care întovărășesc injectarea intravenoasă a acestor emulsii au constituit impedimente în dezvoltarea acestui domeniu. Pe de altă parte însă, grăsimile reprezintă un izvor foarte concentrat de energie. De exemplu, 500 ml din emulsia de grăsimi 30% ar face față cu prisosință nevoilor energetice zilnice ale unui adult. Totuși, pînă ce nu se vor face progrese mai mari tehnice în această direcție, glucoza va continua să reprezinte sursa principală de energie din alimentația artificială.

(3) *Proteinele.* Piedica principală în alimentația artificială a fost greutatea de a realiza preparate adecvate

Scanned with OKEN Scanner

pentru administrarea intravenoasă, capabile să cruţe depozitele proteice ale corpului şi să menţină un individ în echilibru azotat. Rezolvarea acestei probleme a fost posibilă numai prin studiile importante făcute asupra metabolismului proteic, care au stabilit aminoacizii indispensabili nutriţiei omului. Pe scurt, nevoile de azot nu se pot acoperi prin ingestia unei anumite cantităţi din acest element, sub formă de orice fel de proteină sau de aminoacizi; pentru a cruţa proteinele endogene trebuie furnizaţi organismului anumiţi aminoacizi esenţiali. Nu se poate realiza un bilanţ azotat dacă lipseşte chiar un singur aminoacid esenţial. Mai mult, echilibrul azotat sau un bilanţ pozitiv în azot pot fi realizate cel mai economic numai atunci cînd aminoacizii esenţiali sînt administraţi în proporţii optime.

În principiu, există 2 surse de aminoacizi pentru utilizarea intravenoasă: fie că se pot hidroliza proteine adecvate pentru a furniza un amestec de aminoacizi, fie că se pot combina în proporţii optime aminoacizii esenţiali în formă cristalină (în soluţie apoasă). Fiecare preparat prezintă avantaje şi dezavantaje. Proteinele naturale pot fi hidrolizate, fie prin enzime proteolitice, fie prin acizi minerali. Prin primul procedeu, hidroliza nu este completă, deoarece scapă clivajului cantităţi apreciabile de polipeptizi cu lanţ scurt. Totuşi, aceşti polipeptizi pot fi utilizaţi pentru sinteza proteică. Hidroliza enzimatică este avantajoasă prin aceea că se păstrează compoziţia naturală a aminoacizilor din proteina nativă. Hidroliza acidă, pe de altă parte, cu toate că e completă, distruge aminoacidul esenţial — triptofanul — care, deci, trebuie adăugat. Hidrolizatele pot fi înlocuite eventual prin amestecuri de aminoacizi cristalizaţi. În prezent, costul lor este prea mare. În plus, mulţi din aminoacizii cristalizaţi sînt produşi sintetici, racemici şi nu izomeri naturali optic-activi.

Vitaminele. Este de dorit adesea să se administreze vitamine la indivizii menţinuţi prin alimentaţie artificială cu toate că este puţin probabil ca să se dezvolte o carenţă manifestă în timpul, de obicei scurt, în care se utilizează acest procedeu. Mulţi pacienţi care au nevoie de alimentaţie artificială sînt însă deja carenţaţi. Vitaminele care se administrează de obicei sînt: tiamina, riboflavina, acidul nicotinic şi acidul ascorbic.

PREPARATE ŞI CĂI DE ADMINISTRARE

Glucoza. *Dextroza (d-glucoza)*, F.S.U., este denumită glucoză. *Dextroza injectabilă*, F.S.U., este o soluţie sterilă, pentru administrare parenterală. Este difuzată în concentraţii variind de la 5 pînă la 50%. Glucoza se administrează parenteral în soluţii izoosmolare sau hiperosmolare. O concentraţie de 5,5% este aproximativ izoosmolară cu lichidele organismului. Cu toate că se injectează destul de des soluţii izoosmolare de glucoză pe cale subcutanată, există 2 dezavantaje ale acestei căi. Astfel de soluţii irită ţesuturile. Mai important este însă faptul că o soluţie de glucoză în depozitele subcutanate înainte de a fi resorbită se echilibrează în raport cu compoziţia ionică a lichidului extracelular. Astfel, lichidul extracelular este sărăcit temporar de ioni de sodiu şi aceasta duce la o nouă tulburare în compoziţia şi repartiţia lichidului extracelular. Pentru aceste motive, glucoza se introduce de obicei pe cale intravenoasă. Dacă se administrează subcutanat ea trebuie asociată cu clorura de sodiu. *Dextroza injectabilă în ser fiziologic*, F.S.U., este o soluţie sterilă de glucoză şi clorură de sodiu. Soluţiile care se pot procura sînt de concentraţii diferite (2,5—25%), în ser fiziologic. Viteza de administrare a glucozei nu trebuie să fie prea mare, deoarece se poate produce o glicozurie masivă. Cînd este introdusă cu un ritm de 0,8 g/kilocorp/oră se reţine circa 95% din glucoză; la un ritm de 2 ori mai mic se realizează o retenţie de 100%.

Sărurile de sodiu. *Clorura de sodiu*, F.S.U., este unica şi cea mai importantă sare pentru menţinerea sau înlocuirea deficitelor de lichid extracelular. *Soluţia izotonică de clorură de sodiu*, F.S.U., (0,9%) este izotonică cu lichidele organismului. Clorura de sodiu poate fi administrată pe orice cale. Pentru administrarea pe cale bucală se pot utiliza tablete sau soluţii. Pentru injecţia subcutanată trebuie folosite soluţii izotonice. Soluţiile hipertonice trebuie administrate intravenos. Clorura de sodiu poate fi încorporată în soluţiile de glucoză, cînd dorim să administrăm ambele substanţe, fără a modifica conţinutul în apă al celulelor. Cu toate că o soluţie de glucoză 5,5% în ser fiziologic este hipertonică faţă de lichidele organismului, glucoza este utilizată rapid şi rezultatul final, în ceea ce priveşte compoziţia lichidelor organismului, este la fel cu cel obţinut după administrarea numai de clorură de sodiu, într-un volum echivalent de apă.

Soluţia Ringer (soluţie izotonică de 3 cloruri), F.S.U., conţine 8,6 g clorură de sodiu, 0,3 g clorură de potasiu şi 0,33 g clorură de calciu la litru. Soluţia prezintă avantajul teoretic de a furniza şi ioni de potasiu şi calciu, în afară de ioni de sodiu. Astfel, cînd se administrează cantităţi mari de lichide, nu se vor produce decît tulburări minime în concentraţia potasiului şi a calciului extracelular. Totuşi, cantităţile de calciu şi potasiu din soluţie nu sînt suficiente pentru a compensa deficitul în aceşti cationi.

Clorura de sodiu este un acidifiant potenţial, deoarece ea provoacă o creştere procentuală, proporţional mai mare, a concentraţiei clorului decît a concentraţiei sodiului în lichidul extracelular; la individul normal, această uşoară deviere este corectată repede. Cu toate acestea, pentru corectarea rapidă a unei acidoze este deseori de dorit să se administreze ionul de sodiu sub o formă disponibilă de combinare cu ionul bicarbonic. În acest scop se pot întrebuinţa *bicarbonatul de sodiu*, *lactatul de sodiu* sau *acetatul de sodiu*.

Bicarbonatul de sodiu, F.S.U., şi *bicarbonatul de sodiu în tablete*, F.S.U., sînt preparatele oficiale ale acestei sări. Soluţia de 1,3% este aproximativ izotonică cu lichidele organismului. Este greu să se sterilizeze soluţiile de bicarbonat de sodiu, deoarece fierberea eliberează bioxid de carbon din soluţie cu producere de carbonat de sodiu. De aceea, soluţiile trebuie sterilizate în fiole închise. O altă metodă simplă şi care s-a dovedit a fi sigură este dizolvarea bicarbonatului de sodiu (C.P.) în apă caldă sterilă, utilizînd o tehnică aseptică pentru transvazarea şi cîntărirea sării. O altă tehnică este aceea de a se fierbe soluţia de bicarbonat şi apoi să se treacă bioxid de carbon prin preparatul steril, pînă cînd soluţia virează în oranj la roşu de fenol. Soluţiile sterile de bicarbonat de sodiu se găsesc în farmacii.

Scanned with OKEN Scanner

Lactatul de sodiu, F.S.U., se poate utiliza ca înlocuitor pentru bicarbonatul de sodiu. După injectare, ionul lactat este metabolizat, iar ionul sodiu devine disponibil pentru a se combina cu bicarbonatul. Lactatul de sodiu levogir se metabolizează mai repede decît izomerul său dextrogir. Deoarece în farmacii există numai preparate racemice, o parte din lactatul administrat poate fi excretat înainte de a fi complet utilizat. Soluțiile de lactat de sodiu sînt stabile la fierbere.

Lactatul de sodiu injectabil, F.S.U., este o soluție sterilă de lactat de sodiu în apă, pentru injectare. Este livrată ca soluție izotonică (1/6 molară; 1,9%) sau ca soluție molară care se poate dilua după nevoie.

Acetatul de sodiu, F.N., este o altă sursă posibilă de cation fix (Mudge și alții, 1949). În trecut soluțiile acestei sări nu s-au utilizat prea mult, din cauză că nu se cunoștea bine metabolismul ionului acetic. Astăzi se consideră că ionul acetic este utilizat în organism probabil mai rapid decît oricare alt anion organic. O soluție izotonică de acetat de sodiu (1,3%) are același pH cu lichidele corpului și este stabilă la fierbere. Soluțiile de acetat de sodiu au un gust mai bun decît acelea de bicarbonat de sodiu. Ele pot fi administrate pe cale bucală sau intravenoasă.

Soluția Ringer cu lactat, F.S.U., este una din cele mai complete soluții pentru administrarea parenterală. Ea conține clor și lactat și toți cationii mai importanți ai lichidului extracelular. Compoziția acestei soluții este următoarea: clorură de sodiu 6,0 g; lactat de sodiu 3,1 g; clorură de potasiu 0,3 g; clorură de calciu 0,2 g. Această soluție se întrebuințează atunci cînd se produc pierderi mari de lichide și este de dorit menținerea bolnavului într-un echilibru hidro-electrolitic, cu deplasări minime ale compoziției lichidului extracelular. Bicarbonatul de sodiu poate să înlocuiască lactatul în această formulă, însă soluția trebuie sterilizată în fiole închise.

Sărurile de potasiu. Utilizarea parenterală a sărurilor de potasiu pentru corectarea abaterilor metabolismului electrolitic, ca și preparatele utilizate, vor fi discutate în capitolul următor.

Plasma. *Plasma umană normală citratată (plasma umană normală)*, F.S.U., este plasma sterilă obținută prin amestecarea unor cantități aproximativ egale din porțiunile lichide ale sîngelui total, recoltat de la 8 sau mai mulți oameni care nu aveau nici o boală transmisibilă pe cale sanguină în momentul recoltării sîngelui. Amestecarea plasmei de la mai multe persoane reduce mult titrul izoaglutininelor și face inutilă determinarea grupului sanguin înainte de întrebuințare. De obicei, pentru conservare, se adaugă un antiseptic mercurial organic în concentrație mică. Plasma umană normală se livrează sub formă lichidă sau uscată în perfuzoare de capacitate de la 50 pînă la 500 ml. Plasma uscată poate fi repede reconstituită în starea sa originală prin adăugarea cantității corespunzătoare de apă distilată. Se găsește, de asemenea, *ser uman normal*, F.S.U. Plasma și serul se administrează totdeauna pe cale intravenoasă. *Marele dezavantaj al folosirii de plasmă și ser îl constituie pericolul real al transmiterii hepatitei de inoculare.* Pînă în prezent nu s-a găsit o rezolvare total satisfăcătoare a acestei probleme, cu toate că se vor găsi probabil mijloace eficace de sterilizare. Această problemă importantă trebuie luată în seamă de cîte ori se pune problema terapeutică a utilizării de plasmă sau ser.

Albumina. *Serumalbumina*, F.S.U., se găsește ca soluție 25%, în fiole conținînd 20 ml. Costul său mare îi scade utilitatea. Totuși, virusul hepatitei prin ser omolog este înlăturat în procesul de preparare al acesteia. Dacă nu se va găsi o metodă practică de sterilizare a plasmei este probabil că se va dezvolta mult producția de albumină. În timpul războiului, soluțiile de albumină hiperoncotică s-au utilizat pe scară largă din motive mai de grabă de ordin tactic decît fiziologic. Preparatele izooncotice ar putea avea o largă aplicare (Janeway, 1952).

Substituenții de plasmă. Ca substituenți de plasmă se găsesc la dispoziție, atît dextranul, cît și gelatina. *Dextranul*, M. N. N., este cunoscut sub diferite denumiri *(expandex, gentran, plavolex)*. Este difuzat ca soluție 6%, în ser fiziologic, în flacoane de 250 sau 500 ml. *Soluția de gelatină, specială pentru uz intravenos*, M.N.N., este o soluție sterilă, fără pirogeni, neantigenică, de gelatină 6%, în ser fiziologic. Este livrată în flacoane de 500 ml. Preparatul trebuie încălzit la 50°C înainte de administrare și trebuie păstrat cald în timpul administrării prelungite, deoarece se solidifică la temperatura camerei. Preparatul poate fi introdus fără pericol, cu o viteză de maximum 30 ml/min.

Hidrolizatele de proteine. Amestecurile de aminoacizi în stare pură nu sînt încă disponibile pentru administrare parenterală, din cauza prețului lor. Preparatele actuale constau în hidrolizate enzimatice sau acide ale unor proteine adecvate. Ambele tipuri sînt suportate bine și capabile să mențină echilibrul azotat.

Hidrolizatul de plasmă, M.N.N., este un lizat proteic provenind din plasma sanguină bovină preparată printr-o metodă de hidroliză, îndeajuns de bună ca să furnizeze mai mult de jumătate din azotul total prezentat, sub formă de azot α-aminic. *Travamin* este un preparat de acest tip. Este un hidrolizat enzimatic de plasmă bovină și se găsește ca soluție 5%, cu sau fără glucoză 5%.

Hidrolizatul proteic, M.N.N., este un digerat artificial al unei proteine adecvate, prin hidroliză acidă, enzimatică sau de alt tip. El trebuie să furnizeze echivalentul nutritiv aproximativ al proteinei originale, sub forma aminoacizilor săi constitutivi, și trebuie ca mai mult de jumătate din azotul total să fie sub formă de azot α-aminic. *Aminosolul* este un hidrolizat modificat de fibrină. El este livrabil sub formă de soluție 5%, cu sau fără glucoză 5%. *Hyprotigenul* este un hidrolizat enzimatic de cazeină. El se poate obține ca soluție 6%, cu sau fără glucoză 5%. *Amigenul* este, de asemenea, un hidrolizat enzimatic de cazeină. Este difuzat în concentrație de 5%, cu glucoză 5%, sau ca soluție de 10%, fără glucoză. *Parenamina* este un hidrolizat acid de cazeină. Este difuzat ca soluție 6 sau 15%.

CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

După ce s-au studiat diferitele preparate din punctul de vedere al fiziologiei lichidelor organismului se pot discuta acum și aplicațiile lor terapeutice. Se va prezenta întîi problema generală a menținerii, prin mijloace parenterale, a echilibrului apei și electroliților și a stării de nutriție a organismului. Apoi se vor considera metodele prin care se pot corecta tulburările din fiecare compartiment lichidian al organismului.

Menținerea homeostaziei pe cale parenterală. Mecanismele prin care este menținută homeostazia mediului intern acționează atît de eficace, încît în viața de toate zilele se dă mică atenție cantității și calității principiilor fundamentale care sînt ingerate cu alimentația. Individul normal, care este supus impulsurilor de foame și sete, se bucură, de fapt, de un regim de

Scanned with OKEN Scanner

lux. Ingestia de sare este excesivă şi adesea proteinele acoperă o proporţie prea mare din necesarul caloric. Problemele principale ale menţinerii homeostaziei gravitează în jurul excreţiei de materiale în exces.

În alimentarea artificială, întreaga problemă este schimbată. Atîta timp cît organismul poate să-şi facă echilibrările, alimentarea artificială nu trebuie să acopere nevoile în mod precis, ci numai aproximativ. Funcţiile digestive ale tubului gastro-intestinal sînt suspendate, dar acestea pot fi îndeplinite *in vitro*. Problema principală o constituie faptul că funcţia de absorbţie a tubului intestinal nu mai e posibilă şi substanţele trebuie introduse pe cale venoasă. Aceasta limitează dintr-o dată volumul şi ritmul de administrare. De aceea este necesară o evaluare cît mai precisă a necesităţilor minime.

Problema alimentării artificiale se centrează mai ales în jurul nevoilor de apă, electroliţi, proteine şi calorii. Acestea au fost rezumate în tabelul 37 şi vor fi studiate fiecare în parte.

Apa. Pierderile de apă sînt extrem de variabile şi chiar în condiţii relativ fixe nu pot fi decît apreciate aproximativ. Cifrele din tabelul 37 se referă la indivizi în condiţii de alimentare normale, nesupuşi la efort sau transpiraţie. Aceste raţii de apă sînt deci abundente pentru indivizii primind alimentaţie artificială, deoarece în cazul lor este nevoie de foarte puţină apă pentru excreţia excesului de electroliţi şi azot. De fapt nevoile de apă ale pacienţilor alimentaţi pe cale intravenoasă sînt împlinite în mod automat de către volumele mari de lichid cu care trebuie introdus numărul necesar de calorii.

Electroliţii. Menţinerea compoziţiei electrolitice a organismului pe cale parenterală nu este suficient de bine lămurită din cauză că atenţia s-a concentrat aproape exclusiv asupra nevoilor extracelulare. Mecanismele renale de conservare a electroliţilor extracelulari sînt foarte eficace şi atunci cînd nu există pierderi extrarenale necesităţile în sodiu şi clor sînt scăzute. Raţia zilnică de 6 g de clorură de sodiu este mai mult decît necesară pentru a acoperi pierderile renale şi extrarenale normale şi nu obligă rinichiul la travaliul dificil de reabsorbţie totală a sodiului. Totuşi, trebuie întreprinse studii concludente asupra nevoilor de electroliţi intracelulari importanţi, ca potasiul, magneziul şi fosfaţii. Este greu de conceput cum s-ar putea prelungi mai mult timp alimentarea artificială în ciuda unor bilanţuri negative ale acestor constituenţi celulari esenţiali. Cu toate acestea, în raţia de alimentare artificială nu se practică încă adaosul altor electroliţi intracelulari, în afară de potasiu. Din aceste motive este de dorit să se completeze hrănirea artificială cu alimentaţie *per os*, de îndată ce este posibil.

Aminoacizii. Raţia zilnică minimă de aminoacizi, necesară pentru a menţine un individ normal în echilibru azotat, este de 0,6 g/kilocorp (tabelul 37). În cazul unei spolieri în azot nu se va produce nici o

Tabelul 37

Nevoile zilnice de întreţinere pe cale parenterală *

	Sugar (2—10 kg)	Copil (10—40 kg)	Adult (60 kg)
Pierderea de apă			
Total mililitri	300— 840	840—1 500	1 800—2 100
Raţia de apă			
Total mililitri	330—1 000	1 000—1 800	1 800—2 500
Mililitri pe kilocorp	165—100	100—45	45—30
Raţia de NaCl			
Grame	1	3	6
Mililitri de ser fiziologic	125	350	700
Nevoile zilnice de calorii			
Calorii pe kilocorp	60	30	25
Raţia zilnică de glucoză			
Grame pe kilocorp	14	7	6
Calorii pe kilocorp	54	28	24
Raţia zilnică de aminoacizi			
Grame pe kilocorp	1,5	0,6	0,6
Calorii pe kilocorp	6	2	2

* După datele lui Butler şi Talbot, 1944 (prin amabilitatea redacţiei revistei *New-England Journal of Medicine*).

Scanned with OKEN Scanner

depozitare a lor. De asemenea, la indivizii febrili nu se va putea menține echilibrul azotat cu această rație. De fapt, în anumite stări patologice și în unele traumatisme, din cauza unei „distrugeri toxice" de proteine poate să devină imposibilă menținerea echilibrului azotat, indiferent de aport (Peters, 1946).

Problema furnizării unui aport convenabil de azot, prin administrarea intravenoasă de hidrolizate proteice, se complică din cauza reacțiilor care apar, dacă debitul sau concentrația perfuziei este prea mare. Pot provoca astfel grețuri, vărsături, ca și tromboze venoase și edeme ale extremităților în care se face perfuzia. Alte reacții supărătoare sînt febra, urticaria și edemele angino-neurotice, dar acestea sînt relativ rare. Pentru evitarea reacțiilor, hidrolizatele proteice nu se administrează de obicei în concentrații mai mari de 5% sau cu o viteză mai mare de 25 g (500 ml soluție 5%) pe oră. La acest ritm nu trec în urină decît cantități foarte mici de aminoacizi (Eckhardt și Davidson, 1948; Smyth și alții, 1948).

Necesitățile calorice. Necesitățile calorice din timpul alimentației artificiale trebuie amplu asigurate prin injectarea de glucoză, deoarece contribuția calorică a aminoacizilor este mică (tabelul 37). După cum s-a mai spus, trebuie să se țină seama de problema practică a vitezelor de utilizare și de depozitare a materialului nutritiv, ca să nu apară hiperglicemia și glicozuria. Pentru a evita însă perioade prea lungi de perfuzie, trebuie făcute unele compromisuri. La un individ cu depozite adipoase normale, se poate reduce sub necesitățile minime, rația calorică administrată sub formă de glucoză, fără a crește pierderile în azot. În cazul cînd e necesară furnizarea unei rații calorice complete, se pot menține vitezele de perfuzie de 0,8 g/kilocorp/oră, fără pierderi mai mari de 5 % din glucoza administrată. La un individ de 60 kg, această viteză permite injectarea de aproape 50 g (200 calorii) pe oră. Chiar la acest ritm, ar fi nevoie de șapte ore pentru a perfuza rația zilnică de 6 g glucoză pe kilocorp.

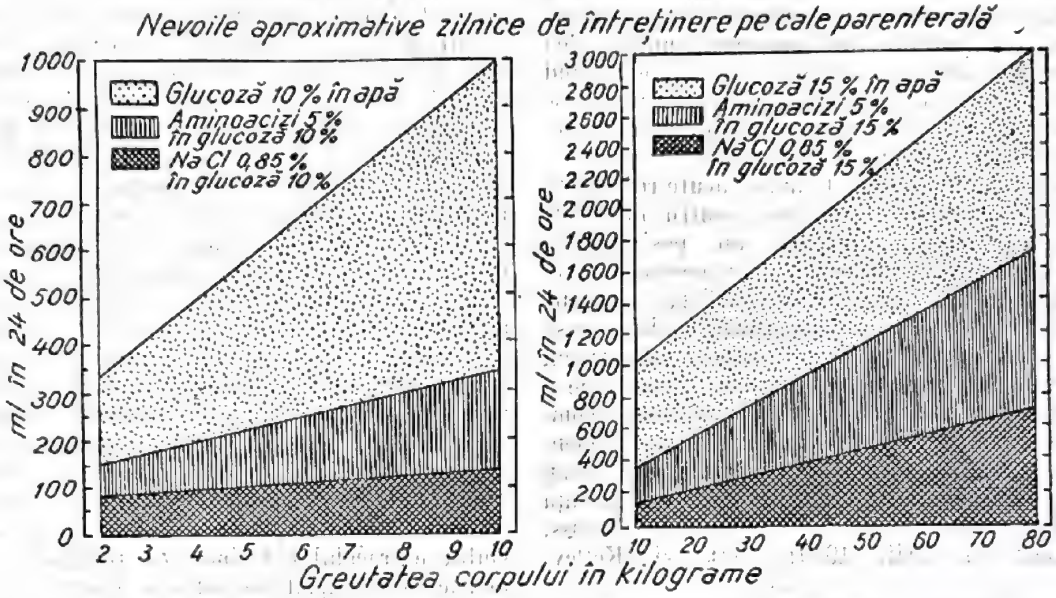


Fig. 52. — Nomogramă figurînd nevoile aproximative zilnice de întreținere pe cale parenterală la sugari, copii și adulți (după Butler și Talbot, 1944. Prin amabilitatea redacției revistei *New England Journal of Medicine*).

Metode practice. S-a descris de către Butler și Talbot (1944) o metodă practică de alimentare artificială, care este reprodusă grafic în fig. 52. În acest plan se acoperă necesitățile totale calorice. La adult, pentru a atinge acest scop este necesar să se încorporeze glucoză 15% în toate soluțiile; de aceea ritmul de injectare trebuie limitat la aproximativ 5 ml/kilocorp/oră. De altfel, soluțiile de glucoză 15% pot produce tromboza venelor injectate. Reducerea concentrației de glucoză ar aduce după sine injectarea unor cantități exagerat de mari de lichid. Pentru aceste motive, Elman (1947) recomandă un aport caloric redus, de cîte ori este posibil. În timpul alimentației artificiale se administrează zilnic vitamine suplimentare după cum urmează: tiamină 5,0 mg, riboflavină 2,0 mg, nicotinamidă 50 mg, acid ascorbic 200 mg.

Scanned with OKEN Scanner

Este de subliniat că nu poate fi formulat nici un plan rigid de alimentare artificială, deoarece fiecare bolnav reprezintă o problemă individuală, la care se pot aplica principiile schiţate. Regimul de mai sus rezolvă numai problemele de acoperire a nevoilor nutritive, în condiţii relativ normale. De exemplu, pentru pregătirea preopratorie a unui pacient debilitat poate să fie necesară o administrare zilnică de 100 g sau mai mult de aminoacizi, pentru a-i înlocui rezervele proteice epuizate. De asemenea, unele stări patologice ca deshidratarea prealabilă, fistule drenînd abundent, vărsături incoercibile, diaree etc. cresc nevoile de lichide şi de electroliţi corespunzătoare. Aceste probleme sînt discutate mai jos.

Anuria acută. Tratamentul anuriei acute reprezintă una din cele mai grele probleme pentru internist. Numai foarte puţine instituţii au posibilităţile tehnice sau personal calificat care sînt necesare întrebuinţării cu succes a rinichiului artificial. Desigur, se pune întrebarea dacă o tehnică atît de laborioasă este mai eficace decît un tratament medical raţional şi conservator în ceea ce priveşte posibilitatea de a reduce mortalitatea eventuală. Cu excepţia unor complicaţii neprevăzute, individul anuric poate fi menţinut o perioadă de cîteva săptămîni, în care timp funcţia renală poate fi restabilită dacă insuficienţa renală a fost produsă de o leziune reversibilă (Strauss, 1948; Burt şi alţii, 1950; Vest şi Kelley, 1953).

Pe scurt, individul anuric este lipsit de funcţiile homeostatice şi excretoare ale rinichiului. Prima lipsă se manifestă de la început prin imposibilitatea acestuia de a-şi regla volumul lichidului extracelular şi echilibrul acido-bazic. A doua, prin incapacitatea de a excreta produşii toxici finali ai metabolismului. Aceste probleme vor fi studiate în ordinea menţionată.

Volumul lichidului extracelular. Tentaţia de a administra volume mari de lichid pacientului anuric, pentru a provoca diureza, poate fi deseori dezastruoasă. Din cauza unor astfel de eforturi greşit conduse, mulţi pacienţi anurici mor prin edem pulmonar produs de hipervolemie. De fapt pentru a menţine echilibrul hidric trebuie înlocuit numai lichidul pierdut prin perspiraţie insensibilă. O raţie zilnică de 1 l este suficientă şi nu trebuie depăşită decît dacă există pierderi de lichid prin tractul gastro-intestinal. Lichidul trebuie introdus ca soluţie hipertonică de glucoză, din motivele arătate mai jos. Aici este de subliniat că, înainte de a se institui o restricţie rigidă de lichide, trebuie stabilit în mod neîndoielnic diagnosticul de anurie prin leziuni organice renale. Mulţi bolnavi în prima fază reversibilă a şocului sînt anurici şi a-i lipsi de lichide înseamnă a produce o nenorocire.

Balanţa acido-bazică. Individul anuric nu mai are nevoie de săruri de sodiu pentru simplul motiv că nu pierde electroliţi extracelulari. Totuşi, acest pacient va face acidoză pentru că arderea proteinelor tisulare duce la producerea de anioni fiqşi (fosfaţi şi sulfaţi). Aceştia vor deplasa bicarbonatul şi pH lichidului extracelular va scădea. Cînd acidoza devine gravă (CO_2 total mai puţin de 15 mEq/l) se va administra 1 l soluţie izotonică de bicarbonat de sodiu, cu preţul creşterii volumului lichidului extracelular. Scopul nu este de a reduce nivelul bicarbonatului la normal, ci numai de a împiedica o acidoză extremă.

Hiperpotasemia şi uremia. Acumularea de cataboliţi toxici este inevitabilă la individul anuric. Nu este încă bine definită natura acestor substanţe toxice. Probabil că ureea nu are un rol toxic. Desigur, potasiul trebuie socotit ca element nociv, deşi fără îndoială el nu este singurul. Este greu, dacă nu imposibil, să se evite acumularea de potasiu extracelular, deoarece liza celulelor organismului, pentru acoperirea nevoilor de azot ale metabolismului intermediar duce la eliberarea de potasiu în lichidul extracelular. Efectele toxice ale hiperpotasemiei sînt discutate în capitolul următor. Cele 2 probleme importante, legate de retenţia de potasiu, sînt prevenirea acumulării sale rapide şi tratamentul hiperpotasemiei o dată apărute. Pentru împiedicarea creşterii rapide a potasiului extracelular trebuie ca regimul pacientului anuric să fie lipsit de potasiu. Pentru reducerea la minimum a proteolizei tisulare şi a cliberării de potasiu trebuie ca raţia calorică să fie apropiată de nevoile bazale. Acest lucru este de obicei greu de realizat, din cauza anorexiei. Un sos gros făcut cu unt desărat şi cu zahăr, şi aromatizat, constituie o sursă concentrată de calorii. În plus, raţia zilnică de 1 l de lichide va fi administrată sub formă de glucoză 15% pentru a procura 600 calorii.

Cu toate aceste precauţii, concentraţia potasiului extracelular creşte continuu şi moartea poate surveni în urma hiperpotasemiei, dacă ionul nu poate fi îndepărtat din compartimentul extracelular. În afară de tehnicile de vividializă, dintre care numai rinichiul artificial are o valoare bine stabilită, unicul procedeu care poate fi de folos este utilizarea răşinilor schimbătoare de ioni (Elkinton şi alţii, 1950; Knowles şi Kaplan, 1953). Se utilizează răşină în ciclu de hidrogen sau amoniu, *care nu conţine potasiu.* Se administrează o cantitate medie de 50 g/zi, divizată în doze mici. Se continuă administrarea răşinii pînă ce valoarea potasiului revine la normal. Dacă este necesar, răşina se poate administra pe cale rectală, dar orice cantitate de apă reţinută prin acest procedeu trebuie scăzută din raţia zilnică. Din păcate mobilizarea potasiului prin acest mod contribuie la

Scanned with OKEN Scanner

acidoză, deoarece anionul fix care neutralizează K^+ în intestin este acum absorbit o dată cu H^+ sau cu NH_4^+.

Perioada de convalescență. Chiar cu îngrijirea cea mai rațională, individul anuric nu poate supraviețui mai mult de 4—5 săptămîni. Nu se cunoaște cauza morții prin uremie fără hiperpotasemie, acidoză extremă sau hipervolemie. Din fericire, dacă leziunea renală este reversibilă, funcția rinichiului va reveni înainte ca această perioadă să se fi scurs. Cînd aceasta se produce se ajunge repede la un volum de urină de cîțiva litri pe zi. Totuși, vigilența nu trebuie să slăbească, deoarece această urină nu este decît un filtrat glomerular, a cărui compoziție a fost doar puțin modificată de către tubii renali care sînt în primele faze ale vindecării. În această fază, rinichii nu au decît o slabă funcție homeostatică și din această cauză se produce o pierdere de constituenți extracelulari. De aceea trebue măsurată excreția de apă și electroliți pentru ca să se păstreze un bilanț potrivit. Certitudinea necesară că rinichiul funcționează normal este dată de scăderea azotului ureic sanguin întovărășită de o diureză satisfăcătoare. Este sigur că evoluția unui anuric supus unui tratament medical conservator rațional nu va fi compromisă chiar dacă nu se utilizează tehnicile de dializă peritoneală sau intestinală, sau rinichiul artificial.

Lichidul circulant. Există numeroase condiții clinice în care pierderea de lichid se produce întîi pe seama circulației. Cum lichidul circulant este cel mai mic compartiment cu apă, o pierdere moderată din acest compartiment poate reprezenta o spoliere gravă și chiar fatală. Înlocuirea lichidului circulant este, de aceea, o măsură de urgență și alegerea preparatului specific pentru menținerea volumului sanguin este dictată adesea de factorul timp.

Hemoragia. În hemoragie se pierd toate elementele sanguine; volumul sanguin se micșorează și se produce șocul. Terapia corespunzătoare de înlocuire necesită, desigur, transfuzia de sînge total. În cazul cînd sîngele total nu este imediat disponibil, este de mare folos totuși, administrarea de plasmă sau de soluție de albumină. În acest fel se poate menține circulația, cel puțin în ceea ce privește aspectele hemodinamice și apoi se poate ameliora prin transfuzie de sînge total, oxigenarea tisulară. Această problemă este explicată și în fig. 53.

În caz că nu există la îndemînă sînge total, plasmă sau albumină, pentru tratamentul de urgență al hemoragiei se pot utiliza și alți substituenți, mai puțin recomandați. Soluțiile de gelatină, dextran sau alt substituent convenabil de plasmă pot suplea multe din funcțiile plasmei, fără să producă reacții supărătoare. Dacă nu există disponibile nici una din soluțiile mai sus menționate, perfuzia intravenoasă de ser fiziologic are o valoare certă în tratamentul de urgență al hemoragiei. Cu toate că efectele sînt de scurtă durată din cauza rapidității cu care soluțiile de cristaloide părăsesc circulația, totuși debitul cardiac crește și se poate evita temporar un grad periculos de anoxie tisulară, pînă la obținerea sîngelui.

Pierderea de plasmă. Pierderile de plasmă din circulație se pot produce ca urmare a unei lezări a paturilor capilare, ca de exemplu în arsuri, traume prin strivire, iritație peritoneală etc. În unele privințe, pierderile de plasmă pot fi mai periculoase decît pierderile de sînge total, deoarece creșterea consecutivă a viscozității sanguine contribuie la insuficiența circulatorie. Singurul lichid care poate să înlocuiască satisfăcător plasma este însăși plasma sau un substituent potrivit. Prin administrarea unui astfel de lichid se poate restabili volumul sanguin, se poate corecta valoarea crescută a hematocritului și se poate menține presiunea coloidosmotică a plasmei la valori normale. În cazul că lezarea capilară este întinsă, ca în cazul arsurilor grave, sînt necesare cantități mari de plasmă și alte tipuri de lichide, iar problema dozării lor este capitală.

Scopul terapiei este restabilirea și menținerea volumului și compoziției normale a lichidului circulant. O astfel de terapie nu se poate realiza decît dacă se urmărește tot timpul tabloul clinic și de laborator al pacientului, ceea ce face necesară controlarea stării circulației periferice, a valorii hematocritului, a concentrației proteinelor plasmatice etc. O valoare crescută a hematocritului reprezintă o indicație pentru transfuzia de plasmă. O regulă practică pentru aprecierea administrării la adult constă în introducerea a 100 ml plasmă pentru fiecare unitate cu care hematocritul depășește normalul de 45.

După aceea trebuie menținute la valori normale cifra hematocritului, concentrația proteinelor plasmatice (măsurată rapid prin metoda densimetrică) și volumele circulator și extracelular (Harkins și alții, 1945). Numai cunoașterea fiziologiei lichidelor organismului poate să permită alegerea justă între ser fiziologic, plasmă sau sînge total, pentru a face față situației.

Înlocuirea pierderilor mari de plasmă reprezintă un procedeu costisitor și în acest sens substituenții de plasmă pot să aducă o contribuție importantă. Înlocuitorii disponibili au fost discutați și ei sînt întrebuințați deseori. De exemplu, în arsurile grave se poate utiliza un substituent de plasmă convenabil, în primele faze, cînd se pierd cantități mari de pro-

Scanned with OKEN Scanner

teine şi astfel se poate ţine plasma în rezervă, pînă cînd se stăvileşte transsudaţia întinsă.

Hipoproteinemia. Hipoproteinemia poate fi produsă de diferite cauze, dintre care cele mai obişnuite sînt: pierderile excesive de proteine prin urină, ca în sindromul nefrotic; sinteza insuficientă a proteinelor, ca în ciroza hepatică; carenţa proteică. În principiu, cel puţin, ar trebui ca administrarea plasmei sau a unei soluţii de albumină să realizeze terapia ideală pentru combaterea hipoproteinemiei. Există probe convingătoare că în tratamentul carenţei proteice proteinele din plasma introdusă sînt o sursă, nu numai pentru proteinele circulante, dar şi pentru proteinele tisulare. La indivizii spoliaţi, după injecţia cu plasmă sau albumină proteinele părăsesc repede circulaţia, dar nu apar în urină nici sub formă de proteină nativă şi nici sub formă de azot în exces. În schimb se realizează un bilanţ azotat pozitiv. Cu toate acestea, menţinerea bilanţului azotat cu ajutorul plasmei sau al albuminei se izbeşte de dezavantaje vădite. Debitul administrării trebuie să fie limitat, pentru a nu produce creşteri prea mari ale volumului circulator. De asemenea, preţul este prea mare. De aceea, administrarea hidrolizatelor proteice este un

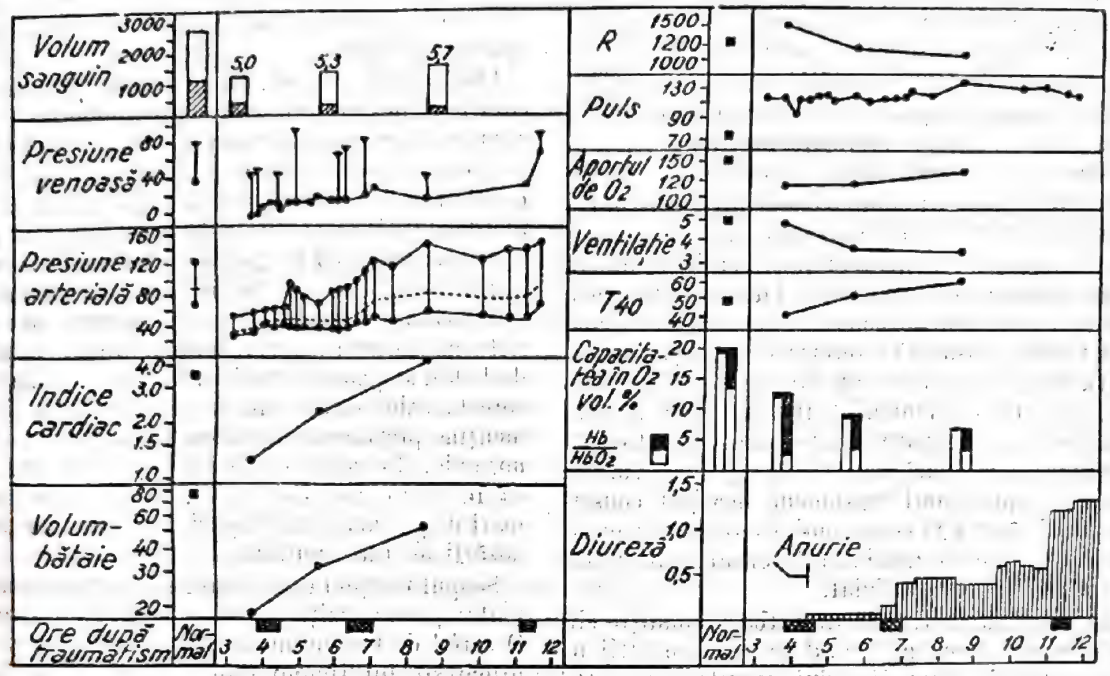


Fig. 53. — Tratamentul şocului traumatic cu albumină şi sînge total.

O femeie de 48 de ani a sărit de la etajul al treilea şi a suferit fracturi multiple grave. Pacienta era conştientă, dar în stare de prostraţie; era palidă, se plîngea de sete şi transpira. Extremităţile erau reci, buzele şi urechile erau cianotice. Avînd o pierdere de 50% din volumu sanguin, un hematocrit de 32, anurie completă, un debit cardiac de numai 11,21 l/m² de suprafaţă corporală (curba indicelui cardiac), pulsul, presiunea arterială şi atrială dreaptă scăzute, pacienta era, evident, într-o stare de şoc gravă. Prima administrare de 50 g albumină după 4 ore de la traumatism a provocat o creştere a volumului plasmatic, a presiunii sanguine şi a debitului cardiac. Volumul hematiilor a scăzut probabil din cauza sîngerării continue. Administrarea unei a doua doze de 50 g albumină 2 ore mai tîrziu a fost urmată de un puternic răspuns hemodinamic. Cu toate că volumul sanguin era încă scăzut şi hematocritul ajunsese la 16, s-a produs o creştere către normal a debitului cardiac şi o creştere corespunzătoare a presiunii arteriale. Frecvenţa pulsului rămăsese mare, iar rezistenţa periferică scăzută. Aici este semnificativ faptul că pe cînd *irigatul* total sanguin fusese restabilit la norma transportu tota de oxigen la ţesuturi era încă sub normal din cauza anemiei hemoragice grave. Pacienta era ameliorată, dar încă foarte palidă. La 11 ore de la traumatism, înainte de a fi transportată în sala de operaţie, pacienta a mai primit 500 ml sînge total. Evoluţia ulterioară a bolii a fost satisfăcătoare.

În compartimentul *volum sanguin*, coloanele libere = volum plasmatic în mililitri pe metrul pătrat de suprafaţă corporală; coloanele haşurate (umbrite) = volumul hematiilor tasate; cifrele deasupra coloanelor = proteine plasmatice în grame la sută. În compartimentul presiune venoasă, triunghiurile = presiunea venoasă la braţ în mm H_2O; cercuri pline = presiune atrială dreaptă. *Presiunile arteriale* sînt consemnate ca: sistolică, diastolică şi medie. *Indicele cardiac* = debit cardiac în litri pe minut, pe metrul pătrat de suprafaţă corporală. *R* = rezistenţa periferică. *Aportul de* O_2 = consum de oxigen în mililitri pe minut, pe metrul pătrat de suprafaţă corporală. *Ventilaţia* = ventilaţia pulmonară în litri pe metrul pătrat de suprafaţă corporală. T_{40} = conţinutul în CO_2 total al sîngelui la tensiune de 40 mm CO_2. În compartimentu *capacităţii în* O_2, coloanele duble reprezintă: în stînga, sîngele arterial, cu coloanele negre reprezentînd hemoglobina redusă, iar coloanele libere oxihemoglobina în mililitri pe minut, pe metrul pătrat de suprafaţă corporală; la dreapta, valorile corespunzătoare pentru sîngele venos mixt.

Simbolurile cele mai apropiate de scară sînt valorile normale de comparaţie. La bază este o scară în timp care indică orele după traumatism. Suprafeţele haşurate în cruce de la bază sînt perioadele în care s-a administrat albumina; coloana plină, transfuzia de sînge total (după Cournand, Noble, Breed, Lauson Haldwin, Pinchot şi Richards, 1944. Prin amabilitatea redacţiei revistei *Journal of Clinical Investigation*).

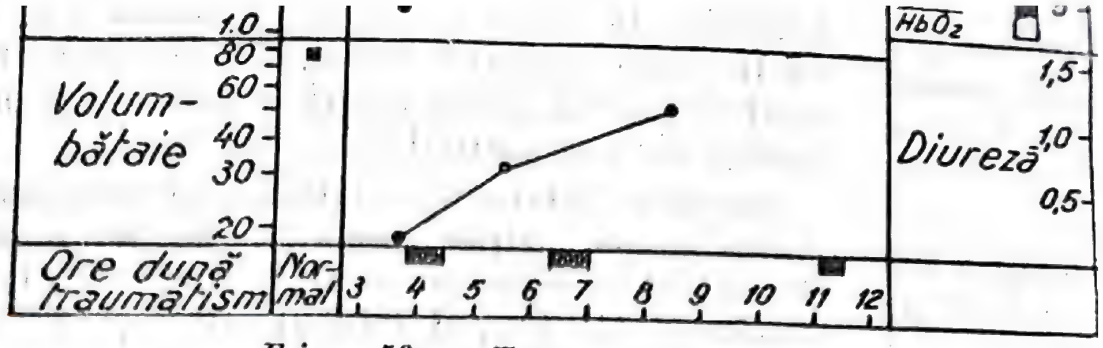


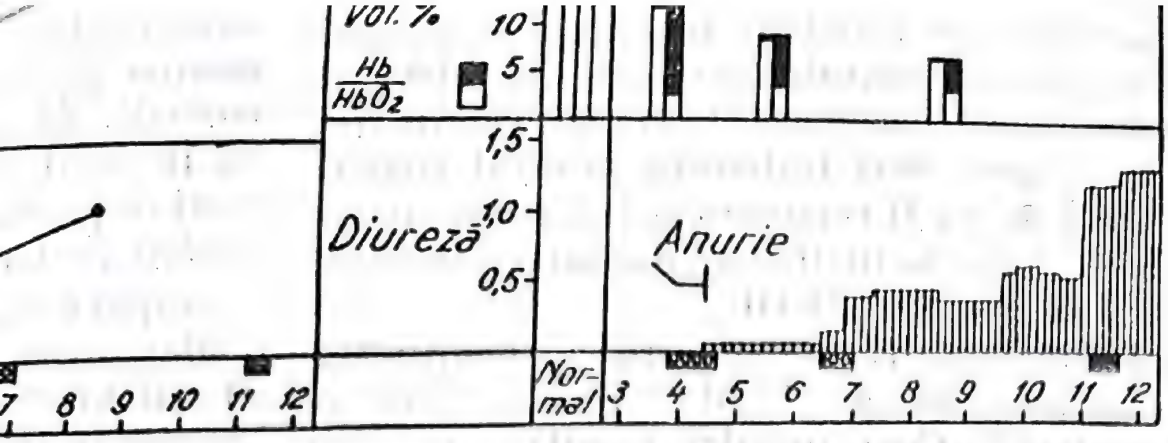
Fig. 53. — Tratamentul şocului traumatic cu all

O femeie de 48 de ani a sărit de la etajul al treilea şi a suferit fracturi multiple grave. Pacienta era conştientă, dar în stare de prostraţie; era palidă, se plîngea de sete şi transpira. Extremităţile erau reci, buzele şi urechile erau cianotice. Avînd o pierdere de 50% din volumu sanguin, un hematocrit de 32, anurie completă, un debit cardiac de numai 1,24 l/m² de suprafaţă corporală (curba indicelui cardiac), pulsul, presiunea arterială şi atrială dreaptă scăzute, pacienta era, evident, într-o stare de şoc gravă. Prima administrare de 50 g albumină după 4 ore de la traumatism a provocat o creştere a volumului plasmatic, a presiunii sanguine şi a debitului cardiac. Volumul hematiilor a scăzut probabil din cauza sîngerării continue. Administrarea unei a doua doze de 50 g albumină 2 ore mai tîrziu a fost urmată de un puternic răspuns hemodinamic. Cu toate că volumul sanguin era încă scăzut şi hematocritul ajunsese la 16, s-a produs o creştere către normal a debitului cardiac şi o creştere corespunzătoare a presiunii arteriale. Frecvenţa pulsului rămăsese mare, iar rezistenţa periferică scăzută. Aici este semnificativ faptul că pe cînd irigatul total sanguin fusese restabilit la norma transportu tota de oxigen la ţesuturi era încă sub normal din cauza anemiei hemoragice grave. Pacienta era ameliorată, dar încă foarte palidă. La 11 ore de la traumatism, înainte de a fi transportată în sala de operaţie, pacienta a mai primit 500 ml sînge total. Evoluţia ulterioară a bolii a fost satisfăcătoare.

În compartimei
mililitri pe metru
= volumul hemat
tice în grame la s
= presiunea veno
dreaptă. *Presiunil*
Indicele cardiac =
corporală. *R* = re
mililitri pe minut
tilaţia pulmonară
ţinutul în CO_2 to
capacităţii în O_2,
nele negre reprez
bina în mililitri c
sîngele venos mi
Simbolurile cele
La bază este o sc
haşurate în cruce
coloana plină, tra
Baldwin, Pinchot
Journal of Clinical

ca în ciroza hepatică; carenţa proteică. În principiu, cel puţin, ar trebui ca administrarea plasmei sau a unei soluţii de albumină să realizeze terapia ideală pentru combaterea hipoproteinemiei. Există probe convingătoare că în tratamentul carenţei proteice proteinele din plasma introdusă sînt o sursă, nu

acestea, men
mei sau al a
dite. Debitu
pentru a nu
circulator.
aceea, admi



mentul şocului traumatic cu albumină şi sînge total.

suferit fracturi mul-
raţie; era palidă, se
le şi urechile erau
, un hematocrit de
de suprafaţă corpo-
şi atrială dreaptă
Prima administrare
o creştere a volu-
ac. Volumul hema-
ministrarea unei a
ată de un puternic
că scăzut şi hema-
a debitului cardiac
a pulsului rămăsese
faptul că pe cînd
tu tota de oxigen
ice grave. Pacienta
natism, înainte de a
500 ml sînge total.

În compartimentul *volum sanguin*, coloanele libere = volum plasmatic în mililitri pe metrul pătrat de suprafaţă corporală; coloanele haşurate (umbrite) = volumul hematiilor tasate; cifrele deasupra coloanelor = proteine plasmatice în grame la sută. În compartimentul presiune venoasă, triunghiurile = presiunea venoasă la braţ în mm H_2O; cercuri pline = presiune atrială dreaptă. *Presiunile arteriale* sînt consemnate ca: sistolică, diastolică şi medie. *Indicele cardiac* = debit cardiac în litri pe minut, pe metrul pătrat de suprafaţă corporală. *R* = rezistenţa periferică. *Aportul de* O_2 = consum de oxigen în mililitri pe minut, pe metrul pătrat de suprafaţă corporală. *Ventilaţia* = ventilaţia pulmonară în litri pe metrul pătrat de suprafaţă corporală. T_{40} = conţinutul în CO_2 total al sîngelui la tensiune de 40 mm CO_2. În compartimentu *capacităţii în* O_2, coloanele duble reprezintă: în stînga, sîngele arterial, cu coloanele negre reprezentînd hemoglobina redusă, iar coloanele libere oxihemoglobina în mililitri de O_2 ml sînge; la dreapta, valorile corespunzătoare pentru sîngele venos mixt.

Simbolurile cele mai apropiate de scară sînt valorile normale de comparaţie. La bază este o scară în timp care indică orele după traumatism. Suprafeţele haşurate în cruce de la bază sînt perioadele în care s-a administrat albumina; coloana plină, transfuzia de sînge total (după Cournand, Noble, Breed, Lauson Baldwin, Pinchot şi Richards, 1944. Prin amabilitatea redacţiei revistei *Journal of Clinical Investigation*).

În principiu,
lasmei sau a
erapia ideală
Există probe
nţei proteice
o sursă, nu

acestea, menţinerea bilanţului azotat cu ajutorul plasmei sau al albuminei se izbeşte de dezavantaje vădite. Debitul administrării trebuie să fie limitat, pentru a nu produce creşteri prea mari ale volumului circulator. De asemenea, preţul este prea mare. De aceea, administrarea hidrolizatelor proteice este un

procedeu mai practic pentru tratarea carenței proteice. Totuși, cînd se urmărește păstrarea echilibrului azotat prin alimentarea artificială, cum s-a arătat mai sus, din cînd în cînd, transfuziile de plasmă sau albumină vor facilita menținerea nivelului proteinelor plasmatice, cît mai aproape de valoarea normală.

În cazurile de *hipoproteinemie secundară cirozei hepatice* capacitatea proteinoformatoare este diminuată și administrarea de proteine preformate constitue tratamentul specific de substituție. Această problemă a fost studiată de mulți cercetători și s-au obținut rezultate convingătoare. Acestea privesc, în primul rînd, ameliorarea clinică generală consecutivă împlinirii rezervelor de proteine tisulare. În unele cazuri se produc chiar o creștere a diurezei și o reducere a ascitei (Post și alții, 1951).

S-au făcut încercări de a elimina lichidul de edem care este produs de *hipoproteinemia de origine renală*, prin injectare de proteine plasmatice. Preparatul ideal în acest scop este o soluție concentrată, de albumină desodată, care permite administrarea proteinei fără electroliți extracelulari, fapt imposibil de realizat prin administrarea de plasmă. Din păcate, prin urină se pierd cantități mari din proteinele injectate. Totuși este posibil să se mențină o diureză bogată în perioadele administrării unor cantități mari de albumină. Indicația majoră a acestui procedeu pare să o constituie edemele nefrotice grave (Thorn și alții, 1945), dar costul proteinelor necesare împiedică generalizarea acestei metode. Problema eliminării lichidelor de edem va fi discutată și la diuretice.

Lichidul extracelular. În clinică, cea mai frecventă cauză de deshidratare o constituie pierderile de lichid extracelular. Lichidul poate fi pierdut din diferite regiuni și diferă mult în ceea ce privește constituția electrolitică (tabelul 38). De aceea pot să coexiste și tulburări ale echilibrului acido-bazic. Figura 51 înfățișează devierile produse în volumul și constituția lichidului extracelular, ca urmare a diferitelor tipuri de pierderi de lichid.

Principii generale de dozaj. Una din cele mai grele probleme în substituirea lichidului extracelular este dozarea corectă. Problema dozajului este și mai complicată din cauză că nu totdeauna avem la dispoziție investigațiile complexe de laborator, pentru a putea stabili gradul deshidratării sau al dezechilibrului acido-bazic. Chiar cînd sînt la îndemînă, sînt indispensabile aprecierea clinică și interpretarea lor corectă. De exemplu, scăderea concentrației bicarbonatului plasmatic poate să rezulte fie din acidoza metabolică, fie din alcaloza respiratorie (vezi fig. 50).

Asupra dozajului se pot face cîteva generalizări, dar ele nu trebuie interpretate în sens prea strict. Darrow (1940) socotește că în anhidremia severă s-a pierdut din organism 1/3 din lichidul extracelular. Dacă lichidul extracelular este socotit ca reprezetînd 20% din greutatea corpului, ar fi nevoie pentru o înlocuire eficace să se administreze o cantitate de lichid izotonic egală cu $1/5 \times 1/3$, adică egală cu 1/15 din greutatea corpului. Dacă funcțiile miocardului și rinichiului sînt bune, este mai puțin riscant să se greșească în plus, adică în sensul supradozajului. O dată ce s-a restabilit volumul extracelular, menținerea sa este o problemă de măsurători exacte ale echilibrului hidric.

De asemenea este greu de fixat doza de bicarbonat de sodiu sau de lactat de sodiu necesară corectării acidozei metabolice. Următoarea formulă este mult utilizată:

$$mM = \frac{(60 - CO_2) \times 0{,}5\ G}{2{,}24}$$

mM = milimoli de bicarbonat de sodiu sau de lactat de sodiu.
CO_2 = conținutul seric în bioxid de carbon în volume la sută.
G = greutatea corporală în kilograme.
1 mM = 1 ml de soluție molară.

Această formulă ia în seamă și nevoile celulare eventuale (Darrow, 1945). Ca exemplu de felul cum

Tabelul 38

Compoziția aproximativă a diferitelor lichide extracelulare *

Lichid	HCO_3 mM/l	Cl mM/l	Na mM/l	K mM/l	Ca mM/l	Mg mM/l	Proteine g/l	Apă g/l
Ser	25	100	142	4,3	2,5	1,7	70	940
Ultrafiltrat de ser	28	111	145	3,3	1,6	1,2		993
L.C.R.	21	125	147	2,8	1,7			993
Suc gastric	0	145	20	8				993
Bilă	38	108	140	8				990
Suc pancreatic	110	40	140	5				993
Suc jejunal	30	110	138	5				993
Sudoare	0	85	82	5	2,5			993

* După Darrow, 1945. Prin amabilitatea redacției revistei *New England Journal of Medicine*.

se aplică să considerăm cazul unui individ acidotic de 70 kg cu o concentraţie plasmatică în bioxid de carbon de 40 volume %. Doza de bicarbonat de sodiu sau de lactat de sodiu va fi $\frac{60 - 40}{2,24} \times 0,5 \times 70$, adică 310 mM. Dacă nu se cunoaşte conţinutul în bioxid de carbon al plasmei, se admite ca o doză singură de bicarbonat de sodiu sau lactat de sodiu 5,0 mM/kilocorp. Dacă această doză nu înlătură simptomele de acidoză se pot da cantităţi mai mari.

Vărsăturile incoercibile. Vărsăturile incoercibile sînt o cauză frecventă de pierderi de lichid extracelular. Deshidratarea care rezultă este, în plus, complicată de tulburările echilibrului acido-bazic. În cazul cînd vărsătura este puternic acidă, datorită activităţii secretoare a glandelor gastrice, se pierde clor în exces faţă de sodiu şi bicarbonat. Ca urmare, concentraţia clorului extracelular va scădea, iar cationii în exces vor fi neutralizaţi de bicarbonat. Alcaloza şi deshidratarea care se produc pot fi corectate în condiţii optime administrînd ser fiziologic.

În cazul că alcaloza este gravă, este necesară o corectare a tulburării echilibrului acido-bazic mai promptă decît s-ar putea realiza prin administrarea de clorură de sodiu. În această situaţie se poate da pe cale intravenoasă o sare acidifiantă, ca clorura de amoniu. Deseori, vărsăturile incoercibile sînt asociate cu pierderi de potasiu şi aceasta contribuie şi mai mult la alcaloză (pag.677). În aceste cazuri, chiar cele mai mari eforturi de tratament cu electroliţi extracelulari vor fi ineficace, dacă nu se corectează deficitul în potasiu (fig. 56).

Cînd vărsăturile se prelungesc, se poate dezvolta o cetoză de inaniţie. Cetoza, în aceste situaţii, poate să coexiste cu alcaloza, ceea ce arată că nu poate fi, prin ea singură, indicele unei acidoze.

Vărsăturile incoercibile nu duc în mod obligatoriu la alcaloză, ca de exemplu în obstrucţia intestinală în care pot fi regurgitate cantităţi mari de lichide din duoden şi intestinul subţire, în timp ce secreţia acidă gastrică poate să înceteze. Astfel se pierd cu predominanţă cationi fiçşi şi bicarbonat şi se produce acidoză. Mai mult, la unii bolnavi cu aclorhidrie, conţinutul gastric poate fi neutru şi prin urmare se pierd prin vărsături cationii fiçşi pe care-i conţine. În fine, dacă bolnavii cu vărsături ingerează apă se va produce o echilibrare ionică în stomac, care are ca efect eliminarea sodiului din lichidul extracelular; dacă apoi conţinutul gastric este vomitat, această cantitate de sodiu va fi pierdută. De aceea, nu rareori la bolnavii cu vărsături incoercibile se găsesc concentraţii de sodiu scăzute în plasmă. Şi în acest caz administrarea de clorură de sodiu în soluţie izotonică reprezintă tratamentul de substituţie cel mai potrivit pentru corectarea deficitului extracelular, cu condiţia ca funcţia renală să fie normală.

Diareea. Pierderea de lichid extracelular prin tractul intestinal, din cauza diareei sau a fistulelor intestinale care drenează, constituie o modalitate obişnuită de deshidratare. Prin tractul intestinal se scurg cantităţi mari de lichid, care, nemaiputînd fi reabsorbite, pot produce tulburări. La sugari, diareea este întovărăşită de obicei de acidoză. În plus se produce o pierdere mare de potasiu. Detaliile asupra tratamentului diareei infantile vor fi studiate în capitolul următor. La adult, tulburările de echilibru acido-bazic provocate de diaree sînt mai inconstante (Peters, 1949). Cu toate că acidoza este cea mai frecventă poate să apară şi alcaloză. Dacă funcţia rinichiului este păstrată, ambele tipuri de tulburări pot fi corectate, înlocuind pierderile de lichid prin ser fiziologic şi restabilind deficitul de potasiu. În faţa unei acidoze manifeste se pot combina cantităţi potrivite de soluţie 1/6 molară din lactat de sodiu cu soluţie de clorură de sodiu. Totuşi, cum a stabilit şi Peters (1949), este mai important a corecta tulburările mari ale balanţei hidroelectrolitice decît a încerca ajustarea devierilor mai mici ale configuraţiei ionice a plasmei.

Acidoza diabetică. Tratamentul acidozei diabetice prezintă o problemă dublă. Nu numai că trebuie combătut defectul metabolic, dar trebuie, de asemenea, corectate rapid devierile extreme ale volumului, compoziţiei şi echilibrului acido-bazic, ale lichidului extracelular. În plus pot să existe şi tulburări concomitente ale tabloului electrolitic celular. Problema este discutată în întregime la capitolul asupra insulinei.

Pierderile de lichid extracelular cu descreşterea concentraţiei de sodiu şi deplasare de apă. Una din cele mai obişnuite şi grave tulburări ale metabolismului apei şi electroliţilor este pierderea de lichid extracelular, întovărăşită de scăderea concentraţiei sodiului extracelular. Cum singurul lichid hipertonic din organism este urina, se naşte imediat întrebarea: cum poate o pierdere de lichid extracelular să ducă la o scădere a concentraţiei extracelulare a sodiului? Explicaţia este că această tulburare este aproape totdeauna iatrogenică, fapt care explică, de asemenea, marea sa frecvenţă.

O scădere rapidă a concentraţiei sodiului extracelular, neurmată de modificări ale apei totale a organismului, duce la anhidremie şi hiperhidratare celulară. Mecanismul acestei migrări de lichide a fost discutat deja (pag.654). Cauza cea mai frecventă este administrarea — pentru a acoperi pierderile de lichid extracelular — de soluţie de glucoză, neîntovărăşită de electroliţi. De exemplu, dacă un individ care a

Scanned with OKEN Scanner

pierdut 4 l de lichid prin tractul gastro-intestinal primește 2 l de soluție de glucoză 5% și 2 l de soluție izotonică de clorură de sodiu va avea echilibrul hidric menținut. Totuși s-a produs o pierdere netă de electroliți extracelulari și concentrația sodiului va scădea. Atunci apar semnele deficienței de sodiu, o

Sudoarea corpului conține cantități apreciabile de clorură de sodiu. Dar acest lichid este totuși hipotonic și după o transpirație abundentă corpul pierde proporțional mai multă apă decît clorură de sodiu. Modificările compoziției și distribuției apei din organism sînt ușor de prevăzut. Conținutul de apă al

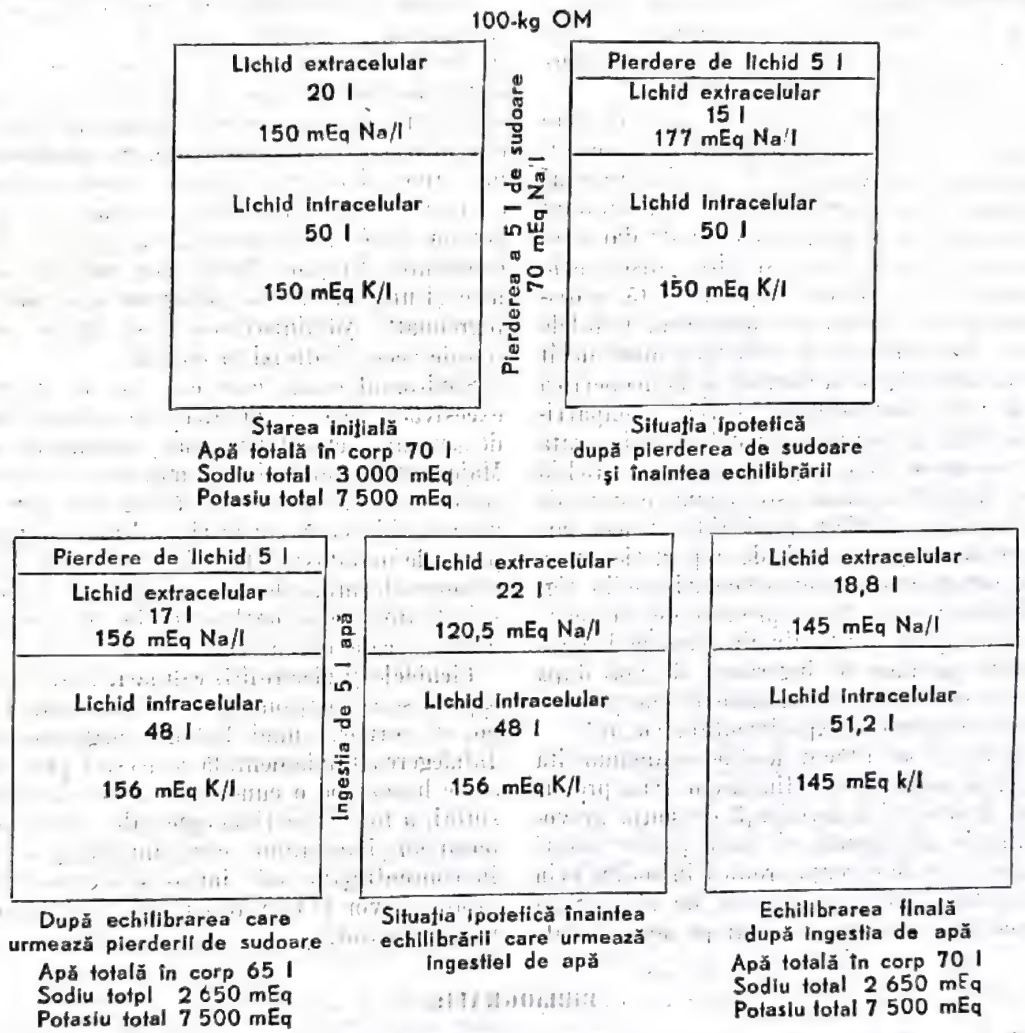


Fig. 54. — Reprezentarea schematică a efectelor transpirației și a ingestiei consecutive de apă asupra repartiției de lichide și electroliți la om. Vezi textul pentru explicații.

stare morbidă numită deseori „sindromul carenței de sodiu" sau mai curent „sindromul lipsei de sare" (sindrom salopriv).

Transpirația exagerată. Una din cauzele pierderii de săruri de sodiu extracelulare este transpirația prea abundentă. Această tulburarea foarte comună va fi studiată în detaliu, deoarece ea constituie o bază pentru înțelegerea tulburărilor electrolitice mai fine, cu aceeași origine.

rezervorului extracelular scade, iar concentrația sodiului crește; ca rezultat, apa părăsește celulele. Tabloul final este acela al deshidratării generalizate cu anhidremie și pierdere de apă din celule. Datorită faptului că se pierde din organism, atît sodiu, cît și apă, celulele nu sînt deshidratate în aceeași măsură cu compartimentul extracelular. Aceasta, din cauza că pierderile de apă și sodiu au produs mai puține schimbări în compoziția lichidului extracelular decît

dacă s-ar fi pierdut numai apa singură. Pentru a lămuri mai bine cele de mai sus, să presupunem că sudoarea ar fi izotonică. Pierderile acestui lichid nu ar fi întovărăşite de vreo modificare osmotică. De aceea, celulele nu ar furniza de loc apa pentru a ajuta la restabilirea lichidului extracelular spoliat. Pentru a readuce la normal repartiţia şi constituţia chimică a lichidelor ar fi necesar doar să se administreze apă şi săruri în aceeaşi proporţie în care ele au fost pierdute prin transpiraţie.

După transpiraţia excesivă apare senzaţia de sete şi se bea de obicei o cantitate de apă care este aproximativ proporţională cu volumul de lichide pierdut prin transpiraţie. Aceasta reuşeşte să aducă volumul total de lichide al organismului la normal; dar cum deficitul de sodiu nu a fost restabilit, distribuţia lichidelor va suferi şi mai mult. Apa ingerată se distribuie în tot mediul lichid din organism. Celulele vor primi astfel o cantitate de apă mai mare decît cea care au pierdut-o cînd au contribuit la acoperirea deficitului de lichid extracelular. Invers, compartimentul extracelular reţine mai puţin din apa ingerată decît ar fi necesar ca să acopere pierderea de lichid prin sudoare. Rezultatul final este, acum, o stare de hidratare celulară, cu deficit de lichid extracelular. Condiţiile care duc la o astfel de repartiţie anormală a apei organismului sînt schematizate în fig. 54. Hiperhidratarea celulelor se produce de asemenea în intoxicaţia cu apă şi multe din simptomele de deficienţă de sodiu produse de ingerarea de apă după transpiraţia excesivă sînt asemănătoare cu primele simptome din intoxicaţia experimentală cu apă.

McCance (1936, 1938) a făcut descrierea amănunţită a simptomelor de carenţă de sodiu la om. El a produs experimental la oameni o deficienţă de sodiu provocînd transpiraţie abundentă şi apoi ţinînd aceşti indivizi într-o stare de carenţă cronică în sodiu, prin reducerea aportului alimentar zilnic de sare. S-au dat lichide *ad libitum* şi s-a obţinut pe această cale acelaşi tip de distribuţie anormală de apă. Toate modificările sanguine pledau pentru o pierdere de lichid extracelular. Se observa o creştere a hematocritului şi a concentraţiei hematiilor, a hemoglobinei şi a proteinelor plasmatice. În acelaşi timp se observă o scădere a sodiului plasmatic. S-au observat semne şi simptome caracteristice. Regiunile temporale şi obrajii apăreau adînciţi, iar ochii obosiţi şi înfundaţi în orbite; simţul gustativ era atenuat. Anorexia şi greaţa erau puternice. Metabolismul apei era anormal şi după ingerarea de cantităţi mari de lichid, diureaza era întîrziată mai multe ore. Se produceau crampe musculare şi la orice mişcare puteau apărea spasme (cîrcei). Acestea erau mai accentuate la muşchii degetelor. Oboseala şi senzaţia de sfîrşală erau semne constante. În plus, facultăţile mintale erau încetinite şi unii indivizi se plîngeau că se simt „cu capul îngreunat". Administrarea de săruri de sodiu aducea repede aceşti indivizi la normal.

Sindromul clinic care este produs de transpiraţia excesivă şi ingestia de apă este cunoscut sub numele de „crampe de căldură" sau „crampele minerilor". Majoritatea populaţiei şi mai ales minerii sînt azi suficient de informaţi ca să ingereze sare în plus pe vreme călduroasă sau în timpul muncii grele. Cît s-ar părea de paradoxal, totuşi majoritatea cazurilor de crampe ale minerilor se produc azi în serviciile de spital, din cauza neglijenţei în administrarea lichidelor pe cale parenterală.

Lichidele şi electroliţii celulari. De-a lungul acestui capitol s-au menţionat deseori consecinţele grave care pot să urmeze unei balanţe negative de potasiu. Înţelegerea fundamentală a acestei probleme trebuie să se bazeze pe o cunoaştere a metabolismului potasiului, a funcţiilor fiziologice ale acestui ion şi a tulburărilor importante care întovărăşesc schimbările în concentraţiile sale intra- şi extracelulare. Aceste probleme vor fi tratate cu atenţie deosebită în capitolul următor.

BIBLIOGRAFIE

Amspacher, W. H., A. R. Curreri. Use of dextran in control of shock resulting from war wounds. *Arch. Surg.*, 1953, **66**, 730—740.

Bollman, J. L. Extravascular diffusion of dextran from blood. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1953, **41**, 421—427.

Bowman, H. W. Clinical evaluation of dextran as a plasma volume expander. *J. Am. M. A.*, 1953, **153**, 24—26.

Brunschwig, A., Corbin, N., C. D. Johnston. Intravenous gelatin. *Ann. Surg.*, 1943, **118**, 1058—1063.

Brunschwig, A., S. Nichols. Retention of intravenously infused, gelatin; observations in man. *Surgery*, 1944, **16**, 923—926.

Brunschwig, A., Scott, V. B., Corbin, N., R. Moe. Observations on intravenous injection of gelatin for nutritional purpose. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1943, **52**, 46—48.

Burt, R. J., Lock, F. R., Donnelly, J. F., W. A. Wolff. Conservative therapy in lower nephron nephrosis. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1950, **60**, 820—826.

Butler, A. M., N. B. Talbot. Parenteral fluid therapy: I. Estimation and provision of daily maintenance requirement. *New England J. Med.*, 1944, **231**, 585—590.

Cournand, A., Noble, R. P., Breed, E. S., Lauson, H. D., Baldwin, E. DeF., Pinchot, G. B., D. W. Richards. Clinical, chemical and immunological studies on the products of human plasma fractionation: VIII. Clinical use of concentrated human serum albumin in shock, and comparison with whole blood and with rapid saline infusion. *J. Clin. Investigation*, 1944, **23**, 491—501.

Darrow, D. C. Treatment of dehydration, acidosis and alkalosis. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 655—660.

Scanned with OKEN Scanner

Darrow, D. C. Body fluid physiology: the relation of tissue composition to problems of water and electrolyte balance. *New England J. Med.*, 1945, **233**, 91—97.

Darrow, D. C., H. Yannet. Changes in distribution of body water accompanying increase and decrease in extracellular electrolyte. *J. Clin. Investigation*, 1935, **14**, 226—275.

Eckhardt, R. D., C. D. Davidson. Urinary excretion of amino acids following the rapid injection of a solution of amino acids in man. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 727—736.

Elkinton, J. R., Clark, J. K., Squires, R. D., Bluemle, L. W., A. P. Crosley. Treatment of potassium retention in anuria with cation exchange resins. *Am. J. M. Sc.*, 1950, **220**, 547—552.

Elkinton, J. R., Danowski, T. S., A. W. Winkler. Hemodynamic changes in salt depletion and in dehydration. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 120—129.

Elkinton, J. R., M. Taffel. Prolonged water deprivation in the dog. *J. Clin. Investigation*, 1942, **21**, 787—794.

Elkinton, J. R., A. W. Winkler. Physiologic effects of drinking undiluted sea water. *War Med.*, 1944, **6**, 241—246.

Elman, R. Protein nutrition in surgery. *New York State J. Med.*, 1947, **47**, 382—386.

Evans, E. I., H. S. Rafal. Studies on traumatic shock; treatment of clinical shock with gelatin. *Tr. South. S. A.*, 1945, **56**, 94—110.

Fletcher, A. G., Jr., Hardy, J. D., Riegel, C., C. E. Koop. Gelatin as plasma substitute; effects of intravenous infusion of gelatin on cardiac output and other aspects of circulation of normal persons, or chronically ill patients and of normal volunteers subjected to large hemorrhage. *J. Clin. Investigation*, 1945, **24**, 405—415.

Gamble, J. L. Physiological information gained from studies on the life raft ration. *Harvey Lect.*, 1947, **42**, 247—273.

Gilman, A., P. Brazeau. The role of the kidney in the regulation of acid-base metabolism. *Am. J. Med.*, 1953, **15**, 765—770.

Greenman, L., Fergus, E. B., Mateer, F. M., Weigand, F. A., T. S. Danowski. Blood, plasma, serum and urine changes following hyperoncotic and isooncotic dextran. *J. Appl. Physiol.*, 1953, **6**, 79—92.

Gropper, A. L., Raisz, L. G., W. H. Amspacher. Plasma expanders. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1952, **95**, 521—542.

Harkins, H. N., Cope. O., Evans, E. I., Phillips, R. A., D. W. Richards. The fluid and nutritional therapy of burns. *J. Am. M. A.*, 1945, **128**, 475—479.

Hoffman, W. S., D. D. Kozoll. Fate of intravenously injected gelatin in human subjects. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 575—585.

Ivy, A. C., Greengard, H., Stein, I. F., Jr., Grodins, F. S., D. F. Dutton. Effect of various blood substitutes in resuscitation after otherwise fatal hemorrhage. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1943, **76**, 85—90.

Jacobson, S. D., C. J. Smyth. Gelatin as substitute for plasma; observations on its administration to human beings. *Arch. Int. Med.*, 1944, **74**, 254—257.

Janeway, C. A. Clinical status of plasma fractions. *Quart. Rev. Med.*, 1952, **9**, 153—164.

Janeway, C. A., Gibson, S. T., Woodruff, L. M., Heyl, J. T., Bailey, O. T., L. R. Newhouser. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation: VII. Concentrated human serum albumin. *J. Clin. Investigation*, 1944, **23**, 465—490.

Johnston, E. V., J. S. Lundy. Use of dextran (macrodex) in burns. I. Review of the physiology of dextran. *Am. J. Surg.*, 1953, **35**, 713—719.

Johnston, E. V., Lundy, J. S., Bennett, W. A., J. M. Janes. Use of dextran (macrodex) in burns. II. Clinical evaluation in eight cases. *Am. J. Surg.*, 1953, **35**, 720—728.

Kabat, E. A., Deborah Berg. Dextran, as antigen in man. *J. Immunol.*, 1953, **70**, 514—532.

Knowles, H. C., Jr., S. A. Kaplan. Treatment of hyperkalemia in acute renal failure using exchange resins. *A.M.A., Arch. Int. Med.*, 1953, **92**, 189—194.

Koop, C. E., L. Bullitt. Gelatin as plasma substitute; effect of gelatin infusion on subsequent typing and cross-matching of blood, with method of eliminating phenomenon of pseudoagglutination. *Am. J. M. Sc.*, 1945, **209**, 28—33.

Koop, C. E., Fletcher, A. G., Jr., Riegel, C., J. S. Lockwood. Gelatin as plasma substitute: preliminary report of clinical experience. *Surgery*, 1944, **15**, 839—858.

Kozoll, D. D., Popper, H., Steigmann, F., B. W. Volk. Use of gelatin solutions in treatment of human shock. *Am. J. M. Sc.*, 1944, **208**, 141—147.

Lowell, A., Colcher, H., Kendall, F. E., Patek, A. J., Jr., D. Seegal. Comparison of effects of high and low viscosity gelatins after their intravenous injection in man. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 226—236.

McCance, R. A. Experimental sodium chloride deficiency in man. *Proc. Roy. Soc., London, s. B.*, 1936, **119**, 245—268.

———. Individual variations in response to high temperatures and to production of experimental salt deficiency. *Lancet*, 1938, **2**, 190—191.

Maurer, P. H. Dextran, an antigen in man. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1953, **83**, 879—884.

Mellors, R. E., Muntwyler, E., F. R. Mautz. Electrolyte and water exchange between skeletal muscle and plasma in the dog: acute and prolonged extracellular electrolyte loss. *J. Biol. Chem.*, 1942, **144**, 773—784.

Miller, H. C., D. C. Darrow. Relation of muscle electrolyte to alterations in serum potassium and to the toxic effects of injected potassium chloride. *Am. J. Physiol.*, 1940, **130**, 747—758.

Morehead, R. P., J. M. Little. Morphological study following intravenous administration of gelatin solutions to dogs. *Am. J. Path.*, 1945, **21**, 333—338.

Mudge, G. H., Manning, J. A., A. Gilman. Sodium acetate as a source of fixed base. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1949, **71**, 136—138.

Noonan, T. R., Fenn, W. O., L. Haege. Distribution of injected radioactive potassium. *Am. J. Physiol.*, 1941, **132**, 474—488.

Parkins, W. M., Koop, C. E., Riegel, C., Vars, H. M., J. S. Lockwood. Gelatin as plasma substitute, with particular reference to experimental hemorrhage and burn shock. *Ann. Surg.*, 1943, **118**, 193—214.

Peters, J. P. Watter exchange. *Physiol. Rev.*, 1944, **24**, 491—531.

———. Nitrogen metabolism in acute and chronic disease. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1946, **47**, 327—344.

———. Diagnostic significance of electrolyte disturbances. *Bull. New York Acad. Med.*, 1949, **25**, 749—763.

Popper, H., Bolk, B. W., Meyer, K. A., Kozoll, D. D., F. Steigmann. Evaluation of gelatin and pectin solutions as substitutes for plasma in treatment of shock; histologic changes produced in human beings. *Arch. Surg.*, 1945, **59**, 34—45.

Post, J., Rose, J. V., S. M. Shore. Intravenous use of salt-poor human albumin. Effects in thirtyfour patients with decompensated hepatic cirrhosis. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1951, **87**, 775—788.

Robscheit-Robbins, F. S., Miller, L. L., G. H. Whipple. Gelatin — its usefulness and toxicity; blood protein produc-

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 33

CATIONII: POTASIUL, CALCIUL, MAGNEZIUL, BARIUL ŞI AMONIUL

POTASIUL

Cationul principal al celulelor organismului este potasiul. Concentraţia potasiului în plasmă şi alte lichide extracelulare este uniform scăzută în întregul regn animal; în plasma umană, ea este de aproximativ 4—5 mEq/l (16 pînă la 20 mg%). În schimb, în celule, ionul de potasiu este prezent în concentraţie mare şi reprezintă cationul principal al lichidului intracelular, aşa cum ionul de sodiu este cationul principal al lichidului extracelular; fiecare în compartimentul său are cea mai mare contribuţie la izotonicitatea lichidelor organismului. Nici un alt ion nu poate înlocui funcţional potasiul din celulă. De aceea, integritatea funcţională a celulei depinde de un aport suficient de potasiu. De asemenea animalele în creştere trebuie să aibă un bilanţ pozitiv de potasiu pentru a-şi construi ţesuturi noi, cu o structură electrolitică normală. Distrugerea celulară este întovărăşită de un bilanţ negativ de potasiu. Într-adevăr, în timpul inaniţiei potasiul se pierde în aceeaşi proporţie cu azotul, ceea ce arată că ambele elemente provin din ţesuturile organismului.

Absorbţie şi repartiţie. Ionii de potasiu se absorb imediat din tractul intestinal sau din regiunile parenterale de administrare. După administrarea bucală, absorbţia din tractul gastro-intestinal este aproape completă şi în mod normal fecalele conţin cantităţi mici din acest ion. Totuşi, în împrejurări anormale, ca în diareele grave, se pot pierde (prin scaun) cantităţi apreciabile de potasiu. Secreţiile gastrică şi intestinală au o concentraţie mai mare de potasiu decît lichidul extracelular. O cifră potrivită pentru concentraţia în potasiu a secreţiilor gastro-intestinale amestecate ar fi de 10 mEq/l. De aceea, o dată cu vărsăturile incoercibile sau cu drenajul secreţiilor gastro-intestinale, se produce o pierdere apreciabilă de potasiu şi dacă acesta nu este înlocuit, se pot instala simptome de carenţă de potasiu.

Repartiţia potasiului este o problemă complexă cu multe aspecte încă incomplet lămurite (Danowski şi Elkinton, 1951). După cum s-a arătat mai sus, concentraţia potasiului este mult mai mare în lichidul intracelular decît în cel extracelular. Invers, concentraţia sodiului este mult mai mare în lichidul extracelular decît în cel intracelular. Totuşi, cercetările cu radioizotopi arată că ambii ioni pot să treacă uşor prin membrana celulară. De aceea, în general se socoteşte că celula trebuie să depună un travaliu metabolic pentru a menţine aceste gradiente de concentraţie. Într-adevăr s-a arătat pe culturi de ţesuturi că dacă celulele sînt lipsite, fie de oxigen, fie de vreun substrat necesar ca sursă de energie, potasiul va difuza din celule şi sodiul va intra în ele în cantităţi aproape echivalente. Gradientul normal de concentraţii poate fi restabilit dacă se furnizează oxigenul sau substratul respectiv. Inhibitorii metabolici pot, de asemenea, schimba diferenţele de concentraţie ale acestor ioni de o parte şi de alta a membranei celulare. Studiile de acest fel au arătat că integritatea compoziţiei cationice a celulelor organismului este legată într-un anumit fel de energia produsă de oxidaţia aerobă (Flink şi alţii, 1950; Mudge, 1951, 1953).

După administrarea de potasiu, ionul pătrunde mai întîi în lichidul extracelular, dar de aici el pătrunde repede în celule mai ales în celulele ficatului, ale muşchilor striaţi şi ale miocardului. Astfel, volumul de distribuţie al potasiului exogen cuprinde apa toată din organism. Preluarea atît de promptă a ionului de potasiu de către celulele organismului capătă o importanţă practică prin aceea că lichidul intracelular reprezintă un tampon care împiedică variaţiile prea mari ale concentraţiei potasiului extracelular. Altminteri, administrarea parenterală sau

Scanned with OKEN Scanner

chiar pe cale bucală a sărurilor de potasiu ar putea provoca concentraţii extracelulare toxice.

Ca răspuns la creşterea concentraţiei potasiului din organism, excreţia renală a acestui ion se măreşte. Ca urmare va avea loc o uşoară scădere a concentraţiei potasiului din lichidul extracelular şi se va produce o migrare a lui din compartimentul intracelular către cel extracelular, iar de aici în urină. Aşadar, mecanismele care conduc repartiţia şi bilanţul potasiului sînt complexe şi privesc, atît gradientele de concentraţie de o parte şi de alta ale membranelor celulare, cît şi funcţia homeostatică a rinichiului.

Excreţia. În mod normal se ingerează cu raţia zilnică în jurul a 100 mEq potasiu şi pentru păstrarea unui bilanţ potasic trebuie să se excrete aceeaşi cantitate. Cea mai mare parte din acesta apare în urină. Cum această cantitate de potasiu excretat reprezintă numai aproximativ 10% din cantitatea prezentă în filtratul glomerular, s-a crezut multă vreme că excreţia renală de potasiu se realiza prin filtrare glomerulară şi reabsorbţie tubulară incompletă. Totuşi, astăzi, se consideră că potasiul poate fi secretat în urină de către celulele tubulare renale (Berliner şi alţii, 1948, 1951; Mudge şi alţii, 1948, 1950). De fapt există probe puternice că, în condiţii normale, majoritata potasiului din filtratul glomerular este reabsorbit şi că acel excretat ajunge în urină printr-un proces de secreţie tubulară. Bilanţul potasiului este menţinut datorită variaţiilor de ritm ale transportului secretor tubular. Mai rămîn multe de cunoscut din acest mecanism fundamental al sistemului de transport tubular renal, cu toate că există multe dovezi că secreţia tubulară de potasiu se realizează printr-un schimb de cationi. Se crede că în acest proces, K^+ din celula tubilor renali este schimbat pentru Na^+ din urina tubulară.

Aşa cum se va vedea în capitolul 35, acidificarea urinii se realizează prin secreţia tubulară renală de H^+. Se crede că mecanismul acestui fenomen constă din schimbul de cationi dintre H^+ din celulele tubulare renale, contra Na^+ din urina tubulară. Cum amîndouă aceste procese de secreţie cuprind un schimb cationic cu Na^+ din urina tubulară, nu este de mirare relaţia inversă dintre excreţia renală de K^+ şi cea de H^+. De exemplu, cînd rinichiul compensează o alcaloză respiratorie sau metabolică, el excretă o urină alcalină. Aceasta se îndeplineşte prin scăderea debitului de secreţie a H^+. În această situaţie tind să fie secretate de către tubii renali cantităţi foarte mari de K^+. Invers, cînd rinichiul trebuie să excrete o cantitate anormal de mare de potasiu prin secreţie de K^+ cu un debit maxim, scade secreţia de H^+ şi urina devine alcalină. Aceste observaţii, ca şi altele, au făcut pe Berliner şi alţii (1951) să susţină că procesele tubulare pentru secreţia renală de K^+ şi H^+ au un mecanism comun. Ca urmare există o competiţie, iar transportul tubular renal la un ritm maxim pentru un ion împiedică transportul celuilalt. Invers, transportul minim al unui ion determină transportul crescut al celuilalt.

În stadiul actual al cunoştinţelor pare greu de acceptat ca 2 funcţii homeostatice atît de importante să fie forţate să concureze.

Cu toate acestea, atît studiile experimentale, cît şi observaţia clinică, sînt în favoarea acestui punct de vedere, iar anumite tulburări ale metabolismului electroliţilor şi ale echilibrului acido-bazic pot fi explicate prin această teorie.

Tulburări ale metabolismului potasiului. Anomaliile metabolismului potasiului pot produce semne de carenţă şi de exces de potasiu, ambele putînd fi fatale. Importantele tulburări funcţionale care se produc vor fi descrise ulterior. Capitolul prezent se ocupă de fenomenele determinante.

Bilanţul negativ de potasiu. Cauza principală a bilanţului negativ de potasiu o constituie pierderea prea mare a acestui ion prin tractul gastro-intestinal sau prin rinichi. Pierderile prin tractul gastro-intestinal se produc în diareea gravă, vărsăturile incoercibile sau prin drenarea secreţiilor gastro-intestinale, stări întovărăşite de obicei de un aport alimentar insuficient. În aceste situaţii se poate produce o pierdere mare de potasiu într-un timp relativ scurt, dacă ionul nu se administrează parenteral.

Pierderea renală de potasiu se produce mai insidios. Hipercorticismul, datorit, fie bolii Cushing, fie administrării de hormoni corticoizi, poate fi întovărăşit de un bilanţ negativ de potasiu, mai ales dacă aportul este mic. Această problemă este tratată la hormonii adrenocorticoizi. Orice boală în care sînt excretate cantităţi mari de cationi ficşi poate produce o pierdere masivă de potasiu prin rinichi. De exemplu, în acidoza diabetică, pierderea mare de anioni organici prin urină este însoţită de pierderea unei cantităţi echivalente de cationi, din care o parte este reprezentată de K^+. De asemenea, în acidoza renală se excretă cantităţi mari de cationi ficşi, inclusiv de K^+, din cauza insuficienţei mecanismelor renale de acidificare a urinii (Pines şi Mudge, 1951).

Tulburările metabolismului acido-bazic pot fi întovărăşite de pierderi renale de potasiu. De cîte ori este redusă secreţia de H^+ prin tubii renali poate să apară o excreţie foarte mare de K^+. Aceasta se poate produce, fie în alcaloza metabolică, fi în cea respiratorie (Stanbury şi Thomson, 1952; Franglen şi alţii, 1953). De asemenea, poate fi observată, producîndu-se în mod dramatic, cînd transportul de H^+ al tubilor renali se micşorează ca rezultat al

Scanned with OKEN Scanner

unei inhibiții a anhidrazei carbonice prin diureticul acetazolamidă (capitolul 35).

În timpul deshidratării celulare, potasiul tinde să părăsească celulele și este excretat în urină. O dată cu rehidratarea, deficitul de potasiu poate să iasă în evidență (Mudge, 1953). În fine este de remarcat că în orice tulburare sau intervenție în care se produce excreția unor cantități mari de urină bogată în electroliți o fracțiune a cationilor va fi reprezentată și de K^+. De aceea, administrarea de diuretice, perfuzia unor volume mari de soluții de clorură de sodiu, nefrita cu pierdere de sare etc., pot duce la pierderi de potasiu. Astfel de pierderi pot deveni importante dacă aportul acestui ion este mult micșorat.

Schimbul potasiu-sodiu. Cînd se pierde potasiu din celulă, ca urmare a bilanțului negativ al acestui ion, se pare că acesta nu este întovărășit de o cantitate echivalentă de anion. De fapt, cationii extracelulari, și în primul rînd sodiul, iau locul potasiului, astfel încît conținutul total în cationi al celulei să rămînă neschimbat. Totuși, activitatea metabolică a celulei este compromisă printr-un astfel de schimb ionic și se produc, atît tulburări funcționale, cît și morfologice. Acestea vor fi descrise mai jos.

Bilanțul pozitiv de potasiu. Bilanțul pozitiv de potasiu se produce din cauza excreției urinare insuficiente a acestui ion. În insuficiența suprarenală sînt tulburate mecanismele renale de excreție a K^+ și ca urmare poate să apară o retenție periculoasă de potasiu. De asemenea, cînd din oricare altă cauză funcția renală este compromisă, capacitatea de excreție a potasiului poate să fie insuficientă pentru menținerea bilanțului. Este o axiomă că anuria este însoțită de retenție de potasiu. Semnele și simptomele intoxicației cu potasiu vor fi discutate mai jos.

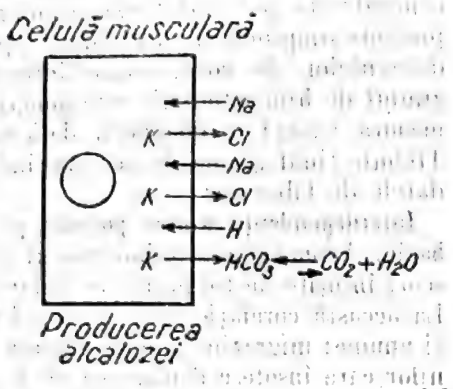
Raportul dintre potasiul extracelular și cel intracelular. Potasiul îndeplinește o funcție importantă, atît în spațiul intracelular, cît și în cel extracelular. Mai mult, sînt motive să se creadă că raportul concentrațiilor, ca și cantitatea absolută de potasiu din aceste 2 compartimente au o semnificație fiziologică. De exemplu, atacurile de paralizie din *paralizia periodică familială* sînt produse de o migrare a K^+ din compartimentul extracelular în cel intracelular, în timp ce cantitatea totală de potasiu din organism rămîne neschimbată. Invers, dacă se perfuzează repede potasiu, astfel încît să se producă o creștere bruscă a concentrației extracelulare, vor apărea semne de intoxicație, pe cînd aceeași cantitate de potasiu va fi bine tolerată dacă este introdusă suficient de încet pentru a permite echilibrarea cu lichidul intracelular. Din păcate nu se poate determina direct concentrația potasiului intracelular, în timp ce măsurarea potasiului extracelular a devenit azi o tehnică de rutină. De aceea, cînd se vorbește de tulburările bilanțului de potasiu intră în discuție numai hiperpotasemia și hipopotasemia, pe cînd în realitate tulburarea este mult mai întinsă. Cu toate că este foarte important să se cunoască concentrația potasiului extracelular, trebuie să se acorde acestor valori numai o importanță limitată. De exemplu, 2 indivizi care au concentrația potasiului extracelular scăzută pot să prezinte simptome cu totul diferite, probabil din cauza diferențelor de concentrație intracelulară. Așadar, gradul de hipopotasemie este numai un indiciu și nu măsura exactă a întinderii deficitului de potasiu. Trebuie ținut seama de aceasta cînd se interpretează datele de laborator.

Interdependența dintre potasiu și echilibrul acido-bazic. Anomaliile metabolismului potasiului sînt deseori însoțite de tulburări ale bilanțului acido-bazic. La această corelație contribuie 2 factori importanți, și anume: migrările prin membrana celulară a cationilor care însoțesc deplasarea de K^+ în interiorul și către exteriorul celulelor și interrelația dintre transportul de K^+ și H^+ de către tubul renal.

Alcaloza hipopotasemică. Bilanțul negativ al potasiului este însoțit adesea de o scădere a concentrației clorului și o creștere a concentrației bicarbonatului și a pH lichidului extracelular. Compoziția lichidului extracelular seamănă cu cea de tipul alcalozei metabolice obișnuite, cu excepția concentrației scăzute de potasiu. Totuși, alcaloza hipopotasemică diferă de alte tipuri de alcaloză metabolică într-o singură privință importantă. De obicei, ca răspuns la alcaloza metabolică, rinichiul intervine compensator prin scăderea ritmului de transport a H^+. Ca urmare, urina devine alcalină și se excretă cantități mari de bicarbonat de sodiu. Astfel, prin simpla metodă de a administra clorură de sodiu, se poate readuce la normal compoziția lichidului extracelular. În alcaloza hipopotasemică însă nu se produce compensarea renală. Rinichiul excretă o urină acidă și tratamentul cu clorură de sodiu nu poate să corecteze compoziția anormală a lichidului extracelular. Alcaloza poate fi înlăturată numai prin corectarea lipsei de potasiu. De aceea, fenomenul alcalozei hipopotasemice prezintă 2 probleme importante: 1) cunoașterea mecanismului prin care bilanțul negativ al potasiului modifică compoziția lichidului extracelular și 2) explicarea incapacității de compensare renală.

Substratul fiziologic al alcalozei hipopotasemice a fost lămurit de Cooke și alții (1952). El poate fi mai ușor înțeles dacă se ia în considerație cazul unui pacient care pierde secreții gastro-intestinale amestecate printr-o sondă Miller-Abbot și care primește pentru acoperirea deficitului în electroliți numai săruri de sodiu. Un astfel de individ va avea

o balanţă negativă de potasiu. Aşa cum s-a remarcat mai sus, dacă în urma unui bilnaţ negativ de potasiu K^+ părăseşte celula, el este înlocuit în primul rînd de Na^+. Totuşi raportul acestui schimb nu este 1:1, ci pentru fiecare 3 echivalenţi de K^+ care părăsesc celula intră numai 2 echivalenţi de Na^+. Diferenţa este completată prin intrarea de H^+ care provine din acidul carbonic din lichidul extracelular.



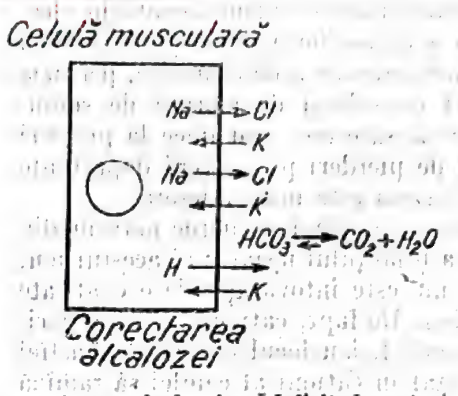


Fig. 55. — Mecanismul de producere şi de corectare a alcalozei cu deficit de potasiu.

Reprezentare schematică a migrărilor electrolitice între lichidul intracelular şi extracelular care întovărăşesc pierderea de potasiu şi înlocuirea lui ulterioară. Caracteristicile clinice ale alcalozei hipopotasemice sînt prezentate în fig. 56 (Cooke, Segar, Cheek, Coville şi Darrow, 1952. Prin amabilitatea redacţiei revistei *Journal of Clinical Investigation*).

Schimbul de cationi ficşi din celulă contra H^+ proveniţi din acidul carbonic al lichidului extracelular produce acelaşi efect asupra compoziţiei extracelulare ca şi cum s-ar produce $BHCO_3$ în lichidul extracelular. În această situaţie, concentraţia bicarbonatului extracelular trebuie să crească, dacă rinichiul nu excretă cationi ficşi în exces faţă de anionii ficşi. Dar rinichiul nu face aceasta. Potasiul care intră din celule în lichidul extracelular este pierdut din cauza drenajului intestinal şi este înlocuit prin sodiul din soluţia corectantă.

Explicaţia incapacităţii renale de a compensa alcaloza hipopotasemică este probabil dublă. În alcaloza hipopotasemică există situaţia paradoxală în care pH lichidului extracelular creşte în timp ce cel al lichidului intracelular scade datorită intrării de H^+ în celulă. Rinichiul, probabil ca reacţie la modificările compoziţiei propriilor sale celule, răspunde secretînd H^+ şi excretînd o urină acidă. Mai mult, din cauza lipsei de potasiu şi a nevoii de a conserva acest ion secreţia tubulară renală de potasiu devine minimă. În aceste împrejurări, secreţia tubulară de H^+ poate să crească (vezi mai sus). Corectarea alcalozei hipopotasemice este realizată prin administrarea de săruri de potasiu. Cînd bilanţul potasiului devine pozitiv, schimbul cationic prin membrana celulară va fi în sens invers decît cel descris mai sus. Ionul de potasiu intră în celulă, iar Na^+ şi H^+ o părăsesc. Ionii de hidrogen înlocuiesc o parte din cationii ficşi din lichidul extracelular. Acidul carbonic format este excretat de plămîni şi prin aceasta se reduce concentraţia bicarbonatului extracelular. Astfel, rinichiul nu joacă nici un rol în corectarea alcalozei hipopotasemice.

Schimburile de cationi prin membrana celulară din timpul producerii şi al corectării alcalozei hipopotasemice sînt arătate în fig. 55. În fig. 56 se înfăţişează un exemplu clinic dramatic de alcaloză care însoţeşte pierderea de potasiu şi răspunsul la terapia cu potasiu.

Acţiuni farmacologice. Ionul de potasiu, cu toate că este necesar funcţiilor şi structurii celulare, devine totuşi o substanţă foarte toxică atunci cînd este prezent în lichidele extracelulare, într-o concentraţie numai cu cîţiva miliechivalenţi la litru peste normal. În aceste împrejurări, ionul are efecte pronunţate asupra funcţiilor musculare şi nervoase şi poate provoca moartea prin inhibiţie cardiacă. Invers, un bilanţ negativ de potasiu, cu hipopotasemie asociată, nu este mult timp compatibil cu viaţa. Rolul potasiului în procesele fiziologice a fost trecut în revistă de Fenn (1940).

Efectele morfologice ale carenţei de potasiu. Şobolanii supuşi la regimuri practic lipsite de potasiu, dar suficiente în toate celelate privinţe, îşi opresc creşterea aproape imediat. În plus le apar: un păr des şi scurt, cianoză, meteorism abdominal şi letargie urmată de comă şi moarte. Se produc modificări patologice în intestine, splină, ficat, cortexul suprarenal, măduva oaselor, cartilaje, pancreas, rinichi, muşchi striaţi şi miocard (Schrader şi alţii, 1937; Follis şi alţii, 1941; Kornberg şi Endicott, 1946; Cohen şi alţii, 1952). Leziunile cele mai evidente se produc în miocard şi muşchii striaţi, putînd fi reproduse de altfel şi la alte specii. De exemplu, la cîini, un bilanţ negativ de potasiu

produce modificări degenerative în miocard şi muşchii striaţi. Leziunile muşchiului striat sînt caracterizate prin degenerescenţă ceroasă şi final ruperea sarcoplasmei cu invazie de macrofage. Aceste leziuni sînt însoţite de paralizii (Darrow şi Miller, 1942; Riegamer şi alţii, 1946; Smith şi alţii, 1950).

inimii sînt egal de sensibile faţă de potasiu. Ţesutul nodal este mai rezistent la variaţiile concentraţiei potasiului decît atriul şi ventriculul. Este interesant de notat că în absenţa potasiului inima nu răspunde la stimulul vagal. Acest fapt este în legătură cu rolul potasiului în transmiterea impulsului nervos.

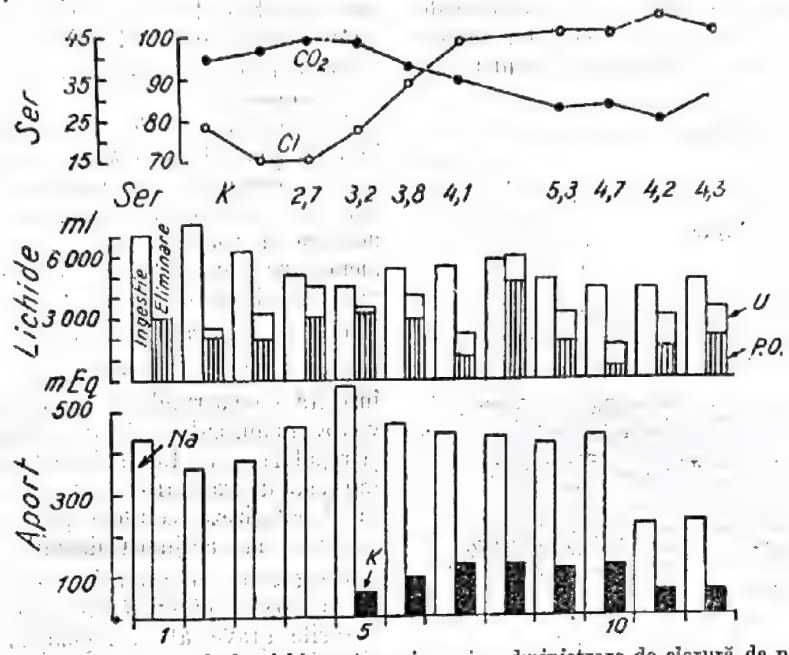


Fig. 56. — Corectarea alcalozei hipopotasemice prin administrare de clorură de potasiu.

Bărbat de 63 de ani, cu un carcinom primitiv al duodenului şi obstrucţie. Bolnavul pierde prin vărsături cantităţi mari de secreţii gastro-intestinale. În coloanele de sus sînt schematizate aportul şi eliminarea de lichide (U = urină; *P.O.* = *per os*). Coloanele de jos arată aportul de electroliţi. Toate valorile serice sînt exprimate în miliechivalenţi. Scara pentru bioxid de carbon este în stînga celei pentru clor. Timpul este notat în zile. În ciuda perfuziei de cantităţi mari de soluţie izotonică de clorură de sodiu şi a unei funcţii normale renale s-a produs alcaloză, cu hipopotasemie. În acest moment pH sanguin era 7,52. O biopsie musculară a arătat o concentraţie anormal de scăzută a potasiului intracelular şi o mare concentraţie a sodiului intracelular. Anomalia configuraţiei acido-bazice şi hipopotasemia au fost repede corectate prin adăugarea de clorură de potasiu la lichidul de perfuzie. Mecanismul compensaţiei este reprezentat în fig. 55 (Mudge, 1953; prin amabilitatea redacţiei revistei *Bulletin of the New York Academy of Medicine*).

La om s-au descris leziuni cardiace care s-au presupus a fi datorite lipsei potasiului. Ele constau din necroză, infiltraţie celulară şi fibroză în focar (Perkins şi alţii, 1950; Rodriguez şi alţii, 1950).

Acţiuni asupra cordului. Ionul de potasiu *extracelular* este necesar funcţiei normale cardiace. Cînd este perfuzată, inima de mamifer izolată se va opri în sistolă dacă este lipsită de potasiu. Aceasta se poate remedia adăugînd săruri de potasiu. Pe de altă parte, dacă concentraţia potasiului este prea mare în lichidul de perfuzie, cordul va înceta de asemenea să mai bată, dar de astă dată în diastolă, datorită acţiunii inhibante directe a ionului, asupra miocardului. Acţiunea potasiului asupra cordului este dublă, deoarece ionul influenţează, atît conducerea stimulilor, cît şi contractilitatea musculară. Nu toate zonele

Winkler şi colaboratorii (1938) au administrat la cîini clorură de potasiu în perfuzie lentă intravenoasă şi au corelat modificările electrocardiogramei cu concentraţiile potasiului din ser. Ei au găsit că modificările undei T apăreau la concentraţii serice de 5—7 mEq/l, subdenivelarea segmentului S—T la 8—10 mEq/l, blocul intraventricular la 10 mEq/l, dispariţia undei P la 9—11 mEq/l, şi oprirea inimii la 14—16 mEq/l. La oameni s-au descris modificări în esenţă asemănătoare (fig. 57). În ordinea succesiunii, acestea sînt: creşterea undei T, reducerea amplitudinii undei R, dispariţia undei P, subdenivelarea segmentului S—T şi alungirea duratei complexului *QRS* (Tarail, 1948; Howard şi Carey, 1949; Levine şi alţii, 1951). S-au descris de asemenea modificări electrocardiografice legate de hipopotasemie (Stewart şi alţii, 1940; Howard şi Carey, 1949; Perelson

şi Cosby, 1949). Acestea constau din prelungirea intervalului $Q—T$ datorită unei unde T joase şi largi, turtirea sau inversiunea undei T, aplatizarea segmentului $S—T$ şi, în fine, subdenivelarea puternică a segmentului $S—T$, cu o creştere uşoară a undei T întîrziate.

S-a încercat să se pună în legătură mecanismul de acţiune al glicozizilor cardiaci cu efectul lor asupra potasiului intracelular al miocardului (Szent-Györgyi, 1952). Există probe puţine care să susţină acest punct de vedere. Totuşi există o legătură clinică sigură între aritmiile cardiace produse de digitală şi bilanţul potasiului. De exemplu, indiferent cum este realizată pierderea de potasiu, ea poate să precipite intoxicaţia digitalică la pacienţi în tratament de întreţinere cu digitală (Lown şi alţii, 1953). Acest fenomen întovărăşeşte adesea diurezele abundente (pag. 586). Administrarea sărurilor de potasiu corectează repede acest sindrom.

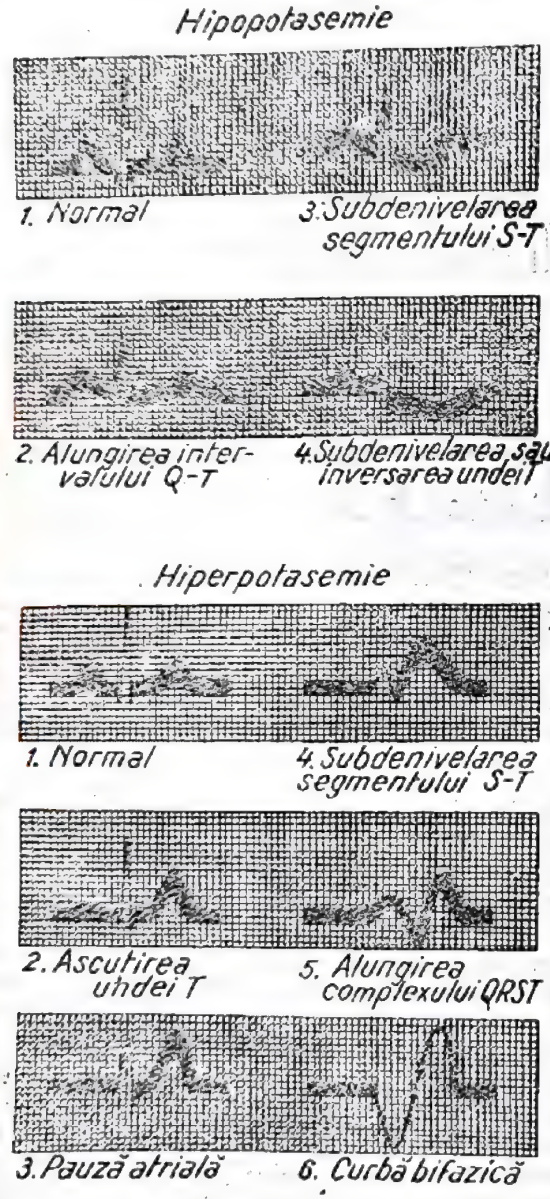


Fig. 57. — Trasee schematizate de ECG, ilustrînd modificările care apar în timpul hipopotasemiei şi al hiperpotasemiei progresive. *Pentru concentraţiile potasiului plasmatic corespunzătoare diferitelor tulburări ale ECG vezi textul.*

Potasiul şi potenţialele de membrană. Azi se recunoaşte în mod general substratul ionic al activităţii electrice a nervului şi a muşchiului (Hogdkin, 1951). Nu intră în preocupările farmacologiei comentarea fenomemelor complexe care însoţesc conducerea prin membrane polarizate. Este suficient să se arate că potenţialul de membrană în repaus coexistă cu o concentraţie intracelulară mare de K^+ şi cu o concentraţie extracelulară mare de Na^+. Depolarizarea este însoţită de pătrunderea rapidă a Na^+ în fibra nervoasă sau musculară. Apoi se produce ieşirea potasiului şi repolarizarea. Ionul de potasiu este de asemenea, implicat în transmiterea sinaptică. Ionul este capabil să depolarizeze celulele ganglionare, ca şi plăcuţa motorie, iar acţiunea depolarizantă a acetilcolinei este legată de migrarea K^+ din celule (Fatt şi Katz, 1951). Aceste cîteva fapte generale arată de ce tulburările grave ale compoziţiei ionice a lichidelor organismului sînt însoţite de dereglări mari ale activităţii nervoase şi musculare.

Sistemul nervos central. Ionul de potasiu nu exercită acţiuni manifeste asupra centrilor cerebrali superiori. Singura modificare a EEG la animalele de experienţă perfuzate cu săruri de potasiu pînă la concentraţii letale este aceea care apare în cazul colapsului. Fibrele aferente nemielinizate din rădăcinile posterioare ale nervilor sînt stimulate după injectarea intrarahidiană de săruri de potasiu (Calma şi Wright, 1947).

Nervii senzitivi. Ionul de potasiu poate să stimuleze receptorii durerii. Astfel, injecţiile parenterale cu soluţii de săruri de potasiu produc durere dacă concentraţia este mai mare. Este discutabil totuşi dacă potasiul are vreun rol fiziologic în producerea durerii. Totuşi sînt unele probe indirecte că durerea care apare în oboseala sau ischemia musculară şi care caracterizează crampele musculare ar putea fi datorită unei acumulări de potasiu (Fenn, 1940; Harpuder şi Stein, 1943).

Potasiul şi descărcarea simpatico-suprarenală. Există o bogată literatură asupra corelaţiei posibile dintre potasiu şi descărcarea simpatico-suprarenală. Răspunsul la injecţia intravenoasă seamănă mult cu răspunsul la adrenalină. Mai mult, acţiunile adrenalinei sînt însoţite de o concentraţie crescută a potasiului circulant. Aceasta a condus la teoria neplauzabilă că efectele adrenalinei sînt mediate de eliberarea de potasiu. Toate faptele observate pot fi explicate prin: 1) posibilitatea potasiului de a stimula ganglionii vegetativi

și de a produce astfel eliberarea de adrenalină din medulosuprarenală; 2) acțiunile adrenalinei asupra metabolismului glucidic, cu deplasări consecutive ale potasiului și 3) eliberarea de potasiu din celulele efectoare stimulate adrenergic. Lucrările din acest domeniu au fost trecute în revistă de către Fenn (1940).

Potasiul și contracția musculară. Activitatea musculară este întovărășită de un schimb de sodiu și potasiu prin membrana celulară. În urma unui exercițiu epuizant poate fi pierdut pînă la 30% din potasiul celular (Fenn, 1940). Pe măsură ce se pierde potasiul din mușchi se micșorează și răspunsul la stimulii supramaximali. Descreșterea tensiunii de contracție poate fi prevenită sau suprimată prin injectarea lentă intravenoasă a unei soluții izotonice de clorură de potasiu (Hoff și alții, 1941). Potasiul poate de asemenea să excite contracția musculară. Aplicarea locală a ionului pe suprafața unei fibre musculare izolate poate produce o depolarizare critică și să inițieze un impuls. Aceasta poate fi realizată și cu acetilcolină, dar regiunea plăcii motorii a celulei musculare este mult mai sensibilă la acetilcolină decît celelalte regiuni. Dimpotrivă, nu se poate demonstra nici o diferență măsurabilă de reacție la potasiu de-a lungul fibrei musculare (Kuffler, 1945). Cînd se injectează potasiu direct în citoplasma unei celule, nu se produce nici o contracție (Heilbrunn și Wiercinsky, 1947). Astfel, funcția acestui ion în *declanșarea* contracției musculare poate să fie în primul rînd legată de depolarizarea membranei.

Rolul potasiului în înlănțuirea fenomenelor contracției musculare rămîne să fie mai bine lămurit.

Acțiunile potasiului asupra contracției musculare și asupra transmisiunii neuro-musculare au o importanță farmacologică în tratamentul distrofiilor musculare. *Paralizia periodică familială* este caracterizată prin hipopotasemie în timpul perioadelor de slăbire a forței musculare și beneficiază foarte mult de terapia cu potasiu. De asemenea, simptomele din *myastenia gravis* pot fi în oarecare măsură ameliorate prin administrarea orală de cantități mari de săruri de potasiu. De asemenea, potasiul poate să prevină, în parte, blocarea transmisiunii la nivelul sinapsei neuromusculare provocată de curară (Wilson și Wright, 1936). Pe de altă parte, administrarea de săruri de potasiu intensifică simptomele miotoniei congenitale (Russel și Stedman, 1936). Mecanismul și locul de acțiune al potasiului în tratamentul distrofiilor musculare trebuie încă să fie lămurite, dar se pare că ionul este implicat, atît în procesele de excitație cît și în cele de contracție.

Intoxicația cu potasiu. Acest subiect a mai fost menționat pe scurt, iar aici va fi revăzut. Intoxicația cu potasiu se poate produce de cîte ori viteza absorbție intestinale a ionului, a administrării sale parenterale sau a acumulării sale endogene în lichidul extracelular depășește viteza excreției renale. Cele 2 cauze mai obișnuite de intoxicație cu potasiu sînt: un grad extrem de insuficiență renală sau perfuzia intravenoasă prea rapidă a sărurilor de potasiu. În plus, tulburările în metabolismul potasiului care apar în insuficiența suprarenală pot duce la concentrații de potasiu anormal de mari în corp (capitolul 71).

Este greu să se producă o intoxicație cu potasiu prin administrarea bucală de săruri de potasiu atunci cînd funcția renală este normală. Dozele peste măsură de mari care ar fi necesare nu sînt tolerate de tractul gastro-intestinal. Spasmul piloric și vărsăturile împiedică posibilitatea de a se ajunge la absorbția necesară. Totuși, perfuzia intravenoasă a soluțiilor de potasiu cu concentrație mult în exces față de nivelul extracelular normal al acestuia este întovărășită de reale pericole. Precauțiile care trebuie respectate în terapia parenterală cu potasiu sînt discutate mai jos.

Intoxicația cu potasiu poate să întovărășească anuria. S-a demonstrat la cîine că moartea care urmează nefrectomiei este de obicei datorită hiperpotasemiei (Hoff și alții, 1941). Moartea poate fi grăbită prin administrare de potasiu, dar chiar atunci cînd nu se administrează de loc, catabolismul tisular eliberează suficient potasiu pentru a ajunge la concentrațiile letale, în cîteva zile. Sindromul clinic de intoxicație cu potasiu care întovărășește insuficiența renală extremă a fost descris în repetate rînduri (Keith și alții, 1941; Marchand și Finch, 1944; Finch și alții, 1946; Kolff, 1950). Cele mai importante semne și simptome interesează miocardul. Înșiruirea caracteristică a modificărilor ECG apare după cum a fost descrisă mai sus, iar moartea se produce prin oprirea inimii. De asemenea, pot să apară fenomene preterminale, ca slăbirea forței musculare și paralizii. S-au descris, de asemenea, parestezii ale mîinilor și picioarelor.

Se poate face un diagnostic de prezumție al intoxicației cu potasiu, în anumite situații, pe baza modificărilor caracteristice ale ECG. Totuși, un diagnostic fără echivoc se bazează pe determinarea nivelului plasmatic al potasiului.

În măsura în care intoxicația cu potasiu este rezultatul anuriei, tratamentul devine inutil, dacă deficiența renală cauzală nu poate fi reparată. În aceste condiții sau în cazul că intoxicația s-a produs din cauza supradozajului se pot utiliza anumite măsuri pentru a prevîntîmpina oprirea inimii. Administrarea intravenoasă de săruri de calciu poate să aibă un efect temporar salutar asupra miocardului datorită antagonismului ufiziologic al celor 2 ioni. S-a sugerat ca procedeu eficace iinjecția de glucoză și insulină pentru a produce depu-

nerea rapidă de potasiu şi glicogen în ficat (Biwaters, 1944). Totuşi, aceasta este o măsură foarte temporară, deoarece glicogenoliza ulterioară va reîntoarce potasiul în spaţiul extracelular. Unul din cele mai eficace procedee de a reduce nivelul potasiului extracelular este administrarea bucală a unei răşini schimbătoare de cationi. Răşinile schimbătoare de cationi au afinitate mult mai mare pentru potasiu decît pentru sodiu (pag. 727). Dacă răşina este administrată în ciclul sodic se vor excreta mari cantităţi de potasiu în fecale. În fine, potasiul poate fi îndepărtat prin utilizarea rinichiului artificial, dar aceasta necesită un echipament complicat şi un personal foarte calificat. În cazul unei insuficienţe acute renale de natură reversibilă se poate prevedea intoxicaţia cu potasiu şi se pot institui măsuri de a o întîrzia. Detaliile regimului terapeutic sînt discutate la tratamentul anuriei (pag. 666).

Preparate. Multe din sărurile de potasiu sînt utilizate în terapeutică mai mult pentru acţiunile anionului decît pentru ale cationului. În această categorie sînt cuprinşi compuşi ca: bromura de potasiu, cloratul de potasiu, iodura de potasiu, permanganatul de potasiu etc. Cînd se urmăreşte folosirea acţiunilor cationului, preparatele de elecţie sînt clorura de potasiu, acetatul de potasiu, citratul de potasiu şi nitratul de potasiu.

Clorura de potasiu, F.S.U., se prezintă sub formă de cristale incolore sau ca pulbere albă granulară. Soluţiile sînt neutre şi au un gust sărat. Sarea este livrată şi ca tablete oficiale — *tablete de clorură de potasiu*, F.S.U. Acestea sînt preparate în doze de 300 şi 500 mg. *Acetatul de potasiu*, F. N., se prezintă sub formă de cristale incolore sau ca pulbere albă, cristalină. Soluţiile sînt slab alcaline şi au un gust sărat şi slab alcalin. *Citratul de potasiu*, F.N., se prezintă sub formă de cristale transparente sau ca pulbere albă granulară. Soluţiile au un gust sărat, răcoritor. *Bicarbonatul de potasiu*, F.S.U., se prezintă ca pulbere albă, cristalină. Soluţiile sînt uşor alcaline. Toate sărurile de mai sus sînt foarte solubile în apă. Pentru administrarea parenterală se utilizează de obicei clorura de potasiu. Celelalte săruri sînt indicate pentru administrarea bucală. Citratul, bicarbonatul şi acetatul vor alcaliniza urina.

Soluţiile de potasiu pentru administrarea parenterală se pot prepara în diferite moduri. Pentru motivele discutate mai jos, concentraţia obişnuită utilizată pentru perfuzii este de 40 mEq/l. Aceasta se poate prepara prin diluarea unei soluţii izotonice de clorură de sodiu cu o cantitate potrivită de soluţie izotonică de clorură de potasiu. Deseori este de dorit a introduce o sare de potasiu concomitent cu o perfuzie de glucoză. Multe case de medicamente livrează soluţii sterile de clorură de potasiu 15%. 20 ml dintr-o astfel de soluţie conţin 40 mEq potasiu şi pot fi adăugaţi la orice soluţie de perfuzat.

Sînt difuzate, de asemenea, soluţii compuse din electroliţi, conţinînd potasiu. Una dintre acestea — soluţia cloruro-sodică suplimentată cu potasiu (Darrow), M.N.N., denumită şi soluţia Darrow — se utilizează mult în diareea infantilă. Ea conţine la litru: 120 mEq Na, 35 mEq K, 105 mEq Cl şi 50 mEq lactat.

Un preparat cu gust plăcut pentru terapia bucală cu potasiu este soluţia de acetat, carbonat şi citrat de potasiu, fiecare în concentraţie de 10%. Fiecare 5 ml conţin aproximativ 15 mEq de potasiu. Se dă diluată în suc de fructe.

Întrebuinţări terapeutice. Aplicaţiile terapeutice ale sărurilor de potasiu se împart în 2 categorii: corectarea deficitelor de potasiu din tulburările metabolismului electrolitic şi diversele întrebuinţări în care proprietăţile farmacologice ale ionului formează baza eficacităţii sale.

Deficitul de potasiu. Unele din progresele cele mai importante din ultima decadă, în terapia cu electroliţi, au fost: confirmarea frecvenţei cazurilor de dezechilibru al potasiului, recunoaşterea semnelor şi simptomelor însoţitoare ale bilanţului negativ al acestui ion şi dezvoltarea tehnicilor de corectare a deficitului de potasiu. Imboldul cel mare în acest domeniu l-au dat cercetările clasice ale lui Darrow şi colaboratorii asupra diareei infantile. Studiile lui Darrow au demonstrat bilanţul negativ mare de potasiu care se producea şi efectele binefăcătoare ale unei terapii de substituţie adecvate (Darrow, 1946; Govan şi Darrow, 1946).

Diversele anomalii ale metabolismului potasiului care pot duce la un bilanţ negativ al ionului au fost discutate mai sus. Din păcate, *simptomele* şi *semnele* unui deficit precoce de potasiu nu sînt evidente şi instalarea lor poate trece adesea neobservată din cauza aspectului mai dramatic al cauzei care provoacă pierderea de potasiu. Pe scurt, bolnavul cu deficit de potasiu prezintă progresiv şi în ordinea descrescîndă a frecvenţei: anorexie, greaţă, slăbiciune musculară, obnubilare, letargie, apatie, somnolenţă, confuzie mintală, respiraţie superficială, meteorism abdominal şi ileus paralitic, puls neregulat, căderea presiunii sanguine, delir şi halucinaţii, avînd o evoluţie terminală. Dacă pierderea de potasiu se produce foarte repede pot să se instaleze destul de acut paraliziile musculare şi moartea poate surveni prin insuficienţa muşchilor respiratori.

Diagnosticul deficitului de potasiu nu poate fi stabilit totdeauna cu siguranţă. Bilanţul negativ de potasiu este întovărăşit de obicei, dar nu totdeauna, de hipopotasemie şi de modificări ale electrocardiogramei, caracteristice concentraţiei extracelulare scăzute a acestui ion. Totuşi, din cauza repartiţiei predominant intracelulare a ionului se pot produce mari pierderi din celule, cu simptomele corespunzătoare, dar fără modificări semnificative ale concentraţiei extracelulare. Probabil că ajutorul cel mai valoros în diagnosticul deficitului de potasiu este cunoaşterea şi recunoaşterea diverselor stări morbide care duc la pierderile de potasiu.

Deficitul de potasiu apare rareori ca o entitate; de obicei, el este întovărăşit şi de alte tulburări ale metabolismului electrolitic. De exemplu, bolnavul în acidoză diabetică prezintă multe alte probleme, în afară de pierderea de potasiu. De asemenea, individul

Scanned with OKEN Scanner

care a pierdut un volum mare de secreţii gastro-intestinale necesită o terapeutică îndreptată către înlocuirea, atît a electroliţilor extracelulari, cît şi a celor intracelulari. În discuţia de mai jos se va lua în seamă numai problema corectării bilanţului negativ, independent de etiologie. Tratamentul general al multor tulburări corelate cu pierderea de potasiu este discutat în altă parte (vezi „Index").

Doza de potasiu este o enigmă. Pînă în prezent nu există nici o formulă aplicabilă pentru stabilirea gradului deficitului de potasiu, în afară de studiile laborioase de bilanţ. Din fericire, terapeutica nu are nevoie să urmărească o reechilibrare completă. O corectare parţială a unui deficit de potasiu duce de obicei la un răspuns salvator. La adulţi administrarea zilnică a 50 mEq/zi (aproximativ 4 g KCl) va acoperi toate pierderile, afară de cele cu totul neobişnuite, şi va asigura reechilibrarea. În cazurile de carenţă foarte evidentă, această cifră poate fi dublată (fig. 56).

Administrarea parenterală de potasiu nu prezintă nici un avantaj. De cîte ori este posibil, potasiul trebuie dat *bucal*, sub formă de tablete de clorură de potasiu. Mai mult, de îndată ce un bolnav, care a suferit o pierdere de potasiu de natură să se oprească de la sine, a ajuns în situaţia să revină la regimul normal el nu mai are nevoie să i se suplimenteze alimentaţia cu acest ion. De multe ori însă potasiul trebuie administrat *parenteral*. În aceste situaţii trebuie luate anumite precauţii pentru protejarea miocardului de concentraţii excesive de ion. *Ritmul* perfuziei intravenoase de soluţie, conţinînd 40 mEq de potasiu/l, nu trebuie să depăşească 15 ml/min. Dacă se utilizează concentraţii superioare de potasiu, ritmul perfuziei trebuie redus proporţional. Mai mult, funcţia renală normală este o chezăşie excelentă contra hiperpotasemiei din timpul perfuziei. De aceea, o anhidremie care compromite irigarea sanguină renală va trebui corectată cu soluţie Ringer înainte de a se introduce prin perfuzie concentraţii mari de potasiu. Se deduce, de asemenea, că se va da potasiu cu cea mai mare grijă la indivizii cu funcţia renală compromisă. Se vor evita soluţii foarte concentrate de potasiu, deoarece perfuzia provoacă dureri pe traiectul venos.

Cu toate că menţinerea bilanţului potasic prin administrarea parenterală este un procedeu relativ simplu se vor prezenta pe scurt cîteva exemple de tehnici şi de doze utilizate în unele situaţii specifice.

Diareea infantilă. Tratamentul diareei infantile reprezintă o problemă complexă din care nu se pot prezenta decît principiile generale. Detalii se pot găsi în publicaţiile lui Darrow şi colaboratorii (Darrow şi colaboratorii, 1949). Diareea infantilă este complicată prin deshidratare, tulburări ale echilibrului acido-bazic şi deficit de potasiu. Prima măsură pentru corectarea acestor anomalii în cazurile grave este restabilirea funcţiei circulatorii şi renale, prin injectarea intravenoasă de ser fiziologic conţinînd glucoză 5 g% (40 ml/kilocorp), urmată de transfuzia de sînge total sau plasmă (30 ml/kilocorp). Tulburările combinate de bilanţ acido-bazic şi de potasiu pot fi de obicei corectate prin administrarea de soluţie cloruro-sodică suplimentată cu potasiu (Darrow) a cărei compoziţie a fost deja descrisă. Aceasta reprezintă o sursă de cationi fiziologici şi corectează şi acidoza care este prezentă de obicei. Prin perfuzie subcutanată se administrează ser în cantitate zilnică de 80 ml/kilocorp, într-o perioadă de 4 ore. Pentru a favoriza eliminările, se administrează intravenos apă sub formă de soluţie de glucoză 5%, în cantitate de 100 ml/kilocorp/zi. De obicei calea bucală poate fi utilizată după primele 24 de ore. Hrănirea *per os* se începe cu un amestec de o parte soluţie cloruro-sodică suplimentată cu potasiu şi două părţi soluţie de glucoză 5%, în doză totală de 150 ml/kilocorp/zi. Hrănirea cu un amestec adecvat de lapte se începe cam în a 3-a zi. Acesta este diluat cu apă, pentru a realiza un aport de lichid de 150 ml/kilocorp/zi. Aportul caloric se va începe cu 10—20 de calorii/kilocorp/zi şi va fi crescut gradat. Se va adăuga un supliment de 1 g clorură de potasiu pe zi, pînă ce aportul caloric va ajunge la 70 de calorii/kilocorp/zi. În eventualitatea unor pierderi masive de lichid, aportul total de apă şi electroliţi va fi modificat în consecinţă.

Terapia cu potasiu la pacienţii operaţi. Intervenţiile chirurgicale sînt deseori întovărăşite de un bilanţ negativ de potasiu. Factorii patogenici care sînt răspunzători de aceasta cuprind: limitarea aportului de potasiu, utilizarea parenterală prelungită a soluţiilor lipsite de potasiu, pierderile de secreţii gastro-intestinale, hipersecreţia de hormoni corticosuprarenali din cadrul actului chirurgical şi diureza datorită perfuziilor parenterale de cantităţi mari de soluţii de clorură de sodiu sau de glucoză. Cu toate că la majoritatea bolnavilor convalescenţi după operaţii necomplicate bilanţul negativ de potasiu este neglijabil şi de mică importanţă, în unele cazuri, mai ales cînd mulţi dintre factorii de mai sus intră în acţiune, tulburarea privind pierderile de potasiu poate fi suficient de mare ca să influenţeze profund evoluţia postoperatoare. De aceea, în multe servicii chirurgicale se administrează curent săruri de potasiu şi se previn pierderi exagerate, dîndu-se cantităţile necesare pentru echilibrare. Un mijloc sigur, simplu şi eficace de a înlătura dezechilibrul potasic, este administrarea zilnică de 30, 60 sau 120 mEq de clorură de potasiu, în funcţie de nevoile calculate. Clorura de potasiu într-o diluţie convenabilă poate fi încorporată în celelalte lichide de uz parenteral. Studii mai importante asupra metabolismului potasiului la pacienţii chirurgicali sînt acelea ale lui Berry şi colaboratorii (1948), Randall şi colaboratorii (1949), Evans (1950), Marks (1950), Lans şi colaboratorii (1952) şi Randall (1952).

Acidoza diabetică. Problemele complexe care privesc corectarea tulburărilor electrolitice din acidoza diabetică, cuprinzînd şi pe acelea privind potasiul, sînt tratate în altă parte (capitolul 70).

Utilizări diverse. Acţiunile potasiului asupra miocardului îşi găsesc aplicări terapeutice limitate. Sărurile de potasiu au fost utilizate sporadic în tratamentul tahicardiei paroxistice şi al extrasistolelor. Ele se administrează bucal în doze de 5—10 g zilnic. Observaţia că administrarea bucală a dozelor de mai sus de acetat de potasiu poate să prevină în mare măsură sistolele ectopice produse de digitală (Sampson şi colaboratorii, 1942) este o indicaţie că acest cation poate fi de oarecare valoare în tratamentul simptomatic al manifestărilor cardiace din intoxicaţia digitalică.

Sărurile de potasiu acţionează ca *diuretice osmotice*. Folosirea lor clinică în această privinţă este tratată în capitolul 35.

Scanned with OKEN Scanner

Ionul de potasiu are o întrebuinţare terapeutică specifică în tratamentul *paraliziei periodice familiale*, o miopatie rară, caracterizată prin atacuri recurente de paralizie flască, interesînd mai ales muşchii trunchiului şi ai membrelor. Concomitent cu atacurile periodice există şi o reducere în concentraţia potasiului din lichidele extracelulare. Simptomele acute pot fi repede amendate prin administrarea bucală sau intravenoasă de clorură de potasiu. Calea ultimă va fi rezervată numai pentru cazurile de urgenţă. Dacă se utilizează clorura de potasiu, se injectează încet 1 g în 50 ml soluţie. Doza orală este de 5—10 g. Remisiunea simptomelor se produce în 30 de minute pînă la 2 ore după administrarea orală. Profilactic, administrarea a 5 g de clorură de potasiu în fiecare noapte va ajuta la prevenirea atacurilor.

În legătură cu rolul potasiului şi al acetilcolinei în transmiterea impulsului nervos este interesant de notat că Pudenz (1938) a obţinut ameliorări ale simptomelor în paralizia periodică, cu medicamente parasimpaticomimetice, avînd acţiune nicotinică. Totuşi, această ameliorare era întovărăşită de o creştere a concentraţiei potasiului seric. În ceea ce priveşte legătura dintre hormonii corticosuprarenali şi metabolismul ionului potasic este demn de remarcat că Pudenz şi colaboratorii au putut declanşa atacuri de paralizie familială prin injectarea de extract cortical. Ei cred că paralizia familială periodică provine dintr-o eroare înnăscută de metabolism, care se repercutează în cele din urmă asupra distribuţiei anormale a potasiului. Ei prezintă dovezi care sugerează că simptomele rezultă mai degrabă dintr-o tulburare a sistemului nervos central decît a muşchiului. O ultimă mărturie corelînd paralizia periodică familială cu metabolismul potasiului este observaţia că atacurile pot fi declanşate prin injecţia de glucoză şi insulină sau chiar numai de glucoză.

Sărurile de potasiu s-au utilizat destul de mult în tratamentul *bolii Ménière*. Logica acestei terapii s-a bazat la început pe convingerea că atacurile erau produse de o retenţie de apă şi electroliţi (ion sodiu) şi că acestea pot fi prevenite cu ajutorul unui aport hiposodat şi hiperpotasic. Cu toate că mulţi cercetători nu au izbutit să observe modificări semnificative ale compoziţiei electrolitice a sîngelui pacienţilor suferind de boala Ménière, majoritatea sînt de acord că intensitatea simptomelor este redusă la un număr semnificativ de bolnavi care primesc săruri de potasiu. Doza obişnuită este de 6—10 g clorură de potasiu, zilnic, în doze divizate. Problema tratamentului bolii Ménière şi rolul potasiului în acest sindrom au fost revăzute de Talbott şi Brown (1940), Walsh şi Adson (1940) şi Talbott şi Schwab (1940).

O deosebită atenţie s-a centrat asupra utilizării potasiului în tratamentul bolilor alergice. S-au prezentat 2 explicaţii pentru a motiva valoarea lor: mai întîi, ipoteza nefondată că manifestările alergice se bazează pe o tulburare a metabolismului apei şi electroliţilor, pentru care sînt puţine probe; în al doilea rînd, legătura destul de nebuloasă dintre potasiu şi adrenalină. S-a susţinut în mod extravagant, eficacitatea unei doze zilnice de clorură de potasiu (1 g), care nu reprezintă decît o fracţiune din raţia zilnică alimentară a acestui cation atît de răspîndit. Studii controlate nu reuşesc să descopere potasiului nici o valoare în ameliorarea simptomelor din bolile alergice (Harsh şi Donovan, 1940; Miller şi Piness, 1940).

CALCIUL

Calciul se găseşte în lichidul extracelular, unde îndeplineşte diferite funcţii. Calciul este esenţial pentru buna funcţionare a ţesuturilor mamiferelor. De exemplu, acest cation este indispensabil pentru menţinerea integrităţii funcţionale a sistemului nervos central şi periferic. El este de asemenea necesar pentru funcţia cardiacă normală şi este unul din factorii care intervin în coagularea sîngelui. În fine, sărurile de calciu formează baza structurală a sistemului osos. Multe stări patologice sînt produse de anomaliile metabolismului calciului, în special de carenţa de calciu. De aceea, preparatele de calciu au multe utilizări terapeutice.

Nevoile de calciu. Organismul are nevoie constantă de ionul de calciu. Acesta este adus cu dieta şi suplimentarea este necesară numai în situaţii anormale. Majoritatea adulţilor necesită 10 mg/kilocorp/zi; aportul alimentar al copiilor care cresc trebuie să fie de la 40 la 60 mg/kilocorp/zi. Nevoile sînt de asemenea crescute în graviditate şi lactaţie.

Starea calciului în sînge şi distribuţia sa în organism. Cantitatea cea mai mare de calciu din organism se găseşte în schelet. Osul normal, uscat, fără măduvă, conţine 60% fosfat de calciu şi carbonat de calciu din greutate. Acest calciu este într-un echilibru dinamic cu calciul din lichidele corpului. În stări cu aport insuficient de calciu, cu necesităţi crescute de calciu sau cu metabolism calcic anormal, oasele eliberează calciul în sînge. Restul calciului din organism se găseşte în mare parte în lichidul extracelular. Plasma conţine în mod normal calciu în cantitate de 9,0—11,5 mg % (4,5—5,75 mEq/l).

Calciul ionizat şi neionizat. Numai calciul în stare ionică este fiziologic activ. Fracţiunea calciului plasmatic care este în combinaţie cu proteinele este neionizată şi poate fi chiar redusă, fără să apară nici un simptom de hipocalcemie. Este necesar să se cunoască concentraţia proteinelor, ca şi a calciului, din plasmă, pentru a interpreta corect semnificaţia fiziologică a concentraţiei calciului din sînge. Calciul ionizat este liber să difuzeze în toate compartimentele lichidului extracelular. Totuşi concentraţia calciului în lichidul interstiţial este mai scăzută decît în plasmă, deoarece calciul legat de proteine nu poate traversa peretele capilar. Astfel, lichidul cefalorahidian conţine în mod normal numai 5 mg% calciu, în comparaţie cu 10 mg% conţinute în plasmă.

Absorbţie şi excreţie. Calciul este absorbit în partea superioară a tractului intestinal. El este excretat prin urină şi fecale. Se crede despre calciul care se găseşte în fecale că ar reprezenta fracţiunea din calciul ingerat care n-a fost niciodată absorbită din tubul digestiv şi că excreţia calciului se face numai prin rinichi. Astfel, McCance şi Widdowson (1939) susţin că după administrarea intravenoasă se poate găsi pînă la urmă în urină tot calciul injectat. Pe de altă parte există dovezi că ionul calciu care este absorbit poate fi excretat în intestin. Se susţine că administrarea parenterală de calciu face să crească cantitatea acestui ion în fecale. S-a observat de asemenea că animalele ţinute la raţii fără calciu excretă în tubul digestiv o parte din calciul pe care-l liberează din depozitele scheletului. Totuşi, în circulaţie nu intră decît o porţiune din calciul ingerat şi o mare parte din calciul din fecale este reprezentată de calciul care nu s-a absorbit. Un individ

Scanned with OKEN Scanner

normal, cu un aport suficient de calciu, excretă în urină circa 25—35 % din calciul ingerat, iar restul prin fecale.

Sînt mulţi factori care influenţează absorbţia, distribuţia şi excreţia calciului. Multe săruri de calciu sînt insolubile şi absorbţia calciului din intestin este ajutată de factorii care ţin calciul în soluţie. Reacţia acidă în intestin favorizează absorbţia calciului, facilitînd solubilizarea sărurilor de calciu, pe cînd reacţia alcalină precipită calciul şi micşorează absorbţia. De aceea calciul este absorbit, mai ales în segmentul superior al tractului intestinal. Administrarea de acid clorhidric măreşte absorbţia calciului, pe cînd bazele modifică absorbţia în sens invers. Prezenţa în tractul intestinal a unor cantităţi mari de acizi graşi neabsorbiţi îngreunează, de asemenea, absorbţia lui, din cauză că se formează săpunuri insolubile de calciu. Absorbţia calciului este de asemenea diminuată şi prin diaree. În fine, pentru metabolismul normal al calciului sînt necesare un aport suficient de vitamină D şi C şi integritatea funcţională a glandei paratiroide.

Excreţia urinară de calciu depinde în mare măsură de nivelul calciului din sînge. Aşadar, rinichiul poate fi socotit ca avînd un rol homeostatic în menţinerea nivelului calciului plasmatic. El este însă ajutat în această funcţie de diverse mecanisme prin care calciul poate fi mobilizat din oase sau depus în ele. Pragul renal pentru excreţia calciului se găseşte între 6,5 şi 8,5 mg calciu la 100 ml plasmă. La niveluri plasmatice superioare, calciul se excretă; la niveluri inferioare, acest ion este complet reabsorbit. De aceea, determinarea calitativă a calciului în urină reprezintă un indiciu aproximativ al nivelului plasmatic şi este o tehnică folositoare pentru potrivirea dozelor diferitelor medicamente utilizate în tratamentul hipocalcemiei.

În rare cazuri, mecanismele renale de reabsorbţie a calciului pot fi tulburate. În *acidoza renală*, capacitatea rinichiului de a sintetiza amoniacul este diminuată. Ca urmare sînt excretate cantităţi excesive de cationi fiqşi, cuprinzînd şi calciu. Acest ion este mobilizat din schelet, cu scopul de a menţine concentraţia calciului plasmatic. Aceasta se realizează printr-o hiperactivitate paratiroidiană, care are ca urmare fosfaturie cu hipofosfatemie (capitolul 66). Astfel, în acidoza renală, nivelul calciului plasmatic este normal, dar acela al fosfaţilor este redus. O consecinţă a acestei tulburări este osteomalacia. O succesiune similară de evenimente apare şi în rahitismul renal, numai că aici funcţia renală este atît de lezată, încît împiedică excreţia excesivă de fosfaţi. Ca rezultat, concentraţia serică în fosfaţi este crescută, cea a calciului este redusă şi se dezvoltă osteita fibroasă generalizată. Capitolul osteomalaciei de origine renală a fost tratat pe larg de Albright şi colaboratorii (1946).

Anomalii ale metabolismului calciului. Din discuţia de mai sus reiese evident că metabolismul calciului este un fenomen extrem de complex şi că pot apărea anomalii din diverse cauze. Aceste anomalii dau naştere la modificări structurale ale scheletului şi la modificări funcţionale ale sistemului nervos. Administrarea de săruri de calciu este numai rareori singurul sau cel mai indicat procedeu terapeutic pentru corectarea anomaliei. Este necesar mai degrabă un studiu foarte riguros pentru a fixa cauza primă a tulburării; terapia poate fi apoi îndreptată către corectarea acestei cauze.

Nu intră în cadrul discuţiei prezente să cercetăm etiologia multiplelor tulburări clinice ale metabolismului calciului. Subiectul este studiat în altă parte, în legătură cu introducerea generală în terapeutică. Subiectul despre *rahitism* şi *osteomalacie* este prezentat la capitolul vitaminei D (capitolul 74); acela despre osteita fibroasă generalizată, în discuţia despre hormonul paratiroidian (capitolul 66).

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Acţiune locală. Unele săruri de calciu, mai ales clorura, au o acţiune puternic iritantă asupra ţesuturilor. Clorura de calciu, cu toate că nu irită pielea intactă, provoacă escare dureroase dacă este injectată subcutanat. Cînd se administrează clorură de calciu parenteral, ea trebuie să fie introdusă intravenos şi trebuie avut mare grijă ca soluţia să nu se infiltreze de loc în ţesutul adiacent.

Sistemul nervos. Un exces moderat de calciu extracelular are puţine efecte asupra funcţiilor sistemului nervos, dar o reducere a calciului ionizat duce la o tulburare fiziologică serioasă, cunoscută sub numele de *tetanie calciprivă*, caracterizată prin excitabilitatea crescută a tuturor tipurilor de celule musculare şi nervoase. Simptomele cele mai des întîlnite sînt: spasmul carpo-pedal, laringospasmul şi convulsiile. Hiperactivitatea muşchiului neted apare ca spasm al muşchiului ciliar, al sfincterului irisului, al esofagului, al tractului digestiv, al vezicii urinare şi al bronhiilor. În acelaşi fel este interesat şi miocardul şi apar aritimii.

Locul de acţiune a calciului asupra sistemului nervos. Lipsa de calciu pare să intereseze diferite porţiuni ale nevraxului, ca şi sinapsa neuro-musculară. Încercările de a delimita substratul fiziologic al tetaniei calciprive nu au făcut decît să arate cît sînt de dependente de concentraţia adecvată a ionului de calciu toate tipurile de transmisie sinaptică. Integritatea funcţională a sinapsei neuro-musculare pare să fie influenţată în primul rînd de hipocalcemie. Studiul amănunţit al muşchilor animalelor hipocalcemice imediat înaintea simptomelor manifeste de tetanie a arătat o fibrilaţie, şi mai rar o fasciculaţie (Kuffler, 1944—1945). Fibrilaţia este datorită unei sensibilităţi crescute a plăcuţei motorii. Această sensibilitate crescută poate fi uşor demonstrată de postdescărcarea ce urmează unui singur impuls nervos şi prin sensibilitatea mult crescută la stimularea cu acetilcolină (100 pînă la 1 000 de ori) şi mecanică. Fasciculaţia, pe de altă parte, este rezultatul unor descărcări dezordonate ale unor unităţi motorii complete şi este de origine neurogenă.

Scanned with OKEN Scanner

S-a demonstrat de către West (1935) că contracţiile musculare tonico-clonice din tetanie se pot produce după secţionarea transversală a măduvei, dar nu după secţiunea rădăcinilor dorsale. Aşadar este esenţială integritatea arcului reflex spinal pentru multe din manifestările motorii din tetanie. Acţiunile calciului asupra ganglionilor vegetativi au fost studiate amănunţit de Bronk şi colaboratorii săi. Ei au găsit că celulele ganglionilor vegetativi sînt stimulate prin descreşterea concentraţiei de calciu, astfel că celulele se descarcă mai repede prin acetilcolină, pot prezenta postdescărcări repetate după o salvă preganglionară sau se pot descărca spontan. Concentraţiile mari de calciu blochează transmisia ganglionară ca şi sinapsele neuro-musculare (Bronk şi alţii, 1938; Bronk, 1939; Brink şi alţii 1946). De asemenea este redus pragul fibrelor nervoase la stimularea electrică (Brink şi alţii, 1939).

Etiologia tetaniei calciprive. Hipocalcemia cu tetanie poate apărea din diferite cauze şi deseori este greu de stabilit tulburarea de bază din metabolismul calciului. Cele mai importante stări patologice caracterizate prin hipocalcemie sînt următoarele:

1. *Carenţa de calciu şi de vitamină D* este o cauză obişnuită de tetanie la sugari, ca şi în timpul gestaţiei şi al lactaţiei. Concentraţia plasmatică a calciului este invariabil scăzută; aceea a fosforului este scăzută sau normală. O carenţă de lungă durată în calciu şi vitamină D este întovărăşită de obicei de modificări patologice ale oaselor. La sugari se produce rahitism, iar la adulţi, osteomalacie.

2. *Tetania paratireoprivă* poate fi de origine idiopatică sau postoperatorie. Hipocalcemia este întovărăşită şi, desigur, poate fi produsă de concentraţii deosebit de mari ale fosfaţilor plasmatici.

3. *Incapacitatea de a absorbi calciu în cantitate suficientă* în ciuda unui aport alimentar satisfăcător, poate avea ca rezultat hipocalcemie cu tetanie. *Boala celiacă*, *sprue* şi *steatoreea* sînt boli deseori complicate de o deficienţă de calciu. Atît concentraţia calciului, cît şi cea a fosfaţilor din ser sînt reduse. Pot fi întovărăşite şi de osteoporoză.

4. *Anumiţi agenţi chimici* pot, sau să precipite calciu, sau să formeze complecşi chimici neionizaţi şi astfel pot provoca tetanie hipocalcemică. Cei mai importanţi dintre aceştia sînt citraţii, oxalaţii şi fosfaţii. Alimentarea cu cantităţi mari de fosfaţi va transforma imediat o tetanie latentă într-una manifestă.

5. *O creştere a pH sanguin* poate produce o tetanie bănuită a fi de origine hipocalcemică. Deşi calciul total este puţin modificat, o creştere a alcalinităţii va reduce concentraţia calciului ionizat. Hiperventilaţia şi vărsăturile prelungite pot da naştere atît la alcaloză cît şi la tetanie. Administrarea de cantităţi mari de alcaline poate avea acelaşi efect. Tetania consecutivă vărsăturilor este cunoscută ca *tetanie gastrică*.

Trebuie amintit că există tulburări neuro-musculare care simulează pe acelea legate de hipocalcemie; acestea sînt caracteristice anumitor boli şi intoxicaţii medicamentoase. Ele cuprind meningita şi uremia, precum şi otrăvirile cu guanidină, stricnină, plumb etc.

Sistemul circulator. *Inima.* Deficitul, ca şi excesul de ioni de calciu, tulbură funcţia miocardului. Primele experienţe asupra inimii perfuzate au arătat că există un antagonism între efectele calciului şi ale potasiului. Există dovezi care arată că acest antagonism este datorit înlocuirii unui cation de către celălalt, la un raport critic de concentraţie (Mazia, 1940). Acţiunea caracteristică a potasiului devine predominantă, în lipsa calciului şi inima se opreşte în diastolă. Pe de altă parte, un exces de calciu produce oprirea în sistolă, aşa-numitul „rigor calcic". Hoff şi colaboratorii (1939) au studiat modificările electrocardiografice la cîini perfuzaţi cu calciu la un astfel de debit, încît concentraţia sanguină a acestui ion creşte, încet, de la normal pînă la nivelurile toxice. S-au descris 3 faze ale activităţii calciului: bradicardia vagală iniţială, la concentraţii plasmatice de la 15 pînă la 35 mg%; fibrilaţia ventriculară, la concentraţii plasmatice de la 30 la 60 mg%; oprirea ventriculară, la concentraţii plasmatice peste 60 mg%, la animalele care nu au făcut fibrilaţie. La om, primele efecte ale injectării de calciu seamănă cu cele ale stimulării vagale şi sînt: bradicardia, aritmia sinusală, deplasarea *pacemaker*-ului şi diferite grade de bloc cardiac. Concentraţiile superioare pot stimula musculatura ventriculară şi pot produce centri de ritm idio-ventricular şi extrasistole ventriculare de amplitudine mare şi de formă neobişnuită, aşa cum se observă pe ECG (Clarke, 1941).

Acţiunea cardiacă a calciului seamănă în unele privinţe cu aceea a digitalei. Aceasta a ridicat problema practică, dacă este bine să se administreze calciu intravenos la bolnavii digitalizaţi. Pe baza dovezilor experimentale rezultă că nu se produce decît o mică sumaţie de acţiuni (Smith şi alţii, 1939; Friedman şi Bine, 1948).

Permeabilitatea capilară. Deşi calciul descreşte permeabilitatea tuturor celulelor, există probe experimentale prea puţine pentru a putea susţine ipoteza că el ar modifica semnificativ permeabilitatea. Nu este mai puţin adevărat că sărurile de calciu sînt utilizate în mare măsură pentru împiedicarea revărsărilor lichidiene şi pentru stăvilirea inflamaţiei şi edemelor ca în edemele angio-neurotice, urticarie, astm, pleurezie etc. În general, se crede că rezultatele obţinute nu merită osteneala administrării de calciu.

Coagularea sîngelui. Calciul este necesar pentru coagularea normală a sîngelui. El ia parte la conversiunea protrombinei în trombină. Este îndoielnic dacă un deficit de calciu ar putea fi responsabil de prelungirea timpului de sîngerare găsit în clinică. Administrarea de săruri de calciu nu are efecte semnificative în reducerea timpului de coagulare.

Muşchiul uterin. Activitatea normală musculară a uterului, ca şi a cordului, este în funcţie de concentraţia optimă a ionilor calciu. Aceasta a fost demonstrat în mod convingător de Danforth şi Ivy (1939), care au arătat la animale în *post partum* că activitatea uterină era scăzută şi organul devenea insensibil la medicamentele ocitocice atunci cînd era scăzută concentraţia calciului ionizat în sînge. Efectele agenţilor ocitocici puteau fi potenţate de ionul de calciu. Danforth şi Ivy sugerează că acele rare cazuri în care uterul *post partum* este insensibil la ocitocice pot fi datorite unui deficit relativ de calciu ionizat.

Acţiunea antispastică. Lucrările clinice tind să arate că ionul calciu exercită o acţiune antispastică asupra muşchiului neted. Injecţia intravenoasă de săruri de calciu s-a dovedit eficace în tratamentul colicii intestinale, renale şi a vezicii biliare (Bauer şi alţii, 1931). De asemenea Trattner şi Walzak (1944) au comunicat că spasmul muscular

Scanned with OKEN Scanner

al bazinetului, al caliciilor renale, al ureterelor sau al vezicii poate fi relaxat la un mare procent de bolnavi prin injectarea intravenoasă de gluconat de calciu (10 ml soluție 10%). Totuși, nu există decît puține probe experimentale în sprijinul acțiunii antispastice a calciului.

Acțiunea diuretică. Clorura de calciu este o sare acidogenă diuretică. Mecanismele acidogenezei și ale diurezei sînt discutate în altă parte (capitolul 35).

Acțiunea antiacidă. Sărurile bazice de calciu, în special carbonatul de calciu, sînt utilizate pentru combaterea acidității gastrice (capitolul 46).

Preparate și căi de administrare. Atunci cînd se urmărește acțiunea generală a calciului există diferite preparate la dispoziție. Acestea diferă prin conținutul în calciu și prin căile de administrare.

Clorura de calciu, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, F.S.U., conține 27% calciu și constă din granule albe ușor solubile în apă. Clorura de calciu este deosebit de valoroasă în tratamentul tetaniei hipocalcemice. Pe lîngă conținutul mare în calciu este o sare acidoformatoare, care, reducînd pH sîngelui, crește mult concentrația calciului ionizat. Sarea se poate administra, fie pe gură, fie intravenos. *Nu trebuie niciodată injectată în țesuturi.* Este relativ iritantă pentru tractul gastro-intestinal și trebuie administrată cu un vehicul emolient, ca de exemplu laptele. Nu trebuie niciodată administrată la sugari prin gavaj, deoarece se pot produce necroze și ulcerații ale tractului gastro-intestinal (Durlacher și alții, 1946). Clorura de calciu este, de asemenea, iritantă pentru vene. Injecțiile sînt întovărășite de o vasodilatație periferică și o senzație de încălzire cutanată. Sarea este de obicei introdusă intravenos într-o concentrație de 5 pînă la 10%. Viteza de injectare trebuie să fie lentă (nu mai mult de 1—2 ml/min.), pentru a evita ca o concentrație mare de calciu să ajungă la inimă și să provoace eventual o sincopă cardiacă. Injecția poate fi întovărășită de o ușoară scădere a presiunii sanguine, datorită vasodilatației.

Gluconatul de calciu $[CH_2OH(CHOH)_4 \cdot COO]_2 Ca \cdot H_2O$, F.S.U., conține calciu 9% și este o pulbere albă, cristalină sau granulară, inodoră, insipidă și solubilă 20% în apă la fierbere. Poate fi administrat bucal, intravenos sau intramuscular. Cu toate că are un conținut mult mai scăzut în calciu decît clorura, are marele avantaj de a fi neiritant, atît pentru țesuturile subcutanate, cît și pentru tractul gastro-intestinal. *Gluconatul de calciu injectabil*, F.S.U., pentru injecții intravenoase, se administrează încet, în soluție de 10%. În aceeași concentrație se utilizează și pentru injecția intramusculară. Calea intramusculară nu trebuie utilizată la copii mici, deoarece poate duce la formarea de abcese, la locul de injecție.

Lactatul de calciu $(CH_3CHOHCOO)_2 Ca \cdot 5H_2O$, F.N., conține 13% calciu. Proprietățile sale fizice sînt asemănătoare cu ale gluconatului. Se administrează pe cale bucală. Se pare că în tratamentul tetaniei acțiunea sa este crescută prin administrarea simultană de lactoză.

Carbonatul de calciu precipitat, F.S.U., este o pulbere insolubilă, fină, microcristalină, albă, conținînd 40% calciu. Nu se poate folosi decît pe cale bucală. După ingestie este transformat în săruri de calciu solubile în intestin și calciul este eliberat pentru absorbție.

Fosfatul de calciu bibazic, F.S.U., și *fosfatul de calciu tribazic*, M.N.N., cu toată că sînt utilizați mai ales ca antiacizi gastrici, sînt prețioase surse de ioni de calciu, mai ales cînd se urmărește realizarea unui aport de calciu și de fosfor. Sînt pulberi insolubile, insipide, albe, care trebuie administrate oral.

Fosfatul de calciu este un amestec de fosfat normal, bazic, și fosfat acid de calciu.

Levulinatul de calciu, F.N., conține 13% calciu. Poate fi administrat bucal sau parenteral. Este disponibil sub formă de pulbere sau ca soluție 10%. Are un gust amărui, sărat.

Alte preparate de calciu sînt descrise în legătură cu preparatele antiacide gastrice.

Întrebuințări terapeutice. Sărurile de calciu sînt specifice pentru tratamentul imediat al *tetaniei calciprive*, indiferent de etiologie. În tetania severă, manifestă, simptomele sînt controlate în mod optim prin medicația intravenoasă. Se injectează încet, 5 pînă la 20 ml de *clorură de calciu* 5% sau de *gluconat de calciu* 10%. Pentru controlul simptomelor mai puțin grave sau al tetaniei latente este suficientă medicația bucală. Dozele medii sînt: *clorura de calciu*, 6 pînă la 8 g/zi, în doze divizate, date cel mai bine în lapte; *gluconatul de calciu*, 15 g/zi, în doze divizate; *lactatul de calciu*, 4 g asociat cu lactoză 8 g la fiecare masă; *levulinatul de calciu*, 4 pînă la 5 g la fiecare masă; *carbonatul de calciu* sau *fosfatul de calciu*, 1 pînă la 2 g, o dată cu mesele, ca suspensie în apă sau presărate în mîncare. Este util un *agent acidifiant* ca clorura de amoniu sau acidul clorhidric pe lîngă preparatele de calciu (altele decît clorura) pentru a crește proporția de calciu ionizat din sînge. Acidul clorhidric mărește, de asemenea, absorbția calciului. Etiologia tetaniei va dicta terapia ulterioară.

S-a menționat *acțiunea antispastică* a calciului. S-au comunicat rezultate pozitive în tratamentul colicilor intestinale, ureterale și colecistice. De asemenea, sărurile de calciu sînt eficace în combaterea durerilor abdominale, în diaree și tenesmele din tuberculoza intestinală. Injectarea intravenoasă lentă a 10-20 ml soluție de clorură de calciu 5% este procedeul cel mai utilizat pentru producerea unei acțiuni antispastice, cu toate că gluconatul de calciu este mai sigur și mai ușor de administrat.

Acțiunea antiedematoasă a ionului de calciu a fost discutată. Utilizarea clorurii de calciu ca diuretic este arătată în capitolul 35, iar utilizarea sărurilor de calciu ca preparate antiacide este prezentată în capitolul 46.

MAGNEZIUL

Magneziul, ca și calciul, este un ion cu o importanță fiziologică și un interes farmacologic deosebit. Magneziul este indispensabil pentru viața mamiferelor. Se pare că este necesar integrității funcționale a sistemului neuro-muscular. În concentrații mari este un inhibant neuro-muscular și al sistemului nervos central. Există dovezi că magneziul influențează activitatea unui număr mare de sisteme enzimatice, ca de

Scanned with OKEN Scanner

exemplu adenozintrifosfataza, colinesteraza şi colinacetilaza. Pentru explicarea variatelor acţiuni farmacologice ale magneziului pe bază enzimatică s-au emis multe teorii. Ele nu vor fi comentate, deoarece sînt încă incapabile să explice numeroasele proprietăţi ale ionului. Cei interesaţi pot consulta lucrarea interesantă a lui Engbaek (1952).

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Magneziul se absoarbe dificil din tubul digestiv. Factorii care influenţează absorbţia magneziului sînt aceiaşi cu cei ai calciului, deoarece multe săruri ale ambilor ioni au proprietăţi fizice similare. Absorbţia este mărită de reacţia acidă din duoden şi este întîrziată de reacţia alcalină. În ser, magneziul este prezent în mod normal într-o concentraţie de 1,5 — 2,5 mEq/l (1,0 mEq/l este egal cu 1,2 mg%). Cam 80% din magneziul seric este ionizat şi difuzibil. Restul este probabil legat de proteine. Spre deosebire de calciu concentraţia magneziului din eritrocite este mai mare decît în ser, fiind de 3,5 mEq/l. Magneziul este prezent în celulele celorlalte ţesuturi într-o concentraţie mai mare decît calciul şi se găseşte în celulele musculare în cantităţi deosebit de mari (circa 18 mEq/l). S-au făcut studii izolate asupra variaţiilor concentraţiei normale şi patologice ale magneziului seric (Haury şi Cantarow, 1942). În nici un caz nu s-a putut demonstra vreo modificare sistematică a concentraţiei magneziului. La bolnavii operaţi se pare că retenţia şi excreţia magneziului urmează profilul sodiului (Haynes şi alţii, 1952).

Magneziul se excretă mai ales prin urină, cu toate că o mică parte poate fi eliminată în tractul intestinal. Rinichiul excretă magneziul atît de repede, încît ingestia orală de săruri de magneziu nu are ca rezultat decît o uşoară creştere a magneziului plasmatic. La bolnavii cu leziuni renale, viteza de excreţie este mult redusă, reducerea fiind aproximativ proporţională cu insuficienţa filtrării glomerulare (Winkler şi alţii, 1942). Acest fapt are o importanţă practică atunci cînd sărurile de magneziu sînt folosite în tratamentul simptomatic al convulsiilor din nefrită şi eclampsie. Ingerarea de magneziu nu numai că produce creşterea excreţiei totale de calciu, dar creşte şi fracţiunea de calciu excretată urinar.

Acţiuni locale. Sărurile bazice de magneziu sînt puternic antiacide şi se utilizează pentru a neutraliza secreţia gastrică. Compusul prescris de obicei în acest scop este oxidul de magneziu. Ionii de magneziu sînt absorbiţi încet, din tractul intestinal, făcînd să se reţină astfel apă în intestine. Rezultă astfel o *acţiune catartică*. Sărurile utilizate obişnuit în acest scop sînt sulfatul de magneziu (sarea amară) şi citratul de magneziu.

Sulfatul de magneziu aplicat local pe nerv acţionează ca anestezic. *Acţiunea anestezică locală* nu este precedată de excitaţie, ci este un efect specific al ionului de magneziu. Este nevoie de concentraţii mari pentru a produce acest efect, care este din această cauză de mică valoare practică. Totuşi, el face ca injectarea soluţiilor hipertonice de magneziu pentru alte scopuri să fie puţin dureroasă.

Aplicate asupra fragmentelor de intestin izolat, sărurile de magneziu în concentraţie mică exercită o *acţiunea antispastică*, care scade tonusul şi activitatea peristaltică, şi antagonizează excitaţia produsă de fizostigmină şi bariu. Această acţiune a magneziului nu are însă nici o utilitate clinică, deoarece doza necesară este prea mare. Cînd se utilizează săruri de magneziu pentru efecte catartice, inhibiţia intestinală este în acelaşi timp compensată prin stimularea mecanică a volumului de lichid reţinut în intestine.

Fluxul biliar creşte temporar, cînd sînt introduse în duoden soluţii hipertonice de sulfat de magneziu. Probabil că aceasta se datoreşte mai degrabă relaxării sfincterului Oddi şi golirii consecutive a veziculei biliare, decît secreţiei crescute de bilă (Boyden şi colaboratorii, 1943).

Lipsa de magneziu. Carenţa de magneziu a fost mult studiată de Kruse şi colaboratorii (1933 şi ulterior), care au hrănit cîini şi şobolani cu regimuri ce conţineau numai 1,8 părţi magneziu la un milion. Simptomele provocate la ambele specii erau: vasodilataţie, hiperexcitabilitate, aritmie cardiacă, spasticitate şi convulsii tonice şi clonice. Aceste semne erau urmate de moarte dacă ionul nu era administrat. Observaţii asemănătoare s-au făcut şi de către Greenberg şi colaboratorii (1938). Hirschfelder şi Haury (1934) au comunicat cazuri de tetanie paratiroidiană la om întovărăşită de concentraţii foarte scăzute de magneziu plasmatic, care erau ameliorate prin administrarea orală a sărurilor de magneziu.

Acţiuni generale. *Inhibiţia prin magneziu.* Administrarea parenterală a unor cantităţi mari de săruri de magneziu duce la o inhibiţie pronunţată. Sînt interesate, atît *sistemul nervos central*, cît şi placa *neuro-musculară* (Engbaek, 1952). Magneziul are un efect periferic de tipul curarei. Excitabilitatea muşchiului striat la impulsul nervos este diminuată. Magneziul blochează contracţia musculară provocată, fie de excitaţia electrică a nervilor motori, fie de agenţi farmacodinamici, ca acetilcolina şi fizostigmina. Mecanismul acestei acţiuni este necunoscut.

Magneziul produce, de asemenea, o adevărată inhibiţie a sistemului nervos central. O vreme s-a susţinut că această inhibiţie este în întregime datorită paraliziei periferice musculare. Totuşi s-a arătat că animalele devin inconştiente înainte ca muşchii striaţi să-şi fi pierdut proprietatea de a răspunde la excitaţie. Este necesară o mare concentraţie de magneziu în plasmă pentru producerea inhibiţiei centrale. Neuwirth şi Wallace (1929) au găsit că, la cîine, se produce o uşoară inhibiţie, dacă nivelul magneziului plasmatic depăşeşte 4 mEq/l şi o anestezie completă la concentraţia plasmatică de 16 mEq/l. Se pare că sînt interesate toate segmentele sistemului nervos central, deoarece există o pierdere a tuturor reflexelor, o scădere continuă a presiunii arteriale şi o paralizie a respiraţiei. Această sensibilitate a centrilor vitali medulari pentru magneziu face ca întrebuinţa-

Scanned with OKEN Scanner

rea sa clinică, ca depresor central, să fie destul de periculoasă.

Există unele corelații interesante între concentrația plasmatică a magneziului și gradul de diminuare a conducerii neuro-musculare (Smith și alții, 1942). La concentrații plasmatice de circa 10 mEq/l mușchii nu mai răspund la stimuli izolați sau la stimulare tetanică lentă, dar continuă să răspundă la stimularea tetanică rapidă, chiar după ce concentrația plasmatică a crescut mult mai sus. Astfel, la diferite concentrații ale magneziului plasmatic, reflexele dispar în ordinea frecvențelor de descărcare ale părții eferente ale arcului reflex. Spre exemplu reflexele tendinoase fiind simple secuse dispar la 10 mEq/l; respirația (40 de impulsuri pe secundă) dispare la 15—20 mEq/l; reflexul cornean (200 de impulsuri pe secundă) nu dispare pînă nu se ajunge la 30—35 mEq/l.

Acțiunea calciului asupra inhibiției produse de magneziu. Inhibiția centrală și tulburările de conducere periferică produse de ionul magneziu pot fi complet antagonizate de către calciu. Un animal complet anesteziat prin magneziu va reveni la starea de conștiință și se va comporta normal după cîteva secunde de la administrarea intravenoasă de calciu în cantitate suficientă. Nu există nici o explicație satisfăcătoare, nici pentru narcoza prin magneziu, și nici pentru antagonismul calciului. Totuși, calciul poate să disloce magneziul de pe suprafețele celulare, la un raport de concentrație critic de 1/20 (Mazia, 1940). Este interesant că, pe cînd concentrațiile sanguine mici ale oricăruia din acești ioni duc la modificări funcționale asemănătoare, atît ale sistemului nervos central, cît și ale aparatului neuro-muscular periferic, un exces de calciu va avea acțiune antagonistă și nu sinergică față de efectele excesului de magneziu.

Acțiuni asupra aparatului cardio-vascular. Miocardul este mult mai puțin sensibil la magneziu de cît este sistemul nervos. Astfel, nu se produce nici o inhibiție a miocardului la concentrațiile utilizate în clinică. La cîine, singurele efecte ale creșterii concentrației magneziului plasmatic pînă la 10—12 mEq/l sînt o ușoară tahicardie și discrete modificări ale undelor *T* și ale complexului *QRS*. Pe măsură ce concentrația crește peste 15 mEq/l, intervalul *P—R* se lungește și complexul *QRS* se lărgește. Eventual, inima se oprește în diastolă (Smith și alții, 1939).

Cu toate că magneziul produce, în dozele tolerate, numai mici modificări ale electrocardiogramei umane, există dovezi clinice că acest ion poate inhiba producerea de impulsuri ale centrilor ectopici. De exemplu, sărurile de magneziu sînt eficace în tratamentul tahicardiei paroxistice, și pot suprima extrasistolele provocate de digitalizarea masivă (Szekely, 1946).

Magneziul acționează periferic asupra aparatului vascular producînd vasodilatație. La oameni, dozele mici provoacă transpirație și senzație de căldură intensă. Dozele mai mari coboară tensiunea arterială, răspunsul fiind mai marcat la normali decît la indivizii hipertensivi. Scăderea tensiunii arteriale depinde, atît de viteza de administrare, cît și de doza totală. Tensiunea arterială tinde să revină la nivelul dinainte de injecție, chiar în timp ce concentrația magneziului plasmatic rămîne net ridicată (Winkler și alții, 1942).

Acțiuni asupra mușchiului neted. S-a mai menționat acțiunea slabă antispastică a magneziului asupra musculaturii intestinale și asupra sfincterului Oddi. În plus, uterul poate fi relaxat mai ales cînd este contractat tetanic. Astfel, la om, injectarea intravenoasă a 10 ml soluție de sulfat de magneziu 20% are un efect spasmolitic asupra tetaniei uterului gravidic, produsă de diverși agenți ocitocici, sau asupra tetaniei uterine din ruptura de placentă (Abarbanel, 1945).

Intoxicația cu magneziu. Intoxicația cu magneziu se produce rar, pentru că după ingerarea orală de săruri de magneziu rinichiul normal poate să excrete ionul cu o rapiditate suficientă pentru a nu se produce acumularea în cantități toxice. În eventualitatea unei insuficiențe a funcției renale, administrarea orală de săruri de magneziu poate totuși duce uneori la intoxicație, în ciuda vitezei lente de absorbție. Aceasta se produce atunci cînd se întrebuințează sulfatul de magneziu ca deshidratant catartic, în tratamentul edemelor nefritice. Simptomele de inhibiție centrală care urmează pot fi confundate cu uremia. Presiunea sanguină scade și moartea se poate produce prin paralizie respiratorie. Trebuie instituită respirația artificială, pînă ce se pot injecta intravenos săruri de calciu, pentru a antagoniza magneziul. Din cauza efectelor inhibante ale sărurilor de magneziu, ele nu trebuie utilizate ca purgative la bolnavii intoxicați cu barbiturice luate oral.

Practica de a administra cantități mari de soluție hipertonică de sulfat de magneziu intrarectal, picătură cu picătură, pentru a produce deshidratare, în tratamentul hipertensiunii intracraniene și al edemului cerebral, este deosebit de periculoasă. Chiar atunci cînd există o funcție renală normală, se pot observa creșteri mari ale nivelului magneziului plasmatic și s-au semnalat intoxicații fatale (Stevens și Wolf, 1950). De asemenea, într-un caz de megacolon, o clismă cu sulfat de magneziu a produs moartea (Collins și Russel, 1949).

Preparate. Sărurile utilizate în mod obișnuit pentru acțiunea lor asupra tractului gastro-intestinal sînt citratul și sulfatul de magneziu (cap. 47). Oxidul și carbonatul de magneziu sînt preparatele antiacide de elecție (cap. 46). Trisilicatul de magneziu este utilizat ca antiacid și adsorbant (cap. 46). Pentru administrarea parenterală se utilizează de obicei sulfatul de magneziu. Dozele se referă la sarea oficinală hidratată, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Întrebuințări terapeutice. Magneziul s-a întrebuințat pe scară mare în terapeutică, dar asupra justeței multor aplicații ale acestui ion există serioase dubii.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizări gastro-intestinale. Întrebuinţările sărurilor de magneziu ca agenţi *catartici* şi ca *antiacide* sînt tratate în altă parte. Sulfatul de magneziu a fost utilizat drept *colagog*, mai ales în colecistita cronică şi în icterul cataral. În intestin, soluţia hipertonică de sulfat de magneziu creşte fluxul biliar în duoden, probabil mai degrabă relaxînd sfincterul canalului biliar.

Utilizarea ca inhibitor central. Sulfatul de magneziu a fost utilizat ca sedativ central, mai ales în sindroamele convulsive. Doza pentru copii este de 0,1—0,2 ml/kilocorp din soluţia 20%, administrată intramuscular. În *eclampsie*, doza obişnuită este de 10 ml soluţie 25% aplicată intramuscular şi repetată, în cantitate de 5 ml, la fiecare jumătate de oră, pînă se obţine efectul (pentru tehnica Stroganoff, vezi Stroganoff şi Davidovitch, 1937). Simptomele *tetanosului* pot fi ameliorate prin administrare parenterală de sulfat de magneziu. Injectarea subcutanată sau intramusculară a cîte 0,2 ml/kilocorp dintr-o soluţie 25% poate produce o sedaţie de cîteva ore. Pentru a avea efecte imediate, sulfatul de magneziu poate fi injectat intravenos, ca soluţie 6%, dacă se iau precauţii mari, cu o viteză nedepăşind 3 ml/min., pînă ce se obţine relaxarea. După injectarea intravenoasă, sulfatul de magneziu acţionează numai aproximativ 30 de minute. Pentru acţiune de lungă durată, sulfatul de magneziu poate fi injectat intrarahidian. Doza întrebuinţată uzual este de 0,1 ml/kilocorp, din soluţia 25%. Relaxarea musculară care se obţine durează 12—30 de ore. S-a mai utilizat sulfatul de magneziu intrarahidian şi în tratamentul *crizelor tabetice*. Doza este de 1—2 ml soluţie 25%. Injectarea intrarahidiană nu este lipsită de pericole şi s-a descris, după utilizarea sa, un sindrom asemănător mielitei transverse (Guttman şi Wolf, 1944). Barbituricele au înlocuit în mare măsură sulfatul de magneziu, ca agenţi de elecţie pentru combaterea sindroamelor convulsive.

Magneziul poate să crească acţiunea anestezicelor generale şi a morfinei, şi a fost utilizat în *anestezia obstetricală*. Gwathmey a introdus o tehnică de rutină, în care administrarea rectală de eter în ulei este combinată cu injecţia intramusculară de sulfat de magneziu şi de sulfat de morfină. Sarea de magneziu se administrează în doze de 2 ml din soluţia 50%. Pentru detalii se poate consulta lucrarea lui Harrar (1927).

Cînd se utilizează sulfatul de magneziu ca inhibitor central şi neuro-muscular, trebuie în permanenţă să ne păzim de insuficienţa respiratorie. Reflexele tendinoase sînt indicatoare preţioase pentru dozare, deoarece ele dispar înaintea observării oricărei inhibiţii respiratorii serioase. Dacă se produce inhibiţia repiratorie, ea poate fi combătută cel mai bine, nu prin stimulante respiratorii, ci prin respiraţie artificială cu oxigen şi prin administrare intravenoasă de calciu. În tratamentul cu sulfat de magneziu trebuie să existe totdeauna disponibilă o soluţie de gluconat sau clorură de calciu pentru administrarea intravenoasă.

Utilizarea în aritmiile cardiace. Injectarea intravenoasă a sulfatului de magneziu merită să fie încercată în tratamentul tahicardiei paroxistice ventriculare, dacă măsurile mai simple nu au dat rezultate şi dacă nu există problema vreunei leziuni miocardice accentuate. Doza eficace este de 20 ml din soluţia 20%. La aceasta răspund o mare proporţie de aritmii, răspunsul fiind imediat. Reacţiile secundare sînt: senzaţia de căldură, valuri de căldură, greaţă, ameţeală şi slăbiciune generală (Boyd şi Scherf, 1943; Szekely, 1946).

Utilizări diverse. Sulfatul de magneziu folosit intravenos în doză de 10 ml din soluţia 20% pare să fie un preţios antispastic uterin (Abarbanel, 1945) şi unul din puţinii agenţi disponibili pentru relaxarea uterului tetanizat. Se folosesc cîteodată comprese reci de soluţie saturată apoasă de sulfat de magneziu ca paleativ simptomatic al *leziunilor pruriginoase ale pielii*.

BARIUL

Bariul este extrem de toxic cînd este absorbit. Sulfatul de bariu insolubil este mult întrebuinţat în medicină ca substanţă opacă de contrast, pentru scopuri roentgenografice, şi ca pulbere antidiareică şi emolientă. Singura aplicaţie a acţiunii generale a bariului este utilizarea clorurii de bariu solubile ca tratament al blocului cardiac total.

Acţiuni generale şi toxicologie. Acţiunea caracteristică generală a bariului este o excitare pronunţată a muşchilor de orice tip, indiferent de inervaţie. În otrăvirea cu săruri solubile de bariu, semnele şi simptomele majore sînt datorite acestei puternice excitaţii musculare. Acţiunea bariului asupra musculaturii gastro-intestinale produce vărsături, colici grave, diaree şi hemoragie. Efectele cardio-vasculare se compun din: hipertensiune accentuată, datorită spasmului musculaturii arteriolare, excitaţie puternică a miocardului şi, în fine, moarte prin oprirea inimii în sistolă. În plus, bariul produce tremurături ale muşchilor striaţi. În cursul intoxicaţiei cu bariu, paralizia sistemului nervos central poate să apară mai tîrziu. Doza bucală fatală a unei sări solubile de bariu este de aproximativ 0,8 g. Moartea se produce de obicei într-o oră, dar poate fi întîrziată cîtăva vreme.

Intoxicaţia poate să apară în industrie sau prin utilizarea accidentală, în radiologie, a sărurilor solubile de bariu. Chiar carbonatul sau sulfura de bariu sînt suficient de solubile în lichidele intestinale pentru a fi absorbite în cantităţi toxice.

Tratamentul intoxicaţiei cu bariu constă în precipitarea sării neabsorbite, rămasă în tractul intestinal, prin ingerare de sulfat de sodiu sau magneziu, care formează sulfatul de bariu insolubil şi acţionează în acelaşi timp ca purgativ, pentru a grăbi eliminarea bariului din intestine. În rest, terapia este pur simptomatică şi de susţinere. Se pot injecta intravenos, cu băgare de seamă, săruri de calciu sau magneziu în scopul de a contracara acţiunea musculară a bariului. Durerea cardiacă poate fi uşurată cu morfină, dacă este necesar.

Acţiunea cardiacă. Singura utilizare generală a bariului este acţiunea sa asupra inimii, în anumite cazuri speciale de bloc cardiac complet. Efectele cardiace ale bariului au fost cunoscute de mulţi ani, dar substanţa a fost socotită prea toxică pentru a fi utilizată clinic. Bariul are o acţiune de tip digitalic asupra miocardului, dar îi lipseşte un efect specific asupra sistemului de conducere. Atît forţa de contracţie, cît şi excitabilitatea miocardului, sînt crescute. Ritmul se accelerează mai ales atunci cînd a fost anormal scăzut. Pe proprietatea de a creşte ritmul este bazată utilizarea bariului în boala Stokes-Adams.

Clorura de bariu a fost introdusă în tratamentul simptomatic al bolii Stokes-Adams, în 1925, de către Cohn şi Levine. Gradul de bloc cardiac nu este modificat, dar crizele sincopale pot fi ameliorate. Chiar atunci cînd bariul nu creşte ritmul cardiac, sînt prevenite perioadele de mare bradicardie. Nu se ştie dacă bariul acţionează asupra stimulului iniţial idio-ventricular sau creează un nou focar ectopic ventricular, care generează impulsuri.

Clorura de bariu este utilizată în doze de 30 mg, date de 3—4 ori pe zi. Este luată *per os*, mult diluată. La nevoie doza poate fi crescută cu precauţie, pînă la 40—50 mg, de 4 ori pe zi. Cînd atacurile sincopale sînt stăpînite, medicamentul

Scanned with OKEN Scanner

se întrerupe. Acest efect se obține de obicei în cîteva ore, pînă la o zi sau două. Rezultatele obținute cu bariu nu sînt totdeauna bune și unii autori au comunicat eșecuri. Totuși, substanța merită să fie încercată, cînd alte mijloace sînt ineficace. Dacă sincopa este datorită unor perioade de prefibrilație ventriculară și nu unor perioade de asistolie sau bradicardie excesivă, bariul va precipita o fibrilație ventriculară fatală mai rar decît o face adrenalina sau efedrina.

Acțiunea asupra nervului periferic. Ionul de bariu în concentrație mică poate să depolarizeze fibrele nervoase. Aceasta, ca și alte acțiuni ale bariului asupra nervului periferic, a fost mult studiată de către Lorente de Nó și Feng (1946).

Preparate. *Sulfatul de bariu*, F.S.U., este o pulbere fină, albă, inodoră, insipidă și afinată, lipsită de asperitate. Este insolubilă în apă. Atunci cînd se prescrie sulfatul de bariu, titlul trebuie să fie scris complet, pentru a înlătura orice confuzie cu sulfura și sulfitul de bariu, care sînt otrăvitoare. *Clorura de bariu* este destul de solubilă în apă. Trebuie multă grijă cînd se prescrie acest medicament și nu trebuie niciodată depășite limitele superioare ale dozării permise

COMPUȘII DE AMONIU

Ionul amoniu (NH_4^+) joacă un rol important în organism fiind în mod intim legat de reglarea renală a bilanțului acido-bazic. Clorura de amoniu prezintă un interes farmacologic, deoarece produce o acidoză metabolică.

Acțiuni farmacologice. *Sistemul nervos central.* Sărurile neutre de amoniu au o acțiune toxică asupra sistemului nervos central. Ionul de amoniu excită măduva și centrii vasomotori și respiratori ai măduvei și, în concentrație mare, produce convulsii și oprirea respirației.

Acțiunea neuro-musculară. Sărurile de amoniu au o slabă acțiune curarizantă asupra mușchilor voluntari. Acest fapt poate fi demonstrat numai atunci cînd se aplică experimental concentrații mari pe preparate neuro-musculare. Aceasta are importanță, deoarece bazele organice cuaternare de amoniu, ca *d*-tubocurarina și unii derivați de colină, posedă această proprietate curariformă într-un grad mult mai mare.

Acidoza și diureza prin săruri de amoniu. După absorbția sărurilor anorganice de amoniu, ca clorura și nitratul, transformarea ionului de amoniu în uree permite anionului să înlocuiască bicarbonatul. Aceasta poate avea ca rezultat o acidoză gravă, dacă doza de sare a fost mare. Sărurile de amoniu acidogene sînt puternic diuretice și sînt utilizate în acest scop (cap. 35). Cînd funcția renală este insuficientă, este contraindicată administrarea de săruri de amoniu, din cauza pericolului unei acidoze necompensate.

Acțiunea expectorantă. Ionul de amoniu are o acțiune expectorantă; sărurile sale sînt mult utilizate în acest scop (cap. 48).

Acțiuni locale. Soluțiile de hidroxid de amoniu sînt iritante locale; cînd sînt aplicate pe piele în concentrație mică produc eritem, iar în concentrații mari sînt vezicante. Amoniacul este foarte iritant, dar cînd este inhalat sub formă diluată, el poate stimula reflex centrii respiratori și vasomotori medulari prin iritația terminațiilor senzoriale ale nervului trigemen. Concentrațiile mari de amoniac sînt nocive pentru plămîni și pot produce moartea prin edem pulmonar. Expunerea îndelungată la concentrații scăzute de amoniac poate duce la iritare cronică pulmonară. Concentrația maximă de vapori de amoniac care poate fi tolerată fără efecte dăunătoare este, probabil, sub 250 de părți la milion.

Concentrațiile mari ale sărurilor neutre de amoniu sînt iritante pentru mucoasa gastrică, probabil datorită unei acțiuni saline nespecifice. Cînd se urmăresc efectele generale, sărurile de amoniu pot fi prescrise în soluții, dar mai bine sub formă de tablete cheratinizate, care nu se desfac decît în intestin (tablete enterale).

Preparate. *Clorura de amoniu*, F.S.U., este o pulbere albă, cristalină, higroscopică, foarte solubilă în apă. *Nitratul de amoniu* nu este o sare oficială. El este o pulbere albă, cristalină, higroscopică, foarte hidrosolubilă. *Carbonatul de amoniu*, F.S.U., este un amestec de carbonat acid de amoniu și carbamat de amoniu. El se găsește ca mase albe, dure, translucide, avînd un miros și gust amoniacal. Sarea este greu solubilă în apă, pînă la proporția de 25%. *Spirtul amoniacal aromatizat*, F.S.U., este o soluție de amoniac, carbonat de amoniu și diferite uleiuri eterice în alcool 70%.

Întrebuințări terapeutice. Întrebuințările sărurilor de amoniu ca expectorante și diuretice sînt discutate în altă parte (vezi „Index"). *Spirtul amoniacal aromatizat*, F.S.U., este descori utilizat ca un stimulant reflex. Se administrează pe gură, într-o doză de 2 ml, diluat în apă.

Clorura de amoniu este sarea cea mai adecvată pentru tratamentul alcalozei metabolice. Prin transformarea ionului amoniu în uree, clorul devine liber să înlocuiască bicarbonatul. Pînă de curînd, clorura de amoniu se dădea numai pe gură, calea parenterală fiind considerată periculoasă, din cauza toxicității ionului. Dar alcaloza metabolică gravă apare cel mai frecvent la bolnavii cu stenoză pilorică, care nu pot reține medicația *per os*; astfel, tratamentul alcalozei era mult limitat la administrarea intravenoasă de clorură de sodiu. Cu toate că clorura de sodiu este o sare acidificantă, prin faptul că conține mai mult clor decît lichidul extracelular, sarcina ajustării homeostatice cade pe seama rinichiului, atunci cînd clorul este administrat cu un cation fix. Acesta este un proces care durează mult timp. Mai mult, atunci cînd se pierd cantități mari de suc gastric acid, ca de exemplu prin drenarea cu aspirație, la pacienții cu stenoză pilorică poate fi imposibil să se combată alcaloza numai cu clorură de sodiu administrată parenteral.

Zintel și colaboratorii (1943) au demonstrat, primii, că este practicabilă administrarea clorurii de amoniu pe cale parenterală. De atunci, mulți autori au arătat că perfuzia intravenoasă este un procedeu sigur, cu condiția ca viteza de perfuzare să nu fie prea mare. Preparatul de elecție este clorura de amoniu 1/6 molară (0,9%), în soluție izotonică de clorură de sodiu. Aceasta este o soluție hiperosmolară la injectare dar NH_4^+ va fi transformat în uree, iar Cl^- eliberat va înlocui ionul bicarbonic, astfel că soluția va deveni izoosmolară față de clorura de sodiu și apă. Viteza de administrare nu trebuie să depășească 1 l/oră. Perfuziile nu trebuie lăsate neasistate. Din experiența clinică s-a stabilit că administrarea a 1 ml/kilocorp din soluția de mai sus va reduce concentrația bicarbonatului cu aproximativ 0,4 mEq/l. Astfel, dacă se urmărește să se realizeze o reducere de 20 mEq/l din concentrația bicarbonaților unui individ de 60 kg, va fi necesară o perfuzie de $\frac{20}{0,4} \times 60$, adică 3 000 ml. Dacă acest volum mare de lichid este contraindicat, se poate utiliza o concentrație mai mare de clorură de amoniu, dar viteza de perfuzie va fi proporțional redusă.

LITIUL

Ionul de litiu nu are nici o aplicație terapeutică, și atît cît este cunoscut, nici o funcție biologică. Desigur, singurul interes farmacologic pe care-l ridică este datorit faptului că ionul este toxic. Aceasta ar fi fost numai de interes academic,

Scanned with OKEN Scanner

dacă sărurile de litiu n-ar fi fost utilizate ca substanțe care să dea gust în regimurile hiposodate și nu ar fi produs intoxicații (Corcoran și colaboratorii, 1949; Hanlon și colaboratorii, 1949). Semnele și simptomele cuprind anorexie, greață, tremurături, spasme musculare, apatie, obnubilare, tulburarea vederii, confuzie, comă și moarte. Ele sînt produse de concentrații plasmatice de numai cîțiva miliechivalenți la litru.

Volumul de distribuție și mecanismul excreției renale a litiului au fost studiate de Foulks și colaboratorii (1952).

BIBLIOGRAFIE

Abarbanel, A. R. The spasmolysant action of magnesium ions on the tetanically contracting human gravid uterus. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1945, **49**, 473—483.

Albright, F., Burnett, C. H., Parson, W., Reifenstein, E. C., Jr., A. Rose. Osteomalacia and late rickets. *Medicine*, 1946, **25**, 399—479.

Bauer, W., Salter, W. T., J. C. Aub. Studies of calcium and phosphorus metabolism; use of calcium chloride to relieve peristaltic pain. *J. Am. M. A.*, 1931, **96**, 1216—1217.

Berliner, R. W., T. J. Kennedy, Jr. Renal tubular secretion of potassium in the normal dog. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1948, **67**, 542—545.

Berliner, R. W., Kenedy, T. J., Jr., J. Orloff. Relationship between acidification of the urine and potassium metabolism. Effect of carbonic anhydrase inhibition on potassium excretion. *Am. J. Med.*, 1951, **11**, 274—282.

Berry, R. E. L., Iob, Vivian, N. K. Campbell. Potassium metabolism in the immediate postoperative period. *Arch. Surg.*, 1948, **57**, 470—478.

Boyd, L. J., D. Scherf. Magnesium sulfate in paroxysmal tachycardia. *Am. J. M. Sc.*, 1943, **206**, 43—48.

Boyden, E. A., Bergh, G. S., J. A. Layne. An analysis of the reaction of the human gall bladder and sphincter of Oddi to magnesium sulfate. *Surgery*, 1943, **13**, 723—733.

Brink, F., Sjostrand, T., D. W. Bronk, Factors determining the frequency of chemically initiated nerve impulses. *Am. J. Physiol.*, 1939, **126**, 442—443.

Brink, F., Jr., Bronk, D. W., M. G. Larrabee. Chemical excitation of nerve. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1946, **47**, 457—485.

Bronk, D. W. Synaptic mechanisms in sympathetic ganglia. *J. Neurophysiol.*, 1939, **2**, 280—401.

Bronk, D. W. Larrabee, M. G., Gaylor, J. B., F. Brink. The influence of altered chemical environment on the activity of ganglion cells. *Am. J. Physiol.*, 1938, **123**, 24—25 (Proc.).

Bywaters, E. G. L. Ischemic muscle necrosis. *J. Am. M. A.*, 1944, **124**, 1103—1109.

Calma, I., S. Wright. Effects of intrathecal injection of KCl and other solutions in cats. Excitatory action of K ions on posterior nerve roots. *J. Physiol.*, 1947, **106**, 211—235.

Clarke, N. E. Action of calcium on human electrocardiogram. *Am. Heart J.*, 1941, **22**, 367—373.

Cohen, J., Schwartz, R., W. M. Wallace. Lesions of epiphyseal cartilage and skeletal muscle in rats on a diet deficient in potassium. *A.M.A. Arch. Path.*, 1952, **54**, 119—131.

Cohn, A. E., S. A. Levine. Beneficial effects of barium chloride on Adams-Stokes disease. *Arch. Int. Med.*, 1925, **36**, 1—12.

Collins, E. N., P. W. Russell. Fatal magnesium poisoning. *Cleveland Clin. Quart.*, 1949, **16**, 162—166.

Cooke, R. E., Segar, W. E., Cheek, D. B., Coville, Frances E., D. C. Darrow. The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 798—805.

Corcoran, A. C., Taylor, R. D., I. H. Page. Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *J. Am. M. A.*, 1949, **139**, 685—688.

Danforth, D. N., A. C. Ivy. The effect of calcium upon uterine contractions and upon the uterine response to intravenously injected oxytocics. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1939, **37**, 194—201.

Darrow, D. C. Body fluid physiology; relation of tissue composition to problems in water and electrolyte balance. *New England J. Med.*, 1945, **233**, 91—97.

———. The retention of electrolyte during recovery from severe dehydration due to diarrhea. *J. Pediat.*, 1946, **28**, 515—540.

Darrow, D. C., H. C. Miller. Production of cardiac lesions by repeated injections of desoxycorticosterone acetate. *J. Clin. Investigation*, 1942, **21**, 601—611.

Darrow, D. C., Pratt, E. L., Flett, J., Jr., Gamble, Alice H., Hilda F. Wiese. Disturbances of water and electrolyte of infantile diarrhea. *Pediatrics*, 1949, **3**, 129—156.

Durlacher, S. H., Harrison, W., Jr., D. C. Darrow. Effects of calcium chloride and calcium lactate administered by gavage. *Yale J. Biol. & Med.*, 1946, **18**, 135—143.

Evans, E. I. Potassium deficiency in surgical patients: its recognition and management. *Ann. Surg.*, 1950, **131**, 945—959.

Fatt, P., B. Katz. An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. *J. Physiol.*, 1951, **115**, 320—370.

Finch, C. A., Sawyer, C. G., J. M. Glynn. Clinical syndrome of potassium poisoning. *Am. J. Med.*, 1946, **1**, 337—352.

Flink, E. B., Hastings, A. B., J. K. Lowry. Changes in potassium and sodium concentrations in liver slices accompanying incubation *in vitro*. *Am. J. Physiol.*, 1950, **163**, 598—604.

Follis, R. H., Orent-Keiles, Elsa, E. V. McCollum. The production of cardiac and renal lesions in rats by a diet extremely deficient in potassium. *Am. J. Path.*, 1941, **18**, 29—39.

Foulks, J., Mudge, G. H., A. Gilman. Renal excretion o cation in the dog during infusion of isotonic solutions of lithium chloride. *Am. J. Physiol.*, 1952, **168**, 642—649.

Franglen, G. T., McGarry, Eleanor, A. G. Spencer. Renal function and the excretion of potasium in acute alkalosis. *J. Physiol.*, 1953, **121**, 35—45.

Friedman, M., R. Bine, Jr. Observations concerning influence of calcium upon actions of digitalis glycoside. *Am. Heart J.*, 1948, **35**, 984—989.

Govan, C. D., D. C. Darrow. Use of potasium chloride in treatment of dehydration of diarrhea in infants. *J. Pediat.*, 1946, **28**, 541—549.

Greenberg, D. M., Lucia, S. P., Elma V. Tufts. The effect of magnesium deprivation on renal function. *Am. J. Physiol.*, 1938, **121**, 424—430.

Guttman, S. A., A. Wolf. Spinal cord level syndrome following intrathecal administration of magnesium sulfate for tabetic crisis. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1944, **52**, 135—139.

Scanned with OKEN Scanner

tered magnesium salts. A review. *Anesthesiology*, 1942, **3**, 323—330.

Smith, Susan G., Black-Schaffer, B., T. E. Lasater. Potassium deficiency syndrome in the rat and the dog. A description of the muscle changes in the potassium-depleted dog. *Arch. Path.*, 1950, **49**, 185—199.

Stanbury, S. W., A. E. Thomson. The renal response to respiratory alkalosis. *Clin. Sc.*, 1952, **11**, 357—374.

Stevens A. R., H. G. Wolff. Magnesium intoxication. Absorption from the intact gastrointestinal tract. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1950, **63**, 749—759.

Stewart, H. G., Smith, J. J., A. T. Milhorat. Electrocardiographic and serum potasium changes in familial periodic paralysis. *Am. J. M. Sc.*, 1940, **199**, 789—795.

Stroganoff, W., O. Davidovitch. Two hundred cases of eclampsia treated with magnesium sulfate; preliminary report. *Obst. & Gynec. Brit. Emp.*, 1937, **44**, 289—299.

Sykes. J. F., L. A. Moore. Lesions of the Purkinje network of the bovine heart as a result of potassium deficiency. *Arch. Path.*, 1942, **33**, 467—471.

Szekely, P. The action of magnesium on the heart. *Brit. Heart. J.*, 1946, **8**, 115—124.

Szent Györgi, A. Contraction in the heart muscle fiber. *Bull. New York Acad. Med.*, 1952, **28**, 1—10.

Talbott, J. H., Madelaine R. Brown. Ménière's syndrome. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 125—130.

Talbott, J. H., R. S. Schwab. Recent advances in biochemistry and therapeusis of potassium salts. *New England J. Med.*, 1940, **222**, 585—590.

Tarail, R. Electrocardiographic abnormalities in a case of uremia manifesting hyperpotassemia. *Am. Heart. J.* 1948, **35**, 665—673.

Trattner, H. R., B. J. Walzak. Studies concerning effects of calcium on urinary tract. *J. Urol.*, 1944, **52**, 357—374.

Walsh, M. N., A. W. Adson. Ménière's syndrome. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 130—136.

West, R. Studies in the neurological mechanism of parathyroid tetany. *Brain*, 1935, **58**, 1—20.

Wilson, A. T., S. Wright. Anti-curare action of potassium and other substances. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 1936, **26**, 127—139.

Winkler, A. W., Hoff, H. E., P. K. Smith. Electrocardiographic changes and concentration of potasium in serum following intravenous injection of potassium chloride. *Am. J. Physiol.*, 1938, **124**, 478—483.

———. The toxicity of orally administered potassium salts in renal insufficiency. *J. Clin. Investigation*, 1941, **20**, 119—126.

Winkler, A. W., Smith, P. K., H. E. Hoff. Intravenous magnesium sulfate in the treatment of nephritic convulsions in adults. *J. Clin. Investigation*, 1942, **21**, 207—216.

Zintel, H. A., Rhoads, J. E., I. S. Ravdin. The use of intravenous ammonium chloride in the treatment of alkalosis. *Surgery*, 1943, **14**, 728—731.

Monografii şi referate generale

Aub, J. C. Calcium and phosphorus metabolism. *Harvey Lect.*, 1928—1929, **24**, 151—174.

Barr, D. P. Pathological calcification. *Physiol. Rev.*, 1932, **12**, 593—624.

Danowski, T. S., J. R. Elkinton. Exchanges of potassium related to organs and systems. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 42—58.

Engbaek, L. The pharmacological actions of magnesium ions with particular reference to the neuro-muscular and the cardiovascular system. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 396—414.

Fenn, W. O. The role of potassium physiological in processes. *Physiol. Rev.*, 1940, **20**, 377—415.

Hodgkin, A. L. The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol. Rev.*, 1951, **26**, 339—409.

Schmidt, C. L. A., D. M. Greenberg. Occurrence, transport and regulation of calcium, magnesium and phosphorus in the organism. *Physiol. Rev.*, 1935, **15**, 297—434.

Shelling, D. H. The parathyroids in health and in disease. C. V. Mosby Co., St. Louis, 1935.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 34

ANIONII: FOSFATUL, IODUL, FLUORUL ŞI ALŢI ANIONI

FOSFATUL

Ionul fosfat are în organism o diversitate de funcţii bine cunoscute. Acestea privesc structura oaselor, echilibrul acidobazic al lichidelor organismului, metabolismul intermediar al hidraţilor de carbon şi reglarea metabolismului calciului şi a concentraţiei calciului din sînge. Fosfaţii anorganici reprezintă sursa din care se formează fosfaţii organici din organism. Fosfaţii au relativ puţine utilizări terapeutice, regimul alimentar furnizînd din abundenţă aceşti ioni. O tulburare în metabolismul fosfatului este de obicei efectul unei cauze mai profunde, care nu poate fi corectată numai prin aport de ion fosfat. Cu toate acestea există cîteva situaţii cînd sărurile fosforice sînt utilizate în terapeutică şi de aceea proprietăţile lor farmacologice trebuie înţelese.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Fosfatul se absoarbe destul de încet din tractul gastro-intestinal. Absorbţia poate fi grăbită sau întîrziată, modificînd anumite condiţii în intestin. Mari cantităţi de calciu în tubul digestiv împiedică absorbţia fosfaţilor, prin formarea de fosfat de calciu insolubil. Sărurile de aluminiu precipită de asemenea fosfaţii şi reduc absorbţia intestinală (cap. 46). Pe de altă parte, grăsimile ajută absorbţia fosfaţilor, îndepărtînd calciul, sub formă de săpunuri insolubile de calciu. Ca şi în cazul calciului, o reacţie acidă în interiorul duodenului favorizează absorbţia fosfatului. Fosfatul care este absorbit din tractul intestinal este excretat în majoritate prin urină şi sînt puţine motive să se creadă în excreţia fosfatului prin intestin. Se crede că mai tot fosfatul găsit în fecale reprezintă sărurile fosforice neabsorbite. În condiţii obişnuite, cam 2/3 din fosfaţii ingeraţi cu alimentele sînt excretaţi prin urină.

După absorbţie, fosfatul circulă în sînge ca ioni monobazici şi bibazici, proporţia lor relativă fiind hotărîtă de pH sîngelui. La un pH normal (7,4), aproximativ 80% din fosfatul plasmatic este reprezentat de fosfatul bibazic. Sistemul-tampon al fosfaţilor este foarte eficace, dar în plasmă nu există o concentraţie de fosfat suficient de mare pentru a avea o acţiune-tampon de mare importanţă fiziologică. Concentraţiile normale se situează între 3,0 şi 4,5 mg fosfor la 100 ml plasmă.

Mecanismele de excreţie renală ale fosfatului au fost foarte amplu studiate de Pitts şi Alexander (1944). Ei au demonstrat că reabsorbţia tubulară de fosfat este un mecanism activ, cu o capacitate limitată de transfer. Astfel, cînd încărcarea tubulară depăşeşte capacitatea de reabsorbţie, excesul se excretă cantitativ. Reabsorbţia de fosfat nu este influenţată nici chiar de stările de acidoză sau alcaloză extremă. Totuşi, glucoza concurează cu fosfatul pentru reabsorbţia renală. În acest fenomen trebuie să fie interesate totuşi mecanisme diferite, deoarece excreţia fosfatului nu este modificată de fluorizină. Se consideră că, atît vitamina D, cît şi hormonul paratiroidian, influenţează excreţia renală de fosfat. Se crede de către unii autori că fosfaturia care urmează administrării de hormon paratiroidian ar fi rezultatul unei reabsorbţii tubulare scăzute a acestui ion. Pe de altă parte, administrarea de vitamină D creşte reabsorbţia tubulară de fosfat (Harrison şi Harrison, 1941). Totuşi, acesta este un subiect controversat (capitolul 66).

Rolul fosfatului în acidificarea urinii. Sistemul-tampon fosfat funcţionează cu eficacitate la nivelul tubului renal, pentru a facilita excreţia de acid titrabil. S-a crezut mai de mult că acidificarea urinii se îndeplinea datorită reabsorbţiei selective de Na_2HPO_4 şi a excreţiei de NaH_2PO_4 de către tubul renal. Cu toate acestea, Pitts şi Alexander (1945) au demonstrat că acizii titrabili excretaţi de rinichi erau mult în exces faţă de cantitatea care ar fi putut fi explicată prin excreţia componenţilor acizi ai sistemelor-tampon urinare. Ei au adus dovezi că acidificarea urinii este

în primul rînd realizată prin transportul ionului H^+ din celula tubulară renală în urina tubulară (prin secreţia tubulară). Acest transport este realizat printr-un schimb de H^+ din celula tubulară pentru N^+ din urina tubulară. Dacă acest schimb s-ar produce în absenţa sistemelor-tampon, pH urinii tubulare ar scădea repede la o valoare atît de mică, încît ar bloca schimburile ulterioare, din cauza marii diferenţe de concentraţie a ionului H^+ dintre celula tubulară şi urină. Dar, în prezenţa tampoanelor fosfat din urina tubulară nu se produce o diferenţă mare de concentraţie şi secreţia ionului H^+ poate continua cu randament maxim. De aceea, cu toate că fosfaţii nu sînt interesaţi în mod direct în mecanismul primar al acidificării urinii, ei îndeplinesc o funcţie importantă în excreţia urinară a acizilor titrabili şi în conservarea cationilor ficşi. În introducerea la partea a IX-a există o discuţie suplimentară asupra rolului fosfaţilor şi al amoniacului în conservarea renală a cationilor ficşi.

Acţiunile ionului fosfat. O dată pătruns în lichidele şi ţesuturile organismului, fosfatul are doar un mic efect farmacologic. Dacă ionul este introdus în tractul gastro-intestinal fosfatul absorbit este repede excretat. Dacă se introduc cantităţi mari pe această cale, o mare parte din aceasta va scăpa absorbţiei. Aceasta duce la o acţiune catartică şi de aceea fosfaţii sînt utilizaţi ca laxative slabe. Ingerarea de cantităţi mari de fosfat acid de sodiu coboară pH urinii. Dacă fosfaţii sînt introduşi intravenos în concentraţie mare ei se pot dovedi toxici. Toxicitatea provine din cauza reducerii ionului Ca^{++} în circulaţie şi simptomele sînt acelea ale hipocalcemiei. Acţiunile fosfatului radioactiv sînt studiate în capitolul 61.

Fosfaţii organici. Fosfaţii organici se găsesc răspîndiţi în mod general în tot organismul. Ei cuprind compuşi, ca: lecitinele, nucleinele, cefalinele, hexozofosfaţii, fosfocreatina etc. S-a crezut la un moment dat că hrănirea cu fosfaţi organici produce o mai bună asimilare decît hrănirea cu fosfaţi anorganici. Această concepţie greşită mai persistă încă. Azi se ştie că organismul poate utiliza fosfaţii anorganici perfect de bine pentru sinteza moleculelor organice complexe, tot aşa cum poate utiliza fierul anorganic pentru sinteza hemoglobinei. Prezenţa unor cantităţi mari de fosfor în ţesutul nervos a încurajat concepţia greşită că fosfaţii sînt bune „tonice nervoase" mai ales dacă se dau sub formă organică. În consecinţă există pe piaţă preparate de fosfaţi organici foarte costisitoare, dar inutile.

Hipofosfiţii. Aceşti compuşi reprezintă o altă tradiţie terapeutică, datînd din secolul trecut. Acidul hipofosforos are structura HPH_2O_2. Diferite săruri ale acidului hipofosforos, deseori în combinaţie cu chinina şi stricnina se bucură de o reputaţie nejustificată, de tonice.

Fosforul elemental. Fosforul elemental nu are utilizări în medicina clinică, dar este important, deoarece este deseori cauza unei intoxicaţii acute sau cronice. Elementul se găseşte sub 2 forme: fosfor galben şi fosfor roşu. Ultimul este netoxic, datorită faptului că este insolubil şi nevolatil. Fosforul galben însă formează soluţii coloidale în apă şi este de asemenea volatil. Intoxicaţiile cu acesta se produc în industrie, prin inhalarea vaporilor săi, precum şi din cauza ingerării accidentale. Mai de mult, chibriturile aveau capetele confecţionate cu fosfor galben şi otrăvirile, mai ales printre copii, erau obişnuite. Azi, astfel de chibrituri sînt oprite prin lege şi cazurile accidentale de intoxicaţie cu fosfor se produc de obicei din cauza utilizării elementului în raticide. O cantitate de 15 mg fosfor galben poate produce simptome toxice; o cantitate de 60 mg a provocat moartea.

Simptome de intoxicaţie. Primele simptome după ingestia de fosfor sînt datorite acţiunii locale gastro-intestinale a elementului. Ele sînt: durere şi arsuri abdominale, greaţă vărsături şi diaree, şi pot apărea imediat sau după cîteva ore. Respiraţia şi vărsăturile au un miros caracteristic de usturoi, iar vărsăturile sînt luminiscente. Dacă bolnavul nu sucombă prin şoc, din cauza efectelor imediate ale fosforului, efectele generale devin evidente numai după o perioadă asimptomatică de 1—3 zile. Fosforul este toxic pentru glande şi muşchi, în special pentru ficat şi inimă. Instalarea fazei a doua este prevestită de greaţă, vărsături prelungite, sanguinolente, diaree şi o sensibilitate pronunţată în regiunea ficatului. Ficatul suferă o degenerescenţă acută, care poate fi rapid urmată de atrofie. Tulburările metabolice însoţitoare au ca rezultat prurit, icter, aminoacidurie şi o insuficientă utilizare a hidraţilor de carbon. Este tulburată şi coagularea sîngelului, care împreună cu leziunile directe ale pereţilor vaselor, poate duce la echimoze şi peteşii ale pielii şi hemoragii ale mucoaselor şi viscerelor. Oliguria, ca şi prezenţa de cilindri şi de hematii în urină, dovedesc că şi rinichiul este lezat. Urina este fosforescentă. Colapsul cardio-vascular se produce, atît din cauza tulburărilor metabolice, cît şi din cauza acţiunii toxice directe a fosforului asupra miocardului şi a vaselor sanguine. Moartea urmează de obicei după o perioadă de delir sau comă.

Expunerea prelungită la cantităţi mici de fosfor conduce la *intoxicaţia cronică*, caracterizată prin necroza oaselor, de obicei a maxilarului superior şi inferior şi a oaselor faciale învecinate. Pot să existe concomitent şi o ciroză a ficatului şi leziuni ale rinichiului. Subiectul intoxicaţiei cronice cu fosfor a fost recapitulat de Heimann (1946), iar acela al intoxicaţiilor acute, de Rubitski şi Myerson (1949) şi Diaz-Rivera şi alţii (1950).

Tratament. Trebuie făcute toate încercările pentru a împiedica absorbţia fosforului ingerat. Trebuie făcute spălături gastrice chiar dacă s-au scurs cîteva ore de la înghiţirea otrăvii. Un antidot chimic foarte bun este sulfatul de cupru (0,25 g într-un pahar cu apă), care are acţiunea de a acoperi particulele de fosfor cu un strat insolubil de fosfură de cupru. Agenţii oxidanţi, ca permanganatul de potasiu (soluţie 1 : 1 000) sau peroxidul de hidrogen (diluţie 1 : 50 din preparatul oficial), pot ajuta la transformarea fosforului elemental în produşi de oxidare inofensivi. După spălătura gastrică trebuie administrat un purgativ cu sulfat de magneziu, pentru a curăţa intestinele de fosfor, elementul fiind absorbit numai foarte încet. Nu trebuie date purgative uleioase. Restul tratamentului este pur simptomatic şi trebuie să cuprindă mijloace de prevenire a şocului şi acidozei, administrarea de lichide şi electroliţi suficienţi ca să se menţină bilanţul hidro-electrolitic şi un regim bogat în calciu, hidraţi de carbon şi proteine. Tulburarea coagulării poate fi legată de un conţinut scăzut de protrombină al sîngelui, ca în cazurile din insuficienţa hepatică datorită altor agenţi hepatotoxici. Dacă se găseşte că nivelul de protrombină din sînge este scăzut, sindromul hemoragic poate fi ameliorat în oarecare măsură prin administrarea de doze mari de vitamină K.

Arsurile prin fosfor trebuie spălate cît mai complet cu o soluţie 1% de sulfat de cupru şi apoi tratate ca celelalte arsuri.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Sînt demne de menţionat numai preparatele fosfaţilor anorganici. *Fosfatul de calciu* şi *fosfatul de sodiu* sînt descrişi în altă parte. *Bifosfatul de sodiu* (*fosfatul acid de sodiu*), F.S.U., este o pulbere cristalină, incoloră, inodoră, hidrosolubilă, cu un gust acid, sărat. *Acidul fosforic*, F.N., este un lichid incolor, siropos, care este prescris sub formă de *acid fosforic diluat*, F.N., o soluţie conţinînd 10% acid fosforic în greutate. Acest preparat trebuie diluat mai mult înainte de administrare.

Întrebuinţări terapeutice. Fosfaţii sînt de utilitate terapeutică limitată. Fosfatul acid de sodiu se poate utiliza cînd se urmăreşte acidificarea urinii. Ca exemplu poate fi citată prescrierea fosfatului acid de sodiu în timpul terapiei cu methenamină, pentru a asigura eficacitatea acesteia ca antiseptic urinar. Doza utilizată de obicei este de 1,0—2,5 g la fiecare 4 ore, intercalată între dozele de methenamină. Fosfatul de sodiu se poate utiliza ca purgativ slab (cap. 47). Acidul fosforic are oarecare valoare în tratamentul intoxicaţiei cu plumb (cap. 44).

Stările patologice legate de o tulburare a metabolismului fosfaţilor. În diferite boli se produce o alterare a metabolismului fosfaţilor. Aceste stări patologice nu vor fi decît enumerate, pentru că de obicei necesită o terapie mai fundamentală decît administrarea de fosfat şi sînt discutate, din această cauză, în altă parte.

Rahitismul este deseori întovărăşit de o tulburare a metabolismului fosfatului. Rahitismul poate fi produs experimental, fie printr-un regim sărac în calciu şi bogat în fosfat, fie viceversa. Deseori, în rahitismul fără convulsii, analiza sîngelui arată mai degrabă un deficit mai mare al fosfatului decît al calciului. Pe de altă parte rahitismul se poate produce şi atunci cînd fosfatul plasmatic este la nivel ridicat. În acest caz este asociat concomitent cu o hipocalcemie. Lipsa de vitamină D din regimul alimentar influenţează, atît absorbţia calciului, cît şi a fosfaţilor. Cele mai multe cazuri de rahitism sînt produse din lipsa acestei vitamine şi de aceea terapia pune problema administrării de vitamină D mai de grabă decît de constituenţi anorganici pentru formarea osului. Osteomalacia, cît şi rahitismul, pot fi întovărăşite de un nivel plasmatic scăzut al calciului sau al fosfaţilor. În hipoparatiroidism cu hipocalcemie concomitentă există de obicei o creştere a concentraţiei fosfaţilor serici. În hiperfuncţia paratiroidelor se produce contrariul. În nefrită, creşterea fosfatului plasmatic este o dovadă de insuficienţă renală. În bolile enumerate, determinarea concentraţiei calciului şi a fosfatului plasmatic ajută la diagnosticul şi urmărirea evoluţiei bolii. Totuşi, terapia în aceste cazuri necesită numai rareori o medicaţie cu fosfaţi.

IODUL

Compuşii de interes farmacologic care conţin iod sînt numeroşi. Din aceştia fac parte iodul elemental, substanţele care produc iod elemental, iodurile anorganice şi compuşii organoiodaţi. Compuşii de iod au foarte multe acţiuni diferite şi sînt utilizaţi într-o serie de moduri foarte specifice. Ca urmare, farmacologia iodului a fost mult subîmpărţită, iar diferitele substanţe care conţin iod sînt alese în primul rînd după criteriul aplicaţiilor lor terapeutice. Indexul va îndrepta către tratarea subiectelor asupra acţiunii antiseptice a iodului, întrebuinţarea iodurilor ca expectorante şi corelaţia iodurilor şi derivaţilor organoiodaţi cu metabolismul şi bolile glandei tiroide. În acest capitol, discuţia se va limita la aspectele generale, farmacologice, ale iodurilor, toxicologia lor şi cîteva aplicaţii diverse.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. În lichidele organismului se găsesc în mod normal numai cantităţi mici de iod. Acestea sînt împărţite în iod anorganic şi iod legat organic, fracţiunea din urmă reprezentînd peste 80% din total. Administrarea unor doze terapeutice de ioduri face să crească de mai multe ori concentraţia în organism. Iodura este absorbită imediat din tractul gastro-intestinal. În tractul intestinal, înainte de absorbţie, iodul elemental este mai întîi transformat în iodură. De aceea, iodurile anorganice sînt tot atît de eficace farmacodinamic ca şi preparatele mai complexe, conţinînd iod elemental.

După absorbţie, iodura este repartizată în acelaşi fel ca şi clorura şi bromura, fiind în mare măsură conţinută în lichidul extracelular. Totuşi, ca şi clorura, ea poate intra şi în hematie (Wallace şi Brodie, 1938, 1939). De asemenea este posibil ca iodura să schimbe mici cantităţi de clorură din celulele fixe ale ţesuturilor. Există o barieră pentru iodură între plasmă şi lichidul cefalorahidian, cu rezultatul că, la creşteri mari ale concentraţiei plasmatice de iodură, se produc numai mici creşteri ale concentraţiei sale în lichidul cefalorahidian (Gildea şi Man, 1943).

Iodura este excretată mai ales prin rinichi. Valoarea medie a *clearance*-lui este de aproximativ 30 ml plasmă/min., sau, cu alte cuvinte, este excretată 25% din iodura din filtratul glomerular, cifră mult superioară faţă de clorură sau bromură. *Clearance*-ul renal al iodurii este constant pentru limite extrem de largi ale concentraţiei iodurii plasmatice. Mai mult, la om, excreţia renală de iodură este influenţată de cantitatea de clorură care trebuie excretată în acelaşi timp. Acest fapt are o semnificaţie practică în interpretarea testelor de excreţie ale iodurii, pentru evaluarea funcţiei tiroidiene (Myant şi alţii, 1950; McConahey şi alţii, 1951; Riggs, 1952).

Iodura apare în secreţiile tuturor glandelor exocrine care conţin în mod normal cloruri, ca, de exemplu, în sucul gastric, bilă, lapte, salivă, sudoare etc. Concentraţia sa în sucul gastric poate fi mai mare sau mai mică decît în plasmă, depinzînd de concentraţia din plasmă şi de ritmul secreţiei gastrice. La un ritm scăzut de secreţie, concentraţia iodurii din sucul gastric poate fi de 30 de ori mai mare faţă de cea din plasmă (Davenport, 1943; Mason şi Block, 1950). O diferenţă asemănătoare de concentraţie poate să se producă şi în salivă (Bruger şi Member, 1943).

Iodul anorganic este utilizat de tiroidă pentru formarea de tireoglobulină. Aspectele metabolismului

Scanned with OKEN Scanner

iodului, privitoare la fiziologia şi farmacologia hormonului tiroidian, sînt discutate în altă parte (capitolul 65).

Acţiuni farmacologice. Iodurile au puţine acţiuni farmacologice. Chiar după administrarea intravenoasă de cantităţi mari nu se observă răspunsuri specifice. Nu sînt influenţate nici sistemul nervos şi nici cel circulator. După administrarea bucală, iodurile pot produce iritaţii locale gastro-intestinale, dar aceasta este caracteristic pentru cele mai multe săruri. Sucul gastric acid poate pune în libertate iodul din ioduri. În această situaţie pot fi inhibate procesele enzimatice din interiorul stomacului.

Acţiunea iodurii asupra inflamaţiei şi asupra ţesutului bolnav nu este bine lămurită şi totuşi această acţiune formează baza admisă a multor aplicaţii terapeutice. Această halogenură este socotită a avea un „efect histologic" şi a ajuta „resorbţia leziunilor inflamatorii". În sifilisul terţiar, iodul provoacă iritaţii la care ţesutul patologic este deosebit de susceptibil. La bolnavii tuberculoşi, iodurile pot da naştere la reacţii de iritaţie şi pot chiar activa leziuni stinse. De aceea, la bolnavii de tuberculoză, iodurile sînt contraindicate.

Toxicologie. *Intoxicaţia acută* printr-o singură doză de iodură este relativ rară şi chiar după injecţii intravenoase se văd rareori reacţii. Totuşi, rareori, cîte un individ prezintă o sensibilitate marcată, de aceea, înainte de a se administra pe cale intravenoasă ioduri sau preparate organice iodate trebuie determinată toleranţa individuală. Debutul intoxicaţiei acute cu iodură poate să se producă imediat sau după cîteva ore de la administrarea sării. Simptomele principale sînt fenomenele angio-neurotice; edemul laringian poate duce la sufocare. Pot de asemenea să apară hemoragii multiple, cutanate şi ale mucoaselor, dar acestea sînt destul de rare. În fine, mai pot apărea manifestări de hipersensibilitate, de tipul bolii serului, ca febră, artralgii, mărirea ganglionilor limfatici şi eozinofilie. Rich (1945) a descris un caz fatal de periarterită nodoasă, pe care el îl atribuie hipersensibilităţii la iod.

Intoxicaţia cronică cu iodură sau *iodismul* este un fenomen care poate complica tratamentul cu ioduri. Nu există nici un mijloc de a prezice care bolnav va reacţiona nefavorabil, iar la acelaşi individ sensibilitatea poate varia în timp. Răspunsul la ioduri este atît de capricios, încît simptomele de iodism produse de o doză mică pot să dispară dacă doza este dublată. Iodismul se va produce eventual la toţi indivizii, dacă doza este suficient de ridicată.

Simptomele încep cu un gust neplăcut de cocleală şi arsuri buco-faringiene şi o sensibilitate dureroasă a dinţilor şi gingiilor. Se observă deseori coriză, strănuturi şi iritaţia ochilor, cu tumefacţia pleoapelor. Iodismul uşor simulează o „răceală acută". Bolnavul se plînge adesea de cefalee severă, cu origine în sinusurile frontale. Iritaţia glandelor mucoase, a tractului respirator, produce o tuse umedă. Transsudarea abundentă în arborele bronşic poate duce la edem pulmonar. În plus pot prezenta reacţii inflamatoare glandele parotide şi submaxilare (oreion ioduric), faringele, laringele şi amigdalele. Leziunile pielii sînt frecvente, au un caracter de obicei acneiform şi sînt distribuite în regiunile seboreice (piept şi faţă). Rar se poate produce o erupţie cutanată gravă şi cîteodată chiar fatală (iododermie), după utilizarea îndelungată de ioduri. Leziunile sînt atipice, seamănă cu acelea produse de bromuri şi, de regulă, cedează repede, cînd se întrerupe tratamentul cu ioduri. Tulburările gastrice sînt obişnuite; poate să se producă diaree cu scaune sanguinolente. Administrarea cronică a iodurilor poate duce la caşexie şi marasm. Cîteodată, în timpul iodismului, se observă febră.

Mecanismul iodismului este necunoscut. S-au emis multe teorii, dar nici una nu are vreun sprijin experimental. S-a susţinut că iodurile influenţează echilibrul coloidal al umorilor organismului, pe argumentul destul de inconsistent că ele provoacă o mică creştere a vitezei de sedimentare a hematiilor. Alţii consideră iodismul ca un răspuns anafilactic. Sînt de asemenea autori care susţin că iodurile cresc autoliza şi procesele proteolitice. De asemenea, o altă ipoteză este că ele cresc permeabilitatea vasculară. Unii consideră că agentul toxic este iodul liber din ioduri. Simptomele şi terapia intoxicaţiei acute cu iod sînt descrise la cap. 49

Tratamentul iodismului. Din fericire, simptomele de iodism dispar spontan în cîteva zile după încetarea medicaţiei cu iodură. De aceea, tratamentul constă din suspendarea medicamentului şi utilizarea de remedii simptomatice, adecvate la diverse simptome. Aportul abundent de lichide şi clorură de sodiu poate fi util pentru grăbirea eliminării iodurii. Iodismul este rareori fatal (Barker şi Wood, 1940).

Preparate. Preparatele iodurate pot fi grupate în 3 clase, astfel: 1) iodurile anorganice; 2) iodurile organice, care eliberează iod ionic, şi 3) iodurile organice care sînt utilizate exclusiv ca substanţe de contrast în roentgenografie.

Iodurile anorganice. Sursele anorganice importante de iod ionic sînt *iodura de sodiu*, F.S.U., şi *iodura de potasiu*, F.S.U. Ambele sînt săruri cristaline, albe, foarte solubile în apă. Iodurile sînt de obicei administrate sub formă de soluţie. *Soluţia concentrată de iod (soluţie compusă de iod, soluţie Lugol)*, F.S.U., conţine iod elemental 5% şi iodură de potasiu 10%, în soluţie apoasă. Frecvent, iodura de potasiu se prescrie singură ca soluţie saturată, care conţine aproximativ 1 g iodură de potasiu/ml. *Acidul iodhidric diluat*, F.N. (acid iodhidric 10%), este rareori folosit ca atare, dar este conţinut în *siropul de acid iodhidric*, F.N. (acid iodhidric 1,4%), care este utilizat ca vehicul pentru medicamentele expectorante.

Iodurile organice care eliberează iod ionic. Iodurile organice au fost introduse în terapie din cauza acţiunii lor prelungite. Ele sînt excretate lent şi în timpul şederii lor în organism eliberează iod ionic. Majoritatea preparatelor o formează proteinele iodurate, uleiurile şi acizii graşi sau compuşii organici alifatici mai simpli, care conţin iod. Proteinele iodurate sînt dezintegrate în tubul digestiv şi ionul iod este absorbit ca atare. Celelalte tipuri de preparate eliberează probabil iodul după ce au fost absorbite. S-a susţinut că iodurile organice, pe lîngă pretinsa lor acţiune mai îndelungată, sînt mai puţin iritante pentru tractul gastro-intestinal şi că nu produc simptomele nedorite de iodism. Ele sînt, fără îndoială, mai puţin iritante decît compuşii anorganici. Cu toate acestea, un produs incapabil de a produce iodism este în aceeaşi măsură şi mai puţin eficace din punct de vedere terapeutic. Următoarele preparate organice iodurate sînt, fie oficiale, fie cuprinse în M.N.N.

Iodobehenatul de calciu, F.N. *(sajodin)*. Iodobehenatul de calciu $(C_{21}H_{42}ICOO)_2Ca$ este sarea de calciu a unui acid gras iodurat. Conţine 23,5% iod şi se prezintă sub forma unei pulberi albe sau gălbui, care este insolubilă în apă. Este difuzat în tablete şi este utilizat bucal, ca înlocuitor al iodurilor anorganice, în doze de 1—3 g zilnic.

Uleiul de castor iodurat (riodine), M.N.N. Acesta este o soluţie uleioasă 66% a unui produs de adiţie a iodului în ulei de castor. Conţine 19% iod şi se difuzează în perle conţinînd 0,2 g. Se utilizează bucal, în locul iodurilor anorganice, în doze de 0,4—1,2 g/zi.

Uleiul iodurat, F.S.U. Aceasta este denumirea oficială pentru un produs de adiţie a iodului, într-un ulei vegetal. Acest produs conţine 40% iod organic legat. *Lipiodolul cu 40% iod* este un exemplu de astfel de preparat. Compusul se

prezintă ca un lichid vîscos, gros, uleios. Este furnizat în fiole conținînd 0,5 g. Substanța este folosită, fie ca înlocuitor al iodurilor anorganice, fie ca mediu de contrast radiologic. Pentru primul scop, doza orală este de 1,0—2,5 g/zi, luată după mese; pentru scopul al doilea se injectează 1—5 ml sau mai mult, după scopul urmărit, în cavitatea respectivă a corpului.

Iodurile organice pentru scopuri radiologice. Sînt utilizate în radiologie 2 feluri de compuși organici ioduraţi: liposolubili și hidrosolubili.

Uleiul clor-iodurat (iodoclorol), M.N.N. Acesta este un ulei de arahide clorurat și iodurat, care conține 27% iod, 7,5% clor și are densitatea 1,26. Este difuzat în flacoane conținînd 20 ml.

Iodofenilundecilatul de etil (pantopac), M.N.N. Se găsește sub forma unui lichid incolor sau galben-pal, vîscos, care conține 30,5% iod și are densitatea 1,25. Este indicat în special pentru mielografie. Doza utilizată pentru injectarea intrarahidiană este de 2—5 ml. Cînd s-a terminat examinarea, substanța trebuie îndepărtată prin aspirație. Dacă majoritatea materialului este extras, restul se absoarbe în cîteva luni și incidența complicațiilor este mică. Dacă nu este extras de loc, sînt necesari cîțiva ani ca să se absoarbă complet.

Lipiodol radiologic ascendent, M.N.N. Acesta este un ulei de mac iodurat, care conține iod 10%. Este un lichid galben, uleios, care este întrebuințat ca mediu de contrast, de densitate mai mică decît lichidul cefalorahidian, pentru diagnosticarea tumorilor intradurale.

Acidul iodoalfionic (priodax), F.S.U. Acidul iodoalfionic este acidul β-(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)-*d*-fenilpropionic. Deoarece compusul se concentrează în vezicula biliară, el poate fi utilizat ca substanță de contrast pentru colecistografie. Se dă în doză orală de 3 g. Substanța se ia cu cîteva pahare de apă, după un prînz ușor, fără grăsimi, tîrziu după amiază. Apoi nu trebuie să se mai mănînce nimic pînă a doua zi dimineața, după ce s-a terminat examenul radiologic. Acidul iodoalfionic poate, eventual, să fie excretat de rinichi. Complicațiile nedorite care pot să survină cîteodată sînt: dureri la micțiune, vărsături, diaree, tenesme, cefalee, arsuri esofagiene, prurit generalizat, uscăciune a gurii, slăbiciune și flatulență. Totuși se susține că produsul este mai bine tolerat decît tetraiodofenolftaleina. Contraindicațiile utilizării acidului iodoalfionic sînt nefritele acute, uremia și tulburările acute ale tractului gastro-intestinal. Este difuzat în tablete de 0,5 g.

Acidul iodopanoic (telepac), M.N.N. Acest compus este acid β-(3-amino-2,4,6-triiodofenil)-*d*-etilpropionic. Se prezintă ca o pulbere gălbuie, insolubilă în apă, și este difuzat sub formă de tablete a 0,5 g. Este utilizat ca mediu de contrast în colecistografie, în același fel și dozaj ca și acidul iodoalfionic, numai că substanța se administrează cu 10 ore înaintea roentgenografiei.

Metiodal sodic (skiodan), F.S.U. Acesta este sarea de sodiu a acidului monoiodometansulfonic ($CH_2I \cdot SO_3Na$). Conține 52% iod. Compusul este utilizat pentru examenul radiologic al tractului urinar și se administrează, fie prin injecții intravenoase, fie prin injectarea soluției apoase prin cateter ureteral, direct în bazinet. Doza intravenoasă pentru adulți este de 20—40 g în 100 ml apă sterilă; pentru pielografie retrogradă se injectează 100 ml soluție 10—20%. Cistografiile pot fi făcute cu o soluție 3—5%. Este livrat sub formă de pulbere sau tablete și ca soluție sterilă 40 și 20%.

Iodopiracet (diodrast), F.S.U. Iodopiracet este un compus hidrosolubil, care cuprinde iod și care constă dintr-o combinație chimică instabilă între dietanolamină și acidul 3,5-diiodo-4-piridon-N-acetic; conține aproximativ 49,8% iod. *Iodopiracet injectabil*, F.S.U., este numele oficial pentru soluția sterilă 35% a substanței. Preparatul corespunzător M.N.N. este *diodrast soluție*. Este livrat în fiole de 20 și 30 ml. Iodopiracetul se utilizează ca substanță de contrast pentru urografia pe cale intravenoasă. Se administrează în soluție de 35%, în doză, pentru adult, de 20 ml (7 g iodopiracet). Postul și deshidratarea bolnavului înaintea administrării substanței produc concentrații urinare mai mari și un contrast mai bun. Injectarea trebuie făcută lent. Se produc cîteodată reacții generale, care constau mai ales din valuri de căldură la nivelul pielii și o scădere a presiunii arteriale. Mai rar pot să apară greață trecătoare și vărsături, tulburări respiratorii, erupții oritematoase și cianoză. Simptomele dispar de obicei după cîteva minute, pînă la o oră, dar în unele cazuri, rare, erupțiile cutanate pot persista cîteva zile. Cînd venele sînt inaccesibile, iodopiracetul poate fi administrat subcutanat sau intramuscular. Pentru calea subcutanată se diluează 20 ml soluție originală cu 80 ml ser fiziologic; din acest amestec se injectează în fiecare regiune scapulară cîte 50 ml. Doza intramusculară pentru adulți este de 20—30 ml soluție nediluată, administrată în două regiuni simetrice. Jena locală poate fi evitată, încorporînd un anestezic local în soluție. Întrebuințarea iodopiracetului este contraindicată la bolnavii cu tulburări grave hepatice și renale, cu tuberculoză sau hipertiroidism, și trebuie luate precauții deosebite în cazurile de uremie. De asemenea, substanța poate produce o cădere a tensiunii arteriale pentru 1—2 ore și trebuie avută cea mai mare grijă în cazurile în care o astfel de reacție poate avea urmări neplăcute. Reacțiile la substanțele de contrast au fost trecute în revistă de Pendergrass și colaboratorii (1942).

Iodopiracet compus (diodrast compus), M.N.N. Acest preparat este un amestec al sărurilor de dietanolamină și de dietilamină ale acidului 3,5-diiodo-4-piridon-N-acetic și furnizează o cantitate mai mare de iod decît preparatul de mai sus. Doza intravenoasă pentru adult este de 20 ml din soluția 50%. Pentru pielografie ascendentă, soluția poate fi diluată la 20%. Este difuzată în fiole de 20 ml.

Iodopiracet concentrat (diodrast concentrat), M.N.N. Acesta este o soluție apoasă care conține 70% sare de dietilamină. Este difuzat în fiole de 20 și 50 ml. Preparatul este utilizat pentru evidențierea radiologică a vaselor. Injectarea de cantități mari de iodopiracet concentrat nu este lipsită de riscuri și tehnica trebuie utilizată numai în cazurile unde se pun probleme dificile de diagnostic. Tehnica este de specialitate și necesită lucru de echipă și o concentrare exactă. Concentrația și cantitatea de soluție folosite variază în funcție de regiunea observată. Utilitatea și tehnica de angiografie au fost recapitulate de Blakemore (1946).

Soluția de diodrast concentrată se utilizează și pentru colangiografie. Este injectată direct în canalul coledoc, în cantități variind de la 15 la 100 ml.

Iodohipuratul de sodiu (hipuran), M.N.N. Iodohipuratul este sarea de sodiu a acidului *o*-iodohipuric, $C_6H_4I \cdot CONHCH_2 \cdot COONa \cdot 2H_2O$. Conține 34,95% iod. Iodohipuratul se utilizează pentru urografia pe cale intravenoasă, bucală sau ascendentă. După injecția intravenoasă pot apărea accidente asemănătoare cu acelea întîlnite la iodopiracet. Contraindicațiile la folosirea sa sînt aceleași ca pentru iodopiracet. Se susține că nu apare nici o reacție după ingerarea compusului. Doza adultului pe această cale este de 12 g dizolvate în 75 ml sirop simplu. Doza intravenoasă este de 25 ml soluție, conținînd 12 g. Pentru pielografia ascendentă sau pentru cistografie, concentrațiile indicate sînt de 20 și 5%. Compusul se livrează în formă cristalină sau în soluție sterilă conținînd 12 g în 25 ml.

Iodometamatul de sodiu (neo-iopax), F.S.U. Acesta este un alt compus iodurat hidrosolubil, care se utilizează ca substanță

Scanned with OKEN Scanner

de contrast pentru urografia şi angiografia pe cale intravenoasă. Din punct de vedere chimic, substanţa este sarea disodică a acidului N-metil-3,5-diiodochelidamic. Conţine 51,1% iod. Pentru urografia intravenoasă, doza pentru adult este de 20 ml dintr-o soluţie conţinînd 15 g substanţă. Injecţia poate fi întovărăşită de oarecare durere radiantă trecătoare. Cîteodată, aceasta poate să persiste timp mai îndelungat. Contraindicaţiile iodometamatului sînt aceleaşi ca pentru iodopiracet. Compusul este difuzat în fiole de 10 şi 20 ml, conţinînd 7,5 şi respectiv 15 g.

Acetrizoat de sodiu (urocon), F.S.U. Acest compus este 3-acetilamino-2,4,6-triiodobenzoat de sodiu. Conţine 68% iod. Acetrizoatul de sodiu este utilizat ca mediu de contrast pentru urografia intravenoasă, pielografia ascendentă şi angiografie. Este difuzat ca soluţie 30 sau 70%. Doza medie pentru urografia intravenoasă este de 25 ml soluţie 30%. Soluţia poate fi diluată mai mult pentru pielografia ascendentă.

Iodoftalein-sodiu (iodeicon), F.S.U. Acest compus iodurat aparţine clasei coloranţilor de fenolftaleină (cap.49). Chimic este tetraiodofenolftaleină şi conţine 61,5% iod. Iodoftaleina este întrebuinţată pentru examinarea radiologică a veziculei biliare. Compusul poate fi injectat intravenos în doză totală medie de 3 g în 24 ml, introdusă în 2 porţii, la interval de 30 de minute. Prima radiografie se face după 4 ore. Substanţa poate fi dată şi *per os*, în doze de 4 g, în capsule de gelatină sau dizolvată în suc de fructe, în seara din ajunul examenului radiologic. La un mic procent de bolnavi, după injecţia intravenoasă pot să se producă: ameţeală, greaţă, dureri difuze în întreg corpul şi hipotensiune. Substanţa trebuie să fie utilizată cu prudenţă la bolnavii icterici şi este contraindicată la bolnavii cu uremie şi insuficienţă miocardică.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

„Wenn man nicht weiss wieso und warum,
Dann gibt man Jodkalium"
(Cînd nu se ştie de ce şi cum, se prescrie *Jodkalium*).

Aceste versuri condensează în mod expresiv stadiul actual al terapiei cu ioduri. Iodurile au fost utilizate în mod empiric într-o diversitate de boli, prea numeroase chiar pentru a putea fi complet enumerate. Ca exemplu s-ar putea cita utilizarea lor în: encefalită, hipertensiune esenţială, ciroză portală, trombangeită obliterantă etc. Rezultatele nu au fost suficient de satisfăcătoare pentru a justifica comentarea lor. În multe cazuri, însă, iodurile sînt agenţi terapeutici eficace şi au o valoare deosebită în *tratamentul hipertiroidismului*, în profilaxia guşii şi ca expectorante (vezi „Index"). Iodurile prezintă un interes istoric deosebit în tratamentul sifilisului şi al altor boli cu leziuni granulomatoase.

Iodura în tratamentul sifilisului. Iodurile au fost introduse în terapia sifilisului în 1836 şi au fost utilizate după aceea, pe baze pur empirice, timp de peste un secol. Timp de mulţi ani, mercurul şi iodura au fost singurele medicamente eficace în combaterea sifilisului. Totuşi, chiar înainte de apariţia penicilinei, mulţi specialişti au fost de părere că terapia sifilisului se poate dispensa de iodură. Iodura nu este un treponemicid şi se pare că nu are nici o acţiune directă asupra treponemelor. Totuşi, iodura vindecă gomele sifilisului tardiv, chiar şi fără să i se asocieze alte medicamente. Deci, ea are o anumită acţiune indirectă asupra leziunilor sifilitice, a cărei natură rămîne obscură. Se crede că iodura poate ameliora efectele arsenicalelor şi ale metalelor grele, favorizînd poate pătrunderea acestora în ţesutul sifilitic. Ţesuturile granulomatoase şi secreţiile patologice nu fixează mai multă iodură decît ţesuturile şi secreţiile normale. I se atribuie efecte similare cu acelea pe care ea le produce în sifilis şi asupra altor leziuni granulomatoase, ca *lepra*, *sporotricoza*, *blastomicoza* şi *actinomicoza*. Înaintea erei penicilinei în sifiloterapie, iodura era mult întrebuinţată, mai ales în leziunile tardive gomoase de orice tip: în sifilisul cutanat, osos şi hepatic, sifilisul cardio-vascular şi în meningita sifilitică acută. În acest din urmă sindrom s-au notat ameliorări evidente cu doze mari (pînă la 50 g iodură de sodiu zilnic). Acum, cînd penicilina este baza terapiei sifilisului, utilizarea iodurilor în această infecţie este desuetă.

Utilizări radiologice. Iodurile organice sînt larg utilizate ca substanţe de contrast în radiografie. În acest scop sînt utilizate 2 tipuri de preparate: uleiurile iodurate şi compuşii organici iodaţi hidrosolubili.

Primele începuturi ale întrebuinţării uleiurilor iodurate în radiografie au fost trecute în revistă de Lindskog şi Tenant (1939). Uleiurile iodurate sînt întrebuinţate pentru injectarea cavităţilor corpului. Injectarea uleiurilor este un procedeu în primul rînd chirurgical, presupunînd riscuri mai mult sau mai puţin mari şi care trebuie puse în balanţă faţă de avantajele care s-ar obţine. S-au prescris următoarele precauţii de către Consiliu: 1) nu trebuie folosite niciodată uleiurile care s-au învechit şi au devenit mai închise la culoare faţă de culoarea originală; 2) trebuie ocolită injectarea subarahnoidiană, pînă cînd nu s-au epuizat toate celelalte mijloace de diagnostic; 3) trebuie evitată injectarea intratraheală şi intrapleurală în tuberculoza organelor respiratorii şi ori de cîte ori este contraindicată o micşorare a suprafeţei de hematoză; 4) presiunea de injectare trebuie controlată cu grijă pentru a nu dilacera ţesuturile; 5) injectarea intrauterină trebuie făcută numai sub control radioscopic; 6) uleiul iodurat trebuie utilizat, pentru pielografie renală, numai sub formă de emulsie şi injecţia trebuie oprită dacă bolnavul acuză durere; 7) injecţiile intravasculare de ulei iodat sînt extrem de periculoase; utilizarea emulsiei în acest scop necesită studii suplimentare; 8) cînd se utilizează calea nazală, pentru injectarea uleiului în laringe, trebuie amintit că riscul de intoxicare cu anestezicul este mărit mult, deoarece suprafaţa de absorbţie este crescută (M.N.N., 1951).

Iodurile organice hidrosolubile se injectează intravenos şi se excretă prin rinichi. În timpul injectării lor, ele pot fi întrebuinţate ca să evidenţieze vasele sanguine, iar în timpul excreţiei lor, servesc ca medii de contrast pentru urografie. Preparatele care sînt concentrate întîi în vezicula biliară sînt utilizate pentru colecistografie. Au fost discutate reacţiile care ar întovărăşi injectarea lor. Timpul optim la care se execută radiografia este de la 5 la 15 minute după injectarea de iodopiracet şi de la 20 la 30 de minute după injectarea de iodomethamat. Dacă funcţia renală este alterată, este necesar să se aştepte mai mult pentru a avea concentraţia necesară de substanţă în tractul urinar. Evidenţierea colecistului după administrarea *per os* a substanţei de contrast se capătă după 10 pînă la 15 ore.

FLUORUL

Ionul fluor prezintă interes din cauza proprietăţilor sale toxice şi a efectelor pe care le are asupra ţesutului osos şi în special asupra smalţului dentar. Fluorurile au o mare răspîndire în natură şi pătrund cu uşurinţă din sol în plante. Ani-

Scanned with OKEN Scanner

malele iau acest ion de la plante şi din apa de băut. Anumite alimente sînt impurificate în mod deosebit cu fluoruri. De exemplu, fluorura poate impurifica fosfatul care este conţinut în praful de copt.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Sărurile solubile de fluor sînt absorbite imediat din tractul gastro-intestinal. Dacă se ingerează săruri relativ insolubile, ca criolitul sau fluorura de calciu, scapă absorbţiei cantităţi mari. Se absoarbe mai puţin de 50% din fluorura din făina de oase (Machle şi alţii, 1943; McClure şi colaboratorii, 1945). Ionul se excretă mai ales prin rinichi, dar apar cantităţi apreciabile şi în sudoare (McClure şi alţii, 1945). Cînd aportul zilnic de fluorură este în limite normale, adică de la 0,5 pînă la 1,5 mg, excreţia fluorurii este completă şi nu se produce nici o depunere (Machle şi alţii, 1942). McClure şi colaboratorii nu au putut observa depuneri cînd se ingera fluorură în cantitate de 4—5 mg zilnic. Totuşi, Machle şi colaboratorii (1943) susţin că suplimentarea raţiei cu 6 mg fluorură pe zi duce la o depozitare apreciabilă. Excreţia se produce într-un interval de cîţiva ani (Largent şi Heyroth, 1949).

Distribuţia fluorului a fost studiată de Gettler şi Ellerbrooke (1939). În ţesuturile umane normale, cantitatea cea mai mare se găseşte în oase şi dinţi (10 pînă la 30 mg la 100 g). Concentraţia în ţesuturile moi este mult mai mică (20 pînă la 80 µg/100 g). În cazurile fatale de intoxicaţie acută cu fluorură ţesuturile conţin 140—1 600 µg/100 g. Depunerea fluorurii în oase a fost utilizată pentru evaluarea vîrstei geologice căreia îi aparţin oasele fosile. Fluorura spălată din sol se depune în oasele îngropate şi se acumulează în ele în cursul secolelor.

Rolul biologic al fluorurii. Cu toate că ionul fluor se găseşte în toate ţesuturile organismului, nu există nici o indicaţie că el ar avea vreo funcţie specifică. Este probabil că prezenţa sa este mărturia întinsei sale distribuţii în natură. Sharpless şi McCollum (1933) au hrănit animale cu raţii sărace în fluorură şi nu au observat nici o tulburare.

Acţiuni farmacologice. Acestea pot fi clasificate ca toxice. Ionul inhibează activităţile enzimatice, micşorează respiraţia tisulară şi glicoliza anaerobă a organelor izolate, descreşte consumul de oxigen şi producerea de acid lactic în muşchi. S-a susţinut că fluorura descreşte, de asemenea, consumul de oxigen şi producerea de bioxid de carbon la animalele intacte. Fluorurile sînt de asemenea anticoagulante. Aceasta se produce, probabil, din cauză că ele precipită calciul, cu toate că există şi unele probe că ionul poate influenţa formarea de trombină. În laborator, fluorurile sînt anticoagulante utile, cînd se urmăreşte în acelaşi timp să se inhibeze orice activitate biologică, cum ar fi glicoliza din hematii.

Acţiunea asupra metabolismului. Acţiunea ionului fluor asupra activităţii metabolice a mamiferelor a format subiectul a diferite cercetări şi constituie baza aplicaţiilor sale terapeutice. De exemplu s-a comunicat că fluorurile au efecte favorabile în hipertiroidism; aceste efecte ar fi datorite, după unii, unei acţiuni de inhibiţie enzimatică. Cercetări ulterioare au arătat totuşi că fluorurile nici nu descresc ritmul metabolic al animalelor normale şi nici nu modifică acţiunea tiroidei administrate (Seevers şi Braun, 1933; Phillips, 1936).

Intoxicaţia acută. Intoxicaţia acută cu fluorură nu este rară şi se produce de obicei prin ingerarea accidentală de săruri de fluor insecticide. Simptomele iniţiale sînt determinate de acţiunea locală a fluorurii asupra mucoasei gastro-intestinale. Sînt frecvente salivaţia, greaţa, durerile abdominale, vărsăturile şi diareea. Simptomele generale sînt variate şi grave. Este interesat sistemul nervos şi apar consulvii epileptiforme. Scade presiunea arterială datorită inhibiţiei vasomotorii centrale, ca şi acţiunii toxice directe a fluorurii asupra miocardului. Centrul respirator este la început excitat, dar poate fi apoi inhibat, iar moartea se poate produce, fie prin paralizie respiratorie, fie prin insuficienţă cardiacă. Doza letală de fluorură de sodiu, la oameni, este probabil de aproximativ 5 g.

Tratament. Principiile tratamentului intoxicaţiei cu fluorură au fost trasate de Peters (1948). Ele sînt următoarele: 1) acţionează imediat; 2) începe terapia intravenoasă cu glucoză în ser fiziologic, pentru a menţine glicemia şi pentru a avea o cale de acces venoasă pentru transfuzie, în eventualitatea unui şoc; 3) spală uşor stomacul cu apă de calce şi apoi administrează apă de calce în răstimpuri scurte; 4) pregăteşte-ţi la dispoziţie calciu pentru administrare intravenoasă şi fii atent la semnele de tetanie; 5) menţine diureze mari prin lichide, parenteral; 6) îndepărtează imediat, prin spălare, vărsăturile, fecalele şi urina pentru a preveni arsurile exterioare.

Intoxicaţia cronică. La animalele de experienţă, hrănirea cu fluorură, în doză zilnică de 15—150 mg/kilocorp, produce simptome de intoxicaţie cronică (De Eds, 1936). Creşterea este întîrziată, ciclul estral şi reproducerea sînt inhibate, apar modificări histologice în hipofiză şi tiroidă, ca şi modificări de structură ale oaselor şi dinţilor. În ciuda expunerii industriale destul de intense la fluoruri, nu s-au descris, la om, efecte generale. În situaţii extreme s-au observat modificări scheletice care constau în creşterea opacităţii şi a grosimii oaselor (McGarvey şi Ernstene, 1947). Dacă totuşi expunerea la fluor se petrece în timpul copilăriei, pot avea loc modificări structurale ale dinţilor.

Smalţul pătat. Egger, în 1901, a făcut legătură între un defect curios al smalţului dentar şi condiţiile locale, geologice. De atunci, cercetătorii s-au sezisat de legătura dintre cantităţile infime de fluor din apa de băut, frecvenţa mare de smalţ pătat şi scăderea incidenţei de carii dentare. Black şi McKay (1916) au descris histopatologia şi epidemiologia smalţului pătat. Ei au sugerat că factorul etiologic era un anumit element rar, prezent în apa de băut, consumată în perioada calcificării dinţilor (McKay, 1930). În general, modificările în formele uşoare din smalţul pătat constau din suprafeţe opace, albe ca hîrtia, împrăştiate neregulat pe suprafaţa dinţilor. În cazurile grave, scobiturile, izolate sau confluente, de culoare brună-închis pînă la neagră, dau dinţilor un aspect corodat. Black şi McKay (1916) şi Williams (1923) au descris histopatologia leziunii ca fiind o calcificare defectuoasă, atît a substanţei interprismatice, cît şi a bastonaşelor din smalţ.

Legătura dintre smalţul pătat şi fluor a fost făcută prima dată de Churchill (1931), care a arătat că constituentul comun din apa de băut din 5 zone endemice era fluorul, în concentraţii de la 2,0 pînă la 13,7 părţi la milion. După cîteva luni, Smith şi colaboratorii (1931) au confirmat comunicarea preliminară a lui Churchill şi şi-au întărit dovezile lor, producînd o fluoroză dentară experimentală la şobolani hrăniţi cu apa de băut de la St. David (o regiune din Arizona cu endemie de smalţ pătat), concentrată de 10 ori. În analiza anchetei făcute de Serviciul de sănătate publică al S.U.A., Dean (1936) a demonstrat o relaţie cantitativă între concentraţia de fluor şi smalţul pătat. Utilizarea continuă de apă care conţine o parte la milion (ppm) de fluor, în timpul perioadei de dezvoltare a dinţilor, poate duce la forma cea mai uşoară de smalţ pătat la 10% din copii. Incidenţa creşte la 40—50% la concentraţii de aproximativ 1,7 ppm; la 2,5 ppm, ca este de 80% cazuri clasificate ca moderate sau grave. Între 4,0 şi 6,0 ppm, incidenţa se apropie de 100%, cu o creştere marcată a severităţii. Într-o încercare experimentală de a stăvili fluoroza s-a schimbat alimentarea cu apă a 3 colectivităţi, unde smalţul pătat era endemic (cuprinzînd Bauxite, Arkansas) şi s-a introdus apă cu o concentraţie mică de fluor. Anchetele ulterioare (McKay, 1933; Dean şi McKay, 1939) au arătat că

Scanned with OKEN Scanner

dezvoltarea de smalţ pătat se oprise. Aceasta era o probă izbitoare a interrelaţiei dintre fluor şi smaltul pătat.

Fluorul şi caria dentară. Experienţele de supraveghere şi control al conţinutului în fluor al apei au luat însă o întorsătură neaşteptată, cînd s-a observat că copiii care s-au născut la Bauxite, Arkansas, după ce s-a obţinut o nouă alimentare cu apă, arătau o incidenţă de carii dentare mult mai mare decît cei care fuseseră expuşi la apa care conţinea fluor (Dean şi alţii, 1941). Aceasta a dus la un studiu larg din partea Serviciului de sănătate publică al S.U.A., pentru a stabili dacă ar putea fi întrebuinţată fluorurarea apei ca măsură practică de reducere a incidenţei cariilor dentare. Azi este pe deplin stabilit, pe baza unor studii pe scară întinsă în diferite colectivităţi, că fluorurarea apei pînă la concentraţia de 1,0 ppm este o măsură sigură şi practică de sănătate publică, care duce la scăderea cu 50 pînă la 60% a incidenţei cariilor dentare ale dinţilor definitivi. Serviciul de sănătate publică al S.U.A. arată că, în 1952, 427 de comunităţi, cu o populaţie de 8 500 000 de locuitori, practicau florurarea la alimentările cu apă, iar 299 de alte comunităţi, cu o populaţie de peste 15 000 000, au aprobat acest procedeu. Literatura bogată asupra acestei măsuri generale de igienă publică se găseşte şi în monografia lui Cox (1952).

Există de asemenea probe că aplicarea locală de fluorură de sodiu 2% pe dinţii copiilor poate reduce incidenţa cariilor cu pînă la 40% (Cox, 1952). Acest grad de reducere poate fi atins numai după aplicaţii multiple pe suprafeţele curăţate ale dinţilor. Se crede că un procedeu atît de laborios şi relativ scump trebuie să rămînă pentru zonele rurale şi semirurale, unde fluorurarea surselor de apă este nepractică.

Mecanismul prin care fluorura reduce incidenţa cariilor dentare este necunoscut. Nu există nici o probă sigură care să arate că acesta este datorit inhibiţiei enzimatice sau descreşterii solubilităţii smaltului şi nu poate fi dat nici un credit ipotezei unei acţiuni antibacteriene a fluorului la concentraţiile la care sînt inhibate cariile (Cox, 1952).

Preparate şi utilizări. Nu există nici un preparat oficial de fluorură. Fluorura de sodiu, fluorosilicatul de sodiu (Na_2SiF_6) şi criolitul ($3NaAlF_3$) sînt sărurile utilizate obişnuit ca insecticide. A fost o vreme cînd fluorura de sodiu se utiliza ca conservant alimentar, dar este mult prea toxică pentru a fi folosită în acest scop.

CLORUL

Ionul clor $(Cl)^-$ are puţine acţiuni farmacologice. Este anionul principal al lichidului extracelular şi, datorită faptului că funcţia sa majoră este osmotică, a fost denumit „umplutură osmotică". Înlocuirea ionului bicarbonic de către ionul clor, în compartimentul extracelular, produce acidoză. Citeodată este de dorit să se producă acidoză, şi atunci se poate realiza aceasta prin administrarea de clorură de amoniu (pag. 691). Acidul clorhidric este o altă formă sub care ionul clor este administrat (cap. 46), nelegat cu cationii ficşi.

Clorurile se utilizează pe scară mare sub forma sării neutre. *Clorura de sodiu*, F.S.U., este singura sare care conţine cei 2 componenţi mai importanţi ionici ai lichidului extracelular. Soluţia de clorură de sodiu este mult utilizată în boli caracterizate prin deshidratare extracelulară (pag. 662) şi în tulburări ale echilibrului acido-bazic. În concentraţie izotonică nu este iritantă pentru ţesuturi şi poate fi injectată intravenos sau subcutanat. Serul fiziologic este de asemenea preţios pentru irigări şi poate fi utilizat pentru spălături gastrice sau ale colonului, fără riscul de a spolia organismul de electroliţi, risc pe care-l prezintă folosirea apei pure.

SULFATUL

Ionul sulfat pătrunde greu prin membrana celulară şi proprietăţile sale farmacologice derivă din această impermeabilitate relativă. Atunci cînd este introdus pe cale bucală, ionul sulfat nu este decît puţin absorbit din tractul gastrointestinal. În consecinţă se reţine în lumenul intestinal suficientă apă ca să facă conţinutul izotonic şi astfel sulfaţii acţionează ca purgative saline (cap. 47).

Cînd este injectat, ionul sulfat rămîne în lichidul extracelular. Aici el nu are nici o acţiune farmacologică. Totuşi, ionul nu este reabsorbit de tubul renal şi, ca rezultat, sulfaţii sînt diuretice osmotice puternice (pag. 712). Ei nu sînt utilizaţi clinic ca diuretice, din cauză că este nevoie de o administrare parenterală. Sulfaţii întrebuinţaţi în medicină pentru acţiunea anionului sînt *sulfatul de magneziu*, F.S.U., şi *sulfatul de sodiu*, F.S.U.; amîndoi sînt întrebuinţaţi mai ales ca purgative saline.

TIOSULFATUL

Ionul tiosulfat $(S_2O_3^{--})$ a fost întrebuinţat pentru tratarea intoxicaţiilor cu metale grele, în care scop este, însă, probabil, ineficace. Este de asemenea utilizat în mod empiric pentru tratamentul anumitor dermatoze. Tiosulfatul a fost experimentat destul de puţin în tratamentul trombangeitei obliterante (Theis şi Freeland, 1942). Rezultatele nu au fost strălucite.

Ionul tiosulfat este absorbit în mică măsură din tractul gastro-intestinal. După administrarea intravenoasă, repartizarea ionului este predominant extracelulară. Aceasta permite utilizarea sa pentru determinarea volumului lichidului extracelular (Cardozo şi Edelman, 1952; Kowalski şi Rutstein, 1952; Nichols şi alţii, 1953). Cantităţile mici care pătrund în celule sînt probabil oxidate în sulfat. Un timp s-a crezut că ionul tiosulfat nu este nici resorbit şi nici secretat de epiteliul tubular renal şi s-a utilizat *clearance*-ul tiosulfatului ca măsură a filtratului glomerular (Gilman şi alţii, 1946; Newman şi alţii, 1946). Totuşi s-a demonstrat ulterior că ionul tiosulfat poate fi secretat de celulele tubulare renale şi că transportul său tubular este mult exagerat de unii steroizi (Foulks şi alţii, 1952).

Tiosulfatul de sodiu, F. N., se prezintă în cristale mari, incolore, sau ca pulbere granulată cristalină, foarte solubilă în apă.

TETRATIONATUL

Ionul tetrationat $(S_4O_6^{--})$ rezultă din oxidarea tiosulfatului. Poate fi uşor redus la tiosulfat de o serie de compuşi care conţin grupări SH, cum sînt cisteina şi glutationul. Tetrationatul de sodiu a fost propus pentru tratamentul trombangeitei obliterante (Theis şi Freeland, 1942). Mecanismul de acţiune este cu totul necunoscut şi valoarea lui terapeutică nu este încă stabilită.

Nu s-a făcut o distincţie netă între tetrationat şi tiosulfat în utilizarea acestor ioni. Totuşi, pe cînd tiosulfatul este netoxic în cantităţi foarte mari, tetrationatul este destul de toxic. De exemplu, DL_{100} la iepuri este de 100 mg/kilocorp. Acţiunea toxică a tetrationatului pare să fie în legătură cu reducerea sa, *in vivo*, în tiosulfat. Există unele probe care tind să arate că aceasta este realizată de grupele difuzibile SH, care în acelaşi timp sînt oxidate. Tubul proximal renal este cu deo-

Scanned with OKEN Scanner

sebire sensibil la acțiunea tetrationatului, producîndu-se în epiteliul tubular leziuni ireversibile în numai cîteva minute (Gilman și alții, 1946). Anumite sisteme enzimatice, cu grupările SH activate, pot fi imediat inhibate de tetrationat (Philips și alții, 1947).

Consiliul (1947) a reconsiderat acțiunea toxică a tetrationatului, cu toate că dozele terapeutice utilizate permit o margine amplă de siguranță (Theis și de Takats, 1947); ar trebui ținut seama de faptul că ionul de tetrationat este cu mult mai toxic decît cel de tiosulfat și că nu există nici o asemănare între acțiunile lor.

NITRATUL

Ionul nitrat (NO_3^-) nu are nici o acțiune farmacologică specifică și are doar puține întrebuințări terapeutice. Sărurile nitrice sînt diuretice, fiind utilizate în acest scop, atît nitratul de potasiu, cît și cel de amoniu. S-a dovedit că ionul nitrat este transformat în intestin în ion nitrit de către bacterii și de aceea se utilizează cîteodată subnitratul de bismut, pentru acțiunea sa potențială ca nitrit (cap. 31). De asemenea, arderea nitraților duce la formarea de nitriți, acest procedeu fiind utilizat pentru acțiunea antispastică a ionului nitrit, cu scopul de a ameliora astmul.

Sărurile nitrice sînt iritanți ai țesutului gastro-intestinal și provoacă, mai mult sau mai puțin, greață și alte tulburări digestive. Sărurile nitrice solubile trebuie de aceea, administrate ca tablete capsulate enterice și nu ca soluție.

ACETATUL

Ionul acetat (CH_3COO^-) nu are o acțiune farmacologică specifică. Acetații sînt utilizați în medicină numai cu scopul de a introduce în organism anumiți cationi asociați. Ionul acetic este oxidat în organism, iar cationul rămîne în combinație cu bicarbonatul disponibil. Astfel, acetații pot fi utilizați *per os* sau intravenos, în tratamentul acidozei. Ei mai posedă și o acțiune diuretică salină. Acțiunea lor expectorantă este tratată la cap. 48. Preparatele oficiale sînt *acetatul de sodiu*, F. N., *acetatul de potasiu*, F. N., și *soluția de acetat de amoniu*, F. N. Acetații sînt pulberi albe sau cristaline, hidrosolubile, cu gust puternic sărat.

LACTATUL

Ionul lactat ($CH_3CHOHCOO^-$), ca și acetatul, nu are vreo acțiune farmacologică specifică. Deoarece anionul este metabolizat, lactatul de sodiu este administrat deseori intravenos, ca sursă potențială de cationi fiși (cap. 32). Lactatul de calciu (cap. 33) este o formă foarte potrivită pentru administrarea calciului, fără pericol de a produce acidoză.

CITRATUL

Ionul citrat este un intermediar în metabolismul hidraților de carbon. Ionul este de interes farmacologic, deoarece formează cu calciul un complex solubil, care este slab disociabil. Această proprietate stă la baza utilizării citratului, pentru a împiedica coagularea sîngelui. Ea a condus la singura aplicație terapeutică a soluțiilor de citrat, cu scopul de a dizolva calculii urinari constituiți din săruri de calciu.

Plasma umană normală citratată provine din sîngele total făcut incoagulabil prin adăugarea de 50 ml din soluția 4% sterilă de citrat de sodiu, în soluție izotonică de clorură de sodiu, pentru fiecare 500 ml sînge total. Sîngele conservat conține cantități asemănătoare din acest ion. Deoarece în acestea se găsesc cantități apreciabile în exces de citrat față de ionul calciu, se pune problema dacă transfuziile cu plasmă sau sînge total citratate ar putea produce o intoxicație cu citrat, ale cărei manifestări sînt cele de hipocalcemie. Investigațiile lui Adams și colaboratorii (1944) au arătat că transfuziile masive de sînge citratat produceau, desigur, moartea la animalele de experiență, cu condiția ca să se administreze cantități extrem de mari într-un timp relativ scurt (echivalent cu transfuzia la omul de 70 kg a 7 000 ml sînge, în 70 de minute). Cînd viteza de administrare este mai mică, se pot administra cantități chiar mai mari, fără vreo reacție supărătoare. În aceste condiții probabil că viteza de oxidare a citratului se apropie sau egalează viteza de administrare. De aceea, chiar în situațiile cele mai excepționale, pericolul de intoxicație cu citrat, care ar putea întovărăși transfuzia masivă, este destul de îndepărtat, cu excepția poate a unei exsanguinotransfuzii la copilul nou-născut cu insuficiență hepatică (Wexler și alții, 1949). Intoxicația cu citrat poate fi combătută eficace prin administrarea de săruri de calciu solubile.

Întrebuințarea soluțiilor de citrat pentru dizolvarea anumitor tipuri de calculi urinari a fost introdusă de Albright și colaboratorii (1939). Soluția originală utilizată era compusă din acid citric și citrat de sodiu la pH 4,0. Cu toate că era eficace, ea s-a dovedit prea iritantă pentru utilizările obișnuite clinice. Studii suplimentare (Suby și alții, 1942) au arătat că ionul magneziu putea să reducă mult efectele iritante ale soluțiilor de citrat. Aceasta a dus la introducerea în terapeutică a „soluției G", care are următoarea compoziție: acid citric (monohidrat) 32,25 g; oxid de magneziu (anhidru) 3,84 g; carbonat de sodiu (anhidru) 4,37 g; apă pînă la 1 000 ml. Soluția are un pH 4,0. Ea se introduce prin catetere ureterale sau prin tuburile de nefrostomie. Pot fi atacate și dizolvate pietrele compuse din fosfat de calciu, carbonat de calciu sau de fosfat amoniaco-magnezian. Comunicări clinice importante în acest sens sînt ale lui Suby și Albright (1943), Herger și Sauer (1945) și Keyser și colaboratorii (1948).

OXALATUL

Ionul oxalat este toxic, pentru că precipită ionul calciu. Simptomele de intoxicație cu oxalat sînt cele de hipocalcemie (cap. 33) și sînt de obicei anihilate prin injectarea intravenoasă de săruri de calciu. Acidul oxalic este un iritant puternic local, dar, în cazurile de intoxicație cu acid oxalic, este contraindicată administrarea de hidroxid sau bicarbonat de sodiu, din cauză că oxalatul de sodiu solubil este imediat absorbit, iar efectele generale ale oxalatului sînt mai periculoase decît efectele locale ale acidului. De aceea trebuie administrate mai degrabă săruri de calciu.

Oxalații sînt mult întrebuințați în tehnicile de laborator, pentru a împiedica coagularea sîngelui, *in vitro*. Ei acționează, precipitînd calciul ionizat. *In vivo*, cantitățile mici de oxalat mai degrabă se pare că scurtează decît lungesc timpul de coagulare. Steinberg și Brown (1939), cercetînd compoziția extractelor vegetale care erau capabile să reducă, *in vivo*, timpul de coagulare la animalele de experiență, au identificat sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanţa activă ca fiind acidul oxalic şi au reuşit să reproducă efectele extractelor cu acid oxalic pur. Au apărut ulterior comunicări clinice asupra eficacităţii oxalaţilor în reducerea timpului de coagulare a sîngelui. Mecanismul de acţiune nu este cunoscut. Foster (1940) a pus la îndoială proprietatea oxalaţilor de a reduce timpul de coagulare, în timp ce Page şi colaboratorii (1940) au comunicat reduceri trecătoare ale timpului de coagulare, la hemofilici, după administrarea acestui ion. Blain şi Campbell (1942) au recomandat folosirea lui în practică, pentru a combate incidentele hemoragice ale procedeelor chirurgicale, în care se prevăd distrugeri capilare. Sînt necesare studii suplimentare pentru a hotărî dacă ionul oxalic are vreo acţiune semnificativă asupra mecanismelor de coagulare *in vivo*.

Anumite plante conţin cantităţi apreciabile de oxalaţi. Rubarba este una din plantele din acest grup. Tulpinile comestibile conţin o concentraţie relativ mică, dar conţinutul tulpinilor tinere şi al frunzelor este destul de mare. Ingestia de cantităţi mari de plante sau fructe care conţin oxalaţi poate duce la oxalurie, hematurie, la colică renală.

TARTRATUL

Ionul tartric($COO^-CHOH \cdot CHOH\ COO^-$) este greu absorbit din tractul gastro-intestinal. De aceea, tartraţii se pot utiliza fără pericol ca purgative saline (cap. 47). În concentraţii mari, ionul tartric pătrunde în circulaţie şi produce leziuni renale. Tartraţii au fost întrebuinţaţi pentru a produce experimental leziuni tubulare renale. În acest scop, sarea trebuie introdusă parenteral, deoarece absorbţia intestinală este prea lentă ca să permită atingerea nivelurilor toxice în circulaţie. Sărurile oficiale de tartraţi sînt descrise în altă parte (vezi „Index").

BIBLIOGRAFIE

Adams, W. E., Thornton, T. F., J. G. Allen. The danger and prevention of citrate intoxication in massive transfusion of whole blood. *Am. Surgeon*, 1944, **120**, 656—669.

Albright, F., Sulkowith, H. W., R. Chute. Nonsurgical aspects of the kidney stone problem. *J. Am. M. A.*, 1939, **113**, 2049—2053.

Barker, W. H., W. B. Wood. Jr. Severe febrile iodism during the treatment of hyperthyroidism. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 1029—1083.

Black, G. V., F. S. McKay. Mottled teeth; an endemic developmental imperfection of the enamel of the teeth heretofore unknown in the literature of dentistry. *Dental Cosmos*, 1916, **58**, 129—156.

Blain, A. W., K. N. Campbell. Hemostatic effect of oxalic acid. *Arch. Surg.*, 1942, **44**, 1117—1125.

Blakemore. A. H. Angiography, and evaluation of its usefulness. *S. Clin. North America*, 1946, **26**, 326—342.

Bruger, M., S. Member. On the excretion of iodine in the saliva. *Am. J. Physiol.*, 1943, **139**, 212—216.

Cardozo, R. H., I. S. Edelman. The volume distribution of sodium thiosulfate as a measure of the extracellular fluid space. *J. Clin Investigation*, 1952, **31**, 280—290.

Churchill, H. Occurrence of fluorides in some waters of United States. *J. Indust. & Engin. Chem.*, 1931, **23**, 996—998.

Council on Pharmacy and Chemistry. Possible dangers of tetrathionate therapy in thromboangiitis obliterans. *J. Am. M. A.*, 1947, **133**, 693—694.

Cox, G. J. Fluorine and dental caries. Survey of the literature of dental caries. National Research Council, Washington, D. C., 1952, 325—414.

Davenport, H. W. The secretion of iodide by the gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1943, **1**, 1055—1061.

Dean, H. T. Chronic endemic dental fluorosis. *J. Am. M. A.*, 1936, **107**, 1269—1273.

Dean, H. T., Jay, P., Arnold, F. A., Jr., E. Elvove. Domestic water and dental caries: study of 2832 white children, age 12 to 14 years of 8 suburban Chicago communities, including Lactobacillus acidophilus studies of 1761 children. *Pub. Health Rep.*, 1941, **56**, 761—792.

Dean, H. T., F. S. McKay. Production of mottled enamel halted by a change in common water supply. *Am. J. Pub. Health*, 1939, **29**, 590—596.

DeEds, F. Fluorine in relation to bone and tooth development. *J. Am. Dent. A.*, 1936, **23**, 568—574.

Diaz-Rivera, R. S., Collazo, P. J., Pons, E. R., Mercedes V. Torregrosa. Acute phosphorus poisoning in man: a study of 56 cases. *Medicine*, 1950, **29**, 269—298.

Eager, J. M. Denti di Chiaie. *Pub. Health. Rep.*, 1901, Rep. 16, 2576—2577.

Foster, R. H. K. On the role of oxalic acid in blood clotting. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, **44**, 136—139.

Foulks, J., Brazeau, P., Ethol S. Koelle, A. Gilman. Renal secretion of thiosulfate in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1952, **168**, 77—85.

Gettler, A. O., L. Ellerbrook. Toxicology of fluorides. *Am. J. M. Sc.*, 1939, **197**, 625—638.

Gildea, E. F., E. B. Man. Distribution of iodine in blood serum and in cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1943, **49**, 93—97.

Gilman, A., Philips, F. S., Ethol S. Koelle. The renal clearance of thiosulfate with observations on its volume distribution. *Am. J. Physiol.*, 1946, **146**, 348—357.

Gilman, A., Philips, F. S., Koelle, Ethol S., Allen, Roberta P., Ellen St. John. The metabolic reduction and nephrotoxic action of tetrathionate in relation to a possible interaction with sulfhydryl compounds. *Am. J. Physiol.*, 1946 **147**, 115—126.

Harrison, H. E., Helen C. Harrison. Renal excretion of phosphate in relation to action of vitamin D and parathyroid hormone. *J. Clin. Investigation*, 1941, **20**, 47—55.

Heimann, H. Chronic phosphorus poisoning. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1946, **28**, 142—150.

Herger, C. C., H. R. Sauer. Treatment of alkaline incrustations of the urinary tract with solution G. *J. Urol.*, 1945, **53**, 696—701.

Keyser, L. D., Scherer, P. C., L. W. Claffey. Studies in the dissolution of urinary calculi: experimental and clinical aspects. *J. Urol.*, 1948, **59**, 825—841.

Kowalski, H. J., D. D. Rutstein. The distribution of the thiosulfate ion with respect to normal human serum and red cells and its application to extracellular fluid determination. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 370—374.

Largent, E. J., F. F. Heyroth. The absorption and excretion of fluorides. III. Further observations on metabolism of fluorides at high levels of intake. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1949, **31**, 134—138.

Lindskog, G. E., R. Tennant. Lipiodol in the pericardium. An experimental study. *J. Thoracic Surg.*, 1939, **9**, 227—231.

Scanned with OKEN Scanner

McClure, F. S. Mitchell, H. H., Hamilton, T. S., C. A. Kinser Balance of fluorine from various sources in food and water by five young men. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1945, **27**, 159—170.

McConahey, W. M., Keating, F. R., Jr., M. H. Power. An estimation of the renal and extrarenal clearance of radioiodide in man. *J. Clin. Investigation*, 1951, **30**, 778—780.

McGarvey, C. J., A. C. Ernstene. Skeletal changes in chronic fluorine intoxication. *Cleveland Clin. Quart.*, 1947, **14**, 108—112.

Machle, W., Scott, E. W., E. S. Largent. The absorption and excretion of fluoride. I. The normal fluoride balance. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1942, **24**, 199—204. II. The metabolism at high levels of intake. *Ibid.*, 1943, **25**, 112—123.

McKay, F. S. The present status of the investigation of the cause, and of the geographical distribution of mottled enamel, including a complete bibliography on mottled enamel. *J. Dent. Res.*, 1930, **10**, 561—568.

———. Mottled enamel: the prevention of its further production through a change of water supply at Oakley, Idaho. *J. Am. Dent. A.*, 1933, **20**, 1137—1149.

Mason, E. E., H. S. Block. Gastric secretion of iodide at low serum iodide levels. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1950, **73**, 488—491.

Myant, N. B., Corbett, B. D., Honour, A. J., E. E. Pochin. Distribution of radioiodide in man. *Clin. Sc.*, 1950, **9**, 405—419.

Newman, E. V., Gilman, A., F. S. Philips. The renal clearance of thiosulfate in man. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1946, **79**, 229—242.

Nichols, G., Jr., Nichols, Nancy, Weil, W. B., W. M. Wallace. The direct measurement of the extracellular phase of tissues. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 1 299—1 308.

Page, R. C., Russel, H. K., R. L. Rosenthal. Effect of oxalic acid intravenously on blood coagulation time in three hemophiliacs. *An. Int. Med.*, 1940, **14**, 78—86.

Pendergrass, E. P., Chamberlin, G. W., Godfrey, E. W., E. D. Burdick. A survey of deaths and unfavorable sequelae following the administration of contrast media. *Am. J. Roentgenol.*, 1942, **48**, 741—762.

Peters, J. H. Therapy of acute fluoride poisoning. *Am. J. M. Sc.*, 1948, **216**, 278—285.

Philips, F. S., Gilman, A., Koelle, Ethol S., Roberta P. Allen. The effect of tetrathionate in vivo and in vitro on the activity of succinoxidase. *J. Biol. Chem.*, 1947, **167**, 209—217.

Phillips, P. H. Further studies on effects of sodium fluori de administration upon basal metabolic rate of experimental animals. *Am. J. Physiol.*, 1936, **117**, 155—159.

Pitts, R. F., R. S. Alexander. The renal reabsorptive mechanism for inorganic phosphate in normal and acidotic dogs. *Am. J. Physiol.*, 1944, **142**, 648—661.

———. The nature of the renal tubular mechanism for acidifying the urine. *Ibid.*, 1945, **144**, 239—254.

Rich, A. R. Hypersensitivity to iodine as a cause of periarteritis nodosa. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1945, **77**, 43—48.

Rubitsky, H. J., R. M. Myerson. Acute phosphorus poisoning *Arch. Int. Med.*, 1949, **83**, 164—178.

Seevers, M. H., H. A. Braun. Effect of sodium fluoride upon experimental thyroid poisoning. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1935, **33**, 228—230.

Sharpless, G. R., E. V. McCollum. Is fluorine an indispensable element in the diet? *J. Nutrition*, 1933, **6**, 163—178.

Smith, M. C., Lantz, E. M., H. V. Smith. The cause of mottled enamel, a defect of human teeth. *Univ. Arizona, Coll. Agr., Agr. Exper. Sta., Tech. Bull.* No. **32**, 1931, 253—282.

Steinberg, A., W. R. Brown. A new concept regarding mechanism of clotting and the control of hemorrhage. *Am. J. Physiol.*, 1939, **126**, 538 (Proc.).

Suby, H. I., F. Albright. Dissolution of phosphate urinary calculi by teh retrograde introduction of a citrate solution containing magnesium. *New England J. Med.*, 1943, **228**, 81—91.

Suby, H. I., Suby, R. M., F. Albright. Properties of organic acid solutions which determine their irritability to the bladder mucous membrane and the effect of magnesium ions in overcoming this irritability. *J. Urol.*, 1942, **48**, 549—559.

Theis, F. V., G. de Takats. Report of the Council. Supplemental report on sodium tetrathionate. *J. Am. M. A.* 1947, **134**, 1092—1093.

Theis, F. V., M. R. Freeland. Thromboangiitis obliterans. *Surgery*, 1942, **11**, 101—117.

Wallace, G. B., B. B. Brodie. Distribution of administered iodide and thiocyanate in comparison with chloride and their relation to body fluids. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1938, **61**, 397—411.

———. Distribution of administered iodide and thiocyanate in comparison with chloride in pathological tissues, and their relation to body fluids. *Ibid.*, 1938, **61**, 412—421.

———. The distribution of iodide, thiocyanate, bromide and chloride in the central nervous system and spinal fluid *Ibid.*, 1939, **65**, 220—226.

Wexler, I. B., Pincus, J. B., Natelson, S., J. K. Lugovoy. III. The fate of citrate in erythroblastotic infants treated with exchange transfusion. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 474—481.

Williams, J. T. Mottled enamel, and other studies of normal and pathological conditions of this tissue. *J. Dent. Res.*, 1923, **5**, 117.

Monografii şi referate generale

DeEds, F. Chronic fluorine intoxication. *Medicine*, 1933, **12**, 1—60.

McClure, F. J. A review of fluorine and its physiological effects. *Physiol. Rev.*, 1933, **13**, 277—300.

Riggs, D. S. Quantitative aspects of iodine metabolism in man. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 284—370.

Shohl, A. T. Mineral metabolism. *Am. Chem. Soc., Monograph Series, 82.* The Chemical Catalogue Co., New York, 1940.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTELE CARE INFLUENȚEAZĂ FUNCȚIA RENALĂ ȘI METABOLISMUL ELECTROLIȚILOR

Rolul important pe care-l au rinichii în menținerea volumului și a compoziției lichidelor organismului a mai fost subliniat și în capitolele precedente. Avînd în vedere funcția esențială pe care o au rinichii în homeostazie, nu este surprinzător că medicamentele care modifică funcția renală vor cuprinde un grup mare de agenți terapeutici indispensabili. Pe măsură ce s-a dezvoltat cunoașterea mecanismelor fundamentale ale funcțiilor renale, a crescut proporțional și numărul substanțelor care influențează în mod specific procesele tubilor renali. În multe cazuri chiar, aceste substanțe au fost un instrument de lămurire a amănuntelor mecanismelor renale. Medicamentele care modifică funcția renală se împart în mai multe clase. Înainte, medicamentele cu acțiune asupra rinichiului erau clasificate în general ca diuretice și antidiuretice; azi există o serie de substanțe care influențează funcțiile specifice tubulare, ca transportul ionilor de hidrogen, secreția și reabsorbția tubulară de substanțe organice; aceste medicamente au un domeniu de aplicație terapeutică mai larg decît li s-ar conferi prin includerea lor sub titlul de diuretice. De aceea, în partea care urmează vor fi studiate împreună medicamente cu întrebuințări clinice foarte diferite, din cauza acțiunilor lor eminamente renale.

Există în schimb unele substanțe care servesc, ca și diureticele, aceleași scopuri în eliminarea lichidului de edem, dar care acționează fără să modifice funcția renală. Și acestea vor fi expuse în această parte, deoarece ele sînt utilizate sinergic cu diureticele în schemele terapeutice menite să corecteze alterările bilanțului hidro-electrolitic. În aceste capitole medicamentele și schemele terapeutice vor fi tratate în ordinea următoare: 1) diureticele osmotice; 2) medicamentele acționînd asupra transportului tubular de electroliți; 3) medicamente influențînd absorbția intestinală și excreția extrarenală de electroliți; 4) eliminarea lichidului de edem; 5) antidiureticele; 6) medicamentele influențînd transportul tubular al compușilor organici.

Înainte de a studia agenții specifici care acționează asupra rinichiului este necesară o scurtă considerație asupra teoriilor moderne despre funcțiile renale și mai ales despre acele procese care pot fi modificate de medicamente.

CONSIDERAȚII FIZIOLOGICE

Conform concepțiilor moderne, substanțele sortite excreției ajung în urina vezicală prin 2 mecanisme. Majoritatea produselor de excreție apar în filtratul glomerular și apoi sînt reabsorbite incomplet de către tubii renali. Totuși, anumite substanțe pot fi secretate de celulele tubulare renale în urina tubulară și pot părăsi în acest fel organismul. De aceea, factorii importanți care determină volumul și compoziția urinii sînt: 1) filtrarea glomerulară; 2) reabsorbția tubulară și 3) secreția tubulară.

Filtrarea glomerulară. Glomerulul renal, din punct de vedere funcțional, este puțin diferit de celelalte capilare, iar filtrarea glomerulară este supusă la aceleași legi fizice care conduc mișcarea, atît a lichidelor, cît și a ionilor și a moleculelor difuzibile prin orice membrană capilară. Forța de filtrare este reprezentată de presiunea hidrostatică sanguină produsă de travaliul cardiac. Acestei forțe i se opune presiunea osmotică a proteinelor plasmatice care nu pot străbate decît în mică măsură membrana glomerulară normală. Toți constituenții plasmei, cu excepția proteinelor și a lipidelor, ajung în lumenul capsulei glomerulare. Concentrația elementelor difuzibile din filtratul glomerular este practic identică cu cea din plasmă.

Patul capilarelor glomerulare are 2 caracteristici: 1) vasul eferent este mai mult o arteriolă decît o venulă; 2) transudatul capilar este drenat spre exteriorul corpului și nu înfruntă rezistența obișnuită a turgidității țesuturilor. De aceea, filtrarea glomerulară este influențată de factori care nu afectează alte paturi capilare.

Presiunea hidrostatică din interiorul capilarelor glomerulare este de aproximativ 60% din presiunea arterială. Presiunea coloid osmotică a proteinelor plasmatice este echivalentă cu 20 mm Hg. Deci, în condiții normale există în glomerul un gradient de presiune apreciabil, așa că presiunea arterială generală trebuie să se reducă considerabil înainte ca debitul de filtrare glomerulară să se modifice semnificativ. De exemplu, presiunea medie sanguină trebuie să scadă la 40 mm Hg înainte ca filtrarea glomerulară să înceteze. Teoretic, debitul de filtrare glomerulară poate fi modificat de: 1) presiunea hidrostatică din interiorul capilarelor glomerulare; 2) presiunea osmotică a constituenților nedifuzibili din sînge; 3) numărul de glomeruli funcționali și debitul de irigare sanguină; 4) contrapresiunea dispozitivului care drenează filtratul glomerular spre exterior.

Procesul de filtrare glomerulară are ca scop în primul rînd excreția numeroșilor cataboliți. Cu toate acestea, formarea urinii debutează într-un mod cu totul special. În filtratul glomerular sînt cuprinși nu numai produșii de catabolism, dar și constituenții care sînt esențiali pentru lichidul extracelular, ca de pildă apa, electroliții și substanțele nutritive.

Scanned with OKEN Scanner

Aceştia trebuie, în mare parte, reabsorbiţi pentru a conserva volumul şi compoziţia lichidului extracelular. Se pare deci că funcţia de excreţie a rinichiului necesită filtrarea unui volum mare de lichid extracelular. În schimb, funcţia homeostatică a acestui organ necesită reabsorbţia majorităţii constituenţilor filtratului. Importanţa acestui echilibru foarte sensibil dintre funcţia glomerulară şi tubulară va fi subliniată în discuţia asupra reabsorbţiei tubulare.

Cu toate că debitul de filtrare glomerulară reprezintă un aspect foarte important al funcţiei renale, pentru diferite motive în această parte nu se vor studia substanţele care modifică debitul filtratului glomerular. Cauza cea mai obişnuită de micşorare a debitului de filtrare glomerulară este modificarea organică a patului vascular renal. Nu dispunem de nici un medicament care să modifice această anomalie. O altă cauză foarte frecventă de diminuare a debitului de filtrare glomerulară este scăderea irigatului sanguin renal, secundară insuficienţei cardiace. Pentru corectarea cauzală a acestei tulburări, atenţia se va îndrepta întîi către cord şi apoi spre rinichi. Multe medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale reduc irigatul sanguin renal, ca şi debitul de filtrare glomerulară, dar acestea reprezintă efecte secundare nedorite. Substanţele cu puternice acţiuni hemodinamice, ca adrenalina, modifică debitul de filtrare şi diureza, influenţînd presiunea arterială şi rezistenţa arteriolelor aferente şi eferente renale, dar aceste acţiuni nu au nici o aplicare terapeutică. În fine, există cîţiva factori chimici care cresc semnificativ irigatul renal şi debitul de filtrare glomerulară, dar nu au intrat încă în patrimoniul terapeuticii. Practica a arătat că se poate modifica echilibrul glomerul-tub mult mai eficace prin substanţe care schimbă funcţiunea tubulară, decît prin acelea care modifică debitul de filtrare.

Măsurarea filtrării glomerulare. Debitul de filtrare glomerulară poate fi apreciat foarte precis la animale şi la om, măsurînd epuraţia *(clearance)* renală a substanţelor care nu sînt nici secretate, nici reabsorbite de către tubi. Tehnica introdusă prima dată de Rehberg (1926) şi dezvoltată de Homer Smith şi colaboratorii a ajutat atît de mult la cunoaşterea mecanismului de acţiune al diureticelor, încît se impune o scurtă descriere a ei.

Anumite substanţe, ca de pildă inulina la om şi creatinina la cîine, traversează liber membrana glomerulară şi nu sînt reabsorbite de nici un segment al tubului renal. În plus, ele nu pătrund în urină prin secreţie tubulară. Aşadar, cantitatea de substanţă excretată în urină într-o perioadă de timp dată este o măsură a cantităţii filtrate de glomeruli. Este suficient să se împartă această cantitate totală din urină prin concentraţia substanţei în filtratul glomerular, pentru a determina volumul de filtrat din care a provenit urina. Deoarece filtratul glomerular este un ultrafiltrat de plasmă se poate obţine concentraţia substanţei în lichidul glomerular, determinînd concentraţia acesteia în plasmă. De asemenea urmează că raportul concentraţiilor dintre plasmă şi urină al unei astfel de substanţe va indica în mod direct cantitatea de apă reabsorbită de tubi.

Irigatul plasmatic renal. În urma dezvoltării metodelor pentru determinarea irigatului plasmatic renal de către Homer Smith şi colaboratorii s-au putut căpăta informaţii suplimentare asupra funcţiei glomerulare. Anumite substanţe sînt secretate de tubii renali atît de eficace, încît la concentraţii plasmatice mici este îndepărtată din sînge la o singură trecere prin rinichi practic toată substanţa. În consecinţă, cantitatea totală a unei astfel de substanţe care apare în urină într-o perioadă dată, împărţită prin concentraţia acestei substanţe în plasmă, este expresia irigatului plasmatic renal. Substanţa reprezentativă a acestui tip este acidul paraaminohipuric.

Nu este indicat aici să se rezume în întregime noţiunile care au decurs din studiul funcţiei glomerulare în legătură cu mecanismul de acţiune al substanţelor diuretice şi cu fiziopatologia formării edemelor. Este suficient să spunem că la omul normal irigatul plasmatic renal şi debitul de filtrare glomerulară tind să rămînă relativ constante şi că medicamentele diuretice de obicei nu au un efect important asupra acestor funcţii. Totuşi, alterările filtrării glomerulare şi ale irigatului renal pot fi de primă importanţă în geneza edemelor şi aceste cunoştinţe ajută la precizarea obiectivelor terapeutice.

Reabsorbţia tubulară. Nu se poate sublinia suficient cît de mare este importanţa funcţiei de retroresorbţie a tubilor renali pentru economia organismului şi acest lucru este cel mai bine ilustrat prin cîteva exemple numerice. Debitul de filtrare glomerulară la adultul mediu este de aproximativ 125 ml/min., iar volumul lichidului extracelular este de 12,5 l. Aşadar, volumul de lichid extracelular va fi în întregime filtrat prin capilarele glomerulare în decursul unei perioade de 100 de minute. În acest timp ajung în vezica urinară aproximativ 100 ml urină. Deci, tubii renali reabsorb în mod normal peste 99% din filtratul glomerular. Este evident că lichidul reabsorbit de tubi are o compoziţie foarte apropiată de aceea a lichidului extracelular; altfel s-ar produce, în scurt timp, foarte mari *devieri* ale compoziţiei lichidului extracelular. Mecanismele de filtrare şi de reabsorbţie sînt relativ independente unul faţă de celălalt. Primul este un proces fizic în care energia hidrostatică pentru transportul apei, al ionilor şi al moleculelor difuzibile printr-o membrană permeabilă este furnizată de cord. Reabsorbţia tubulară, pe de altă parte, nu are nimic asemănător cu mecanismul de reîntoarcere în circulaţie a lichidelor şi solviţilor care au ieşit din alte paturi capilare. Ea se realizează în primul rînd prin transportul activ al electroliţilor, al anumitor feluri de molecule şi al apei din urina tubulară în interiorul celulei tubulare şi de aici în lichidul extracelular. În acest act, celula tubulară cheltuieşte o mare cantitate de energie, care provine din activitatea metabolică a celulei (Taggart, 1950).

Mecanismele intime ale reabsorbţiei tubulare nu sînt încă lămurite complet. În capitolele următoare se va atrage atenţia asupra reabsorbţiei apei şi electroliţilor şi se vor trata în primul rînd fenomenele privind aceste substanţe.

Concepţia actuală este că fenomenul predominant de la nivelul tubului proximal este transportul activ al electroliţilor din urina tubulară, prin celula tubilor, către lichidul extracelular (Wesson şi Anslow, 1948; Wesson şi alţii, 1948; Mudge şi alţii, 1949). În urma transportului activ al electroliţilor se va crea o diferenţă osmotică şi apa va suferi o retrodifuziune: atîta timp cît apa este liberă să difuzeze, acest tip de reabsorbţie va fi izoosmotic. În ciuda faptului că apa şi electroliţii se reîntorc în lichidul extracelular în proporţii izoosmotice, totuşi se cheltuieşte energie în acest proces de reabsorbţie. Se crede că peste 80% din filtratul glomerular este reabsorbit printr-un fenomen izoosmotic, de transport iniţial al electroliţilor, care se petrece mai ales la nivelul tubului proximal.

La un anumit nivel al tubului renal, reabsorbţia apei şi a electroliţilor trebuie să fie independentă una de cealaltă pentru a se putea explica excreţia de urină hipertonică sau hipotonică. Se presupune că acest fenomen se produce în tubul distal. În acest segment apa poate fi reabsorbită activ pentru a se desăvîrşi o urină hipertonă sau se pot reabsorbi electroliţi, fără retrodifuziunea apei realizîndu-se astfel o urină hipotonă. Este probabil să existe cîte un mecanism specific pentru transportul fiecărui fel de ioni, cu capacităţi destul de deosebite. De exemplu, capacitatea tubului renal de a reabsorbi ionul sulfat este foarte limitată. De aceea, dacă se

Scanned with OKEN Scanner

găsește o cantitate mare de ion sulfat în filtratul glomerular se va reabsorbi foarte puțin, iar majoritatea va apărea în urina vezicală, întovărășit de o cantitate izoosmotică echivalentă de apă. Tubul renal are o astfel de capacitate de reabsorbție a fosfatului încît acesta este reabsorbit suficient de mult pentru menținerea concentrației normale extracelulare, iar excesul se excretă. Pe de altă parte pot fi reabsorbite cantități mult mai mari de ioni de bicarbonat și clor.

Reabsorbția anionilor față de cea a cationilor. Nu este necesar să se presupună mecanisme independente de reabsorbție pentru cationi și pentru anioni. Dacă tubul renal ar transporta un anumit ion, acesta va fi întovărășit de un alt ion de sarcină opusă, în cantitate echivalentă, pentru a se păstra electroneutralitatea. Analiza cunoștințelor asupra acțiunii medicamentoase, ca și studierea capacităților transportului tubular, ajunge la concluzia că există o serie de sisteme specifice de transport pentru reabsorbția majorității anionilor, de exemplu pentru fosfați, clor și sulfați. Ionul bicarbonat este extras din urina tubulară prin încă un proces, și anume prin secreția ionilor de hidrogen (vezi mai jos). Aici nu va putea fi dezvoltat mai mult acest capitol atît de complex. El a fost enunțat numai pentru a putea sublinia faptul că prin mecanisme specifice și independente se pot readuce în lichidul extracelular diferiți anioni. De pildă, cei 2 anioni importanți ai lichidului extracelular, și anume clorul și bicarbonatul, sînt reabsorbiți în modalități cu totul diferite, dar ambii prin procese active, cu capacități mari de transport. De aceea nu este surprinzător că unele substanțe care intervin în reabsorbția renală a vreunuia din acești anioni produc o diureză pronunțată și tulburări ale echilibrului acido-bazic.

Secreția tubulară. După teoria plină de claritate și de perspective a lui Cushny s-a admis în mod general că formarea urinii este exclusiv rezultatul filtrării glomerulare și al reabsorbției tubulare. Conform acestei teorii, orice transport tubular s-ar face într-o singură direcție, și anume dinspre urina tubulară spre celula tubulară. S-a arătat însă, de atunci, că multe substanțe străine de corp ca acidul paraaminohipuric, iodopiracetul, penicilina etc. sînt secretate în urina tubulară. S-a adus o mare contribuție la cunoașterea mecanismelor fiziologice de secreție tubulară, cînd s-a demonstrat că K^+ poate să pătrundă, prin transport tubular, în urina tubulară. Cînd s-a tratat metabolismul potasiului s-a studiat și secreția ionului de potasiu de către celulele tubulare în schimbul ionului de sodiu din urina tubulară. Niciodată sau numai rareori se utilizează medicamente pentru influențarea acestei importante funcții homeostatice a rinichiului. Totuși, în partea aceasta vor fi studiate diferite medicamente care pot avea efecte asupra excreției renale de potasiu. Această acțiune accesorie va fi comentată de cîte ori va fi cazul. De mult mai mare importanță din punct de vedere terapeutic sînt agenții care influențează transportul tubular renal al ionului de hidrogen.

Transportul ionului de hidrogen. În 1945 și în anii următori, Pitts și colaboratorii au demonstrat că, în anumite condiții, urina conținea mai mult acid titrabil decît ar indica reabsorbția selectivă a componentelor bazice, ca și excreția componentelor acide ale sărurilor tampon care existau în filtratul glomerular. Aceasta aducea dovada că H^+ era adăugat urinii tubulare de către celulele tubulare. Pitts și colaboratorii au postulat apoi că sursa de ioni de hidrogen secretați de celulele tubulare era acidul carbonic provenit din hidratarea CO_2.

Secreția ionului de hidrogen este una din cele mai importante funcții ale tubului renal. Rinichiul reglează echilibrul acido-bazic mai ales prin acest mecanism. Se cunoaște de mult că rinichiul, atunci cînd combate acidoza, întrebuințează 3 mecanisme pentru conservarea cationilor ficși ce-i sînt la dispoziție. Acestea sînt: 1) reabsorbția completă a bicarbonatului de sodiu filtrat; 2) acidificarea sărurilor-tampon urinare și 3) excreția anionilor ficși în combinație cu NH_4^+ și nu cu Na^+. Pînă recent s-a socotit că aceste 3 funcții ale tubului renal sînt independente una de alta cu toate că ele cooperau admirabil pentru îndeplinirea aceluiași scop comun. Astăzi se consideră că toate mecanismele renale de conservare a cationilor ficși, legați de bicarbonat, depind de schimbul ionului de hidrogen format în celula tubulară renală pentru ionul de sodiu din urina tubulară, fenomen ulterior denumit și schimb H^+—Na^+.

Rolul schimbului H^+—Na^+ în reabsorbția bicarbonatului. Actualmente există probe convingătoare că reabsorbția bicarbonatului este îndeplinită, prin schimbul H^+—Na^+ (Berliner, 1952; Gilman și Brazeau, 1953; Dorman și alții, 1954). În acest proces, ionul H^+ provenit din $H^+ \cdot HCO_3^-$ din celula tubulară este schimbat cu ionul Na^+ din urină. Na^+ se combină cu HCO_3^- în celula tubulară și este înapoiat în lichidul extracelular ca $NaHCO_3$. Ionul H^+ din urina tubulară se combină cu HCO_3^- pentru a forma $HHCO_3$, care este repede scindat în CO_2 și H_2O. CO_2 retrodifuzează apoi prin epiteliul tubular. Ulterior, el poate fi sau rehidratat pentru a servi mai departe ca sursă de H^+ sau poate fi eventual excretat ca atare prin plămîni (fig. 58).

Rolul schimbului H^+—Na^+ în acidificarea sistemelor-tampon urinare. Chiar după ce a fost îndepărtat tot bicarbonatul din urina tubulară, mecanismul schimbului H^+—Na^+ încă se continuă. În această situație, ionul H^+ va fi adăugat sistemelor-tampon din urină, mai ales tamponul fosfat, cu transformarea Na_2HPO_4 în NaH_2PO_4. Natriul schimbat va fi reîntors în lichidul extracelular ca $NaHCO_3$, contribuind astfel la menținerea cationilor ficși disponibili în lichidul extracelular (fig. 58). De aceea, întregul proces de reabsorbție a bicarbonatului și de acidificare a urinii poate fi văzut ca un mecanism unic de schimb H^+—Na^+. Dacă acest mecanism lucrează cu un ritm minim se va excreta o urină alcalină conținînd cantități mari de bicarbonat. Pe de altă parte, la ritmuri maxime de transport al ionului H^+, nu numai că va dispărea bicarbonatul din urină, dar va crește și aciditatea titrabilă a urinii din cauza acidificării sistemelor-tampon.

Rolul schimbului H^+—Na^+ în excreția urinară de săruri de amoniu. Dacă în urina tubulară n-ar fi prezenți HCO_3^- și sistemele-tampon fosfatice, schimbul H^+—Na^+ s-ar adresa la alt cation dintr-o sare neutră (la NaCl) și ar avea drept consecință formarea unui acid tare. Aceasta ar crește concentrația ionilor de hidrogen din urină într-o măsură atît de mare, încît continuarea transportului de H^+ ar fi blocată din cauza diferenței de concentrație a ionilor de hidrogen dintre celula tubulară și urina tubulară (pH minim care poate fi realizat în urina omului este 4,4—4,5). Totuși, ca răspuns la măsurile de conservare a cationilor disponibili, rinichiul sintetizează amoniac. Cînd se formează amoniac în celulele tubului, acesta difuzează imediat în urina tubulară. Dacă urina este acidă, ca rezultat al schimbului H^+—Na^+, amoniacul, care difuzează, va reacționa imediat cu H^+, pentru a forma NH_4^+. Această reacție are 2 consecințe importante: întîi se îndepărtează H^+ și aceasta permite continuarea schimbului H^+—Na^+; în al doilea rînd este îndepărtat NH_3 și aceasta permite ca să difuzeze mai mult NH_3 din celula tubului în urina tubulară. Pe scurt, cele 2 procese se produc concomitent și pot continua numai ajutîndu-se și susținîndu-se reciproc.

Scanned with OKEN Scanner

Prin această succesiune de fenomene se pot reține din sărurile neutre cantități mari de Na^+, care pot fi readuse în lichidul extracelular ca bicarbonat de sodiu (fig. 58).

Rolul schimbului H^+—Na^+ în reglarea bilanțului acido-bazic a fost trecut în revistă de Gilman și Brazeau (1953) și de Pitts (1953).

Semnificația farmacologică. Discuția de mai sus are o semnificație farmacologică, deoarece ritmul schimbului H^+—Na^+ din tubul renal poate fi mult micșorat prin medicamente. Cum am mai menționat, sursa de ioni de hidrogen pentru schimb este $H^+.HCO_3^-$. Acidul carbonic provine din hidratarea CO_2 în felul următor: $CO_2+H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$. Această reacție trebuie să se producă repede, pentru a pune la dispoziție cantitatea de ioni de hidrogen necesară reacțiilor de schimb descrise mai sus. O viteză suficientă poate fi realizată numai dacă hidratarea este catalizată prin anhidraza carbonică, enzimă care se găsește în cantități mari în zona corticală a rinichiului. Inhibiția enzimei produce excreția unui volum mare de urină alcalină și instalarea unei acidoze metabolice. De aceea, medicamentele care inhibează anhidraza carbonică sînt diuretice puternice și au și alte acțiuni auxiliare.

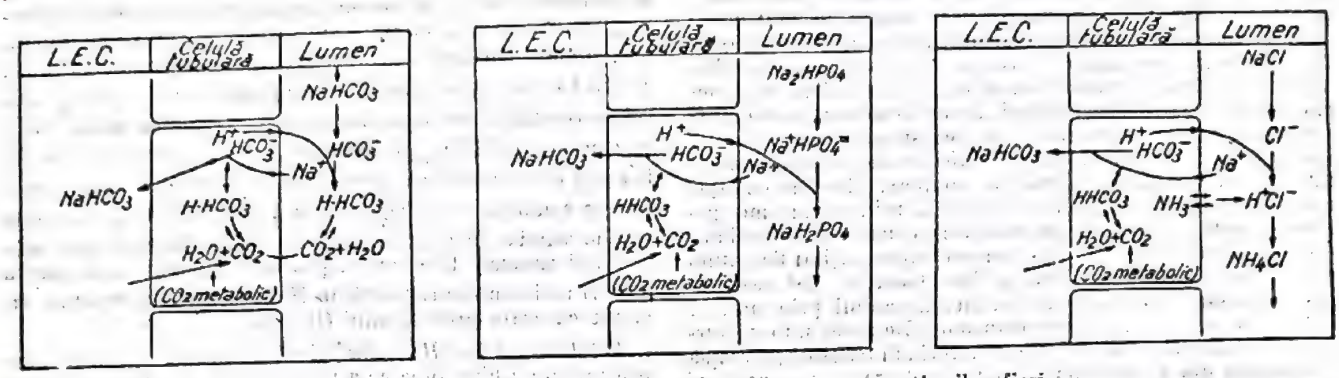


Fig. 58. — Rolul transferului de H^+ în conservarea cationilor fiși.

O prezentare schematică a concepțiilor actuale privitoare la rolul secreției de H^+ în reabsorbția bicarbonatului, în acidifierea substanțelor tampon urinare și în excreția urinară a sărurilor de amoniu. Furnizarea H^+ depinde de activitatea carboanhidrazei. Pentru explicații vezi textul (Gilman și Brazeau, 1953. Prin amabilitatea redacției revistei *The American Journal of Medicine*).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 35

DIURETICELE ŞI ALTE MEDICAMENTE FOLOSITE PENTRU ELIMINAREA LICHIDULUI DE EDEM

În acest capitol se vor trata 2 tipuri deosebite de medicamente: diureticele şi sărurile schimbătoare de cationi. Ele sînt grupate împreună, deoarece sînt utilizate în tratamentul care are drept scop eliminarea lichidelor de edem.

Diureticele pot fi clasificate în diferite feluri. Ele vor fi discutate în ordinea denumirii lor şi după următoarea clasificare: 1) diuretice apoase şi osmotice; 2) substanţe care cresc presiunea coloidosmotică; 3) săruri acidificante (acidogene); 4) inhibitori ai transportului tubular renal, şi anume: mercurialele organice, acetazolamida şi xantinele.

APA ŞI DIURETICELE OSMOTICE

În mod normal, volumul de urină este în mare măsură influenţat de cantitatea de apă şi solviţi furnizaţi tubilor renali. De aceea, apa şi diverşii electroliţi şi neelectroliţi pot acţiona ca diuretice dacă sînt administraţi în exces.

APA

Mecanismul diurezei apoase. Apa este adevăratul diuretic fiziologic. Mecanismul diurezei apoase este discutat în întregime la hormonul antidiuretic al hipofizei posterioare (pag. 739).

Întrebuinţări terapeutice. Cu toate că apa este privită rareori ca agent terapeutic, totuşi este deseori necesar să se limiteze sau să se aplice o ingerare forţată de apă. Problemele administrării de apă s-au discutat deja în legătură cu hrănirea artificială (pag. 663). Există multe alte situaţii în care trebuie să se reglementeze volumul lichidului ingerat. De exemplu este deseori de dorit să se ajungă la o concentraţie dată în urină a unui anumit antiseptic urinar. Aceasta se poate realiza prin ingerarea unei anumite cantităţi de apă. Restricţia lichidelor uşurează urografia intravenoasă, asigurînd o concentrare mai mare a substanţei de contrast. În schimb, atunci cînd se întrebuinţează substanţe care ar fi iritante pentru tractul urinar sau cu o solubilitate mică, ingestia de cantităţi mai mari de apă permite excreţia lor în concentraţii suficient de mici, ca să evite lezarea renală. Multiplele indicaţii pentru restricţia sau încărcarea cu fluide în timpul tratamentelor medicamentoase vor fi discutate în legătură cu fiecare substanţă.

O problemă fundamentală este aceea a ingestiei de apă la indivizii edematoşi. Multă vreme s-a preconizat că aportul de apă trebuie să fie redus cînd există edem, crezîndu-se că ingestia de apă ar contribui la formarea edemului. Se admite azi, în mod unanim, că de fapt în această privinţă este mai important aportul de electroliţi extracelulari decît de apă şi că dacă se reduce aportul de sodiu nu se mai cîştigă nimic prin restricţia concomitentă a apei. Unii clinicieni recomandă chiar încărcarea cu lichide în combinaţie cu suspendarea aportului de sodiu.

SĂRURILE DE SODIU

Sărurile de sodiu ocupă o poziţie unică printre diureticele saline. În anumite situaţii, soluţiile sărurilor de sodiu joacă un rol important sau de neînlocuit în asigurarea şi înlesnirea unei diureze normale. Totuşi, în alte situaţii, reducerea aportului de sodiu este de importanţă capitală. Indicaţiile şi contraindicaţiile administrării sărurilor de sodiu pot fi judecate critic numai dacă există o înţelegere profundă a fiziologiei electroliţilor şi a mecanismelor renale de excreţie a electroliţilor extracelulari. Unele aspecte ale acestui subiect au fost deja tratate (capitolul 32). Cu toate acestea, înţelegerea excreţiei renale a sărurilor de sodiu

este atît de importantă pentru problema aplicațiilor clinice ale diureticelor, încît este utilă o revedere și amplificare a acestui subiect.

Excreția renală a sărurilor de sodiu. Sursa filtratului glomerular este lichidul extracelular. Sodiul este cationul predominant al lichidului extracelular; anionii predominanți sînt clorul și bicarbonatul. Dacă rinichiul ar excreta fără măsură sărurile de sodiu împreună cu cantitatea de apă corespunzătoare s-ar produce o diminuare rapidă a volumului de lichid extracelular. Invers, o reabsorbție exagerată a sărurilor de sodiu și a apei ar produce repede edeme enorme. Mai mult, excreția sărurilor de sodiu este legată de un schimb neobișnuit de activ de apă și de ioni în tubii renali. Aportul mediu de clorură de sodiu este de aproximativ 10 g zilnic, această cantitate trebuind să se excrete prin urină pentru a se menține bilanțul electrolitic și constanța mediului extracelular. În 24 de ore, individul adult filtrează prin glomeruli aproximativ 180 l lichid, conținînd peste 1 600 g săruri de sodiu. În condiții normale sînt reabsorbiți 179 l lichid și 1 590 g săruri de sodiu. Prin urmare, reabsorbția sodiului și a anionului ce-l întovărășește, de către tubul renal, este probabil procesul care cere cea mai mare cheltuială de energie din partea rinichiului.

După cum s-a discutat mai sus, reabsorbția ionilor de către tubul renal este un proces activ în care iau parte mai multe sisteme diferite de transport. Cum Na^+ este cationul principal al lichidului extracelular, reabsorbția lui va fi influențată direct de fenomenele care privesc transportul sodiului și indirect de acele fenomene care privesc transportul anionic. Astfel, sodiul va migra din urina tubulară în lichidul extracelular ca rezultat al schimbului $H^+ — Na^+$ și al schimbului $K^+ — Na^+$. El va fi, de asemenea, reabsorbit ca urmare a transportului anionilor, mai ales al clorului. Deși toate sărurile de sodiu funcționează ca diuretice, mecanismele tubulare implicate sînt destul de diferite. De aceea va urma o scurtă considerație asupra sărurilor de sodiu, fiecare luată în parte.

CLORURA DE SODIU

Cea mai mare parte a Na^+ din filtratul glomerular este reabsorbită împreună cu Cl^-. Mecanismul de reabsorbție este puțin cunoscut, în afară de faptul că datele actuale arată că transportul ionului clor este primul interesat și că îi urmează cationul, pentru a păstra electroneutralitatea. Deoarece este vorba de un mecanism de transport activ, capacitatea tubulară trebuie să fie mărginită. Dacă este depășită această capacitate de transport tubulară ionul clor, cationul și apa vor rămîne neabsorbiți în lumenul tubular și se va produce o diureză. Aceasta ar putea fi o explicație pentru diureza consecutivă administrării unor soluții hipertonice de clorură de sodiu. O dată cu creșterea concentrației clorului în lichidul extracelular și, ca urmare în filtratul glomerular, se vor prezenta la tubii renali cantități mai mari de clor pentru reabsorbție și capacitățile de transport vor fi depășite.

Dacă se administrează cantități mari de ser fiziologic, modificarea concentrației clorului extracelular va fi mult mai mică. Volumul lichidului extracelular și al celui circulant vor fi crescute și aceasta se reflectă într-o creștere moderată a debitului de filtrare. Totuși nu sînt depășite capacitățile de reabsorbție ale tubilor în aceeași măsură cu cea produsă prin administrarea soluțiilor de săruri hipertonice și este de așteptat o diureză mult mai puțin abundentă. Într-adevăr, studiile lui Stewart și Rourke (1942) au arătat că, de fapt, poate fi nevoie de o perioadă de cîteva zile pentru ca să se facă excreția completă a clorurii de sodiu administrată ca soluție izotonică.

Întrebuințări terapeutice. Nu se întrebuințează niciodată clorura de sodiu ca diuretic în tratamentul stărilor de edem. Dimpotrivă este de importanță capitală reducerea aportului de sodiu, după cum se va vedea mai jos.

BICARBONATUL DE SODIU

Administrarea de bicarbonat de sodiu produce excreția unui volum mărit de urină alcalină. Fenomenul inițial este creșterea concentrației ionului bicarbonic în lichidul extracelular și în filtratul glomerular și, ca urmare, o creștere a cantității de bicarbonat prezentată tubilor renali. După cum s-a discutat mai sus, reabsorbția de bicarbonat se produce indirect, în urma schimbului $H^+ — Na^+$ dintre celulă și urina tubulară. Prin această încărcare tubulară, cantitatea de H^+ care ajunge în urina tubulară nu este suficientă ca să transforme tot bicarbonatul filtrat în acid carbonic și CO_2. Ca urmare, ionul bicarbonic întovărășit de cantități echivalente de cation și de o cantitate izoosmotică de apă vor scăpa absorbției tubulare și vor mări volumul urinar.

Întrebuințări terapeutice. Bicarbonatul de sodiu nu se întrebuințează ca diuretic din mai multe motive, și anume: creșterea volumului urinar este mai ales efectul excreției excesului de sare ingerată și nu se realizează mobilizarea lichidului de edem; administrarea continuă de bicarbonat de sodiu poate să producă alcaloză cronică (cap. 46); alcaloza reduce eficacitatea unor diuretice importante, ca de exemplu mercurialele.

Scanned with OKEN Scanner

SULFATUL DE SODIU

Sulfatul de sodiu este un diuretic foarte puternic din cauza capacităţii limitate a tubului renal de a reabsorbi ionul sulfat. În consecinţă, o dată cu creşterea încărcării cu sulfat a tubului renal, va rămîne neabsorbită o cantitate echivalentă de cationi şi de apă, care vor fi excretate.

Întrebuinţări terapeutice. Ionul sulfat are foarte puţine utilizări ca diuretic în clinică. El nu poate fi administrat pe gură, deoarece nu se absoarbe şi are o acţiune purgativă. Cînd este introdus parenteral, creşterea volumului de urină este în primul rînd rezultatul excreţiei sării şi a apei administrate şi nu se realizează nici o eliminare a lichidului de edem (Pitts şi Sartorius, 1950).

Sulfatul de sodiu se utilizează adesea ca diuretic la indivizii anurici în încercarea disperată de a produce diureză. Acesta este un procedeu periculos şi rareori eficace. Anuria este de obicei consecinţa unei leziuni a parenchimului renal. Chiar dacă s-ar produce o mică diureză prin administrarea de sulfat de sodiu, aceasta n-ar putea să compenseze tulburarea renală a funcţiilor excretoare şi homeostazice consecutive leziunilor glomerulare şi tubulare. Mai mult, sulfatul de sodiu poate să nu reuşească — de cele mai multe ori — să producă diureză din cauza insuficienţei funcţiei glomerulare şi starea bolnavului va fi periclitată din cauza măririi volumului lichidului extracelular, datorită administrării sării de sodiu.

SĂRURILE DE POTASIU

Sărurile de potasiu s-au întrebuinţat în mică măsură ca diuretice. Cele mai obişnuit prescrise sînt clorura şi nitratul, dar s-au întrebuinţat şi bicarbonatul, acetatul şi citratul. De asemenea, ultimele 3 săruri diuretice menţionate fac ca lichidul extracelular şi urina să devină mai alcaline.

Mecanismul acţiunii diuretice. Excretarea prin rinichi a sărurilor de potasiu şi a apei nu ar provoca prin ea însăşi o eliminare a lichidului de edem, deoarece nu se pierde prin acest mecanism nici un electrolit extracelular. Desigur, excreţia renală de K^+ presupune schimbul cu Na^+ în tubul renal şi aceasta ar favoriza chiar reabsorbţia de sodiu. Totuşi, aşa cum s-a văzut în altă parte (pag. 676), secreţia renală tubulară de potasiu inhibează puternic schimbul H^+—Na^+ din tubul renal. Aceasta are ca rezultat excreţia unei urini alcaline conţinînd săruri de sodiu şi prin aceasta se poate produce o pierdere netă de electroliţi extracelulari şi apă (Berliner şi alţii, 1951).

Toxicitate. Cînd potasiul se utilizează ca diuretic trebuie ţinut seama de proprietăţile toxice ale acestui ion. Poate să apară hiperpotasemia, mai ales cînd sărurile de potasiu se administrează indivizilor cu funcţia renală diminuată. Dacă funcţia renală este normală, ionul ingerat este excretat atît de repede, încît nu se observă decît mici modificări ale concentraţiei sale în sînge.

Întrebuinţări terapeutice. Sărurile de potasiu au fost utilizate în tratamentul edemelor cardiace şi nefrotice. Ele nu sînt prea eficace. Efectul maxim se realizează la bolnavii supuşi unui regim sărac în clorură de sodiu. Pentru a da gust alimentelor se utilizează clorura de potasiu şi nu cea de sodiu. Doza obişnuită de sare de potasiu este de 5—10 g zilnic, administrate *per os*, în fracţiuni divizate, la mese, în capsule sau în tablete enterice de 0,5 g, pentru a minimaliza iritaţia gastrică.

UREEA

În afară de săruri (electroliţi) se pot utiliza cu succes ca diuretice şi anumiţi neelectroliţi. Cel mai important dintre aceştia este ureea.

Mecanismul acţiunii diuretice. În mod normal, cam 50% din ureea filtrată prin glomeruli scapă reabsorbţiei tubulare. Dacă se administrează cantităţi mari de uree unui individ, va creşte concentraţia din lichidele organismului şi deci din filtratul glomerular. Prezenţa acestei cantităţi de uree în urina tubulară împiedică reabsorbţia unei cantităţi proporţionale de apă. În acest fel, ureea poate să crească volumul de urină.

Cu toate acestea, ureea, ca şi alte diuretice osmotice neelectrolitice, măreşte excreţia de electroliţi extracelulari şi mobilizarea lichidului de edem. Mecanismul este mai complex şi este explicat pe baza unei reabsorbţii izoosmotice la nivelul tubului proximal. Este mai bine exemplificat prin considerente cantitative. În mod normal, participarea cea mai mare la presiunea osmotică a filtratului glomerular o au electroliţii, care sînt prezenţi într-o concentraţie de aproximativ 300 miliosmoli/l. O dată cu reabsorbţia izoosmotică a electroliţilor, concentraţia lor în reabsorbat va fi de 300 miliosmoli/l şi cea a urinii tubulare proximale va rămîne de aproximativ 300 miliosmoli/l. Să presupunem, totuşi, că se ingerează mari cantităţi de uree astfel încît concentraţia ureei în lichidele organismului şi în filtratul glomerular ajunge la valoarea ipotetică de 100 miliosmoli/l. Acum, presiunea totală osmotică a filtratului glomerular va fi de 400 miliosmoli/l, la care electroliţii contribuie cu 300 miliosmoli. O dată cu reabsorbţia activă a electroliţilor şi cu difuziunea izoosmotică a apei, concentraţia electroliţilor din reabsorbat va fi de 400 miliosmoli/l. Presiunea totală osmotică a urinii tubulare va rămîne, de asemenea, la valoarea de 400 de miliosmoli, dar pe măsură ce urina

Scanned with OKEN Scanner

se scurge în josul tubului, la acest total vor contribui din ce în ce mai mult diureticul osmotic și din ce în ce mai puțin electroliții. Aceasta are 2 consecințe importante: diureticul osmotic nereabsorbit va continua să rețină apa în tubul renal și ca urmare volumul urinii tubulare va fi mult mai mare decît cel normal și în mod necesar va trebui să se scurgă prin tub cu o viteză mai mare decît cea normală. În plus, concentrația electroliților din urina tubulară va scădea în mod constant și ca rezultat se vor stabili diferențe de concentrație care nu se produc în mod normal. Se presupune că ambii factori contribuie la excreția mare renală de electroliți care întovărășește acțiunea diureticelor osmotice neelectrolitice (Wesson și Anslow, 1948; Mudge și alții, 1949; Pitts și Sartorius, 1950).

Pentru a fi un diuretic eficace, ureea trebuie să fie într-o astfel de cantitate, încît să aducă o contribuție importantă la concentrația totală osmolară a lichidului extracelular. De aceea, doza zilnică trebuie să fie relativ mare.

Preparate. Ureea, F.S.U., CO $(NH_2)_2$, se prezintă sub formă de cristale incolore, inodore, foarte solubile în apă, formînd o soluție neutră, cu gust amar.

Întrebuințări terapeutice. Ureea a fost întrebuințată cu succes ca diuretic în cazurile de edeme cardiace de lungă durată și de nefroză, ca și în stadiile nefrotice ale glomerulonefritei. Ureea este contraindicată cînd funcția renală este mult diminuată, dar creșterile ușoare ale azotului neproteic din sînge nu interzic întrebuințarea sa. Ureea poate fi administrată în sucuri de fructe, lichide răcite sau sirop de acacia pentru a-i masca gustul. Doza unică obișnuită este de 20 g, de 2—5 ori pe zi.

GLUCOZA, ZAHAROZA ȘI MANITOLUL

În afară de uree se mai utilizează cîteodată și alte diuretice neelectrolitice. Cel mai frecvent întrebuințate sînt glucoza, zaharoza și manitolul.

Mecanismul acțiunii diuretice. Pentru a fi eficace ca diuretic, glucoza trebuie să fie administrată în cantitate suficientă ca să depășească pragul acestei substanțe. Glucoza care scapă de reabsorbție în tubul proximal renal exercită un efect osmotic asemănător cu acela descris la uree și astfel favorizează diureza. Deoarece o cantitate considerabilă de glucoză se poate depune ca glicogen în ficat, trebuie să se realizeze o creștere bruscă a concentrației glucozei din sînge pentru a deriva cantități apreciabile prin rinichi. Prin urmare, administrarea bucală de glucoză, care are un ritm de absorbție lent și continuu din intestin, nu este un procedeu diuretic eficace. De aceea, glucoza trebuie administrată pe cale intravenoasă în doze și în concentrații mari. Doza obișnuită este de 50 ml soluție 50%.

În anumite privințe, zaharoza este un diuretic mai eficace decît glucoza. Cu toate că molecula de zaharoză este de 2 ori mai mare decît molecula de glucoză și de aceea manifestă numai un efect osmotic pe jumătate decît acela al glucozei, socotit gram la gram, totuși posedă 2 avantaje: atunci cînd se administrează zaharoza pe cale intravenoasă, ea nu poate fi metabolizată de organism și circulă ca substanță străină pînă ce este excretată de rinichi; de asemenea, rinichii tratează zaharoza ca pe o substanță străină de organism și reabsorbția ei tubulară este neglijabilă față de cea a glucozei. Ca urmare, activitatea ei diuretică este mai sigură și mai durabilă. Evident, calea de administrare trebuie să fie intravenoasă, deoarece zaharoza administrată bucal va fi imediat hidrolizată în intestin și absorbită ca glucoză și levuloză. Doza obișnuită este de 100 ml soluție 50%.

Manitolul este probabil mai potrivit ca diuretic decît glucoza și zaharoza. Tubii renali îl reabsorb în cantități neglijabile și este foarte puțin metabolizat. Substanța a fost mult întrebuințată pentru măsurarea debitului de filtrare glomerulară la oameni și este recunoscută ca netoxică. Prezența manitolului în tubul renal împiedică reabsorbția sodiului din motive deja discutate. Dezavantajul manitolului este că trebuie administrat pe cale intravenoasă. Substanța este administrată în doză zilnică de 50—100 g ca soluție 25% (Bradley, 1944).

Toxicitate. Soluțiile hipertonice de glucoză și manitol se pot injecta fără teamă de toxicitate însă administrarea intravenoasă de zaharoză în soluție hipertonică nu este un procedeu complet inofensiv. Helmholtz (1933) a atras atenția că injectarea unei soluții hipertonice de zaharoză la iepuri producea modificări renale, observație confirmată și la cîini de către Lindberg și colaboratorii (1939). S-a demonstrat, de asemenea, cu certitudine că zaharoza poate să producă leziuni renale la oameni (Anderson și Bethea, 1940; Rigdon și Cardwell, 1942).

Leziunile renale produse de zaharoză sînt caracterizate printr-o intumescență vacuolară a celulelor de suprafață ale tubilor contorți renali, într-un grad atît de mare, încît lumenul poate să devină invizibil. Alterarea poate să progreseze pînă la necroză celulară. La 30 de ore după administrarea zaharozei, leziunile tubulare caracteristice pot fi destul de avansate. Glomerulii pot fi, de asemenea, interesați, dar într-un grad mai mic (Anderson și Bethea, 1940).

Există dovezi că deshidratarea accentuează acțiunea nefrotoxică a zaharozei. Deși Lindberg și colaboratorii (1939) au demonstrat cu ajutorul testelor de funcție renală că injectarea unei doze unice de 200 ml de soluție de zaharoză 50% nu diminuează funcția renală la oamenii normali sau nu o diminuează mai mult la bolnavii cu insuficiență renală preexistentă, totuși Anderson și Bethea (1940) recomandă, pe baza observațiilor lor anatomopatologice, să nu se injecteze zaharoza la bolnavi cu leziuni renale și în orice caz să nu se administreze doze mari sau repetate.

Întrebuințări terapeutice. Soluțiile hipertonice de zaharoză, glucoză sau manitol, sînt diuretice osmotice eficace. În plus, ele deshidratează țesuturile și atrag apa în circulația sanguină atunci cînd sînt injectate intravenos. De aceea, ele sînt întrebuințate în tratamentul edemului cerebral, al șocului și al colapsului circulator. Glucoza și zaharoza sînt substanțe oficiale în F.S.U. și sînt difuzate în fiole ca soluții apoase sterile de diferite concentrații, care pot ajunge pînă la 50%.

Manitolul, F.N., este livrabil ca soluție apoasă sterilă 25%.

SUBSTANȚELE CARE CRESC PRESIUNEA COLOIDOSMOTICĂ

Edemele care însoțesc nefroza, ciroza hepatică, malnutriția, diareea cronică etc. sînt de obicei întovărășite de hipoproteinemie și se crede că ar exista o legătură între formarea lichidului de edem și scăderea

presiunii coloidosmotice sanguine. În aceste condiţii, o creştere a presiunii coloidosmotice a plasmei ar trebui să aibă ca urmare migrarea lichidului de edem în circulaţie cu excreţia sa ulterioară prin rinichi. Pentru a obţine aceste rezultate, tehnicile terapeutice constau în administrarea unui regim hiperproteic şi injectarea de proteine plasmatice, de preferinţă albumină, sau a unui substituent de plasmă adecvat.

ALBUMINA

Discuţiile asupra albuminei umane ca diuretic au o valoare mai mult teoretică, din cauză că produsul are un preţ ridicat. Studiile cele mai cuprinzătoare asupra întrebuinţării albuminei în tratamentul nefrozei sînt acelea ale lui Thorn şi colaboratorii (1945). Ei au utilizat serumalbumină umană concentrată (albumină 10% în glucoză 6%), săracă în electroliţi. Aceasta era administrată intravenos în doză zilnică de 50 g. Efectul diuretic cel mai pronunţat se observa în sindroamele nefrotice cu edeme masive. În aceste cazuri se putea păstra o diureză moderată în perioadele de administrare a albuminei, dar care nu putea fi prelungită după întreruperea terapiei. În urină apărea pînă la 10% din proteina administrată. În plus, concentraţia serumalbuminei, care suferea o creştere în timpul tratamentului, scădea repede faţă de valorile existente înainte de îndată ce se oprea administrarea proteinei.

S-au studiat, de asemenea, efectele pe care le are serumalbumina umană concentrată asupra ascitei bolnavilor de ciroză hepatică (Patek şi alţii, 1948; Mankin şi Lowell, 1948). Modificările concentraţiei albuminelor şi ale presiunii osmotice din plasmă variază paralel cu modificările din lichidul de ascită. Ascita însă nu este modificată în nici un fel. Fără îndoială că hipoproteinemia nu este singurul factor determinant în tulburările lichidiene din ciroza hepatică.

Studiile de mai sus stabilesc clar limitele meritelor albuminei în tratamentul edemelor hipoproteinemice. Ele subliniază, de asemenea, faptul că terapia de substituţie poate fi cel mult paliativă atunci cînd există tulburări ale metabolismului proteinelor plasmatice.

SUBSTITUENŢII DE PLASMĂ

Substituenţii de plasmă au fost utilizaţi în tratamentul nefrozei; totuşi există puţine comunicări în literatură. Întrebuinţarea unei soluţii fără electroliţi de dextran sau gelatină 12% produce mobilizarea lichidului interstiţial, mărirea volumului plasmatic şi diureză. O dată cu creşterea volumului plasmatic există şi o scădere a concentraţiei proteinelor plasmatice care însă este mai mare decît ar putea fi explicată prin hemodiluţie. Fără îndoială, substituenţii de plasmă fac ca proteinele plasmatice să părăsească circulaţia. Totuşi, aceasta pare să nu fie datorită unei inhibări a capacităţii de sinteză a proteinelor, ci mai degrabă unei adaptări homeostatice faţă de hipervolemie. Pe măsură ce dextranul este excretat sau metabolizat, nivelul proteinelor revine la valori normale. Excreţia urinară de albumină nu creşte. Deoarece sînt probe suficiente că dextranul nu este acumulat în ficat şi nu inhibează funcţia hepatică, substanţa ar părea să aibă calităţile dorite de diuretic coloidosmotic.

Dacă se utilizează ca diuretic, dextranul trebuie administrat ca soluţie hiperoncotică (12%), fără clorură de sodiu. Nu se poate stabili un dozaj. În mod teoretic se poate socoti că fiecare mililitru de soluţie de dextran 12% va atrage în circulaţie 1 ml lichid extracelular. Pentru o eficacitate maximă trebuie ca substituenţii de plasmă să nu fie utilizaţi singuri, ci combinaţi cu alte medicamente diuretice. Preparatele de substituenţi de plasmă sînt discutate în altă parte (vezi „Index").

ACACIA

Acacia (*guma arabica*) este menţionată numai pentru a infirma întrebuinţarea ei ca diuretic în tratamentul nefrozei. Substanţa s-a utilizat mult pentru a creşte presiunea coloidosmotică la bolnavii nefrotici, înaintea apariţiei substituenţilor de plasmă mai eficace. Ea a reuşit deseori să producă diureză, mai ales cînd era asociată cu alte diuretice. Totuşi, acacia este captată de celulele fagocitare din ficat, splină şi ganglionii limfatici, ca şi de celulele endoteliale ale vaselor sanguine mari şi mici. Efectele duc la un sindrom cunoscut ca *arabinosis*. Acesta este caracterizat prin hepatomegalie şi splenomegalie, ca şi prin semne şi simptome de insuficienţă hepatică. Acest sindrom poate duce la sfîrşit letal (Hueper, 1942; Mannix, 1947).

SĂRURILE ACIDOGENE

Sărurile care au tendinţa să producă acidoză sînt diuretice eficace. Acţiunea lor este mai mare decît ar fi de aşteptat numai pe baza „efectului osmotic", iar mecanismul diurezei pe care o provoacă trebuie explicat prin proprietăţile lor acidogene. Dintre aşa-numitele diuretice acidifiante, cel mai frecvent întrebuinţate sînt clorura de amoniu, nitratul de amoniu şi clorura de calciu. Sărurile de amoniu datoresc proprietăţile lor acidogene faptului că ionul amoniu este transformat în organism în uree, lăsînd în exces ionul clor sau nitrat, care dislocuieşte ionul bicarbonat. Reducerea bicarbonatului modifică raportul $BHCO_3 : H_2CO_3$ în aşa măsură, încît se produce o acidoză. Administrarea

de clorură de calciu duce, de asemenea, la același rezultat. În acest caz, ionul calciu este excretat sub formă de carbonat sau fosfat în intestin, ori se depune în oase și permite ionului clor să dislocuiască bicarbonatul din lichidul extracelular.

Mecanismul acțiunii diuretice. Înainte de a discuta mecanismul acțiunii diuretice a sărurilor acidificante se impune o scurtă privire asupra ionilor fiși și a partenerilor lor, care pot fi numiți ioni „labili". Ionul fix este acela care, o dată ce s-a format sau a fost ingerat, va rămîne în starea sa ionică. El poate părăsi organismul numai o dată cu apa, fie prin urină, fie prin sudoare sau prin pierderea altor lichide ale organismului. Un ion labil poate fi transformat într-o formă neionică, care poate fi eliminată ca atare din lichidele organismului. Dacă nu ar exista ioni labili, controlul renal și pulmonar asupra bilanțului acido-bazic ar fi inoperant. Ionii labili importanți sînt cationul NH_4^+, care poate fi transformat în uree, și anionul HCO_3^-, care în prezența ionului H^+ trece imediat în CO_2 și H_2O.

Sarea acidificantă NH_4Cl este o combinație a unui cation labil cu un anion fix. Dar atunci cînd ionul amoniu este transformat în uree, ionul clor dislocuiește ionul bicarbonat, care este transformat în CO_2. Așadar, administrarea NH_4Cl nu modifică concentrația totală electrolitică a lichidului extracelular, deoarece dispare un anion labil, împreună cu un cation labil. De aceea, NH_4Cl nu mărește volumul lichidului extracelular. El schimbă compoziția lichidului extracelular, deoarece clorul dislocuiește bicarbonatul.

Mecanismul acțiunii diuretice a sărurilor acidificante a fost descris clar și concis de către Sartorius și colaboratorii (1949). Ca urmare a creșterii concentrației clorului din lichidul extracelular va crește încărcarea cu clor a tubilor renali și va scăpa reabsorbției o cantitate apreciabilă împreună cu o cantitate echivalentă de cation și cu o cantitate izoosmotică de apă. Cationul provine din lichidele organismului și constă mai ales din sodiu. Mărind excreția, atît de electroliți, cît și de apă, sărurile acidificante duc la o pierdere finală de lichid extracelular și provoacă eliminarea lichidului de edem. Ca o consecință a acidozei produse de sărurile acidificante va intra în joc apărarea renală a echilibrului acido-bazic al lichidului extracelular. Clorul este excretat împreună cu un cation fix. Rinichiul poate să realizeze aceasta fabricînd amoniac, secretînd H^+ în schimbul ionului Na^+ și prin aceasta excretînd Cl^- în combinație cu NH_4^+. Cînd s-a îndeplinit compensația completă cantitatea de clorură de amoniu excretată de rinichi va fi egală cu aceea ingerată în doza diuretică obișnuită. De îndată ce s-a produs această echilibrare, clorura de amoniu nu mai poate fi eficace pentru eliminarea lichidului de edem.

Această explicație a mecanismului acțiunii diuretice a sărurilor acidogene include concluzia că efectul diuretic va fi maxim la începutul întrebuințării lor, cînd producerea de amoniac este încă minimă. Că acesta este cazul la omul normal se poate vedea din datele lui Lyons și colaboratorii (1944), care au urmărit volumul plasmatic și greutatea corporală ale unor voluntari puși la tratament cu clorură de amoniu și la regim sărac în clorură de sodiu. Se produce o pierdere de peste 3 kg în greutate în primele 24 de ore. Continuarea tratamentului mai multe zile nu mai creștea semnificativ pierderea în greutate. De asemenea, Brown și Bradbury (1947) au observat că dacă se administra clorură de amoniu la femei, în trimestrul ultim al sarcinii, pierderea cea mai semnificativă de electroliți extracelulari se producea în prima zi, iar prelungirea tratamentului era relativ ineficace.

Întrebuințări terapeutice. Preparatele întrebuințate în terapie sînt descrise în altă parte (vezi „Index"). Diureticele acidogene se administrează de obicei pe gură. Ele pot produce iritații gastrice, grețuri și vărsături. Nitratul de amoniu produce cele mai mici tulburări gastro-intestinale, dar cîteodată poate da naștere la methemoglobinemie. Metoda cea mai potrivită este de a administra aceste săruri sub formă de tablete sau capsule enterale. Doza variază de la 8 la 12 g zilnic, administrate în fracțiuni divizate, în timpul meselor. Ele nu se vor utiliza cînd funcția renală este mult diminuată, ca în nefrita cronică, din cauza pericolului producerii de acidoză necompensată.

Sărurile acidogene au o valoare redusă ca diuretice primare. Așa cum am văzut mai sus, ele sînt eficace numai pentru a produce o pierdere de electroliți și apă extracelulară, pentru o perioadă de 1—2 zile. Valoare mai mare au numai atunci cînd sînt utilizate în asociație cu diureticele mercuriale. Crescînd concentrația clorului extracelular, ele potențează acțiunea mercurialelor. Dacă reacția numai la mercuriale este satisfăcătoare și mecanismul compensator renal menține o concentrație normală a clorului extracelular, nu mai este necesar să se prescrie o sare acidogenă. Mai mult, alte substanțe, ca acetazolamida și rășinile schimbătoare de cationi, servesc acelorași scopuri ca și sărurile acidogene. Gradul în care o substanță ca clorura de amoniu potențează diureza produsă de mercuriale, ca și toleranța bolnavului față de sare, vor decide dacă aceasta va fi utilizată.

DIURETICELE MERCURIALE

Diureticele mercuriale au faima îndreptățită de a fi medicamentele diuretice cele mai puternice și cel mai constant eficace. Calomelul (clorura mercuroasă) era întrebuințat ca diuretic de Paracelsus în secolul al

XVI-lea. El era unul din ingredientele vestitelor „pilule ale spitalului Guy" (calomel, scila şi digitală) şi avea o mare parte din acţiunea diuretică a acestei asociaţii de medicamente. Cu toată eficacitatea sa, calomelul a fost înlocuit în mare măsură cu mercurialele organice, din cauza efectului său purgativ şi a inconstantei sale absorbţii intestinale.

Merbafenul (novasurol), care conţine mercur sub formă de complex organic, a fost utilizat prima dată ca substanţă antisifilitică. Deşi avea o acţiune slabă împotriva sifilisului, i s-au descoperit însă curînd proprietăţi de diuretic puternic (Saxl şi Heilig, 1920; Vogl, 1950) şi a fost întrebuinţat pe scară mare pentru efectele sale renale. Valoarea merbafenului ca diuretic a dus la apariţia mersalilului (salirgan) în 1924. S-a văzut că mersalilul are o activitate egală cu a merbafenului, dar este mai puţin toxic şi de aceea a fost mult mai mult utilizat. De atunci în terapie s-au creat multe mercuriale organice întrebuinţate ca diuretice.

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Acţiunile farmacologice şi întrebuinţările terapeutice ale tuturor diureticelor mercuriale organice sînt atît de asemănătoare, încît ele pot fi tratate în grup.

Mecanismul acţiunii diuretice. Acţiunea principală a diureticelor mercuriale este de a inhiba mecanismele tubulare care guvernează transportul activ de reabsorbţie a anumitor ioni. Fapte mai vechi au lăsat să se întrevadă că mercurialele organice erau active din cauză că pun în libertate ionul mercuric (Hg^{++}). Totuşi este mai probabil că complexele organomercuriale se disociază ca atare şi funcţionează în forma $R—Hg^{+}$. Avantajul mercurialelor organice faţă de compuşii anorganici constă în faptul că ele sînt excretate masiv şi repede de către rinichi, iar disociaţia lor redusă permite un control al gradului în care este redusă capacitatea renală de reabsorbţie. În acest fel este posibil să se producă modificări funcţionale la nivelul tubului renal cu minimum de pericol de a produce leziuni anatomice renale sau în alte organe, leziuni atît de caracteristice intoxicaţiei produsă de ionul mercuric.

Acţiunile biologice ale ionului mercuric şi ale mercurialelor organice au fost puse pe socoteala proprietăţii lor de a inhiba sistemele enzimatice cu grupe SH activate, probabil prin formarea de mercaptide. Anumiţi mercaptani, ca dimercaprolul şi tiosorbitolul pot proteja aceste enzime de inactivarea prin Hg^{++} şi $R—Hg^{+}$ şi astfel pot preîntîmpina intoxicaţia generală cu mercur (pag. 797). În acord cu acest fapt sînt date care arată că se poate inhiba complet, prin anumiţi mercaptani, acţiunea diuretică a mercurialelor organice (Farah şi Maresh, 1948). Acestea reprezintă indicaţii puternice că mecanismul fundamental de acţiune al mercurialelor organice asupra celulelor tubulare renale ar fi o inhibiţie a sistemelor enzimatice cu grupe SH activate, care sînt esenţiale în furnizarea de energie pentru transportul tubular renal. În acest mecanism a fost implicat şi sistemul succindehidrogenazei (Handley şi Lavik, 1950).

Efectul asupra compoziţiei urinii şi a lichidului extracelular. S-a arătat mai înainte că în tubul renal există sisteme specifice de transport pentru reabsorbţia şi secreţia diferitelor feluri de ioni şi molecule. Dintre aceste sisteme numai unele sînt inhibate de mercur, iar urina excretată ca răspuns la un diuretic mercurial are o compoziţie caracteristică. Pe scurt, mercurialele organice par să blocheze în mod specific reabsorbţia ionului Cl^{-} şi se crede că această acţiune se produce mai ales la nivelul tubului proximal (Pitts şi Sartorius, 1950; Welt şi alţii, 1950). Transportul de ion hidrogen şi reabsorbţia de bicarbonaţi nu sînt influenţate. Clorul este deci anionul predominant în urină. Se crede că pierderea cationilor ficşi este secundară acţiunii asupra excreţiei anionilor, iar configuraţia cationică a urinii este cea obişnuită.

Ca o consecinţă a pierderii proporţional mai mari de clor, decît de bicarbonat din lichidul extracelular, diureza mercurială tinde să producă o alcaloză hipocloremică. Aceasta nu se produce în mod obligatoriu. Majoritatea bolnavilor primesc diureticele mercuriale la intervale de cîteva zile. După injectarea intramusculară, activitatea acestora durează un număr de ore limitat. De aceea, după ce a încetat acţiunea diureticului, rinichiul poate realiza compensarea tulburării în compoziţia lichidului extracelular produse de mercurial. Totuşi, cînd diureticele mercuriale sînt administrate în serii masive sau cînd funcţia renală este insuficientă ca să poată îndeplini compensarea rapidă se poate instala o alcaloză generală persistentă. Cînd se produce aceasta, individul poate deveni refractar la acţiunea diureticelor mercuriale, din motive care vor fi discutate mai jos.

Efecte asupra excreţiei de potasiu. Efectele diureticelor mercuriale asupra excreţiei renale a potasiului sînt complexe (Mudge şi alţii, 1950). Mercurialele pot inhiba transportul secretor tubular de potasiu, care este, probabil, mecanismul principal de excreţie al acestui ion (pag. 676). Pe de altă parte, excreţia crescută de clor este întovărăşită de o excreţie crescută de cationi ficşi, din care o parte este reprezentată de potasiu. Rezultatul general este destul de variabil. Întrebuinţarea în clinică a diureticelor mercuriale nu este urmată de nici o tulburare serioasă a metabolismului potasiului.

Starea refractară şi potenţarea. Se ştie de multă vreme că sărurile acidifiante, ca clorura de amoniu, potenţează acţiunea diureticelor mercuriale, pe cînd sărurile

alcalinizante, ca $NaHCO_3$, nu au aceste efecte. Mai mult, bolnavii care fac alcaloză în urma diureticelor mercuriale pot deveni refractari la un tratament ulterior (Schwartz și Wallace, 1951). Nu se cunoaște exact care este mecanismul prin care tulburările bilanțului acido-bazic influențează răspunsul la diureticele mercuriale. S-a susținut că în acidoză pH urinar scăzut produce o disociere mai mare a mercurialului organic și prin aceasta produce o acțiune mai pronunțată. Totuși, această explicație a fost infirmată (Axelrod și Pitts, 1952).

O explicație mai plauzibilă se bazează pe faptul că mercurialele inhibează în mod specific reabsorbția clorului. Așadar, volumul diurezei va fi proporțional cu cantitatea totală de ioni Cl^- care sînt livrați tubilor pe unitatea de timp. Dacă aceasta va fi mică, capacitatea tubilor de a reabsorbi complet cantitatea de ion clor din filtratul glomerular nu va fi depășită de această încărcare, chiar dacă capacitatea de transport va fi redusă de diuretic. Cu cît va fi mai mare încărcarea cu clor a tubilor, cu atît mai mare va fi și diureza, pentru un anumit grad de inhibiție a capacității de transport și de reabsorbție a clorului. Astfel, la același debit de filtrare, în alcaloza hipocloremică poate să nu se producă diureză, dar în acidoza hipercloremică, cu niveluri mari de clor în plasmă, este de prevăzut o diureză promptă. Într-adevăr, bolnavii în alcaloză care sînt refractari la mercuriale vor răspunde din nou dacă li se corectează deficitul în clor prin administrare de NH_4Cl sau HCl (Schwartz și Wallace, 1951).

Este demn de semnalat faptul că factorul critic pentru răspunsul diuretic este mai degrabă încărcarea cu clor (debitul de filtrare × concentrația plasmatică) care este furnizată tubilor, decît concentrația din plasmă. Indivizii cu insuficiență cardiacă avansată pot avea debite de filtrare atît de scăzute, încît ei nu mai pot răspunde la mercuriale chiar dacă concentrația clorului în plasmă este normală. Totuși, în insuficiența cardiacă înaintată pot fi întîlnite adesea, atît hipocloremia, cît și filtrarea scăzută, ceea ce determină o lipsă de răspuns la diureticele mercuriale (Weston și alții, 1952).

Evoluția diurezei. După administrarea parenterală a unei doze mijlocii de diuretic mercurial la un bolnav care reacționează, se observă o creștere a debitului urinar în răstimp de 1—2 ore, ajungînd la maximum în 6—9 ore, acțiunea terminîndu-se în 12—24 de ore. Volumul de lichid evacuat printr-o singură doză variază mult și depinde de factori ca: volumul de lichid extracelular, debitul de filtrare glomerulară, compoziția lichidului extracelular etc. Răspunsul mediu este reprezentat de o pierdere de aproximativ 2,5% din greutatea corpului.

Acțiuni extrarenale. În mod teoretic, mercurialele sînt excretate repede din organism și-și exercită acțiunile farmacodinamice principale numai asupra funcției tubulare renale. Dacă se produce o acumulare atunci apar semnele și simptomele de intoxicație mercurială generală. Toate preparatele mercuriale au proprietatea generală de a produce, în concentrații mari, aritmii cardiace. Aceasta este cauza morții subite la animale după perfuzarea intravenoasă a preparatelor anorganice sau organice. Efectele toxice asupra miocardului se manifestă prin modificări ale undei T, urmate de bloc intraventricular și fibrilație ventriculară (De Graff și Lehmann, 1942; Lehmann, 1947). Acest efect toxic poate fi prevenit prin mercaptani, ca de pildă dimercaprol. Toxicitatea față de cord a mercurialelor este substratul rarelor accidente clinice (vezi mai jos).

Căi de administrare. Mercurialele organice pot fi administrate pe cale intravenoasă, intramusculară, subcutanată, bucală sau rectală. Nu toți compușii sînt potriviți pentru o administrare pe oricare din aceste căi (vezi discuția asupra preparatelor).

Intravenos. Sînt puține indicații pentru o injectare intravenoasă a diureticelor mercuriale. Dezavantajele sînt următoarele: 1) posibilitatea unor reacții toxice cardiace imediate; 2) necrozarea tisulară din cauza unei injecții perivasculare și 3) tromboza venelor prin injectări repetate. Nu există nici o creștere apreciabilă a intensității sau vitezei de instalare a acțiunii diureticului injectat pe cale intravenoasă, în comparație cu cea intramusculară sau subcutanată (Marsh și colaboratorii, 1952).

Intramuscular. Aceasta este calea cu mult cea mai de dorit pentru administrarea unui mercurial organic. Reacțiile locale sînt minime și absorbția este rapidă și completă. Din păcate, bolnavul nu poate să-și administreze singur medicația pe această cale.

Subcutanat. Pentru injectarea subcutanată se pot întrebuința numai acele preparate care produc o iritație locală în cel mai mic grad. Singurul avantaj al căii subcutanate este că bolnavii pot fi învățați să-și facă singuri injecțiile. Totuși sînt mult mai frecvente reacțiile locale după injecțiile subcutanate decît după cele intramusculare.

Bucal. Administrarea bucală de diuretice mercuriale elimină necesitatea injectării, însă cu prețul unei iritări gastro-intestinale, al unui dozaj mai ridicat cu mercur, al unui pericol mai mare de intoxicație generalizată cu mercur și al unui răspuns întîrziat și incomplet. Această cale este ineficientă atunci cînd se urmărește o eliminare rapidă a lichidului de edem la un bolnav într-o stare acută.

Marele avantaj al administrării bucale este ușurința autoadministrării. Un diuretic bucal bine tolerat și eficace reprezintă un țel demn de atins. Două considerații importante vor contura pe scurt problemele în

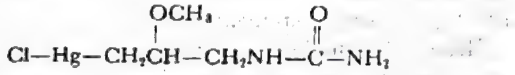
Scanned with OKEN Scanner

această privinţă. În primul rînd, mecanismele de transport activ prin epiteliul intestinal şi al tubilor renali sînt foarte asemănătoare. Mercurul în stare activă va stînjeni în mod necesar procesele de absorbţie şi va produce diaree. În al doilea rînd, epiteliul intestinal, care este unul din ţesuturile cele mai sensibile la acţiunile toxice ale mercurului, va fi în mod obligatoriu supus unei concentraţii mari atunci cînd se întrebuinţează calea bucală. Cu toate acestea se fac progrese în perfecţionarea de preparate adecvate. Anumiţi pacienţi tolerează diureticele mercuriale pe cale bucală destul de bine, pentru a li se putea substitui complet sau parţial tratamentul parenteral (Batterman şi alţii, 1944, 1946; Derow şi Wolff, 1947; Moyer şi alţii, 1952).

Rectal. Se găsesc şi supozitoare rectale de diuretice mercuriale organice, dar această metodă de administrare este cea mai puţin satisfăcătoare. Absorbţia este inconstantă, supozitoarele sînt deseori incomplet păstrate în rect şi se poate produce şi o iritare rectală gravă.

Preparate şi posologie. Diureticele organice sînt derivaţi organo-mercuriali ai acizilor organici. Cu unele excepţii, cei destinaţi pentru administrarea parenterală sînt livraţi în combinaţii cu teofilina, în proporţie echimoleculară. Teofilina nu se găseşte în cantitate suficientă ca să-şi manifeste acţiunea diuretică. Rolul său este mai mult ca să realizeze o absorbţie rapidă şi prin aceasta să reducă reacţia locală tisulară.

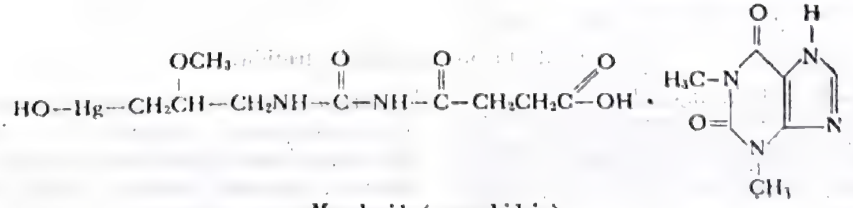
Clormerodrin, M.N.N. *(neohidrin)* are următoarea formulă de constituţie:



Clormerodrin

Compusul a fost creat pentru administrarea bucală şi se administrează numai pe această cale. Se prezintă ca o pulbere albă, cu un gust amar, metalic şi este livrat în tablete care conţin 18,3 mg clormerodrin (echivalent cu 10 mg mercur). Doza zilnică obişnuită este de 1—4 tablete, în funcţie de gravitatea edemelor şi de reactivitatea bolnavului. Cu toate că a fost preparat numai în scopul utilizării pe cale bucală, clormerodrinul nu e lipsit totuşi de efectele secundare nedorite care întovărăşesc administrarea bucală a mercurialelor organice. Mulţi bolnavi nu pot tolera medicamentul, iar la alţii este necesar un tratament suplimentar cu un preparat parenteral.

Meralurid, F.S.U. *(mercuhidrin)*, are următoarea formulă de constituţie:

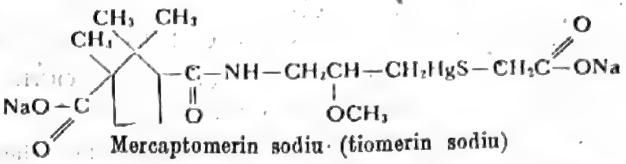


Meralurid (mercuhidrin)

Acidul liber este livrat sub formă de supozitoare rectale (supozitoarele de mercuhidrin) care conţin 0,6 g meralurid (echivalent cu 0,19 g mercur). Doza este de un supozitor zilnic, ca măsură suplimentară la administrarea parenterală.

Meralurid sodiu injectabil, F.S.U. *(soluţie de mercuhidrin sodiu)*, este o soluţie sterilă a sării de sodiu de meralurid. Fiecare mililitru conţine 0,13 g mercurial organic (echivalent cu 89 mg mercur). Doza obişnuită unică este de 1—2 ml, intramuscular. Soluţia este livrată în fiole de 1—2 ml sau în flacoane de 10 ml.

Mercaptomerin sodiu, F.S.U. *(tiomerin sodiu)*, are următoarea formulă:



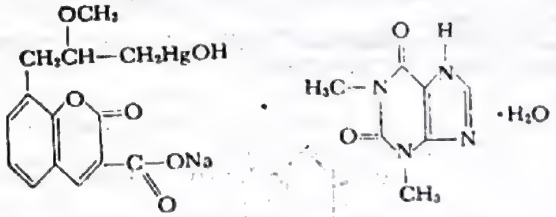
Mercaptomerin sodiu (tiomerin sodiu)

Este singurul diuretic mercurial organic care nu este livrat în combinaţie cu teofilina. În acest compus, mercurul este legat de sulf. Local se produce o disociaţie relativ mică, astfel că reacţia tisulară la locul de injecţie este minimă. De aceea, el este tolerat şi pe cale subcutanată. Mai mult, atunci cînd este administrat pe cale intramusculară, este mult mai puţin toxic faţă de miocard decît celelalte mercuriale organice. Totuşi şi activitatea mercaptomerinului ca diuretic este tot atît de mare ca şi a celorlalte mercuriale.

Mercaptomerinul are anumite neajunsuri. Atunci cînd este administrat subcutanat, incidenţa reacţiilor locale este de aproximativ 20%. Acestea constau în durere, echimoză şi noduli fibroşi. Deseori ele sînt destul de grave pentru a împiedica continuarea tratamentului. În plus, cînd este administrat des, incidenţa sensibilizărilor este mai mare decît la alte mercuriale organice (Warshaw şi alţii, 1951; Gold şi alţii, 1952). Se cunosc şi alţi compuşi tiolici, cu mare putere de sensibilizare.

Mercaptomerinul nu este tot atît de stabil ca celelalte mercuriale organice. El este livrat ca pulbere, în fiole conţinînd 1,4 sau 4,2 g. Cînd este diluat cu 10 şi respectiv 30 ml apă sterilă se obţine o soluţie care conţine cîte 0,13 g mercaptomerin (echivalent cu 43 mg mercur) pe mililitru. Soluţia trebuie ţinută la rece şi trebuie aruncată de îndată ce prezintă vreo turbiditate. Doza obişnuită unică este de 1—2 ml.

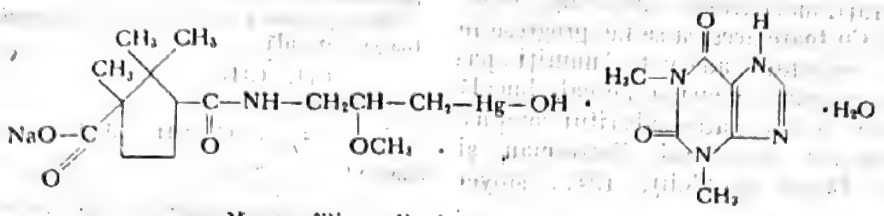
Mercumatilin, M.N.N. *(cumertilin)*, are următoarea formulă de constituţie:



Mercumatilin sodiu (cumertilin sodiu)

Acidul în stare liberă se livrează în tablete pentru uz bucal conținînd 67 mg (echivalent cu 20 mg mercur). Acestea sînt utilizate ca ajutătoare pe lîngă tratamentul parenteral. Doza este de 1—4 tablete pe zi. Sarea de sodiu este prezentată sub formă de soluție conținînd 0,123 g (echivalent cu 39 mg mercur) pe mililitru, în fiole de 1—2 ml. Doza unică intramusculară este de 1—2 ml.

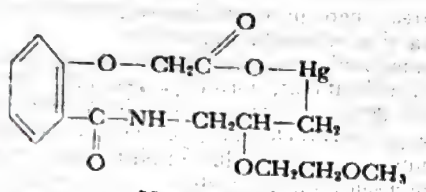
Mercurofilin sodiu, F.S.U. *(mercuzantin)*, are următoarea formulă de constituție:



Mercurofilin sodiu (mercuzantin sodiu)

Doza oficială de injecție conține 0,135 g (echivalent cu 38 mg mercur) pe mililitru, iar tableta bucală oficială conține 0,1 g (28 mg mercur). Doza bucală de întreținere este de 1—2 tablete pe zi. Doza unică intramusculară este de 1—2 ml.

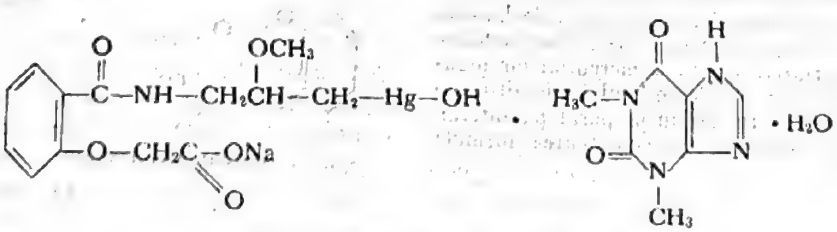
Meretoxilina, M.N.N. *(dicurin)*, are următoarea formulă de constituție:



Meretoxilina

Compusul nu este livrat ca atare, ci sub formă de *meretoxilin procaina*, M.N.N. *(dicurin procaina)*, aceasta constă dintr-un amestec de 1 ml de sare de procaină a meretoxilinei și 1,4 moli de teofilină anhidră. Se livrează în fiole de 10 ml, ca soluție ce conține la fiecare mililitru 0,1 g de compus organic mercurial (echivalent cu 39,3 mg mercur), 0,05 g teofilină și 0,045 g procaină bază. Doza obișnuită este de 2 ml, care pot fi administrați prin injecție intramusculară sau subcutanată profund. Prezența procainei micșorează durerea, dar nu exclude posibilitatea reacțiilor locale. Meretoxilin-procaina nu trebuie utilizată la bolnavii care au o sensibilitate la procaină.

Mersalilul și teofilina, F.S.U. *(salirgan-teofilina)*, are următoarea formulă de constituție:



Mersalilul și teofilina (salirgan-teofilina)

Preparatele oficiale sînt: soluția injectabilă care conține 0,16 g (echivalent cu 39,6 mg mercur) pe mililitru și tabletele bucale care conțin 0,12 g (echivalent cu 32 mg mercur). Soluția este livrată în fiole de 1—2 ml. Doza intramusculară medie este de 1—2 ml. Ca auxiliar terapeutic, doza bucală este de o tabletă pe zi.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Diureticele mercuriale sînt repede și complet absorbite de la nivelul regiunilor parenterale de administrare. Absorbția din tractul intestinal este mai lentă și mai puțin completă. Mercurialele organice sînt excretate rapid prin rinichi. În intestine apare numai o cantitate foarte mică după administrare. Poate fi regăsit în urină aproape 50% din mercurul injectat în următoarele 3 ore și pînă la 95% în următoarele 24 de ore. În ziua a doua sau chiar a treia mai apar cantități dozabile. De aceea, întrebuințarea zilnică de mercuriale organice poate să ducă la acumulare. Excreția este deosebit de întîrziată la indivizii cu funcție renală insuficientă (Burch și alții, 1950; Grossman și alții, 1951).

Ritmul cel mai mare de excreție renală a mercurului se produce înainte de apariția diurezei. Totuși, în această perioadă se extrage din sîngele renal mai mult mercur decît apare în urină și probabil că diureticul este legat de celulele tubulare renale. Mai tîrziu, acest mercur legat este eliberat și excretat (Weston și alții, 1951). Această mică fracțiune reversibil legată este răspunzătoare de acțiunea diuretică.

Reacții secundare. Rareori se produc accidente la mercurialele organice, dar ele pot îmbrăca foarte multe forme. Nu există nici o dovadă că ele ar fi în legătură cu vreo medicație concomitentă sau cu boala tratată.

Accidente imediate grave. Acestea se produc foarte rar și numai după administrarea intravenoasă. Accidentul este caracterizat prin scăderea bruscă a presiunii sanguine, aritmie cardiacă, cianoză sau paloare, dispnee și respirație spasmodică. Pe baza observațiilor farmacologice și a înregistrărilor electrocardiografice întîmplător obținute în timpul acestor accidente se crede că în aproape toate

cazurile moartea se produce prin fibrilaţie ventriculară. Nu rareori bolnavii care au sucombat în urma unei injecţii intravenoase de mercurial organic prezentau în istoricul lor un accident anterior, mai puţin grav. De accea, ca precauţie, calea intravenoasă nu trebuie repetată la bolnavii care au prezentat reacţii nefavorabile (Barker şi alţii, 1942; Brown şi alţii, 1942; De Graff şi Nadler, 1942; Wexler şi Ellis, 1944; Volini şi alţii, 1945; Schlachman, 1946; Kaufman, 1948 şi alţii).

Accidente imediate mai puţin grave. Acestea pot lua variate forme ca, de exemplu: bufeuri, prurit, urticarie, dermatită care poate să devină ulterior exfoliativă, febră, greţuri şi vărsături etc. Simptomele au deseori un substrat alergic. În acest caz ele se produc indiferent de calea de administrare, dar pot fi uneori evitate prin schimbarea cu un alt preparat de mercur (Gottlieb, 1948). În practica curentă se administrează o doză-test (0,5 ml) de diuretic mercurial cu 24 de ore înaintea primei doze întregi pentru a stabili dacă există o hipersensibilitate neobişnuită. Rareori se poate produce în urma întrebuinţării diureticelor mercuriale o inhibiţie a măduvei oaselor, semnalîndu-se neutropenii şi agranulocitoză (Bender şi alţii, 1950; Silverman şi Worthen, 1952). Dacă se produc reacţii grave de acest fel poate fi util dimercaprolul.

Intoxicaţia generalizată cu mercur. În urma întrebuinţării neraţionale a diureticelor mercuriale, se pot produce simptomele clasice de intoxicaţie generalizată cu mercur. Ele pot să apară atunci cînd se administrează un mercurial la indivizii cu funcţie renală insuficientă, la care excreţia diureticului este diminuată sau în urma unei administrări prea frecvente parenterale sau prea prelungite pe cale bucală.

Iritaţia gastro-intestinală. Aceasta este o complicaţie a administrării pe cale bucală. Simptomele sînt de obicei uşoare şi constau din greţuri şi peristaltism accelerat. Cîteodată ele ajung pînă la vărsături, dureri abdominale şi diaree. Incidenţa lor este mai mare la bolnavii ambulatori decît la cei spitalizaţi.

Efecte toxice secundare. Întrebuinţarea exagerată a diureticelor mercuriale poate să producă o spoliere a electroliţilor extracelulari. Poate să apară slăbiciune, mialgii şi chiar şoc. Acest sindrom nu este produs numai de compuşii mercuriali, ci şi atunci cînd orice tratament diuretic este împins pînă la extrem, mai ales cînd aportul de sare este strict micşorat. Dacă se produce o spoliere gravă de electroliţi, trebuie să se administreze clorură de sodiu. Dacă valorile sodiului plasmatic sînt normale şi se produce o alcaloză hipocloremică, anomalia va fi corectată prin clorură de amoniu.

În cazuri rare, răspunsul diuretic la mercuriale este atît de puternic încît se instalează o anhidremie cu creşterea valorii hematocritului şi a viscozităţii sîngelui. La indivizii în vîrstă, aceasta poate da naştere la complicaţii trombo-embolice, inclusiv tromboză cerebrală. S-a semnalat la indivizi cu funcţie insuficientă a vezicii urinare un tip neobişnuit de reacţie secundară toxică la mercuriale. În urma diurezei, distensia mare a vezicii urinare poate să ducă la o atonie şi mai mare a peretelui vezical şi la retenţie acută de urină (Schneierson şi Bergman, 1949). Eliminarea rapidă a lichidului de edem poate duce la o pierdere exagerată de potasiu şi la semne şi simptome de intoxicaţie digitalică din motive care au fost discutate în altă parte.

Contraindicaţii. Cea mai importantă contraindicaţie a întrebuinţării diureticelor mercuriale este insuficienţa renală. În această situaţie nu numai că există pericolul intoxicaţiei generale cu mercur din cauza slabei excreţii a medicamentului, dar este şi posibil să se agraveze leziunea renală existentă. Nefrita acută este o contraindicaţie absolută. În alte forme de insuficienţă renală trebuie făcută o apreciere clinică pentru a vedea dacă sînt permise mercurialele. Capacitatea de concentraţie a rinichiului foloseşte deseori de călăuză în tratamentul cu mercuriale. Dacă rinichiul este capabil să concentreze urina pînă la densitatea de cel puţin 1 015, se consideră că se pot întrebuinţa fără pericol mercurialele organice. Cum s-a remarcat mai sus, calea intravenoasă este contraindicată la bolnavii care au prezentat în prealabil reacţii secundare nedorite. Supozitoarele rectale nu trebuie folosite la pacienţii cu rectită.

Întrebuinţări terapeutice. Diureticele mercuriale au principala utilizare în edemele cardiace. Se obţin cîteodată rezultate bune în nefroza cronică, în stadiul nefrotic al glomerulonefritei şi în ascita datorită cirozei hepatice sau obstrucţiei portale. Răspunsul diuretic la mercuriale începe de obicei la 2 sau 3 ore după administrarea lor şi încetează după 12 pînă la 24 de ore. Diureza cea mai bogată este la început şi de aceea medicamentul trebuie administrat dimineaţa, pentru a permite bolnavului un repaus nocturn netulburat. La indivizii edematoşi se pot excreta după o singură injecţie pînă la 10 litri de urină. Totuşi, acţiunea mercurialelor organice este variabilă şi cîteodată complet nulă, ceea ce se aplică de altfel tuturor diureticelor. În unele cazuri, diureza se produce după prima administrare, dar injecţiile următoare devin din ce în ce mai puţin eficace. Aceste probleme sînt tratate la discuţia asupra eliminării lichidului de edem.

Scanned with OKEN Scanner

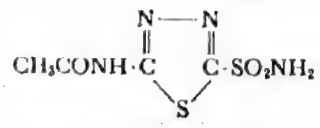
INHIBITORII ANHIDRAZEI CARBONICE: ACETAZOLAMIDA (DIAMOX)

Acetazolamida (diamox) este o achiziție recentă la grupul de medicamente care produc diureză prin inhibiția transportului tubular cu rol în reabsorbția electroliților. Aceasta acționează într-un mod cu totul diferit de cel al mercurialelor organice, și anume mărește excreția ionului de bicarbonat și nu pe cea a ionului de clor. De aceea diamoxul reprezintă un progres foarte important în modificarea medicamentoasă a funcției renale.

Istoric. La începutul anului 1930, Roughton și colaboratorii săi au demonstrat că era prezentă în hematii o enzimă care cataliza hidratarea și deshidratarea CO_2 (Roughton, 1935). Această observație explica mecanismul prin care CO_2 putea fi repede transformat în $HHCO_3$ pentru a fi transportat de hematii și din nou eliberat ca CO_2, spre a fi excretat pe cale pulmonară. Prin demonstrarea prezenței acestei enzime în mare concentrație în mucoasa gastrică și în corticala renală, cercetările lui Davenport au stîrnit un mare interes (Davenport, 1946). Davenport a sugerat că enzima ar putea îndeplini o funcție importantă în producția de H^+ pentru secreția gastrică. Mai tîrziu, Pitts și colaboratorii au demonstrat că acidificarea urinii se realiza prin transportul renal tubular de ioni de H^+ și au adus de asemenea dovada că sursa acestor ioni de hidrogen era acidul carbonic care provenea din hidratarea CO_2.

Cînd s-a introdus sulfanilamida ca agent chimioterapic, s-a observat în curînd că medicamentul producea, în doze terapeutice, tulburări ale bilanțului acidobazic. Studii ulterioare asupra sulfanilamidei au arătat că substanța este un inhibitor specific și destul de puternic al anhidrazei carbonice. Dovada adusă de Pitts și colaboratorii că sulfanilamida inhibează, atît transportul ionului de hidrogen, cît și acidificarea urinii, a constituit o explicație a mecanismului prin care compusul producea tulburări ale bilanțului acido-bazic. Observațiile de mai sus sugerau că un inhibitor specific și foarte puternic al anhidrazei carbonice s-ar putea dovedi un medicament de valoare. Bazați pe această idee, Roblin și colaboratorii au sintetizat și studiat un număr mare de derivați de sulfamidă cu scopul de a găsi un astfel de compus. Cercetările lor au dus la inhibitorul anhidrazei carbonice, diamox, care este un medicament diuretic folositor.

Chimie și raportul dintre structură și activitate. *Acetazolamida (diamox)* este 2-acetilamino-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamidă. Ea are următoarea formulă de constituție:



Acetazolamida (diamox)

Un mare număr de sulfamide heterociclice sînt inhibitori puternici ai anhidrazei carbonice. Acești compuși sînt sulfamide heterociclice nesubstituite, în care atomul de sulf al grupului sulfonamidă este legat de atomul de carbon al inelului heterociclic. Activitatea membrilor aceleiași serii omologe sporește o dată cu creșterea acidității lor. Efectele sterice ca și alți factori ar avea o importanță, dar nu au fost stabilite cu precizie. Activitatea dispare atunci cînd se face substituirea la azotul sulfonamidei ceea ce explică de ce derivații de sulfamidă întrebuințați curent ca chimioterapice nu inhibează anhidraza carbonică.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Mecanism de acțiune. Diamoxul este un medicament foarte specific, deoarece unica sa acțiune cunoscută este aceea de a inhiba anhidraza carbonică. O concentrație de 1,4 μg/l produce o inhibiție perceptibilă a enzimei. Nu se cunoaște faptul că ar influența vreun alt sistem enzimatic. Anhidraza carbonică se găsește în mare concentrație în hematii, unde este de primă importanță pentru transportul de CO_2. Se găsește de asemenea în mucoasa gastrică, în corticala renală și pancreas. Aci se crede că funcționează pentru a produce o sursă imediată de ioni H^+ sau HCO_3^-.

Anhidraza carbonică. Anhidraza carbonică catalizează reacția reversibilă dintre CO_2 și H_2O după cum urmează:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H \cdot HCO_3$$

Cu toate că această reacție se produce și în lipsa enzimei, prezența fermentului îi crește mult viteza. Așadar, orice funcție care depinde de aportul continuu, fie de ioni hidrogen, fie de bicarbonat, va fi probabil stînjenită prin inhibiția enzimei. Anhidraza carbonică se găsește în hematii, mucoasa gastrică, corticala renală, pancreas și în unele zone din sistemul nervos central. Vom discuta pe scurt rolul enzimei în aceste țesuturi, ca și efectele farmacologice ale inhibiției ei.

Rinichii. Acțiunile cele mai importante ale diamoxului sînt datorite inhibării anhidrazei carbonice din tubii renali. Cum s-a mai menționat (pag. 708), cele mai de seamă funcții renale în vederea cruțării cationilor fiși și anume: reabsorbția de bicarbonat, acidificarea sistemelor tampon urinare și transformarea amoniacului în ion NH_4^+ în urina tubulară, depind de schimbul dintre H^+ din celula tubulară, cu Na^+ din urina tubulară. Se crede că sursa de ioni de hidrogen ar fi acidul carbonic. Cînd viteza de formare a acidului carbonic este micșorată prin inhibiția anhidrazei carbonice, schimbul $H^+ — Na^+$ din tubul renal se

va face cu o viteză mult redusă. Ca rezultat, reabsorbţia de bicarbonat este incompletă, iar aciditatea titrabilă şi amoniacul dispar din urină. Rinichiul va elabora un volum crescut de urină alcalină. Celelalte sisteme renale de transport sînt neinfluenţate. Excreţia renală de clor şi fosfaţi, împreună cu cationii care îi întovărăşesc, nu este modificată semnificativ. Rezultatul final al acestei acţiuni selective este eliminarea din lichidul extracelular prin rinichi, a unei cantităţi de bicarbonat de sodiu şi de echivalentul de apă, legată izoosmotic.

În urmă pierderii renale de bicarbonat de sodiu şi apă, se instalează o acidoză, deoarece scade concentraţia bicarbonatului din lichidul extracelular, în timp ce concentraţia clorului creşte. Fenomenele următoare depind de ritmul administrării medicamentului. Dacă tratamentul este cronic, se stabileşte repede o stare de echilibru. Scăderea concentraţiei de bicarbonat în lichidul extracelular duce la o încărcare mai mică de bicarbonat, furnizată tubului renal. De aceea, în ciuda inhibiţiei continue a enzimei şi a capacităţii tubulare scăzute de schimb a ionului de hidrogen, majoritatea bicarbonatului filtrat este reabsorbit şi nu se mai produce o pierdere a bicarbonatului. Totuşi capacitatea redusă a celulelor tubulare de a schimba ionul de hidrogen pentru cationi ficşi împiedică posibilitatea de compensare renală a anomaliei compoziţiei lichidului extracelular, astfel că va persista o uşoară acidoză cît vreme se administrează medicamentul. Dacă se administrează numai o singură doză zilnică, enzima este inhibată numai timp de aproximativ 6 ore. În următoarele 18 ore se produce compensaţia renală a tulburării bilanţului acido-bazic şi se restabileşte la normal compoziţia lichidului extracelular. Prin urmare, va exista din nou un răspuns la următoarea doză de medicament.

Cînd se administrează diamox o dată pe zi fără să existe lichid de edem, răspunsurile compensatoare sînt de aşa natură că, după prima zi, nu se mai produc pierderi de apă decît foarte puţine sau de loc. Totuşi, cînd volumul lichidului extracelular este mult mărit, o singură doză zilnică de diamox va produce o pierdere continuă de lichid extracelular, pînă cînd se ajunge la greutatea corporală fără lichid de edem. Deoarece inhibiţia enzimei se face intermitent, reacţiile compensatoare împiedică devieri grave ale bilanţului acido-bazic.

Comparaţie cu diureticele mercuriale. Atît diamoxul, cît şi mercurialele organice îşi exercită acţiunea diuretică inhibînd capacitatea tubulară de reabsorbţie. Fiecare influenţează reabsorbţia cîte unui anion anumit: clorul în cazul mercurialelor, bicarbonatul în cazul diamoxului. Fiecare tinde să producă o deviere a bilanţului acido-bazic şi anume: mercurialele o alcaloză metabolică, diamoxul o acidoză metabolică. Acţiunea lor combinată duce la excreţia renală a celor 2 anioni importanţi ai lichidului extracelular, întovărăşiţi de cationi şi apă. Acţiunea unuia corectează tulburarea bilanţului acido-bazic produsă de celălalt.

Efectele asupra excreţiei de potasiu. O reducere a ritmului de secreţie a ionului de hidrogen de către tubul renal produce o secreţie crescută tubulară de ioni de potasiu, din motive care au fost discutate (pag. 676). De aceea, diureza produsă de diamox este întovărăşită de o creştere a excreţiei de potasiu (Berliner şi alţii, 1951). Dacă se dă diamox numai o dată pe zi, vor apărea cantităţi apreciabile de potasiu în urină, în perioada de inhibiţie a enzimei, dar potasiul va fi conservat în perioada de compensare renală. În consecinţă, la un aport normal de potasiu nu se va produce un bilanţ negativ. Administrarea continuă de doze mari de diamox la animale în inaniţie poate duce la moarte datorită spolierii de potasiu.

Sucul gastric şi pancreatic. La cîine, dozele mari de diamox descresc volumul şi aciditatea sucului gastric secretat ca răspuns la stimularea cu histamină, pînă la 15% din valorile de control. Răspunsul la o singură doză durează 3 pînă la 6 ore, iar funcţiile normale secretoare revin după eliminarea medicamentului şi reluarea activităţii anhidrazei carbonice (Janowitz şi alţii, 1952). Această observaţie vine în ajutorul teoriei că acidul carbonic ar fi sursa de H^+ din sucul gastric. Totuşi, este îndoielnic dacă inhibitorii anhidrazei carbonice îşi vor găsi vreo aplicare terapeutică în combaterea hiperacidităţii gastrice. Sînt necesare doze mari pentru a inhiba în mod eficace activitatea secretoare, iar pentru un efect continuu ar fi necesar un tratament cronic. S-ar produce efecte secundare nedorite, mai ales asupra echilibrului acido-bazic.

Diamoxul produce, de asemenea, la cîini cu fistulă pancreatică, o micşorare importantă a volumului şi a concentraţiei în bicarbonat a sucului pancreatic produs ca răspuns la secretină (Birnbaum şi Hollander, 1953). Aceasta ne face să presupunem că acidul carbonic ar putea fi sursa de bicarbonat din sucul pancreatic.

Transportul bioxidului de carbon. Dozele de diamox care au un efect puternic asupra rinichiului nu împiedică în mod simţitor transportul de CO_2 în sînge şi nici excreţia sa finală prin plămîni. Chiar după doze intravenoase enorme de medicament, mai există încă o activitate considerabilă a anhidrazei carbonice în sînge. Retenţia de CO_2 şi acidoza respiratorie nu complică terapia cu diamox (Becker şi alţii, 1953).

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul nervos central. Anhidraza carbonică se găsește în unele zone ale sistemului nervos central, dar funcțiile sale la acest nivel sînt încă necunoscute. Dozele mari de diamox pot produce somnolență sau dezorientare la o mică parte din bolnavi. Compusul s-a utilizat cu succes în tratamentul epilepsiei, dar nu se cunoaște precis dacă efectele favorabile sînt datorite producerii de acidoză metabolică sau unei acțiuni directe centrale a medicamentului. Totuși, s-a arătat la animalele de experiență că puterea anticonvulsivantă a sulfanilamidei și diamoxului poate fi în legătură cu gradul de inhibiție pe care-l realizează acestea *in vivo* asupra anhidrazei carbonice din creier. Astfel, cu toate că raportul activității inhibitoare asupra enzimei a diamoxului față de sulfanilamidă, *in vitro*, este în jur de 100 : 1, raportul activităților anticonvulsivante este de 2:1, din cauză că pătrunde mai multă sulfanilamidă în țesutul nervos. Aceasta aduce dovadă că activitatea anticonvulsivantă este rezultatul direct al inhibiției anhidrazei carbonice cerebrale și nu rezultatul indirect al unei acidoze generale metabolice (Millichap și Woodbury, 1954).

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Diamoxul se absoarbe ușor din tractul gastro-intestinal. După administrarea unei doze terapeutice concentrațiile plasmatice ajung în 2 ore la maximum, după care nivelul plasmatic scade. Se ajunge la o concentrație mai mare în hematii, decît în lichidul extracelular. Medicamentul este excretat repede prin rinichi. 80% dintr-o doză orală se elimină în 8 pînă la 12 ore. După această perioadă, concentrația substanței în corp nu mai are o valoare eficace. Excreția realizată de rinichi este completă în 24 de ore și nu se produc efecte de acumulare. Dacă se administrează medicamentul o dată pe zi, el este activ aproximativ 6 pînă la 8 ore.

Preparate și posologie. Diamoxul se livrează în tablete pentru administrare pe cale bucală. Doza unică eficace este 250—500 mg. Cînd este întrebuințat ca diuretic, el trebuie administrat o dată pe zi sau la 2 zile. Pentru a realiza o acidoză metabolică susținută, medicamentul trebuie dat la intervale de 8 ore.

Toxicitate clinică. Pînă în prezent nu s-au produs reacții toxice grave la diamox. Cînd este administrat în doze mari, cîteodată bolnavul poate prezenta somnolență și obnubilare, precum și înțepături ale feței și extremităților. Rareori s-a observat că bolnavii cu ciroză hepatică pot prezenta o stare de dezorientare.

Întrebuințări terapeutice. Aplicațiile terapeutice ale diamoxului nu au fost încă explorate complet, dar posibilitățile medicamentului sînt de pe acum evidente. Compusul are o valoare dovedită ca diuretic. În contrast cu mercurialele, el este bine tolerat cînd se administrează pe cale bucală. Diamoxul poate fi administrat singur pentru eliminarea lichidului de edem. Acțiunea sa nu este tot atît de rapidă sau spectaculară ca aceea a mercurialelor organice, totuși se poate realiza o scădere continuă a greutății pînă la valoarea greutății corporale fără edem. El poate fi asociat cu succes cu mercurialele, administrarea făcîndu-se alternativ. Aceasta poate să fie deosebit de avantajos pentru eliminarea rapidă a lichidului de edem, deoarece o substanță corectează tulburările de bilanț acido-bazic produse de cealaltă. Prin aceasta se poate evita apariția stării refractare pentru fiecare medicament.

Diamoxul este eficace în prevenirea acumulării lichidului de edem. O doză unică administrată zilnic sau la 2 zile poate menține un mare procent de bolnavi cardiaci în stare necedematoasă (Belsky, 1953). Dacă este necesar, se poate asocia și un diuretic mercurial la acest tratament. În aceste situații, intervalul dintre injecțiile cu diuretic mercurial se prelungesc mai mult decît dacă s-ar fi întrebuințat mercurialul singur (Friedberg și alții, 1953).

Diamoxul s-a dovedit pînă acum dezamăgitor în tratamentul edemelor nefrotice. El nu are nici o valoare în nefrită. Eficacitatea sa de a mobiliza lichidele de edem produse de alte cauze rămîne să fie stabilită.

Diamoxul a fost încercat în mod preliminar în tratamentul epilepsiei. S-a anunțat tratarea cu succes a unui procent important de bolnavi refractari la alte tipuri de medicamente antiepileptice (Bergstrom și alții, 1952). Medicamentul a intrat în terapeutică pentru că se cunoștea eficacitatea acidozei metabolice (realizată prin regim cetogenic) în tratamentul acestei boli. Nu se știe dacă diamoxul acționează producînd o modificare a echilibrului acido-bazic sau prin efect direct asupra sistemului nervos central, dar ultima posibilitate pare mai probabilă (vezi mai sus).

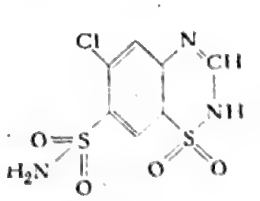
Se susține că diamoxul produce o ameliorare simptomatică la bolnavii cu acidoză respiratorie secundară sclerozei pulmonare sau emfizemului (Nadell, 1953). Dacă aceste cercetări sînt confirmate va fi interesant să se stabilească prin care mecanism provocarea unei acidoze metabolice ameliorează bolnavul cu acidoză respiratorie.

CLOROTIAZIDA ȘI HIDROCLOROTIAZIDA *

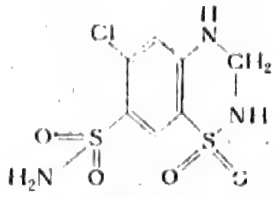
Continuarea cercetărilor în direcția sulfonamidelor inhibitoare ale anhidrazei carbonice au condus la sintetizarea unor compuși cu acțiune diuretică: clorotiazida și ulterior hidroclorotiazida (Novello și Sprague și alții).

* Completare aparținînd Editurii medicale.

Chimie. Clorotiazida (6-cloro-7-sulfonamil-1,2,4-benzotiadiazină-1,1-dioxid) şi dihidroderivatul său hidroclorotiazida au următoarele formule de constituţie:



Clorotiazida



Hidroclorotiazida

Ambii compuşi sînt disulfonamide heterociclice. În molecula de hidroclorotiazidă, dubla legătură în poziţia 3—4 din nucleul heterociclic al clorotiazidei este saturată prin 2 atomi de hidrogen.

Resorbţie, distribuţie, eliminare şi toxicitate. Clorotiazida şi hidroclorotiazida se resorb foarte repede din tractul digestiv. La cîine după administrare orală, se observă după 30 de minute efectul diuretic. Aceste diuretice se distribuie în lichidul extracelular şi nu se acumulează în hematii ca acetazolamida. Principala cale de eliminare este rinichiul, dar în parte se elimină şi prin bilă. Rinichiul elimină clorotiazida şi hidroclorotiazida prin procese de filtrare glomerulară şi secreţie tubulară. După 6 ore de la administrarea orală se elimină 50% din substanţă. Efectul diuretic se observă pînă la 8—12 ore de la administrare. De aceea este bine să se ţină socoteală de această durată a diurezei atunci cînd se administrează medicamentul, pentru a feri bolnavul de a fi trezit în timpul nopţii. Clorotiazida şi hidroclorotiazida sînt practic netoxice. Administrarea orală timp îndelungat a unor doze de 20 de ori mai mari decît dozele terapeutice nu are nici un efect nociv.

La cîine, doza cronică orală de 80 mg/kilocorp/zi clorotiazidă timp de 6 luni şi de 500—1 000 mg/kilocorp/zi timp de 2—3 săptămîni este fără efecte toxice.

Acţiuni farmacologice. Cu toate că cercetările asupra acestor substanţe sînt încă în faza incipientă, iar rezultatele lor furnizează deocamdată un material necomplet şi deseori contradictoriu, totuşi, atît clorotiazida, cît şi dihidroderivatul său, s-au dovedit încă de la început a fi diuretice puternice.

In vitro, clorotiazida prezintă activitate de inhibitor al anhidrazei carbonice datorită grupării sale libere sulfonamil (Beyer, Baer şi alţii, 1957), deşi este de 3 ori mai slabă decît acetazolamida.

In vivo, aceşti autori au arătat că clorotiazida produce natriureză, clorureză şi kaliureză, cu eliminări moderate de bicarbonat atunci cînd este administrat la cîine în doză de 80 mg/kilocorp (Beyer, Baer şi alţii, 1957; Beyer, 1958). La omul normal, 100 mg hidroclorotiazidă administrate bucal fac să crească diureza cu 100 %, iar eliminările de clor şi sodiu cu aproximativ 300%.

La omul normal, clorotiazida produce, atunci cînd este administrată o perioadă scurtă, eliminări de sodiu în exces faţă de cele de clor şi eliminări crescute de potasiu (Heinemann şi alţii, 1959). În schimb, atunci cînd este administrată mai multă vreme această terapie, majoritatea autorilor au observat că eliminările de clor produse de acest diuretic depăşesc pe cele de sodiu (Beyer, 1958; Slater şi Nabarro, 1958; Vertes şi Sopher, 1959; Zatuchin şi alţii, 1959; Holtmeier, 1959; Kruck, 1959). Administrată îndelung şi în doze mari, clorotiazida poate produce alcaloză hipocloremică şi hipopotasemie.

Hidroclorotiazida, deşi are o acţiune *saluretică* de 5—10 ori mai mare decît clorotiazida, produce eliminări proporţional mai mici de clor şi de potasiu.

Aceste proprietăţi au făcut ca clorotiazida şi hidroclorotiazida să fie clasificate ca diuretice cu caractere intermediare între cele ale acetazolamidei şi cele ale diureticelor mercuriale. Inhibiţia anhidrazei carbonice *in vitro*, eliminările crescute de Na, bicarbonat şi potasiu în experimentele făcute pe om şi animal şi structura chimică sînt caractere care fac ca clorotiazida şi dihidroderivatul ei să fie apropiate de sulfonamidele cu activitate de inhibitori ai anhidrazei carbonice. Pe de altă parte, clorureza în exces şi alcaloza hipocloremică produsă prin administrarea lor clinică sînt argumente care au făcut pe unii autori să apropie, clorotiazida mai ales, de diureticele mercuriale.

Mecanism de acţiune. Comportarea farmacologică şi terapeutică a clorotiazidei şi hidroclorotiazidei au pus, nu numai problema încadrării lor în clasa diureticelor mercuriale sau în cea a inhibitorilor anhidrazei carbonice, dar şi pe aceea a modului lor de acţiune asupra nefronului. Aşa cum s-a menţionat, în cursul administrării de clorotiazidă s-a observat o eliminare de urină hipertonă conţinînd clor în exces faţă de sodiu. Aceasta ar presupune că diureticul acţionează inhibînd în mod primar retroresorbţia tubulară proximală de clor printr-un mecanism analog cu cel atribuit diureticelor mercuriale. Clorul va rămîne în lumenul tubului şi va face ca o parte din sodiu să rămînă neresorbit, pentru a satisface electroneutralitatea urinii tubulare (vezi capitolul „Diuretice mercuriale").

Totuşi, experimente pe cîini au arătat că efectele diuretice şi saluretice ale clorotiazidei sînt aditive cu cele ale mercurialelor (Pitts şi alţii, 1957). Aceasta arată că cele două substanţe acţionează asupra tubului renal, inhibînd sisteme enzimatice de transport tubular deosebite. Beyer (1958) a întărit aceasta şi prin observaţia că Bal-(2,3-dimercaptopropanol) nu inhibează acţiunea diuretică a clorotiazidei în contrast cu cea a diureticelor mercuriale, care este prompt inhibată. Pe de altă parte, experienţe care combinau acţiunea maximală a clorotiazidei şi a acetazolamidei au dus la concluzia că ambele diuretice utilizează mecanisme comune de blocare a anhidrazei carbonice. Heinemann şi colaboratorii (1959) au arătat că clorotiazida acţionează, nu numai asupra mecanismelor de transport ale tubului proximal, dar că inhibează şi un mecanism de retroresorbţie la nivelul tubului distal, probabil la nivelul canalelor colectoare.

De fapt, problema priorităţii retroresorbţiei ionului de clor sau de sodiu la nivelul tubului este încă nerezolvată. Pitts (1958) crede că clorureza produsă de diureticele mercuriale ar putea fi explicată prin inhibiţia primară a mecanismelor de retroresorbţie a sodiului, mercurialul reducînd pomparea sodiului de către celula tubulară în lichidul peritubular, retroresorbţia de clor şi bicarbonat fiind împiedicate secundar. Asupra mecanismului de acţiune al hidroclorotiazidei se cunosc date mult mai puţine.

Valoarea terapeutică. Răspunsul diuretic al clorotiazidei şi hidroclorotiazidei în stările patologice de încărcare a organismului cu apă şi electroliţi este deosebit de acela observat la animale şi la omul normal. Deoarece în stările de edem raportul dintre eliminarea de sodiu şi cea de clor este mult supraunitar (Na/Cl = 1,3-1,4), efectul de hiperclorureză produs de clorotiazidă va fi mai atenuat în edemele cu anasarcă

Scanned with OKEN Scanner

în ascitele extreme (H. J. Holtmeier și Martini, 1959). Clorotiazida are o eficacitate terapeutică comparabilă cu cea a acetazolamidei. Același număr de miligrame de diuretic administrat oral produce aproximativ același efect excretor de apă, natriu și clor; hidroclorotiazida are un efect de aproximativ 10—20 de ori mai mare decît a clorotiazidei: 1,0 mg clorotiazidă produce o creștere a diurezei de 0,87 ml urină și a eliminării de sodiu cu 0,13 mEq, în timp ce 1,0 mg hidroclorotiazidă produce o creștere cu 10,0 ml urină și 3,2 mEq sodiu (F. Krück). Totuși sînt cercetări care arată că în dozele obișnuite administrate timp mai lung se obțin aceleași efecte cu 1 000—2 000 mg clorotiazidă zilnic, ca și cu 50—150 mg hidroclorotiazidă. Eliminările de potasiu produse de clorotiazidă sînt mai mici decît cele produse de diamox. Hidroclorotiazida produce un efect kaliuretic și hipokaliemic într-un grad încă și mai mic. Singurele stări în care pierderile de potasiu sub acțiunea diureticului se mențin timp îndelungat și pot produce hipopotasemie sînt ascitele de origine cirotică. În aceste stări s-au semnalat cazuri de hipokaliemie cu instalarea de precomă (Sherlock și alții, 1958).

În stările de insuficiență cardiacă cu edem, clorotiazida și mai ales hidroclorotiazida au efecte foarte favorabile. Ele pot acționa chiar atunci cînd diureticele mercuriale și acetazolamida au devenit ineficiente; permit bolnavului în același timp alimentarea cu un regim de depleție mai puțin drastic și mai gustos. Desigur, eficacitatea tratamentului cu clorotiazidă și hidroclorotiazidă depind de substratul lezional renal. Atunci cînd filtratul glomerular este redus prea mult, nici aceste diuretice nu vor mai putea fi eficace.

S-au raportat rezultate foarte favorabile în tratamentul hipertensiunii arteriale. Deși clorotiazida și hidroderivatul nu sînt hipotensoare *per se*, au un efect puternic hipotensor la hipertensivii refractari la alte tratamente. În plus, ele au efect de potențare asupra ganglioplegicelor (V. Vertes și M. Sopher, 1959). Se pare că efectul lor este datorit scăderii lichidului extracelular și mai ales volumului sanguin. Probabil cel mai bun sistem de a regla presiunea arterială este de a interna bolnavul, a-l supune la un regim strict desodat cîteva zile și apoi a-i da un regim hiposodat la care se asociază hidroclorotiazida. Apoi bolnavul poate să continue tratamentul de întreținere cu hidroclorotiazidă 3 zile consecutive în fiecare săptămînă cîte 150 mg pe zi.

Preparate și posologie. *Clorotiazida* (*diuril*, *clorotrid*) se găsește disponibilă sub formă de tablete conținînd 250 mg și 500 mg pentru tratament oral. Se administrează în doze terapeutice de pînă la 1 000 mg/zi pînă se obține rezultatul dorit și apoi se continuă tratamentul cu doze reduse de 250 mg/zi. Este obligatoriu să se controleze concentrația potasiului seric cel puțin o dată pe săptămînă. Este recomandabil să se administreze bolnavului 2—6 g clorură de potasiu pe zi în capsule. Cu aceste precauții, medicamentul nu produce efecte secundare nedorite.

Hidroclorotiazida (*hidrodiuril*, *diclortrid*, *esidrex*) se livrează sub formă de tablete conținînd 25 mg sau 50 mg. Se administrează în doze de 150—200 mg pe zi. Deși unii autori au administrat doze orale zilnice de 400 mg hidroclorotiazidă se pare că efectul maxim terapeutic se obține cu doze orale de pînă la 200 mg zilnic și că nu se capătă nici un avantaj mărind doza peste 200 mg hidroclorotiazidă.

În stările de încărcare cu apă se administrează 5—6 zile cîte 200 mg hidroclorotiazidă, la care se pot asocia și diuretice mercuriale. După producerea unei descărcări hidrice suficiente se aplică tratamentul de întreținere, reducînd doza la 100 mg sau 50 mg pe zi.

BIBLIOGRAFIE

Beyer K. H., Baer J. E., Russo M. F., Haimbak — *Fed. Proc.*, 1957, nr. 16, p. 282.

Beyer K. H. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1958, nr. 71, p. 363.

Heinemann O. H., Demartini F. E., Laragh J. H. — *Amer. J. Med.*, 1959, nr. 26, p. 853.

Holtmeier H J., Martini P. — *Deut. Med. Wochsft.*, 1959, nr. 84 p. 1 208.

Krück F. — *Deut. Med. Wochsft.*, 1959, nr. 84, p. 1 216.

Novello R.C., Sprague J. M. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, nr. 79, p. 2 028.

Pitts R. F., Krück F., Lozano R., Taylor D. W., Heidemeide O.P.A., Kessler R. H. — *J. Pharm. exp. Therapeutica*, 1958, nr. 123, p. 89.

Pitts R.F. — *Am. J. Med.*, 1958, nr. 24, p. 745.

Sackner M. A., Wallack A. A, Bellet S. — *Am. J. Med. Sci.*, 1959, nr. 237, p. 578.

Sherlock S. A., Read E., Laidlaw J. L., Haslam R. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, nr. 71, p 430.

Slater J.D.H., Nabarro J.D.N. — *Lancet*, 1958, nr. 7 012, p. 120

Vertes V., Sopher M. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1959, nr. 170, p. 1 271.

Zaluchin J., King W., Resinski M. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1959, nr. 237, p. 479.

XANTINELE

Xantinele — cafeina, teobromina și teofilina — au în afară de proprietățile farmacologice prezentate în altă parte și o acțiune diuretică remarcabilă. Această activitate, împreună cu lipsa de efecte toxice, a făcut ca acești compuși să fie utilizați în clinică și ca diuretice.

Mecanismul acțiunii diuretice. Există o literatură vastă și controversată asupra mecanismului principal de acțiune diuretică a xantinelor. Ea a fost trecută în revistă de Pitts (1950). Pe scurt, dozele mari de xantine cu acțiuni hemodinamice foarte importante care duc la un debit cardiac, irigat renal și filtrat glomerular crescute. Xantinele pot, de asemenea, să inhibeze transportul tubular renal de reabsorbție a electroliților.

Inhibiția transportului tubular renal. Este fără îndoială că o mare parte din efectele diuretice ale xantinelor sînt datorite acestei acțiuni. Studii, atît pe animale de experiență, cît și la om, au arătat lămurit că se produce diureză fără nici o modificare a debitului de filtrare glomerulară (Blumgart și alții, 1934; Walker și alții, 1937).

Este complet necunoscut felul în care este redusă capacitatea tubulară de retroresorbție. De asemenea nu există date care să arate care anume sistem de transport ionic este interesat. O diferență interesantă între efectele mercurialelor și ale xantinelor asupra transportului tubular este aceea că primele blochează transportul secretor renal de potasiu, pe cînd xanti

Scanned with OKEN Scanner

nele nu influențează acest proces (Mudge și alții, 1950).

Acțiuni hemodinamice. Numai după administrarea parenterală de xantine se observă efecte importante asupra debitului cardiac și asupra irigatului renal. În această situație ele pot să ajute la provocarea unei diureze, mai ales atunci cînd irigatul renal este mult scăzut, ca în insuficiența renală. La discutarea mecanismelor de producere ale edemelor, în insuficiența cardiacă, se subliniază că o viteză scăzută de filtrare glomerulară poate să ducă la reabsorbția completă tubulară a electroliților extracelulari din cauza dezechilibrului dintre funcția glomerulară și cea tubulară. Cînd dezechilibrul este extrem, nici chiar diureticele mercuriale nu mai pot să inhibeze suficient funcția tubulară pentru a ajuta excreția de apă și electroliți. În această situație, întrebuințarea combinată de aminofilină — pe cale intravenoasă pentru a crește masa de încărcare de electroliți filtrați —, cu un diuretic mercurial, care duce la o inhibiție maximă a capacității de reabsorbție, va produce o diureză promptă (Vogl și Esserman, 1950; Weston și alții, 1952). Metoda are o bază sănătoasă fiziologică și o aplicare practică în tratamentul edemelor refractare (fig. 59).

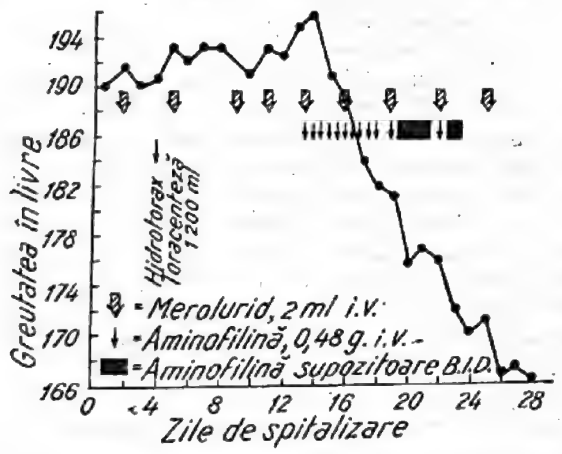


Fig. 59. — Întrebuințarea combinată a diureticelor mercuriale organice cu aminofilina pe cale intravenoasă în tratamentul edemelor cardiace.

Bolnavul era un bărbat de 61 de ani, cu o cardiopatie hipertensivă arteriosclerotică, fibrilație atrială și insuficiență cardiacă care s-a agravat progresiv, în ultimele 3 luni, în ciuda digitalizării, a administrării de clorură de amoniu și de mercuriale injectate o dată sau de 2 ori pe săptămînă. În cursul celor 2 săptămîni de observație clinică, el a primit 4 injecții intravenoase de cîte 2 ml meralurid. De asemenea s-au extras 1 200 ml lichid prin toracenteză. În ciuda acestor măsuri, dispneea gravă, hepatomegalia și anasarca întinsă nu au cedat. În următoarele 2 săptămîni, asocierea de aminofilină intravenos de 2 ori pe zi, cu mercurialele organice, a avut ca efect pierderea în greutate de 16 kg și o mare ameliorare simptomatică. Ulterior, el a putut fi menținut cu digitală și rare injecții de diuretice mercuriale (Vogl și Esserman, 1951, prin amabilitatea redacției revistei *Journal of the American Medical Association*).

Preparate și posologie. Preparatele de xantină existente sînt prezentate în altă parte (vezi „Index"). Nu toate xantinele sînt la fel de active ca diuretice pe cale bucală. Teofilina are cea mai puternică acțiune; teobromina este ceva mai puțin puternică, dar cu efect mai îndelungat; cafeina este în mod cert cea mai slabă și în același timp produce o excitație mai pronunțată a sistemului nervos. Teobromina poate fi întrebuințată în doze de 0,6 g de 3 sau de 5 ori pe zi, timp de mai multe zile. Dacă se utilizează o sare de teobromină, doza unică trebuie crescută la 1 g. Doza de teofilină este de 0,3 g de 3 pînă la 5 ori pe zi; cea a sărurilor sale este de 0,5 g de 3—5 ori, zilnic. Toate aceste preparate produc tulburări gastrice. Se susține că în cursul unui tratament îndelungat se produce toleranța la diureticele xantinice și de aceea trebuie alternate cu perioade dese de pauză.

Dacă scopul tratamentului este un efect hemodinamic, preparatul de elecție este aminofilina. Ea trebuie administrată prin injectare lentă intravenoasă în doză de 0,5 g. Cînd se întrebuințează în acest scop, aminofilina trebuie asociată cu mercurialele. Mercurialul se administrează în dozele convenționale la fiecare 2 zile, iar aminofilina se injectează la interval de 12 ore.

Din considerații farmacologice, una din dozele de aminofilină trebuie să fie administrată cu 2 sau 3 ore după diureticul mercurial, în momentul în care efectele renale ale mercurialului sînt maxime.

Întrebuințări terapeutice. Cînd nu există edeme, xantinele nu produc decît o mică diureză. Ele sînt de asemenea ineficace atunci cînd funcția renală este scăzută din cauza glomerulonefritei, nefrosclerozei sau din alte cauze și nu sînt folositoare nici în edemele nefrotice. Cele mai bune rezultate se capătă prin tratament pe cale bucală al edemelor cardiace cu funcție renală bună. Azi, xantinele sînt puțin întrebuințate ca diuretice pe cale bucală, deoarece există o largă posibilitate de alegere a altor agenți mai eficace.

Întrebuințarea aminofilinei pe cale intravenoasă asociată cu mercurialele are o justificare farmacologică științifică. Procedeul trebuie păstrat pentru cazurile de edeme refractare, care nu răspund la alte tratamente.

RĂȘINILE SCHIMBĂTOARE DE CATIONI

Istoric. Principiile reacțiilor de schimb de ioni au fost prima oară stabilite de chimiștii care s-au ocupat cu chimia solurilor, pe la jumătatea secolului al XIX-lea. Totuși aplicațiile practice ale schimbului de ioni s-au făcut de-abia la începutul secolului al XX-lea, în scopul de a micșora duritatea apei cu ajutorul alumino-silicaților. Era modernă a schimburilor de ioni s-a născut din descoperirea că fenolul

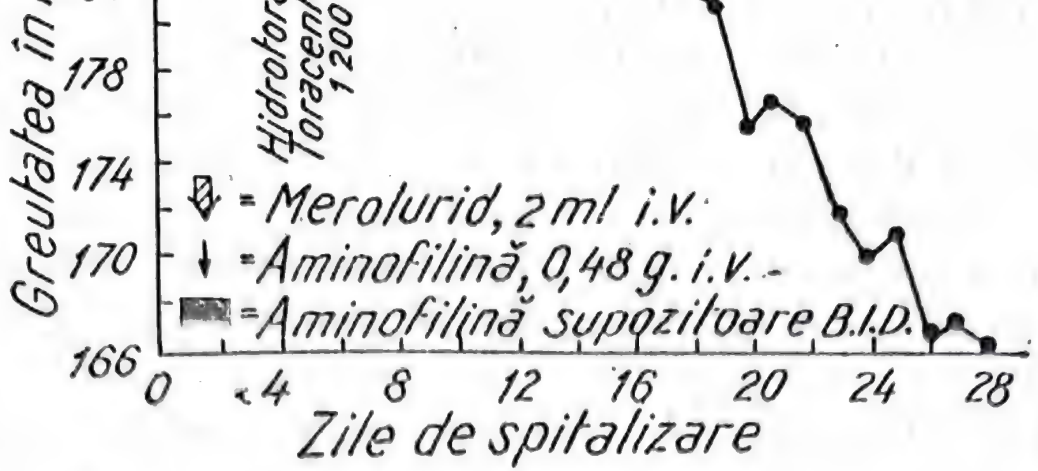


Fig. 59. — Întrebuinţarea combinată a diureticelor mercuriale organice cu aminofilina pe cale intravenoasă în tratamentul edemelor cardiace.

Bolnavul era un bărbat de 61 de ani, cu o cardiopatie hipertensivă arteriosclerotică, fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă care s-a agravat progresiv, în ultimele 3 luni, în ciuda digitalizării, a administrării de clorură de amoniu şi de mercuriale injectate o dată sau de 2 ori pe săptămînă. În cursul celor 2 săptămîni de observaţie clinică, el a primit 4 injecţii intravenoase de cîte 2 ml meralurid. De asemenea s-au extras 1 200 ml lichid prin toracenteză. În ciuda acestor măsuri, dispneea gravă, hepatomegalia şi anasarca întinsă nu au cedat. În următoarele 2 săptămîni, asocierea de aminofilină intravenos de 2 ori pe zi, cu mercurialele organice, a avut ca efect pierderea în greutate de 16 kg şi o mare ameliorare simptomatică. Ulterior, el a putut fi menţinut cu digitală şi rare injecţii de diuretice mercuriale (Vogl şi Esserman, 1951, prin amabilitatea redacţiei revistei *Journal of the American Medical Association).*

zută din cauz
din alte cauze
nefrotice. Cele
ment pe cale
renală bună.
ca diuretice
posibilitate
Întrebuinţa
asociată cu
gică ştiinţifi
cazurile de e
tratamente.

RĂŞINIL

Istoric. Pri
prima oară st
solurilor, pe l
caţiile practic
la începutul
duritatea ape
a schimburilo

Scanned with OKEN Scanner

și aminele aromatice se pot condensa cu formaldehida, pentru a produce rășini sintetice, insolubile, cu proprietăți acide sau respectiv bazice. Ulterior, au apărut ca rășini schimbătoare de ioni, polimeri polistirenici care conțin grupări acide și bazice. Azi principiile care stau la baza schimbului de ioni au fost precis definite, astfel că se pot sintetiza compuși cu proprietăți adecvate unor reacții specifice de schimb de ioni.

Prima aplicare terapeutică a compușilor schimbători de ioni a fost introducerea rășinilor schimbătoare de anioni ca substanțe antiacide gastrice (Segall și alții, 1945). Curînd după aceea Dock (1946) a arătat că rășinile schimbătoare de cationi împiedică absorbția intestinală a sodiului, mărind excreția fecală de sodiu și a propus întrebuințarea acestor agenți pentru îndepărtarea lichidului de edem.

Chimie. Rășinile schimbătoare de ioni sînt compuși macromoleculari sintetici, insolubili, care conțin, fie grupări acide, fie bazice. Cu toate că sînt insolubili, compușii sînt supuși ionizării cînd se găsesc într-un mediu apos, iar cationii sau respectiv anionii din rășină se pot schimba cu ioni similari din soluția înconjurătoare. Rășinile schimbătoare de cationi conțin grupe acide ca SO_3H, COOH sau OH fenolici, iar H^+ din rășini se pot schimba cu substanțele care au sarcină ionică pozitivă. Rășinile schimbătoare de anioni conțin grupe bazice ca grupe amino substituite, iar anionii din rășină se schimbă cu substanțe care au o sarcină ionică negativă.

Mecanism de acțiune. Principiile care stau la baza schimbului de ioni, presupun noțiuni complexe de fizică, care sînt în afara scopului studiului de față (Simposion, 1953). Totuși, este necesară o cunoaștere a unora din principiile generale asupra rășinilor schimbătoare de ioni pentru aplicarea lor ca mijloace terapeutice.

Electroneutralitate. Diferitele teorii ale mecanismelor reacției de schimb ionic cuprind principiul că schimbul de ioni trebuie să satisfacă legea electroneutralității. Pentru fiecare echivalent de ion adsorbit de o rășină schimbătoare din mediul înconjurător se eliberează un echivalent de ion de aceeași sarcină în mediul înconjurător. Acest principiu este subînțeles în termenul de „schimb de ioni". Cînd se întrebuințează în terapeutică rășinile schimbătoare de cationi, natura cationului eliberat de rășină are tot atît de mare importanță în practică ca aceea a ionului captat de rășină. Rășinile schimbătoare de cationi utilizate în terapeutică au H^+ și NH_4^+ în combinație cu grupele acide sau, cum se consideră de obicei, participă în ciclul hidrogenului sau amoniului.

Afinitatea relativă a cationilor. Cationii diferă ca afinitate față de rășinile schimbătoare de cationi. Cationii de importanță biologică au următoarele afinități, în ordine descrescîndă: K^+, NH_4^+, Na^+. Se pare că afinitatea descrește pe măsură ce crește raza ionului hidratat; de asemenea, afinitatea sporește cu creșterea valenței. Astfel, ionii bivalenți de importanță biologică, Ca^{++} și Mg^{++} au o afinitate mai mare pentru rășinile cationice decît ionii monovalenți.

Efectul concentrației relative a cationului. Din fericire, cantitatea unui anumit cation pe care îl va schimba o rășină este în funcție de concentrația relativă, ca și de afinitate. În tractul gastro-intestinal Na^+ este cationul predominant. De aceea, deși are o afinitate mai mică, se vor schimba cantități mari de sodiu cu o rășină cationică, în ciuda prezenței potasiului și a calciului.

Capacitatea de schimb. „Capacitatea rășinii" este definită de cantitatea de electrolit fixat de un gram de rășină. Evident cu cît va fi mai mare capacitatea unei anumite rășini, cu atît mai mică va fi doza eficace. Capacitatea unei anumite rășini schimbătoare de cationi depinde printre alți factori de structura sa macromoleculară, de natura grupărilor sale acide și de anumite caracteristici fizice. În prezent, rășinile cationice care sînt întrebuințate ca agenți terapeutici au o capacitate de schimb relativ limitată. Așa cum sînt prezentate în farmacii, ele fixează aproximativ 1 mEq de Na^+ din tractul gastro-intestinal pe gram de rășină ingerată. Aceasta înseamnă că trebuie ingerate doze mari pentru a mișora absorbția de sodiu în mod eficace. Rășinile schimbătoare de ioni cele mai întrebuințate sînt cele carboxilice. Cînd grupul acid este —COOH, rășina are capacitatea maximă la un pH neutru sau slab alcalin. Rășinile cu grupe acide sulfonice sînt eficace în zone de pH mai joase, pe cînd rășinile cu grupe hidroxilice fenolice sînt eficace numai în mediu alcalin. Capacitatea de schimb a unei rășini depinde și de durata de contact cu ceilalți ioni și de suprafața sa de reacție. Timpul necesar pentru ca o rășină schimbătoare să treacă prin intestin este mai mult decît suficient pentru un schimb complet. Administrarea rășinii în particule foarte fin divizate asigură o suprafață maximă.

Acțiuni la nivelul tractului gastro-intestinal. Rășinile schimbătoare carboxilice își manifestă în mică măsură proprietățile în stomac, din cauza pH foarte scăzut. Dacă sînt administrate în ciclu de hidrogen, ele vor trece prin stomac aproape neschimbate. Dacă sînt administrate ca săruri de potasiu sau amoniu, se va produce în stomac transformarea în ciclu de hidrogen. Cînd ajung în mediul alcalin sau neutru din intestin, se va produce schimbul cu diferiți cationi din lichidele intestinale. Cu toate că există o concentrație mai mare de sodiu în lichidele intestinale, totuși se va produce un schimb mai mare cu K^+ decît cu Na^+ din cauza afinității mai mari a rășinii pentru primul cation. De fapt, cînd aportul de sodiu este

Scanned with OKEN Scanner

micșorat la aproximativ 50%, se va schimba mai mult K^+ decît Na^+. Astfel, pentru fiecare gram de rășină ingerat vor fi legați de rășină aproximativ 1 mEq de Na^+ și 1,5 mEq de K^+.

Ca rezultat al schimbului cationic de Na^+ din intestine, se va crea, fie un bilanț negativ, fie un bilanț pozitiv de sodiu mult micșorat, ceea ce îndeplinește însuși obiectivele tratamentului. Totuși, se produce continuu o pierdere importantă de potasiu și dacă nu se iau precauțiile necesare, poate să apară și un bilanț negativ al potasiului cu semnele și simptomele conexe de carență de potasiu. Poate fi de asemenea crescută și excreția fecală de calciu și aceasta poate să producă uneori hipocalcemie. În fine, trebuie socotit că acești cationi ficși se schimbă contra ioni de H^+. Din această cauză sărurile de bicarbonat sînt transformate în bioxid de carbon, care este excretat prin plămîni, iar clorul este absorbit ca HCl. Aceasta va produce o acidoză hipercloremică.

Efectele aportului alimentar de sare. Avînd în vedere volumul enorm de secreții care se varsă continuu în tractul intestinal și al căror conținut este în primul rînd constituit din săruri de sodiu s-ar putea presupune că aportul alimentar de sodiu va avea un efect mic asupra capacității de schimb a rășinii ingerate, față de acest ion. În practică însă nu se întîmplă astfel. Cantitatea de sodiu excretată în fecale socotită pe gram de rășină ingerată este mult mai mare cînd aportul este mare, decît cînd acesta este scăzut. Nu există nici o explicație a acestui fenomen. Din păcate, eficacitatea rășinilor nu este suficient de mare pentru a putea permite ingerarea de sare *ad libitum* în timpul tratamentului cu rășini. Pentru a realiza un maximum de avantaje este mai bine totuși să se restrîngă moderat aportul de sare în timpul tratamentului cu rășini.

Reacții compensatoare. Excreția fecală crescută de cationi ficși și absorbția mărită de H^+ au ca urmare o compensare renală promptă (Duncan, 1953; Greenman și alții, 1953; Weston și alții, 1953). Excreția urinară de sodiu și potasiu diminuează, iar acidoza este combătută prin excreția unei urini foarte acide conținînd cantități mari de NH_4^+ și Cl^-. Aceste reacții compensatoare vor hotărî dacă edemele vor fi eliminate și dacă se va produce acidoza. De aceea ele au destulă importanță pentru a fi analizate mai atent.

Dacă în urma unei creșteri a excreției fecale de sodiu se produce o micșorare compensatoare a excreției urinare de sodiu, atunci nu s-a realizat nimic. La indivizii care excretă zilnic o cantitate moderată de Na^+ în urină, efectele tratamentului cu rășini nu sînt tot atît de spectaculare ca la cei care nu pot elimina decît o cantitate foarte mică de ion pe cale renală. Cum bolnavii aceștia din urmă prezintă problema cea mai grea, se poate observa că tratamentul cu rășini va fi mai eficace tocmai în acest caz, cînd el este mai necesar.

Reducerea compensatoare a excreției urinare de K^+ este esențială pentru menținerea homeostaziei potasiului. Cu toate acestea, în ciuda reducerii excreției urinare, dozele mari de rășină pot antrena în fecale mai mult potasiu decît este ingerat în rația obișnuită. Din această cauză sînt deseori necesare măsuri ajutătoare pentru a împiedica spolierea de potasiu.

Acidoza hipercloremică care întovărășește tratamentul cu rășini schimbătoare de cationi are unele efecte avantajoase. La început, înainte ca producția de amoniac să ajungă la maximum, se va realiza o oarecare eliminare de cationi ficși din lichidul extracelular, printr-o modalitate asemănătoare cu cea care urmează după administrarea unor săruri diuretice acidogene (pag. 715). Acest efect se pierde repede în cursul tratamentului cronic. Va persista însă un anumit grad de hipercloremie. Aceasta ar fi explicația pentru care mulți pacienți, supuși la tratamentul cu rășini, prezintă un răspuns exagerat la diureticele mercuriale (pag. 716). Nu rareori acidoza metabolică care întovărășește tratamentul cu rășini poate fi prea mare, pentru a mai putea fi compensată de rinichi. Aceasta se întîmplă cînd funcția renală este insuficientă sau cînd dozajul este prea mare. De aceea sînt necesare unele precauții cînd se administrează rășini schimbătoare la indivizi cu funcția renală scăzută sau chiar la cei cu funcția renală normală atunci cînd dozele sînt mari.

Compensare prin rășini mixte. Pentru a evita tulburările grave ale metabolismului electroliților, a devenit curent să se întrebuințeze în tratament rășinile mixte. Baza unui astfel de amestec o formează rășina acidă carboxilică, în ciclu de hidrogen. Suplimentar se mai administrează o rășină în ciclu de potasiu. Această rășină este transformată în ciclu de hidrogen în stomac, iar KCl format din această reacție este absorbit în mare măsură în segmentul superior al tractului intestinal unde pH este încă scăzut. În acest mod nu se va distribui tot potasiul ingerat în același loc de reacție pentru a concura ionul de sodiu în acest schimb de cationi. În același timp se capătă și K^+ pentru a minimaliza pericolul spolierii de potasiu (McChesney, 1951). În plus, uneori se mai încorporează și rășini anionice în scopul de a reduce acidoza generală, dar nu trebuie să se pună vreo bază pe acestea în realizarea acestui scop (Weston și alții, 1953). Cu toate că rășinile combinate au o capacitate generală de schimb cu Na^+ scăzută, ele sînt totuși eficace și scad incidența tulburărilor

Scanned with OKEN Scanner

grave ale bilanțului potasiului și, probabil, ale celui acido-bazic.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Rășinile schimbătoare de ioni sînt complet insolubile și nu se produce nici o absorbție a rășinii însăși din tractul gastro-intestinal. Trecerea unei rășini prin tractul intestinal necesită o perioadă de timp apreciabilă. Ca urmare, excreția crescută a sodiului prin fecale poate să mai continue cîteva zile după ce a încetat administrarea de rășină.

Preparate și posologie. Sînt difuzate multe preparate de rășini sub diverse denumiri. Aproape toate sînt rășini acide poliacrilice carboxilice. Preparatele diferă oarecum în ceea ce privește proporția de rășină care se găsește în ciclu de potasiu și de rășină anionică. *Rășinile carbacrilaminice (carboresin)* sînt un amestec de 87,5% rășină acidă poliacrilică carboxilică pentru schimb cationic și de 12,5% rășină poliaminometilenică pentru schimb anionic. Din rășina cationică 2/3 se găsesc în ciclu de hidrogen și restul este în ciclu de potasiu. Fiecare gram de rășină va îndepărta aproximativ 1 mEq (23 mg) sodiu cînd bolnavul este la un regim care conține mai puțin de 1,5 g sodiu (3,7 g de clorură de sodiu) pe zi.

Doza zilnică de rășină trebuie să fie ajustată pentru a îndeplini efectul dorit asupra bilanțului de sodiu. Doza inițială obișnuită este de 16 g de 3 ori pe zi, luată între mese. Nu este de recomandat mai mult de 24 g pentru o singură doză și cînd este necesară prescrierea unei cantități mai mari de 72 g/zi trebuie crescut numărul dozelor. Administrarea acestor cantități mari de rășină necesită ingeniozitate. Tehnica cea mai simplă este de a suspenda rășina într-un pahar cu apă. Se găsesc în acest sens preparate cu gust plăcut. În plus, rășina fin divizată poate fi încorporată într-o mare diversitate de alimente, iar în acest scop s-au imaginat multe rețete.

Reacții secundare. Principalele efecte secundare ale rășinilor schimbătoare de cationi sînt tulburările metabolismului electroliților. Natura acestor tulburări, ca și mecanismul producerii lor, au fost deja discutate. Numai rareori se produce un bilanț negativ al potasiului, dacă se administrează o parte din rășină în ciclu de potasiu. De obicei se produce un oarecare grad de acidoză în primele zile ale tratamentului cu rășini, dar funcția de compensare renală, fie corectează această acidoză, fie o reduce la o formă ușoară. Totuși, dacă funcția renală este insuficientă, se poate ca acidoza gravă necompensată să interzică continuarea administrării de rășini. Cîteodată se pot produce tulburări ale metabolismului calciului. Gradul ușor de acidoză tinde să ascundă semnele și simptomele de hipocalcemie, dar după ce s-a întrerupt tratamentul cu rășini pot apărea cîteodată semne latente sau manifeste de tetanie. Cînd se administrează mai multă vreme rășini schimbătoare de cationi, trebuie avut în vedere un aport suplimentar de calciu. Se poate administra o sare de calciu la culcare cînd aceasta va zădărnici cel mai puțin acțiunea rășinii ingerate în timpul zilei.

În timpul primelor întrebuințări terapeutice ale rășinilor s-au observat destul de des intoxicații digitalice, care se manifestau prin aritmii cardiace. Azi cînd se recunoaște importanța menținerii unui bilanț al potasiului, această complicație este rară. Se socotește că semnele și simptomele de supradozaj ale digitalei sînt datorite sensibilității crescute a miocardului față de glicozid, atunci cînd există un deficit de potasiu (pag. 586).

Tratamentul abuziv cu rășini schimbătoare de cationi mai ales cînd este asociat cu administrarea de diuretice și regim fără sare, poate duce la un bilanț foarte negativ de sodiu și la simptomele de „sindrom salopriv". Natura acestei tulburări a fost discutată (pag. 672).

Rășinile cationice pot produce un oarecare grad de iritație gastrică. Pot să apară, la un mic procentaj, cazuri de anorexie, greață și vărsături, mai ales dacă se întrebuințează doze mari. Se produce cîteodată diaree. Cînd se întrebuințează doze mari de rășină la indivizi în vîrstă, poate apărea constipația.

Întrebuințări terapeutice. Rășinile schimbătoare de cationi sînt auxiliari foarte folositori pentru evacuarea cantităților mari de lichid extracelular și în menținerea bolnavilor fără edem (McChesney și alții, 1951). Ele nu sînt utilizate decît rareori singure, ci în combinație cu medicamentele diuretice, mai ales cu mercurialele organice. Această terapie de asociație accelerează evacuarea lichidului de edem în insuficiența cardiacă cronică, în ciroza hepatică și în nefroză. În plus, utilizarea continuă a rășinilor schimbătoare poate, fie să mențină bolnavul fără edeme, fie să rărească mult administrarea de diuretice. Pentru a avea eficacitate maximă, ele trebuie utilizate în combinație cu un regim moderat hiposodat. Totuși, întrebuințarea de rășini permite un aport mai generos de sare decît ar fi permis, dacă nu ar exista această interferență cu absorbția intestinală a sărurilor de sodiu. Aceasta nu numai că simplifică mult problemele în legătură cu regimul hiposodat, dar face și dieta mai plăcută.

Rășinile schimbătoare de cationi sînt utile în orice altă stare în care restricția de sodiu este indicată. În tratamentul hipertensiunii, întrebuințarea combinată a rășinilor cu regimul moderat hiposodat este tot atît de eficace și mai ușor de realizat ca suspendarea rigidă a sării din dietă. Marea afinitate a rășinilor cationice pentru K^+ oferă un mijloc eficace de a mări excreția fecală a potasiului și de a reduce astfel concentrația acestui cation în lichidul extracelular. La bolnavii anurici cu hiperpotasemie acesta este singurul mijloc eficace, în afară de tehnica complicată a hemodializei, de a reduce concentrațiile periculos de mari ale potasiului. Detaliile terapeuticii sînt discutate în altă parte (pag. 666).

Scanned with OKEN Scanner

ÎNTREBUINȚAREA CLINICĂ A DIURETICELOR

Fiziopatologia formării edemelor. Principala întrebuințare clinică a diureticelor este de a facilita excreția sau de a împiedica acumularea lichidului de edem. Starling (1896) a postulat anumite fapte fundamentale care privesc mecanismul formării edemelor. Lichidul de edem derivă din sînge și rezultă din dezechilibrul forțelor care conduc trecerea lichidelor prin membranele capilare. Membrana capilară este permeabilă la toți constituenții sîngelui, cu excepția proteinelor și lipidelor plasmatice și a elementelor celulare. Dintre aceste substanțe, proteinele plasmatice exercită o presiune coloidosmotică de aproximativ 20 mm Hg. De-a lungul capilarului există o scădere progresivă a presiunii sanguine, dinspre capătul arterial spre cel venos. Atîta timp cît presiunea hidrostatică din interiorul capilarului este mai mare decît presiunea coloidosmotică exercitată de proteine, lichidul trece din capilare spre spațiile extracelulare; aceasta se produce mai ales către capătul arterial. Lichidul extracelular difuzează înapoi în circulație în porțiunea de capilar în care presiunea hidrostatică este mai mică decît presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmatice; aceasta se produce mai ales spre capătul venos.

Trei factori mai importanți favorizează pierderea de lichid din capilare în spațiile interstițiale: (1) creșterea presiunii hidrostatice din interiorul capilarului; (2) scăderea concentrației proteinelor plasmatice; (3) lezarea membranei capilare, care crește permeabilitatea capilarului față de proteine. În cazul din urmă, va crește conținutul în proteine al lichidului extracelular. Proteinele extracelulare vor exercita o presiune oncotică, care se opune aceleia a proteinelor plasmatice și aceasta favorizează formarea de edem. Concentrația proteică a lichidului extracelular este de regulă neglijabilă dar în unele lichide de edem, mai ales în acela de origine inflamatoare asociate cu leziuni întinse ale capilarelor, conținutul în proteine poate ajunge la 1 sau 2 g%. În această situație lichidul de edem poate să reziste cu încăpățînare la evacuare.

Mecanismele edemelor clinice. În ciuda prezentării categorice a mecanismelor de formare a edemelor, așa cum s-a schițat mai sus, încercările de a corela anomaliile de distribuție a lichidelor cu fiziopatologia sindroamelor patologice întovărășite de edem au dat la iveală unele paradoxe care rămîn încă să fie explicate. De exemplu edemele nefrotice ar trebui în mod logic să fie rezultatul scăderii presiunii oncotice a plasmei, ca urmare a proteinuriei. Totuși este greu de dovedit aceasta în cercetarea clinică și deseori se pare că nu există nici o legătură reală între presiunea coloidosmotică a sîngelui și tendința bolnavului de a elimina sau de a forma lichid de edem. În mod similar, anasarca, care apare din cauza aportului alimentar insuficient de proteine, se dezvoltă fără să existe o scădere apreciabilă a concentrației proteinelor plasmatice. Mai mult, nu există nici o legătură constantă între gradul de edem secundar insuficienței cardiace și gradul de creștere a presiunii venoase. Totuși, aceste observații nu infirmă în mod obligatoriu concepțiile fundamentale asupra mecanismelor formării de edeme, deoarece ele arată doar că o tulburare extrem de mică a mecanismelor homeostatice poate să aibă drept efect abateri profunde ale distribuției lichidelor. Trebuie amintit că mișcarea lichidelor organismului este expresia unui echilibru dinamic. De exemplu, creșterea presiunii hidrostatice din interiorul capilarului dispare imediat ce lichidul părăsește circulația. Numai cînd turgescența țesuturilor rezistă la trecerea de lichid, va crește brusc presiunea venoasă. Așadar, este evident că nu se pot explica în întregime migrările de lichide între compartimentele circulator și interstițial, măsurînd numai unul din numeroșii actori care iau parte.

Recunoașterea aportului pe care-l aduce rinichiul în tulburările de repartiție a lichidelor a fost unul din rezultatele cele mai fructuoase ale investigației asupra mecanismelor fundamentale ale formării edemelor. S-a stabilit de mult rolul principal pe care-l are rinichiul în menținerea bilanțului normal al lichidelor. Totuși, numai de curînd s-a arătat că rinichiul este vinovat de geneza edemelor. Rinichiul, care poartă cea mai mare responsabilitate în menținerea volumului lichidelor, „este așezat la capătul unei artere". Pentru a funcționa cu randament, el depinde de influențe hormonale, și mai presus de orice, de o irigație sanguină suficientă. Cînd filtrarea glomerulară este insuficientă, ca de pildă în insuficiența cardiacă, rinichiul nu poate să mai excrete electroliți extracelulari în măsura aportului exogen normal al acestora. Acest fapt stă la baza înțelegerii uneia dintre cele mai importante aplicații terapeutice a medicamentelor diuretice și va fi discutat în continuare.

Funcția renală în insuficiența cardiacă. Irigatul sanguin normal este de peste 2 000 l/zi. Aceasta reprezintă un irigat plasmatic renal de aproximativ 1 000 l/zi. Din acest volum mare de plasmă, travaliul cardiac produce aproximativ 180 l de filtrat glomerular. În acest filtrat glomerular sînt conținute aproximativ 1 600 g săruri de sodiu. Cum s-a spus mai sus, peste 99% din acești electroliți trebuie să fie înapoiați locului lor de origine, lichidului extracelular, pentru ca homeostazia să fie menținută. Procesul de reabsorbție presupune un transport activ și o cheltuială de energie, sarcină care este ușor îndeplinită de rinichiul normal. Cantitatea de filtrat glomerular este atît de mare, încît numai mici modificări ale funcției tubulare de retroresorbție produc modificări foarte mari ale volumului și compoziției urinii. De exemplu, o creștere de 1% a capacității de resorbție tubulară ar avea ca rezultat reintoarcerea integrală a tuturor electroliților extracelulari filtrați în organism. Invers, o scădere de 1% ar dubla volumul și concentrația salină normală a urinii. Față de aportul continuu de sare în organism, prima eventualitate ar duce la acumularea rapidă de lichid de edem; a doua la o pierdere periculoasă de lichid extracelular. Sînt evidente 2 concluzii: 1) rinichiul este un organ care trebuie să lucreze în mod constant pentru a-și îndeplini funcția homeostatică; 2) sînt necesare numai foarte mici modificări ale consumului de energie a rinichiului pentru a menține constant volumul lichidului extracelular față de marile variații ale aportului de sare. Cu alte cuvinte, echilibrul între masa de electroliți livrată de glomerul tubului și capacitatea de a reabsorbi această masă este foarte delicat.

În insuficiența cardiacă gravă, irigatul sanguin renal poate fi redus la 1/3 din cel normal. În această situație, fracțiunea filtrată poate fi totuși dublată. Cu toată creșterea fracțiunii filtrate, volumul zilnic de filtrat glomerular poate fi redus de la 180 la 120 l și masa de sodiu de la 1 600 la 1 067 g. Pentru a putea excreta sărurile de sodiu în această situație, rinichiul ar trebui să-și reducă capacitatea de reabsorbție cu peste 33%, ceea ce depășește mult orice solicitare normală. Se pare că rinichiul nu poate compensa acest grad de dezechilibru între glomerul și tub, și de aceea nu poate să excrete electroliții extracelulari. Sărurile de sodiu ingerate sînt reținute o dată cu un echivalent izoosmotic de apă, iar volumul lichidului extracelular se va mări repede. Teoria de mai sus asupra genezei renale a edemelor cardiace a fost formată pe baza observațiilor lui Warren și Stead (1944), Merwill (1946), Stead (1948), Mokatoff și colaboratorii (1948) și mulți alții.

S-au prezentat și alte explicații, pentru a arăta reabsorbția exagerată renală a electroliților în insuficiența cardiacă. De pildă s-a arătat că o creștere a presiunii venoase renale duce la o reabsorbție tubulară de electroliți crescută. S-a emis

Scanned with OKEN Scanner

ipoteza, de asemenea, că pot fi prezente în circulația bolnavilor cardiaci cantități exagerate de steroizi care rețin electroliții. În toate aceste teorii se găsește implicată concepția asupra dezechilibrului glomerul-tub.

Relația dintre acțiunea medicamentoasă și fiziopatologie. Cînd capacitatea tubului de a resorbi electroliții depășește masa de încărcare tubulară și edemele se acumulează, există la dispoziție 3 căi terapeutice pentru a elimina lichidul și pentru a menține apoi constant volumul lichidului extracelular. Prima este de a restabili capacitatea cardiacă într-atît încît să revină la normal irigatul sanguin renal, debitul de filtrare și presiunea venoasă. Acesta este, desigur, scopul dorit, dar el nu poate fi totdeauna realizat. Cea de a doua este de a ajuta rinichiul, inhibînd capacitatea tubulară de resorbție cu ajutorul medicamentelor. În acest fel poate fi restabilit echilibrul glomerul-tub. A treia cale este de a menține indirect bilanțul electrolitic, reducînd cantitatea de săruri de sodiu absorbite din tractul gastro-intestinal la un nivel apropiat de capacitatea renală micșorată de a le excreta. Aceasta se realizează printr-o dietă săracă în sare și prin întrebuințarea rășinilor schimbătoare de cationi. Prima cale este aproape totdeauna întrebuințată. Adesea, trebuie combinate toate 3.

Rolul medicamentelor diuretice în tratamentul edemelor cardiace. Există 2 școli, cu opinii deosebite asupra rolului medicamentelor diuretice în tratamentul edemelor cardiace. Cardiologii mai conservatori utilizează diureticele numai după ce repausul la pat, digitala și oprirea sării din alimentație nu au putut elimina lichidul de edem. Dacă se obțin pierderi satisfăcătoare de lichid prin tratamentul cu diuretice, acestea nu se mai administrează din nou, pînă cînd apar semne clinice de revenire a edemelor. După această școală, edemele prin ele însești nu sînt un factor care poate să influențeze evoluția bolii cardiace, dacă nu devin așa de mari încît să favorizeze celulite sau gangrene ischemice.

Școala opusă acordă diureticelor un rol egal cu cel al digitalei în tratamentul insuficienței cardiace. Argumentele pentru această opinie provin din observația clinică că la bolnavii cu insuficiență cardiacă avansată, răspunsul la diuretice mercuriale nu poate fi deosebit de răspunsul la digitală; de exemplu, pulsul se încetinește, presiunea venoasă scade, capacitatea vitală crește, edemele, ascita și hidrotoraxul dispar, iar dispneea, ortopneea și celelalte simptome de insuficiență retrocedează. E de presupus că se rupe cercul vicios al insuficienței cardiace, dar că principalul punct de atac este diferit de acela al glicozizilor cardiaci. Se consideră că edemele, prin ele însele, contribuie la simptomele de insuficiență. De aceea se întrebuințează diureticele pentru a stăvili formarea de edeme, administrîndu-se într-un dozaj de întreținere care se ajustează după nevoile individuale ale bolnavului. Principiile care stau la baza acestui tip de terapie au fost rezumate de Gold și colaboratorii (1946, 1947).

În ultimii ani s-au făcut multe progrese în direcția realizării acestui tip de terapie. Acestea sînt: autoinjectarea diureticelor mercuriale, introducerea diamoxului care este eficace prin administrare pe cale bucală, crearea rășinilor schimbătoare de cationi și contribuția industriei alimentare la ameliorarea regimurilor fără sare, care înainte erau o problemă pentru bolnav. Nu trebuie subapreciat faptul că azi există o înțelegere mai profundă a fiziopatologiei formării edemelor și a mecanismelor farmacodinamice.

Atitudinea terapeutică în edemele cardiace. *Eliminarea lichidului de edem.* Pentru evacuarea lichidului de edem nu se poate compara nici un alt medicament cu diureticul mercurial. La fiecare medicament în parte s-au discutat căile de administrare, dozajul și contraindicațiile. Mercurialele pot fi administrate la bolnavii cu funcție renală normală, la fiecare 2 zile, pînă ce bolnavul ajunge la greutatea corporală fără edem. Diureticele mercuriale vor avea eficacitate maximă dacă se menține la normal concentrația clorului în lichidul extracelular. Aceasta se poate îndeplini prin administrarea zilnică de clorură de amoniu sau utilizînd în unele zile, aternativ, diamox.

Edemele cardiace refractare. O problemă greu de rezolvat o constituie bolnavii care nu răspund de la început la tratamentele cu diuretice sau care devin refractari cu timpul la tratament. Desigur, multe cazuri de edeme cardiace incurabile sînt rezultatul unei tulburări fiziologice atît de mari, încît depășesc posibilitățile de corectare ale medicamentelor. Totuși, în alte situații, o analiză minuțioasă va putea descoperi un mijloc eficace. Tocmai la acești bolnavi refractari măsurile auxiliare de a potența acțiunea diureticelor pot da deseori rezultatele cele mai bune. Trebuie reamintit că masa de încărcare tubulară a oricărui ion este produsul dintre debitul de filtrare și concentrația lui. Un individ poate fi refractar la un diuretic mercurial din cauza hipocloremiei. Într-o astfel de împrejurare el poate să răspundă bine la diamox, iar acest efect poate, la rîndul său, să provoace o revenire a răspunsului la mercuriale. Administrarea de clorură de amoniu sau de rășini cationice poate să nu influențeze diureza, dar poate să modifice compoziția lichidului extracelular în așa mod, încît un bolnav care înainte era refractar să reacționeze la diureticul mercurial. În fine, la bolnavi foarte refractari întrebuințarea de aminofilină pe cale intravenoasă, în asociație cu alte măsuri terapeutice, poate să provoace o diureză, atunci cînd toate celelalte încercări n-au reușit. Evident, tratamentul edemelor refractare nu poate fi fixat într-un program rigid. Este nevoie mai-degrabă, de o agerime a judecății fiziologice, farmacologice și clinice.

Prevenirea edemelor. Medicul care are un șablon fix de a păstra greutatea corporală lipsită de edem face bolnavilor săi un mare deserviciu. Oricare din procedeele

Scanned with OKEN Scanner

menționate mai sus poate fi utilizat conducîndu-se după nevoi sau după reacția bolnavului. Acestea se gradează de la interzicerea întrebuințării solniței, pînă la asocierea unui regim hiposodat cu rășini schimbătoare de cationi și cu medicamente diuretice. Variantele sînt numeroase. Medicul care pregetă să găsească tratamentul optim pentru un anumit bolnav, fie pune în pericol bolnavul, fie îl supune la lipsuri și neplăceri inutile.

Tratamentul cu diuretice în insuficiența ventriculară stîngă față de cea dreaptă. Dacă se face o comparație între volume, edemele care apar în insuficiența ventriculară dreaptă sînt mult mai impresionante decît cele care întovărășesc insuficiența ventriculară stîngă. La prima vedere, această deosebire pare să vină în sprijinul vechii teorii clasice că principala cauză a creșterii lichidului extracelular este presiunea retrogradă transmisă la capilarele periferice, de la ventriculul drept insuficient. Totuși insuficiența, fie a ventriculului drept, fie a celui stîng, duce de obicei la o diminuare a debitului cardiac și la desfășurarea acelor fenomene care determină rinichiul să rețină apa și electroliții. Atunci cînd se formează lichidul de edem în insuficiența ventriculară dreaptă nu va exista un pericol imediat pentru viața bolnavului, deoarece trebuie să se acumuleze cantități enorme de lichid, înainte ca funcția organelor interne să fie compromisă. În schimb, în insuficiența ventriculară stîngă, cantități relativ mici de lichid de edem pot fi fatale. În timpul zilei, mișcările și poziția ortostatică a bolnavului fac ca majoritatea lichidului acumulat să se depoziteze în extremități. În decubit, lichidul se deplasează și revine către cordul drept. Aceasta va provoca o creștere a debitului ventricular drept. Dacă ventriculul stîng, care este insuficient, nu poate să se adapteze la această sarcină mărită, se va produce edemul pulmonar. Așadar, în timp ce pacientul cu insuficiența ventriculară stîngă suferă rigorile dispneei paroxistice grave, o cantitate similară de lichid de edem nu va produce unui bolnav cu insuficiență ventriculară dreaptă neajunsuri atît de grave.

Comentariul de mai sus pune în evidență importanța tratamentului eficace cu diuretice la bolnavii care suferă de dispnee nocturnă paroxistică. Cu toate că volumul de lichid eliminat poate să nu fie mare, ameliorarea simptomatică este satisfăcătoare. Evident, menținerea unei stări fără edem este și mai importantă pentru insuficiența ventriculară stîngă decît pentru cea ventriculară dreaptă.

Sindromul nefrotic. Tratamentul sindromului nefrotic este în mare parte centrat în jurul eliminării lichidului de edem, dar rezultatele sînt adesea dezamăgitoare. Explicația evidentă a edemelor din nefroză o constituie hipoproteinemia. Totuși s-a considerat că și tulburările reabsorbției renale de apă și electroliți pot să joace un rol, cel puțin secundar, deoarece deseori nu se observă nici o legătură între concentrația proteinelor plasmatice și formarea sau eliminarea lichidului de edem. Cu toate acestea, în tratamentul nefrozei, creșterea presiunii coloidosmotice a sîngelui rămîne un procedeu important.

Desigur, substanțele ideale pentru acest scop sînt proteinele naturale sanguine. Dar administrarea de plasmă citratată este contraindicată din cauza cantităților mari de electroliți extracelulari care se găsesc în produsele comerciale. În plus, ele conțin o cantitate apreciabilă de citrat. În sfîrșit există și pericolul de a produce icterul de ser omolog. Acest neajuns poate fi ocolit prin utilizarea de soluții concentrate de albumină plasmatică umană cu conținut mic în sare. Cu toate că întrebuințarea albuminei produce deseori diureze mulțumitoare, proteina trebuie administrată lent, în doze zilnice de 50 g, deoarece se pierd prin urină cantități mari. Prețul ridicat al produsului face ca acest tratament să fie nepractic. În schimb se poate încerca o creștere a sintezei proteinelor plasmatice, prin hrănirea cu regimuri hiperproteice sau prin hidrolizate proteice.

În tratamentul nefrozei s-au utilizat diferiți substituenți ai proteinelor plasmatice. Acacia este cel mai vechi, dar nu mai este întrebuințat din cauza toxicității sale. Posibilitățile dextranului și gelatinei nu au fost încă complet explorate. Prima substanță merită să fie încercată cu atenție, mai ales în asociație cu diureticele mercuriale. Trebuie utilizată soluția hiperoncotică de dextran în apă.

Răspunsul bolnavului nefrotic la diuretice este deseori foarte dezamăgitor. Mercurialele sînt de multe ori fără efect. Această ineficacitate ar putea fi datorită fixării diureticului pe cantitățile mari de proteină din urina tubulară.

Poate că cea mai eficace măsură pentru a produce diureză în nefroză este administrarea de ACTH și de cortizon. Întrebuințarea acestor mijloace este tratată la discuția asupra steroizilor corticosuprarenali.

Nefrita. Diureticele nu au nici un rol în tratamentul nefritei acute. Mercurialele organice sînt contraindicate din cauză că pot agrava leziunea existentă renală. În plus, funcția renală nu este capabilă să asigure excreția lor. Insuficiența renală interzice de asemenea utilizarea sărurilor de potasiu, a sărurilor acidificante și a ureei. De asemenea, în nefroza de tub distal, indiferent de etiologie, terapia cu diuretice nu aduce nici un aport la îngrijirea bolnavului. În schimb, se utilizează măsuri conservatoare pentru menținerea homeostaziei în așteptarea revenirii funcției renale

(pag. 666). În sfîrșit, în stadiile terminale ale nefritei cronice, se cîștigă prea puțin prin utilizarea de diuretice care se pot dovedi chiar periculoase.

Ascita. Diureticele sînt foarte mult întrebuințate în tratamentul ascitelor, mai ales cînd sînt însoțite de ciroza ficatului. Mercurialele sînt pentru acest scop medicamentele cele mai eficace. Administrarea lor periodică, fie face inutile, fie mărește intervalul între paracenteze. Tratamentul cu diuretice, nu numai că ajută stării generale a bolnavului, dar îi cruță puținele rezerve proteice, deoarece se pierd cantități apreciabile de proteine o dată cu evacuarea mecanică a lichidului de ascită. Măsurile auxiliare sînt tot atît de importante aci ca și în tratamentul edemelor din insuficiența cardiacă, iar programul terapeutic trebuie conceput de la caz la caz.

BIBLIOGRAFIE

Anderson, W. A. D., W. R. Bethea. Renal lesion following administration of hypertonic solutions of sucrose. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 1983—1987.

Axelrod, D. R., R. F. Pitts. The relationship of plasma pH and anion pattern to mercurial diuresis. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 171—179.

Barker, M. M., Lindberg, H. A., M. E. Thomas. Sudden death and mercurial diuretics. *J. Am. M. A.*, 1942, **119**, 1001—1004.

Batterman, R. C., DeGraff, A. C., J. E. McCormack. The effectiveness and safety of mercupurin administered orally in the treatment of congestive heart failure. *J. Am. M. A.*, 1944, **124**, 1243—1247.

Batterman, R. C., DeGraff, A. C., H. M. Shorr. Further obsevations on the use of mercupurin administered orally. *Am. Heart J.*, 1946, **31**, 431—437.

Becker, E. L., Holder, J. E., A. P. Fishman. Effect of carbonic anhydrase inhibitor (6063) on arterial-alveolar CO_2 gradient in man. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1953, **84**, 193—195.

Belsky, H. Use of new oral diuretic, diamox, in congestive heart disease. *New England J. Med.*, 1953, **249**, 140—143.

Bender, C. E., Hoxsey, R. J., Q. B. DeMarsh. Neutropenia in a patient treated with a mercurial diuretic and its response to BAL. *Ann. Int. Med.*, 1950, **33**, 1285—1290.

Bergstrom, W. K., Carzoli, R. F., Lombroso, C., Davidson, D. T., W. H. Wallace. Observations on the metabolic and clinical effects of carbonic anhydrase inhibitors in epileptics. *A.M.A. Am. J. Dis. Child.*, 1952, **84**, 771—772.

Berliner, R. W. Renal secretion of potassium and hydrogen ions. *Fed. Proc.*, 1952, **11**, 695—700.

Berliner, R. W., Kennedy, T. J., Jr., J. Orloff. Relationship between acidification of the urine and potassium metabolism. *Am. J. Med.*, 1951, **11**, 274—282.

Birnbaum, D., F. Hollander. Inhibition of pancreatic secretion by the carbonic anhydrase inhibitor, 2-acetylamino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide (6063). *Am. J. Physiol.*, 1953, **174**, 191—195.

Blumgart, H. L., Gilligan, D. R., Levy, R. C., Brown, M. G., M. C. Volk. Action of duiretic drugs; action of diuretics in normal persons. *Arch. Int. Med.*, 1934, **54**, 40—81.

Bradley, S. E. Medical progress; modern concepts of renal structure and function in chronic Bright's disease. *New England J. Med.*, 1944, **231**, 421—452.

Brazeau, P., A. Gilman. Effect of plasma CO_2 tension on renal tubular reabsorption of bicarbonate. *Am. J. Physiol.*, 1953, **175**, 33—38.

Brown, G., Friedfeld, L., Kissin, M., Modell, W., R. M. Sussman. Deaths immediately following the administration of mercupurin. *J. Am. M. A.* 1942, **119**, 1004—1005.

Brown, W. E., J. T. Bradbury. Relative effectiveness of various diuretics in causing sodium excretion in pregnant women. *Am. J. Med.*, 1947, **3**, 127.

Burch, G., Thorpe, R., Threefoot, S., Kelly, F. J., A. Svedberg. The urinary excretion and biological decay periods of radiomercury labeling a mercurial diuretic in normal and diseased man. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 1131—1138.

Cushny, A. R. The secretion of urine. Longmans Green & Co., Ltd., London, 1926.

Davenport, H. W. Carbonic anhydrase in tissues other than blood. *Physiol. Rev.*, 1946, **26**, 506—573.

DeGraff, A. C., R. A. Lehman. The acute toxicity of the mercurial diuretics. *J. Am. M. A.*, 1942, **119**, 998—1001.

DeGraff, A. C., J. E. Nadler. A review of toxic manifestations of organic mercurials in man. *J. Am. M. A.*, 1942, **119**, 1006—1011.

Derow, H. A., L. Wolff. Oral administration of mercurin tablets in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *Am. J. Med.*, 1947, **3**, 693—703.

Dock, W. Sodium depletion as a therapeutic procedure. The value of ion-exchange resins in withdrawing sodium from the body. *Tr. A. Am. Physicians*, 1946, **59**, 282—285.

Dorman, P., Sullivan, W. J., R. F. Pitts. The renal response to acute respiratory acidosis. *J. Clin. Investigation*, 1954, **33**, 82—90.

Duncan, L. E. Treatment of edema by removal of body sodium by a cation exchange resin. *Am. J. Med.*, 1953 **14**, 425—431.

Farah, A., G. Maresh. The influence of sulfhydryl compounds on diuresis and renal and cardiac circulatory changes caused by mersalyl. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **92**, 73—82.

Friedberg, C. K., Taymor, R., Minor, J. B., M. Halpern. The use of diamox, a carbonic anhydrase inhibitor as an oral diuretic in patients with congestive heart failure. *New England J. Med.*, 1953, **248**, 883—889.

Gilman, A., P. Brazeau. The role of the kidney in the regulation of acid-base metabolism. *Am. J. Med.*, 1953, **15**, 765—770.

Gold, H. The use of mercurial diuretics. Cornell Conferences on Therapy. Vol. I. The Macmillan Co., New York, 1946.

Gold, H., Greiner, T. H., Mathes, S. B., Marsh, R. R., Warshaw, L. J., Modell, W., Kwit, N. T., Otto, H. L., Garb, S., Bakst, H., M. L. Kramer. Study of the mercurial diuretic, thiomerin (mercaptomerin), by subcutaneous injection in patients with congestive failure, with special reference to local reactions. *Am. J. M. Sc.*, 1952, **223**, 618—632.

Gold, H., Kwit, N. T., Modell, W., Hanlon, L. W., Kramer, M., Greenberg, S., Otto, H. L., Cotlove, E. W., Benton, J. G., Pearlmutter, M., W. Zahm. A system for the routine treatment of the failing heart. *Am. J. Med.*, 1947, **3**, 665—692.

Gottlieb, P. M. Sensitivity to mercurial diuretics. *Ann. Allergy*, 1948, **6**, 518—553.

Scanned with OKEN Scanner

Greenman, L., Shaler, J. B., T. S. Danowski. Biochemical disturbances and clinical symptoms during prolonged exchange resin therapy in congestive heart failure. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 391—403.

Grossman, J., Weston, R. E., Lehman, R. A., Halperin, J. P., Ullman, T. D., L. Leiter. Urinary and fecal excretion of mercury in man following administration of mercurial diuretics. *J. Clin. Investigation*, 1951, **30**, 1208—1220.

Handley, C. A., P. S. Lavik. Inhibition of kidney succinic dehydrogenase system bi mercurial diuretics. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1950, **100**, 115—118.

Helmholtz, H. F. Renal changes in the rabbit resulting from intravenous hypertonic solution of sucrose. *J. Pediat.*, 1933, **3**, 144—157.

Hueper, W. C. Experimental studies in cardiovascular pathology; effects of intravenous injections of solutions of gum arabic, egg albumin and gelatin upon blood and organs of dogs and rabbits. *Am. J. Path.*, 1942, **18**, 895—933.

Janowitz, H. D., Colcher, H., F. Hollander. Inhibition of acid secretion in dogs by the carbonic anhydrase inhibitor, No. 6063. *Fed. Proc.*, 1952, **11**, 78.

Kaufman, R. E. Immediate fatalities after mercurial diuretics. *Ann. Int. Med.*, 1948, **28**, 1040—1047.

Lehman, R. A. Further studies on the acute toxicity of mercurial diuretics. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1947, **64**, 428—433.

Lindberg, H. A., Wald, M. H., M. H. Barker. Renal changes following administration of hypertonic solution (50% sucrose, 50% d-sorbitol, 50% dextrose and 10% sodium chloride). *Arch. Int. Med.*, 1939, **63**, 907—918.

Lyons, R. H., Avery, N. L., S. D. Jacobson. The effect of plasma volume of dehydration produced by low-salt diet and ammonium chloride. *Am. Heart J.*, 1944, **27**, 353—359.

McChesney, E. W. Studies of cationic exchange resins; their optimal potassium content for clinical use. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1951, **38**, 199—209.

McChesney, E. W., Dock, W., M. L. Tainter. Ion exchange resins in edema. *Medicine*, 1951, **30**, 183—195.

Mankin, H., Alice Lowell. Osmotic factors influencing the formation of ascites in patients with cirrhosis of the liver. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 145—153.

Mannix, E. P. Arabinosis: an exogenous macromolecular storage disease. *Brooklyn Hosp. J.*, 1947, **5**, 200—223.

Marsh, R., Greiner, T., Gold, H., Mathes, S., Palumbo, F., Warshaw, L., J. Weaver. A comparison of the diuretic effects of mercuhydrin (meralluride) administered by several routes. *New England J. Med.*, 1952, **247**, 593—596.

Merrill, A. J. Edema and decreased renal blood flow in patients with chronic congestive heart failure: evidence of „forward failure" as the primary cause of edema. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 389—400.

Miller, W. H., Dessert, Alice M., R. O. Roblin, Jr. Heterocyclic sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 4893—4896.

Millichap, J. G., D. M. Woodbury. Comparison of anticonvulsant potency and effects on brain carbonic anhydrase of acetazoleamide and sulfanilamide. Presented at *Am. Soc. Pharmacol. Exper. Therap.*, Charlottesville, Va., Sept. 6—8, 1954.

Mokotoff, R., Ross, G., L. Leiter. Renal plasma flow and sodium reabsorption and excretion in congestive heart failure. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 1—9.

Moyer, J. H., Handley, C. A., I. Wilford. Results over a two year period on three experimental diuretics administered orally to patients with cardiac failure. *Am. Heart J.*, 1952, **44**, 608—614.

Mudge, G. H., Ames, A., Foulks, J., A. Gilman. Effect of drugs on renal secretion of potassium in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1950, **161**, 151—158.

Mudge, G. H., Foulks, J., A. Gilman. Effect of urea diuresis on renal excretion of electrolytes. *Am. J. Physiol.*, 1949, **158**, 218—230.

Nadell, Judith. The effects of the carbonic anhydrase inhibitor „6063" on electrolytes and acid-base balance in two normal subjects and two patients with respiratory acidosis. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 622—629.

Patek, A. Jr., Mankin, H., Colcher, H., Lowell, Alice, D. P. Earle, Jr. The effects of intravenous injection of concentrated human serum albumin upon blood plasma, ascites and renal functions in three patients with cirrhosis of the liver. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 135—144.

Pitts, R. F. Mechanisms for stabilizing the alkaline reserves of the body. *Harvey Lect.*, 1953, **48**, 172—209.

Pitts, R. F., Alexander, R. S., Katharine Fagan. The nature of the renal tubular mechanism for acidifying the urine. *Am. J. Physiol.*, 1945, **144**, 239—254.

Pitts, R.F., Lotspeich, W. D., Schiess, W. A., J. L. Ayer. The renal regulation of acid-base balance in man. I. The nature of the mechanism for acidifying the urine. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 48—56.

Rehberg, P. B. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem. J.*, 1926, **20**, 446—460.

Rigdon, R. H., E. S. Cardwell. Renal lesions following intravenous injection of hypertonic solution of sucrose. *Arch. Int. Med.*, 1942, **69**, 670—690.

Roblin, R. O., Jr., J. W. Clapp. The preparation of heterocyclic sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 4890—4892.

Roughton, F. J. W. Recent work on carbon dioxide transport by blood *Physiol. Rev.*, 1935, **15**, 241—296.

Sartorius, O. W., Roemmelt, J. C., R. F. Pitts. The renal regulations of acid-base balance in man; nature of the renal compensations in ammonium chloride acidosis. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 423—439.

Saxl, P., R. Heilig. Über die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilberinjectionen. *Wien. klin. Wchnschr.*, 1920, **33**, 943—944.

Schlachman, M. An unusual toxic reaction to a mercurial diuretic. *New York State J. Med.*, 1946, **46**, 1236—1238.

Schneierson, S. J., H. Bergman. Mercurial diuretics and acute urinary retention. *J. Am. M. A.*, 1949, **141**, 382—384.

Schwartz, W. B., W. M. Wallace. Electrolyte equilibrium during mercurial diuresis. *J. Clin. Investigation*, 1951, **30**, 1089—1104.

Segal, H. L., Hodge, H. C., Watson, J. S., Jr., W. J. M. Scott. Polyamineformaldehyde resin: its effect upon pH of acidified solutions and pH and pepsin of gastric juice in vitro; its toxicity in rats; preliminary feeding tests. *Gastroenterology*, 1945, **4**, 484—496.

Silverman, J. J., J. F. Worthen. Agranulocytosis in a patient treated with mercurial diuretics. *J. Am. M. A.*, 1952, **148**, 200—203.

Stead, E. A., Jr. Edema in heart failure. *Bull. New York Acad. Med.*, 1948, **24**, 607—614.

Stewart, J. D., G. M. Rourke. Effects of large intravenous infusions on body fluid. *J. Clin. Investigation*, 1942, **21**, 197—205.

Taggart, J. V. Tubular transport mechanisms. *AM. J. Med.*, 1950, **9**, 678—690.

Thorn, G. W., Armustrong, S. H. Jr., Davenport, Virginia D., Woodruff, L. M., F. H. Tyler. The use of salt-poor concentrated serum albumin solution in the treatment of chronic Bright's disease. *J. Clin. Investigation*, 1945, **24**, 802—828.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 36

ANTIDIURETICELE

HORMONUL RETROHIPOFIZAR

Există multe substanţe capabile să reducă viteza de formare a urinii prin mecanisme indirecte — de exemplu scăzînd presiunea arterială, dar singura substanţă care poate fi clasificată ca antidiuretic fiziologic adevărat cu acţiune directă asupra tubilor renali este principiul antidiuretic al hipofizei posterioare.

Rolul fiziologic al hipofizei posterioare. Date foarte numeroase arată că lobul posterior *(pars nervosa)* al glandei hipofizare ia parte în mod intim la mecanismele homeostatice de menţinere a bilanţului apei, şi că el liberează în sînge un hormon antidiuretic ca răspuns la nevoile de conservare a apei. Invers, un bilanţ pozitiv al apei duce la suprimarea secreţiei hormonului şi la excreţia urinară a unor volume mari de urină hipotonă (rolul fiziologic al principiului ocitocic al hipofizei posterioare este discutat la capitolul 38).

Lobul nervos este bogat inervat cu fibre nervoase nemielinizate care au originea în cea mai mare parte, în nucleii supraoptici şi paraventriculari din hipotalamus. Leziunea oricărei părţi a acestui sistem duce la o atrofie proporţională a celorlalte (Fisher şi alţii, 1938). Nucleii hipotalamici sînt la rîndul lor conectaţi cu nucleii subtalamici şi talamici şi prin aceştia, cu sistemele senzitive şi motorii şi cu celelalte părţi ale scoarţei cerebrale. Astfel, hipofiza posterioară poate să fie supusă unor impulsuri nervoase de origini diverse. Pînă de curînd s-a crezut în mod unanim că locul de formare, de depozit şi de descărcare a hormonului antidiuretic îl constituie celulele diferenţiate nevrogliale din lobul nervos, aşa-numitele pituicite (Pickford, 1952). Cu toate acestea există probe foarte sigure care arată că hormonul este format în celulele nervoase ale nucleilor supraoptici şi paraventriculari ai hipotalamusului. Hormonul pătrunde apoi de-a lungul fibrelor nervoase în neurohipofiză şi se acumulează în zonele perivasculare din jurul terminaţiilor fibrelor nervoase (Leveque şi Sharrer, 1953). Se admite în mod general că stimulul pentru eliberarea hormonului se naşte în nucleii hipotalamici.

Nu este cunoscut cu precizie mecanismul prin care activitatea secretorie a neurohipofizei este adaptată la nevoile fiziologice. Totuşi sînt date convingătoare obţinute experimental pe diferite specii că debitul de secreţie al hormonului antidiuretic este direct influenţat de gradul de hidratare a corpului. Deshidratarea produsă prin lipsa de apă sau prin administrarea de soluţii saline hipertonice creşte atît de mult eliberarea hormonului, încît o parte din el se excretă în urină, unde poate fi identificat prin metode potrivite de analiză biologică (Gilman şi Goodman, 1937). În aceleaşi condiţii, hormonul antidiuretic nu poate fi identificat de loc în urina animalelor hipofizectomizate sau a acelora la care s-ar denerva lobul nervos; de asemenea, acest hormon nu poate fi detectat nici în urina animalelor normal hidratate (Pickford, 1945). Mai mult, prin injectarea intracarotidiană de soluţie hipertonică de clorură de sodiu, în condiţii bine controlate, se poate obţine un răspuns antidiuretic de origine hipofizară (Verney, 1947). Într-adevăr, hormonul poate fi decelat în sîngele venei jugulare ca răspuns la acest stimul. (Ames şi alţii, 1950). Aceasta tinde să arate că există „osmoceptori" sensibili în mod specific la schimbări ale concentraţiei electroliţilor extracelulari, localizaţi în sistemul nervos central. Nu este imposibil ca osmoceptorii centrali să fie localizaţi în nucleii hipotalamici mai sus menţionaţi.

Există, de asemenea, indicaţii că în creier ar putea exista „receptori de volum" care influenţează activitatea sistemului hipotalamo-neurohipofizar. Conform acestei concepţii, o descreştere sau o creştere a volumului lichidelor organismului va produce stimularea şi respectiv suprimarea secreţiei hormonului antidiuretic (Smith, 1952; Strauss şi alţii, 1952). Dacă se poate afirma că probele pentru existenţa osmoceptorilor sînt stabilite, acelea „pentru receptorii de volum" sînt pe un teren mult mai puţin sigur.

Descărcarea de hormon antidiuretic poate fi stimulată printr-o diversitate de substanţe. Pickford (1947) a demonstrat că injecţia de acetilcolină, fizostigmină sau a combinaţiilor lor, direct în nucleul supraoptic, duce la secreţia de hormoni. Astfel, acetilcolina poate fi implicată într-un anumit mod în transmiterea impulsurilor nervoase către lobul nervos. Un număr de alte substanţe, ca de pildă anumite barbiturice, morfina şi nicotina, produc o secreţie crescută de hormon antidiuretic, dar locul imediat al acţiunii lor nu este cunoscut (de Bodo şi Prescott, 1945; de Bodo, 1944). Suprasolicitarea emoţională poate, de asemenea, să suprime diureza apoasă ca rezultat al descărcării hipofizei posterioare (O'Connor, 1946; Verney, 1947).

Fiziopatologia diabetului insipid. Incapacitatea lobului nervos de a secreta hormon antidiuretic suficient duce la o reabsorbţie micşorată de apă a tubilor renali. Pînă la 20% din lichidul filtratului glomerular poate să ajungă astfel în urina vezicală. Cum reabsorbţia electroliţilor nu este tulburată, concentraţia electroliţilor extracelulari tinde să crească repede şi aceasta produce o sete puternică. Tabloul clinic care rezultă este caracterizat de poliurie şi polidipsie, şi este cunoscut ca diabet insipid. Este posibil să produci diabet

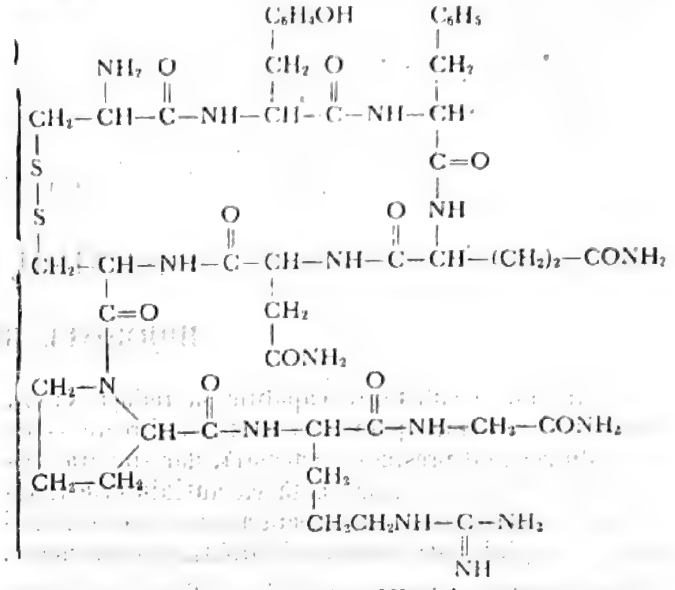
insipid în mod experimental prin îndepărtarea completă sau prin denervarea neurohipofizei. Schimburile de apă nu sînt însă influențate simțitor, dacă rămîne 15% din țesutul funcțional. De asemenea, există probe patologice că diabetul insipid poate să apară la oameni prin distrugerea părții nervoase, prin întreruperea tijei pituitare sau prin leziuni hipotalamice interesînd nucleii supraoptici și paraventriculari. Detaliile asupra dezvoltării experimentale a ideilor actuale asupra fiziologiei și fiziopatologiei lobului nervos al glandei hipofizare pot fi găsite în monografii și în lucrări de ansamblu.

Este interesant că pe cînd hipofuncția hipofizei posterioare nu este un fenomen rar, sindromul invers nu s-a observat niciodată. Este mai degrabă surprinzător, deoarece efectele clinice ale hiperfuncției, ca și ale hipofuncției, au fost descrise pentru toate glandele endocrine. S-au făcut încercări de a corela anomaliile bilanțului de apă care apar în edeme cu tulburările de metabolism ale hormonului antidiuretic. S-a susținut că substanța antidiuretică apare în urina bonavilor cu eclampsie, nefroză, ciroză hepatică, hipertensiune și insuficiență cardiacă (Teel și Reid, 1939; Robinson și Farr, 1940; Rali și alții, 1945; Ellis și Grollman, 1949; Berou și alții, 1950). În majoritatea acestor studii, tehnicile de dozare nu permit o concluzie sigură că substanța antidiuretică observată era de origine hipofizară.

Chimie. Neurohipofiza este sursa mai multor substanțe de interes farmacologic. În afară de acțiunea antidiuretică, extrasele din această glandă produc vasoconstricție și prin aceasta cresc presiunea sanguină (principiul presor), stimulează mușchiul neted al uterului (principiul ocitocic) și stimulează mușchiul neted modificat al glandei mamare (factorul de excreție al laptelui). Din neurohipofiza de bovine, s-a izolat o proteină în stare pură, cu greutate moleculară mare, care posedă toate aceste proprietăți în aceleași proporții ca extractele brute de glandă (Van Dyke și alții, 1942). Cu toate acestea, prin procedee relativ blînde, este posibil să se separe din această proteină 2 peptide diferite, în stare pură. Una din acestea posedă activitate antidiuretică și presoare și este cunoscută sub numele de vasopresină. Aceasta este o denumire nefericită, cum se va vedea ulterior. Cealaltă este foarte activă asupra uterului și glandei mamare și este cunoscută ca ocitocină. Polipeptidele de mai sus au o compoziție chimică asemănătoare și se crede că ambele îndeplinesc funcții hormonale. Cu toate acestea nu este încă cunoscut dacă în neurohipofiză există vreun mecanism prin care fiecare din aceste polipeptide poate fi descărcată în mod separat ca răspuns la excitații adecvate sau dacă se secretă un singur hormon proteic. Dintr-un anumit punct de vedere, prima concepție este cea mai atrăgătoare.

Chimia și proprietățile farmacologice ale ocitocinei sînt prezentate în capitolul 38. Discuția următoare va fi mărginită la principiul antidiuretic.

Hormonul antidiuretic a fost izolat în stare de mare puritate și i s-a determinat constituția chimică (du Vigneaud și alții, 1953). Același lucru s-a realizat și cu hormonul ocitocic care a și fost sintetizat (du Vigneaud și alții, 1953). Această înfăptuire extraordinară reprezintă prima identificare și sinteză chimică a unui hormon de natură peptidică. Hormonul antidiuretic are următoarea formulă de structură:



Hormonul antidiuretic

Activitatea depinde de integritatea legăturilor S—S și este repede distrusă prin procedee de reducție blîndă.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Așa cum s-a indicat, principala acțiune a hormonului antidiuretic este de a regla reabsorbția tubulară renală a apei. El își manifestă acțiunea presoare numai atunci cînd este administrat în doze de mai multe mii de ori mai mari ca cele care determină acțiunea sa antidiuretică. De aceea, nu este nici un motiv de a crede că acțiunea presoare reprezintă o funcție normală; mai degrabă, ca este o proprietate farmacologică incidentală și — în treacăt fie spus — mai degrabă inutilă, a unui hormon cu activitate foarte specifică.

Acțiunea renală. *Antidiureza.* S-a subliniat la discutarea funcției tubulare renale că majoritatea electroliților extracelulari filtrați și a apei sînt reabsorbiți la nivelul tubului proximal printr-un proces care duce la un reabsorbat izoosmotic. Cu toate acestea s-a mai spus că undeva, la nivelul tubului, trebuie să existe mecanisme independente pentru reabsorbția apei și a electroliților, care să ducă la excreția de urină hipotonă și hipertonă. Se crede că acest proces se produce la nivelul tubului distal și că el este sub influența hormonului antidiuretic. În prezența hormonului antidiuretic se reabsoarbe o cantitate maximă de apă, neîntovărășită de electroliți. În acest fel, apa poate fi conservată de către rinichi. Măsura în care aceasta

poate fi conservată a fost definită ca epurație negativă de apă pură. Aceasta se ridică la aproximativ 4 ml/min. la om. Cu alte cuvinte, rinichiul poate reabsorbi apa contra unui gradient osmotic într-o cantitate de peste 5 l/zi. Evident, acesta este un mecanism foarte important de conservare a apei.

un tablou și mai spectaculos. În timpul diurezei apoase sau în diabetul insipid se excretă volume mari de urină diluată, a cărei presiune osmotică este mult mai scăzută decît aceea a sîngelui. Aceasta a fost denumită epurație pozitivă de apă pură. Într-adevăr, rinichiul depune un travaliu osmotic mai mare pentru elabora-

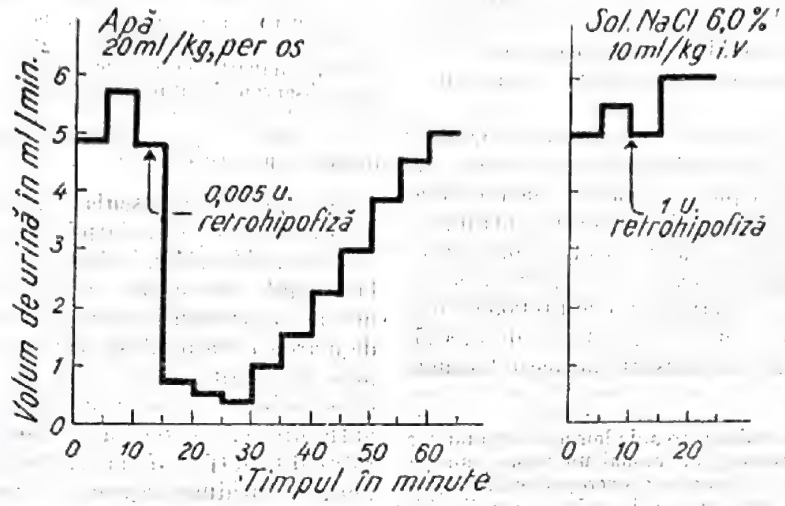


Fig. 60. — Efectul soluției de retrohipofiză asupra diurezei produse prin apă și soluție hipertonică de clorură de sodiu la cîinele neanesteziat.

Debitul urinar pe perioade de cîte 5 minute este reprezentat de nivelul segmentelor orizontale din cele 2 figuri. Stînga: urina excretată consecutiv ingestiei de apă este diluată și are o presiune osmotică scăzută. Ca răspuns la injecția intravenoasă de numai 0,005 unități dintr-o soluție de retrohipofiză, tubii renali reabsorb apa pînă la maximum capacității lor fiziologice. Ca urmare, debitul urinar scade mult. Efectul poate fi prelungit, crescîndu-se doza. Dreapta: diureza obținută după injecția intravenoasă de soluție hipertonică de clorură de sodiu este mai ales datorită efectului osmotic al clorurii de sodiu în tubul renal care reduce reabsorbția de lichid. Cu toate că există un debit mare urinar, tubii reabsorb apa cu maximul capacității lor fiziologice, din motivele explicate în text. De aceea, injecția intravenoasă de soluție de retrohipofiză, chiar într-o doză de 200 de ori mai mare decît cea care este eficace ca să inhibeze diureza apoasă, nu influențează debitul urinar.

Volumul și presiunea osmotică ale urinii excretată de rinichi sub influența hormonului antidiuretic vor fi dependente de cantitatea de solvit nereabsorbită din tubul distal. De exemplu, dacă se perfuzează o cantitate mare de soluție hipertonică de clorură de sodiu și dacă se crește astfel masa de cloruri prezentate tubului renal, va fi depășită capacitatea sa de reabsorbție și vor rămîne în tubul distal cantități mari de cloruri cu o cantitate de apă echivalentă izoosmotic. Extracția a 4 ml apă/min. din această masă mare de încărcare nu crește mult presiunea osmotică, iar debitul urinar se va menține crescut în ciuda secreției endogene de hormon. Injecția unei cantități suplimentare de hormon antidiuretic nu va avea nici un efect în aceste situații (fig. 60). Cînd masa de încărcare a solviților și a apei este mică, reabsorbția de apă pură va duce la fabricarea unei urini cu volum foarte mic și cu presiune osmotică maximă.

Diureza. Dacă se consideră acțiunea hormonului antidiuretic din punctul de vedere al efectelor lipsei sale, mai degrabă decît al prezenței sale, se va obține rea de volume mari de urină mult diluată, decît pentru excretarea de volume mici de urină foarte concentrată, deoarece cheltuiala de energie pentru reabsorbția electroliților împotriva unui gradient osmotic față de apă este tot atît de mare ca aceea de a reabsorbi apa împotriva unui gradient osmotic față de electrolit, astfel că există situația paradoxală că rinichiul depune un travaliu mai mare în absența hormonului, decît în prezența lui.

Convingerea generală este că la nivelul tubului distal se produce, de asemenea, o reabsorbție de electroliți, neîntovărășiți de apă. De fapt, concepția că 15% din filtratul glomerular scapă reabsorbției din tubul proximal se bazează în mare parte pe faptul că, în timpul diurezei apoase maxime, debitul de excreție al unei urini foarte diluate este aproximativ 15% din debitul de filtrare. Totuși există puține dovezi experimentale pentru această teorie mult acceptată. De fapt s-ar putea concepe că, în absența hormonului antidiuretic, reabsorbția apei din tubul proximal ar putea fi influențată și că urina care ajunge la tubul

Scanned with OKEN Scanner

la cîinele ne

Debitul urinar pe perioade de cîte 5 minute este reprezentat de nivelul segmentelor orizontale din cele 2 figuri. Stînga: urina excretată consecutiv ingestiei de apă este diluată şi are o presiune osmotică scăzută. Ca răspuns la injecţia intravenoasă de numai 0,005 unităţi dintr-o soluţie de retrohipofiză, tubii renali reabsorb apa pînă la maximum capacităţii lor fiziologice. Ca urmare, debitul urinar scade mult. Efectul poate fi prelungit, crescîndu-se doza. Dreapta: diureza obţinută după injecţia intravenoasă de soluţie hipertonică

de clorură de sodiu este mai ales datorită efectului osmotic al clorurii de sodiu în tubul renal care reduce reabsorbția de lichid. Cu toate că există un debit mare urinar, tubii reabsorb apa cu maximul capacității lor fiziologice, din motivele explicate în text. De aceea, injecția intravenoasă de soluție de retrohipofiză, chiar într-o doză de 200 de ori mai mare decît cea care este eficace ca să inhibeze diureza apoasă, nu influențează debitul urinar.

distal este deja hipotonă. Totuși, aceasta este o problemă mai mult de ordin academic. Faptul important este că, în lipsa hormonului antidiuretic, se poate realiza o epurație pozitivă de apă pură; în acest fel se poate excreta repede un exces de apă. Se crede că succesiunea evenimentelor care urmează unei ingerări de apă ar cuprinde: 1) încetarea secreției hormonului antidiuretic, datorită hipoosmolarității lichidelor biologice; 2) distrugerea metabolică a hormonului circulant și 3) o creștere a epurației pozitive de apă pură din tubul renal.

Dacă hormonul antidiuretic se administrează în timpul diurezei apoase volumul urinar scade brusc iar epurația pozitivă de apă pură se transformă într-una negativă (fig. 60). Cantitatea de principiu antidiuretic injectată în experiența pe cîine, arătată în figură, este de 0,005 u. exprimată ca hormon pur; această cantitate se ridică la ceva mai puțin decît 0,000 01 mg (1 u. hormon antidiuretic pur are greutatea de 0,0017 mg). Omul este la fel de sensibil la acest hormon (Lauson, 1951).

Excreția de electroliți. Administrarea de hormon antidiuretic la animale hidratate produce, nu numai un volum mic de urină, dar de asemenea o micșorare a excreției sodiului și a clorului. Aceasta a fost demonstrat la diferite specii (Silvette, 1940; Corex și Britton 1941; Winter și alții 1941) ca și la valori de dozaj în limite fiziologice (Shannon, 1942). Totuși, efectele hormonului antidiuretic asupra excreției de electroliți sînt, fie trecătoare, fie repede mascate de mecanismele compensatoare. De exemplu, administrarea cronică de substanță antidiuretică la cîini poate produce un bilanț negativ de clor în primele 24 de ore, dar apoi, echilibrul față de clor se restabilește (Spingarn și alții, 1944). Mai mult, nu există nici o tulburare apreciabilă a excreției de clor la bolnavii cu diabet insipid și nu se produce nici o modificare în timpul perioadelor de tratament hormonal (Blotner, 1941). Desigur că excreția de electroliți la bolnavii de diabet insipid poate fi mai mică în timpul perioadelor de tratament cu preparate hipofizare decît în timpul perioadelor de poliurie netratată (Thorn și Stein, 1941) (vezi fig. 62). Studii de bilanț metabolic asupra omului normal arată, de asemenea, că administrarea de hormon timp îndelungat nu are nici un efect asupra excreției de electroliți (Black și Thompson, 1951). Cu toate acestea dacă ingestia de apă este exagerată și se produce o mărire a volumului de lichide, poate să existe o excreție crescută a sărurilor de sodiu în urină. Acest fenomen nu se observă cînd nu există o hipervolemie și nu reprezintă un efect direct al hormonului andiuretic (Leaf și alții, 1953).

Efectul corticosteroizilor. Există un antagonism interesant asupra metabolismului apei, între hormonul antidiuretic și corticosteroizi (Gaunt și Birnie, 1951). Animalele adrenalectomizate își excretă cu multă greutate apa de încărcare. Aceasta se poate repede corecta prin administrarea de cortizon. De asemenea, administrarea de cantități mari de dezoxicorticosteron sau cortizon la animale duce la poliurie și polidipsie. Mecanismele intime rămîn să fie elucidate.

Efectul administrării prelungite. Efectul administrării prelungite de hormon antidiuretic asupra metabolismului apei și electroliților este interesant, din cauza posibilității mai sus menționate, ca tulburările renale de echilibru hidric să fie produse de o descărcare anormală sau de un metabolism tulburat al acestui hormon. Dacă se administrează zilnic la cîini cantități mari de tanat de vasopresină, aceștia își vor reduce ingestia de apă pentru a echilibra eliminarea urinară scăzută. Dacă aceștia sînt hidratați în mod experimental, ei vor refuza să bea apă, pînă se vor reîntoarce la echilibrul hidric (Spingarn și alții, 1944). Experiențele asupra efectului administrării prelungite de hormon antidiuretic la om, s-au realizat prin măsurarea aportului de lichide. Rezultatele au fost acelea care erau de așteptat. Dacă aportul de apă depășea nevoile minime se producea un bilanț pozitiv hidric, compartimentele lichidiene deveneau hiperhidratate și se observau simptome de intoxicație cu apă. Aceste studii au arătat că administrarea unor cantități exagerate de hormon antidiuretic poate produce o intoxicație mortală cu apă, înaintea apariției edemelor (Leaf și alții, 1953).

Aparatul cardio-vascular. Efectele extractului retrohipofizar asupra circulației au fost prima dată descrise de Oliver și Schäfer, în 1895. După injecția extractului la animale anesteziate, ei au observat o creștere pronunțată a presiunii arteriale. Creșterea nu era tot atît de mare ca cea produsă prin adrenalină, dar era mult mai prelungită. Substanța din extractul hipofizar, responsabilă de acest efect presor este hormonul antidiuretic. Ocitocina acționează într-un mod cu totul diferit (pag. 761). Ar trebui subliniat că doza de hormon antidiuretic necesară pentru producerea unui răspuns vascular este de cîteva mii de ori mai mare ca aceea necesară influențării rinichilor. Această ultimă acțiune este produsă de cîteva miliunități, pe cînd prima numai de mai multe unități.

Extractul hipofizar ridică presiunea sanguină printr-o acțiune constrictoare asupra capilarelor și arteriolelor. Totuși, *capilarele* răspund mai pronunțat. Acțiunea este directă asupra elementelor contractile vasculare. Ea nu este neutralizată de substanțe care blochează sistemul adrenergic și nici nu este împiedicată prin denervație vasculară, de aceea putem deduce că nu are nici o legătură cu nervii vasomotori adrenergici. Scăderea marcată a irigatului sanguin periferic, provocată la cîine, a furnizat o dovadă suplimentară a acțiunii vasoconstrictoare a hipofizei posterioare (Baldes și alții, 1941; Wakim și alții, 1954).

Acțiunile extractului retrohipofizar asupra inimii sînt rezultatul efectelor sale asupra irigării coronare. Se produce o scădere a irigării coronare datorită vasoconstricției coronare atît la preparatul cord-plămîn, cît și la animalul intact (Essex și alții, 1940; Green și alții, 1942; Bülbring și alții, 1949), iar cordul este inhibat din cauza alimentării diminuate cu sînge. Geiling și Resnik (1925) au studiat modificările cardiace produse prin extractul retrohipofizar la cîini neanesteziați și au observat o scurtă perioadă de accelerare a ritmului, urmată de o bradicardie pronunțată. În cursul perioadei de bradicardie.

Scanned with OKEN Scanner

ei au observat o prelungire marcată a timpului de conducere atrio-ventricular şi chiar bloc sino-atrial. O parte din acest efect era datorită unei inhibiţii directe asupra miocardului, deoarece efectul nu era suprimat prin atropină. Legătura dintre modificările electrocardiografice produse de hipofiză şi tulburările circulaţiei coronariene a fost demonstrată în mod experimental de Melville (1938).

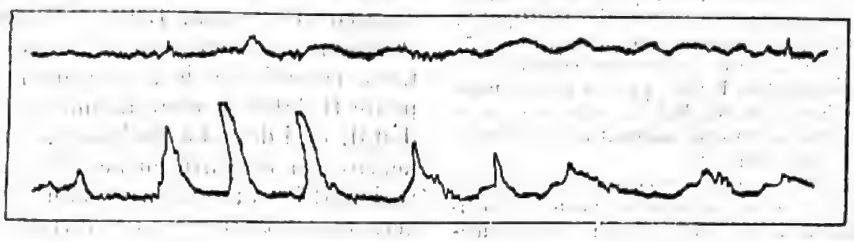


Fig. 61. — Efectele soluţiei de retrohipofiză asupra colonului uman.

Înregistrările kimografice obţinute cu ajutorul unui balon şi tambur la bolnavii cu colostomie, ale căror intestine şi stoma colonică funcţionau normal. Înregistrarea superioară arată undele mici ritmice de contracţie, care se produc în mod normal în colonul transvers. Traseul inferior arată undele mari de contracţie care urmează unei injecţii intramusculare de 20 u. extract retrohipofizar. Activitatea colonului apare după 3—5 minute de la administrarea subcutanată a injecţiei de retrohipofiză; se produc contracţii mari puternice la 3—5 minute interval. Efectele substanţei încetează în 45—90 de minute (după Gutghrie şi Bargen, 1938; prin amabilitatea redacţiei revistei *Surgery, Gynecology and Obstetrics).*

Efectul extractului retrohipofizar asupra *presiunii sanguine* variază cu gradul de activitate al reflexelor cardio-vasculare compensatoare. Cînd acestea sînt inhibate prin anestezie, extractul produce o creştere a presiunii sanguine. Dimpotrivă, la indivizii neanesteziaţi, extractul retrohipofizar nu produce nici o modificare a presiunii sanguine. Se poate produce o scădere la cîinii neanesteziaţi în ciuda constricţiei capilare (Kolls şi Geiling, 1924). Scăderea presiunii arteriale, este probabil, produsă prin scăderea debitului cardiac.

Efectele cardio-vasculare la om. La oameni, răspunsurile cardio-vasculare la extractul retrohipofizar sau la principiul antidiuretic-presor sînt asemănătoare cu acelea de la animalele de experienţă. Grollman şi Geiling (1932) au arătat mai de mult că nu se produce nici o creştere a presiunii arteriale la indivizii normali. Ulterior, Graybiel şi Glendy (1941) au administrat principiul presor prin perfuzie intravenoasă continuă pînă ce au apărut crampe abdominale grave. Paloarea marcată a pielii şi o scădere în amplitudinea pulsului radial, care deseori devenea greu de palpat, erau probele unei vasoconstricţii periferice. Cu toate acestea se observa o modificare mică a presiunii sanguine, datorită inhibiţiei cardiace.

Efectele extractului posterior hipofizar asupra circulaţiei coronariene se pot uşor observa la om dacă se întrebuinţează doze mari. La bolnavii cu insuficienţă coronariană, modificările electrocardiografice asemănătoare cu acelea observate după efort erau evidente (Ruskin, 1947). Efectele secundare nedorite produse prin doze mari, eventual chiar periculoase, împiedică întrebuinţarea extractului retrohipofizar ca test pentru insuficienţa coronară latentă.

Acţiunile cardiace ale principiului antidiuretic-presor au un interes mai mult decît de ordin academic. Ischemia miocardului a dus la accidente grave şi chiar la moarte (Kanter şi Klawans, 1948; Slotnik şi Teigland, 1951).

Musculatura intestinală. Efectele principiului antidiuretic presor asupra muşchiului neted se răsfrîng şi asupra tractului intestinal. Răspunsul este produs numai de doze mari (5—20 u.); motilitatea intestinelor este mult crescută; este crescută mai mult activitatea peristalică decît tonusul şi de aceea sînt facilitate mult mişcările de propulsie. Hormonul are efect mai mare asupra intestinului gros decît asupra celui subţire (fig. 61) (Guthrie şi Bargen, 1936; Adler şi alţii, 1942; Puestow, 1942; Ingelfinger, 1943).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Principiul antidiuretic al retrohipofizei este eficace numai prin administrare pe cale parenterală; dacă este ingerat, activitatea sa este distrusă prin digestie triptică. Cu toate acestea se poate evita injecţia de hormon prin aplicarea locală de pulbere de hipofiză posterioară pe mucoasa nazală. Soluţiile apoase de hormon sînt absorbite foarte rapid după injecţia subcutanată sau intramusculară şi sînt active numai cîteva ore. Totuşi, formele de depozit ale hormonului, ca tanatul de vasopresină uleios, sînt absorbite încet, timp de 24 de ore sau mai mult. După absorbţie, hormonul antidiuretic este repede inactivat. Este evident că distrugerea rapidă a hormonului este esenţială pentru eficacitatea mecanismelor homeostatice ale echilibrului hidric. Se crede că locurile de inactivare principale sînt rinichii şi ficatul. Cînd se produc concentraţii mari sanguine, o cantitate mică de hormon scapă prin urină (Ginsburg şi Heller, 1953). Nu există nici o probă

Scanned with OKEN Scanner

convingătoare a unei tulburări a metabolismului hormonului antidiuretic la bolnavii hepatici și cardiaci (White și alții, 1953).

Preparate, testare biologică și stabilirea unităților Există 2 tipuri de preparate care conțin hormon antidiuretic. Primul tip este extractul în care nu s-a făcut nici o separare a principiilor antidiuretic și ocitocic; el este supus testării pentru activitatea ocitocică, deoarece aceasta este proporțională cu activitatea antidiuretică (capitolul 38). Activitatea se compară cu aceea a standardului F.S.U. și este exprimată în termen de unități de *hipofică posterioară*, F.S.U. *Hipofiza posterioară*, F.S.U., constă din hipofiză posterioară uscată care este furnizată sub formă de pulbere. Ea conține echivalentul unei unități de *hipofică posterioară*, F.S.U., pentru fiecare miligram. *Hipofiza posterioară injectabilă*, F.S.U., este un extract apos steril de glandă care conține echivalentul a 10 u. hipofiză posterioară, F.S.U., pe mililitru.

Vasopresina injectabilă, F.S.U. *(pitresina)*, este un preparat purificat de hormon antidiuretic, separat de hormonul ocitocic. El este testat pentru activitatea presoare și nu antidiuretică, dar acestea sînt identice, unitate la unitate. Metoda de testare este presiunea sanguină a cîinelui. Activitatea este definită în unități presoare și este determinată prin comparație cu un standard F.S.U. În principiu, nu ar trebui să existe nici o diferență a activității antidiuretice între unitatea hipofiză posterioară F.S.U. și o unitate presoare F.S.U. Vasopresina injectabilă conține 20 u. presoare și nu mai mult decît 1 u. ocitocică/ml.

Tanatul de vasopresină injectabil, F.S.U. *(pitresintanatul)* este un tanat insolubil în apă, al principiului antidiuretic. Este difuzat suspendat în ulei *(soluție de tanat de pitresină în ulei*, M.N.N.). Fiecare mililitru conține 5 u. presoare.

Întrebuințări terapeutice. *Acțiunea antidiuretică.* Principiul antidiuretic reprezintă singurul tratament eficace al diabetului insipid de origine hipofizară. Dacă poliuria este datorită unei secreții insuficiente a neurohipofizei se poate restabili diureza normală prin administrarea de principiu antidiuretic într-un mod care permite o absorbție lentă și susținută. Aceasta nu poate fi realizată satisfăcător prin soluții apoase care, pentru a produce o acțiune continuă, trebuie administrate, fie în doze mari, fie la intervale foarte mici. Absorbția continuă poate fi realizată prin insuflare nazală de aproximativ 40 mg pulbere uscată de hipofiză posterioară la intervale de 6—10 ore. Se poate produce o diminuare a volumului urinar mai eficace, prin injecție intramusculară de vasopresină(tanat de pitresină, în ulei) (fig. 62). Doza trebuie adaptată de la individ la individ și variază în jurul a 0,25 ml (1,25 u./zi.). Efectele sînt oarecum cumulative și nu se poate prevedea pentru mai multe zile care va fi doza adecvată. La unii bolnavi se pot obține efecte satisfăcătoare prin injecții la intervale de 48 de ore (Thorn și Stein, 1941; Harding, 1943; Court și Taylor, 1943; Jones, 1944). Existența polidipsiei și a poliuriei nu este, prin ea însăși, patognomonică pentru disfuncția lobului nervos. La unii indivizi, din cauza *polidipsiei primare* se produce un sindrom care simulează diabetul insipid, secreția hormonului antidiuretic fiind inhibată de hidratarea continuă. Hickey și Hare (1944) au demonstrat în mod ingenios că în aceste stări patologice diureza se reduce prin injecția de soluție hipertonică de clorură de sodiu, pe cînd la diabetul insipid, de origine hipofizară, diureza rămîne crescută. Acest procedeu pune la dispoziție un mijloc rapid de diagnostic diferențial (Carter și Robins, 1947). Rareori cîte un pacient cu diabet insipid este complet refractar la efectele administrării principiului antidiuretic (Forssman, 1945; Williams și Henry, 1947). Williams și Henry cred că la acești indivizi incapacitatea rinichiului de a reabsorbi apa în mod normal poate fi datorită unei anomalii congenitale a tubului distal, mai degrabă decît a unei hipofuncții a lobului nervos. În legătură cu aceasta poate fi reamintit că rinichiul fetal nu răspunde la hipofiza posterioară și că această sensibilitate a tubului nu se dezvoltă în întregime decît cîteva luni de la naștere.

Principiul antidiuretic este util pentru diferite teste de diagnostic. Se poate restabili repede *capacitatea de concentrare* a rinichiului, injectînd intramuscular 5—10 u. de preparat și măsurînd densitatea urinii eliminate 1—2 ore mai tîrziu. Creșterea concentrației, care se obține, este echivalentă cu aceea produsă prin suspendarea aportului apei timp de 18 ore. Testul are avantajul că poate fi executat asupra bolnavilor nepregătiți, este efectuat repede și este, la indivizii edematoși, mai sigur decît suspendarea aportului apei (Soderman și Engelhardt, 1943; Schneeberg și alții, 1943; Wolle, 1943; Horne-Morris, 1947). De asemenea se pot administra preparatele de hipofiză posterioară cu 15 pînă la 20 de minute înaintea injectării substanțelor de contrast pentru urografia intravenoasă, pentru a asigura o concentrație maximă a substanței de contrast în tractul urinar.

Hidratarea realizată prin administrarea simultană de apă și de principiu antidiuretic a fost recomandată ca un procedeu util în diagnosticul epilepsiei. Hidratarea produce, nu numai crize, dar și modificări caracteristice ale electroencefalogramei (Wikler, 1947; Blier și Redlich, 1947). Procedeul nu este lipsit de pericole și trebuie întrebuințat cu precauție. Sînt disponibile metode mult mai puțin periculoase de activare a electroencefalogramei.

Acțiune presoare. În ciuda numelui de „vasopresină", preparatele de hipofiză posterioară nu trebuie folosite ca substanțe presoare. Dacă este de dorit producerea unei vasoconstricții periferice trebuie să se dea preferință aminelor simpatomimetice, care cresc rezistența periferică, fără a reduce irigatul sanguin coronar.

Acțiune intestinală. Extractele de hipofiză posterioară sau vasopresina au valoare în combaterea parezei și flatulenței intestinale. Se admini-

Scanned with OKEN Scanner

strează prin injecţii intramusculare, 5—10 u. Totuşi trebuie amintit că tratamentul eficace al distensiei intestinale necesită deseori metode variate care cuprind şi alte medicamente, ca neostigmina şi sucţiunea cu decomprimare. Mai mult, tratamentul asociat poate duce la efecte sinergice. Acţiunea vasopresinei a fost întrebuinţată pentru a îndepărta gazele din intestin înainte de efectuarea colecistografiei.

Reacţii secundare şi contraindicaţii. În urma injecţiei de extract retrohipofizar sau de vasopresină se observă o paloare puternică a feţei, ca rezultat al vasoconstricţiei. Activitatea intestinală crescută poate să producă greaţă, vărsături, crampe şi nevoia de defecaţie. Femeile pot să simtă dureri uterine, cu caracter menstrual. Cea mai serioasă însă este acţiunea asupra circulaţiei coronariene. Nu trebuie niciodată să se administreze principiul presor indivizilor care suferă de boli vasculare, mai ales boli ale arterelor coronare, cu excepţia dozelor mici, necesare pentru tratamentul diabetului insipid. Citeodată, chiar doze mici pot produce accidente la bolnavii care sînt susceptibili la crize anginoase.

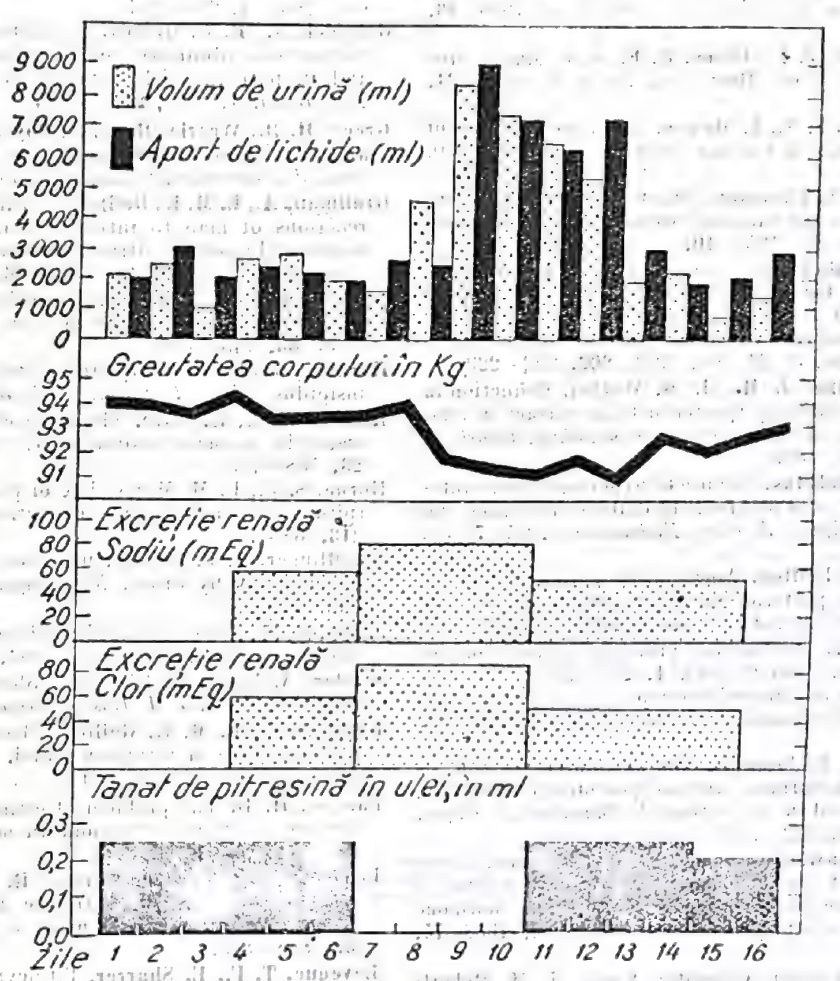


Fig. 62. — Tratamentul diabetului insipid cu tanat de vasopresină (pitresină) în ulei.

Poliuria şi polidipsia acestui caz sever de diabet insipid au fost menţinute reduse prin injecţie intramusculară zilnică de 0,2 ml (1 u.) de tanat de vasopresină (pitresină) în ulei. A se nota că s-au scurs 48 de ore după întreruperea terapei hormonale, înainte ca volumul urinar să devină maxim. De asemenea, răspunsul maxim a întîrziat cu 48 de ore după readministrarea tratamentului. Aceste perioade de latenţă sînt datorite unei absorbţii foarte lente şi prelungite a hormonului, cînd este administrat în suspensie uleioasă. Este de notat de asemenea că nu s-a observat nici o diminuare a excreţiei renale de electroliţi în timpul perioadei de tratament hormonal. De fapt, excreţia urinară de sodiu şi clor era puţin mai mare în timpul perioadei cînd nu exista hormon antidiuretic care să acţioneze asupra rinichiului şi să frîneze poliuria; dar aceasta nu s-a socotit că este semnificativ (după Thorn şi Stein, 1941; prin amabilitatea redacţiei revistei *The Journal of Clinical Endocrinology*).

Poliuria și polidipsia acestui caz sever de diabet insipid au fost menținute reduse prin injecție intramusculară zilnică de 0,2 ml (1 u.) de tanat de vasopresină (pitresină) în ulei. A se nota că s-au scurs 48 de ore după întreruperea terapei hormonale, înainte ca volumul urinar să devină maxim. De asemenea, răspunsul maxim a întîrziat cu 48 de ore după readministrarea tratamentului. Aceste perioade de latență sînt datorite unei absorbții foarte lente și prelungite a hormonului, cînd este administrat în suspensie uleioasă. Este

de notat de asemenea că nu s-a observat nici o diminuare a excreției renale de electroliți în timpul perioadei de tratament hormonal. De fapt, excreția urinară de sodiu și clor era puțin mai mare în timpul perioadei cînd nu exista hormon antidiuretic care să acționeze asupra rinichiului și să frineze poliuria; dar aceasta nu s-a socotit că este semnificativ (după Thorn și Stein, 1941; prin amabilitatea redacției revistei *The Journal of Clinical Endocrinology*).

Ralli, Elaine P., Robson, J. S., Clarke, Delphine, H., C. L. Hoagland. Factors influencing ascites in patients with cirrhosis of the liver. *J. Clin. Investigation*, 1945, **24**, 316—325.
Robinson, F. H., Jr., L. E. Farr. Relation between clinical edema and excretion of antidiuretic substance in urine. *Ann. Int. Med.*, 1940, **14**, 42—54.
Ruskin, A. Pitressin test of coronary insufficiency. *Am. Heart J.*, 1947, **34**, 569—579.
Schneeberg, N. G., Likoff, W. B., I. E. Rubin. The pituitrin concentration test of renal function. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1943, **28**, 757—761.
Shannon, J. A. Kidney. *Ann. Rev. Physiol.*, 1942, **4**, 297—328.
———. The control of the excretion of water. *J. Exper. Med.*, 1942, **76**, 371—399.
Silvette, H. Influence of posterior pituitary extract on excretion of water and chlorides by renal tubules. *Am. J. Physiol.*, 1940, **128**, 747—753.
Slotnik, I. L., J. D. Teigland. Cardiac accidents following vasopressin injection (pitressin). *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 1126—1129.
Smith, H. W. Renal excretion of sodium and water. *Fed. Proc.*, 1952, **11**, 701—705.
Soderman, W. A., H. T. Engelhardt. A renal concentration test employing posterior pituitary injection. *J. Am. M. A.*, 1943, **122**, 1070—1072.
Spingarn, C., Mulinos, M. G., Esther Maculla. The effects of pitressin tannate and water restriction on the water exchange and renal function of normal dogs. *Endocrinology*, 1944, **35**, 249—254.
Strauss, M. B., Davis, R. K., Rosenbaum. J. D., E. C. Rossmeisl. Production of increased renal sodium excretion by the hypnotic expansion of extracellular fluid volume in recumbent subjects. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 80—86.
Teel, H. M., D. E. Reid. Observations on the occurrence of an antidiuretic substance in the urine of patients with preeclampsia and eclampsia. *Endocrinology*, 1939, **24**, 297—310.
Thorn, G. K., Kay E. Stein. Pitressin tannate therapy in diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrinol.*, 1941, **1**, 680—687.
van Dyke, H. B., Chow, B. F., Greep, R. A., A. Rothen. The isolation of a protein from the pars neuralis of the ox pituitary with constant oxytocic, pressor and diuresis inhibiting activities. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **74**, 190—209.
Wakim, K. G., Denton, C., H. E. Essex. Certain cardiovascular effects of vasopressin. *Am. Heart J.*, 1954, **47**, 77—83.
Wall, H. C. A renal concentration test using solution of posterior pituitary. *Arch. Int. Med.*, 1943, **71**, 454—459.
White, A. G., Rubin, G., L. Leiter. Studies in edema. IV. Water retention and the antidiuretic hormone in hepatic and cardiac disease. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 931—939.
Wikler, A. Effects of pitressin hydration on the electroencephalogram. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1947, **57**, 78—83.
Williams, R. H., C. Henry. Nephrogenic diabetes insipidus *Ann. Int. Med.*, 1947, **27**, 84—95.
Winter, C. A., Ingram, W. R., Gross, E. G., D. G. Sattler Sodium and chloride balance in cats as affected by diabetes insipidus, adrenal insufficiency and pitressin injections. *Endocrinology*, 1941, **28**, 535—544.

Monografii şi referate generale

Fisher, C., Ingram, W. R., S. W. Ranson. Diabetes insipidus and the neuro-humoral control of water balance. J. W. Edwards, Publisher, Inc., Ann Arbor, 1938.
Pickford, Mary. Control of the secretion of the antidiuretic hormone from the pars nervosa of the pituitary gland. *Physiol. Rev.*, 1945, **25**, 573—595.
———. Antidiuretic substances. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 254—283.
van Dyke, H. B. The physiology and pharmacology of the pituitary body. University of Chicago Press, Chicago, 1939.
Verney, E. B. The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. Roy. Soc., London, s. B*, 1947, **135**, 25—106.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 37

INHIBITORII TRANSPORTULUI TUBULAR RENAL DE SUBSTANŢE ORGANICE

Capitolele anterioare au prezentat funcţiile tubulare renale care privesc reabsorbţia şi excreţia apei şi electroliţilor. Sistemele tubulare de transport care iau parte la absorbţia şi excreţia substanţelor organice au o importanţă tot atît de mare. O substanţă inhibitoare care ar fi capabilă să întîrzie reabsorbţia activă tubulară a unui compus organic va creşte excreţia renală a acestui compus. Invers, un inhibitor capabil să diminueze activitatea tubulară secretoare pentru o substanţă va întîrzia secreţia urinară a acestei substanţe. Astfel de substanţe inhibitoare, dacă au o acţiune suficient de specifică, pot avea aplicaţii folositoare ca medicamente.

Consideraţii fiziologice. Importanţa reabsorbţiei tubulare renale de substanţe organice apare imediat evidentă dacă se consideră că toate principiile nutritive şi vitaminele solvite din lichidul extracelular, trec în filtratul glomerular. Rezervele de glucoză, aminoacizii, vitaminele etc. s-ar epuiza imediat dacă aceste substanţe nu ar fi reîntoase din urina tubulară în lichidele organismului. Eficacitatea rinichiului în această privinţă este evidentă, deoarece aceşti factori esenţiali de nutriţie lipsesc din urină atunci cînd ei nu sînt livraţi tubului renal în cantităţi neobişnuit de mari.

Pe de altă parte, mulţi compuşi organici, care sînt transportaţi la rinichi, sînt destinaţi excreţiei. Aceştia pot pătrunde în urină, fie prin filtrare şi reabsorbţie parţială, fie prin secreţie tubulară. Raţionamentul cel mai simplu duce la concluzia că mecanismele transportului tubular vor fi în mod obligatoriu numeroase şi complexe, dacă trebuie reţinute atîtea substanţe folositoare economiei organismului, în timp ce substanţele străine de organism, plus produsele de catabolism inutile organismului, trebuie să fie îndepărtate. Nu trebuie dedus de aici că toate funcţiile de excreţie ale rinichiului se fac prin sisteme active de transport tubular. Multe substanţe părăsesc organismul numai prin filtrare glomerulară. Viteza lor de excreţie este în funcţie de măsura în care se produce retrodifuziunea pasivă. La extrema cealaltă sînt compuşii care pătrund în urină, nu numai prin filtrare glomerulară, dar şi prin secreţia celulelor tubulare renale, care se face cu o eficacitate aşa de mare, încît la o singură trecere prin acest organ le elimină complet din circulaţia sanguină renală.

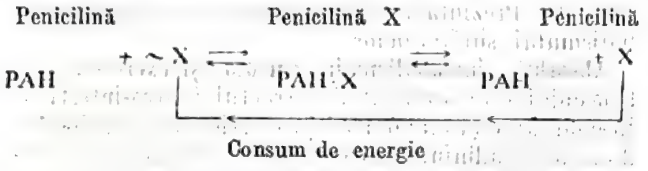
Transportul tubular al compuşilor organici este puţin cunoscut; teoriile actuale au fost prezentate în mod concis de către Beyer (1950) şi Taggart (1950). Unul dintre exemplele cele mai cunoscute este reabsorbţia tubulară a glucozei; acest proces este atît de eficace, încît se realizează o absorbţie completă a acestui glucid din urina tubulară cu condiţia ca concentraţia sa în filtratul glomerular şi deci masa de încărcare a tubilor să nu fie atît de mare, încît să depăşească capacitatea lor de transport. S-a pus ipoteza că transportul glucozei implică fosforilarea ei cu ajutorul hexokinazei, care se găseşte la polul marginal al celulelor tubulare. Argumentele pentru aceasta sînt, în mare parte, încă de ordin ipotetic. În primul rînd se ştie că se găsesc în rinichi cantităţi mari dintr-o enzimă care fosforilează glucoza şi că există o fosfataza concentrată aproape de marginea peritubulară a celulelor tubilor proximali. În al doilea rînd, fluorizina inhibează enzima fosforilantă şi este cunoscut că ea blochează reabsorbţia glucozei. Astfel glicozuria prin fluorizină este un exemplu vechi şi obişnuit de substanţă chimică care blochează în mod specific transportul activ tubular al unui compus organic.

Deoarece reabsorbţia glucozei a fost mai bine lămurită decît cea a altor compuşi organici, raţionamentul de mai sus s-a întrebuinţat ca model pentru o concepţie asupra celorlalte sisteme de transport. În consecinţă se concepe azi că substanţa care trebuie transportată trebuie să fie înglobată sub o anumită formă complexă în celulă şi ulterior eliminată. Pentru a permite deplasări din lichidul extracelular către urină sau în sens invers ar trebui să fie necesară o orientare în spaţiu a unui astfel de sistem.

Consideraţii farmacologice. Sînt de conceput multe mecanisme posibile prin care procesul complicat de transport tubular renal al substanţelor organice ar putea fi inhibat. Cel mai puţin specifice ar fi acelea care ar interfera cu reacţiile care pun la dispoziţie energia pentru transport. Desigur s-a arătat că dinitrofenolul, care blochează formarea de fosfaţi macroergici, inhibează capacitatea tubulară de transport (Cross şi Taggart, 1950). O concepţie mai specifică ar fi aceea a inhibiţiei competitive.

Se cunosc un număr de acizi organici care sînt secretaţi în urină prin tubii renali. Cei mai cunoscuţi dintre aceştia sînt iodopiracetul, acidul paraaminohipuric (PAH) şi penicilina. Secreţia tubulară a primelor 2 substanţe a fost demonstrată de către Smith şi colaboratorii (1938, 1945). Capacitatea tubilor de a transporta oricare din aceşti acizi organici este limitată şi

este denumită „transportul maxim" (*Tm*). Măsurarea *Tm* oferă posibilitatea unei aprecieri a integrității funcționale a rinichilor. S-a observat repede că acizii mai sus menționați împărtășesc aceeași cale comună de excreție, deoarece prezența unuia reduce *Tm* al celuilalt. Aceasta se crede că este datorit competiției lor pentru un intermediar necesar din sistemul de transport; de exemplu să dăm numele de *X* substanței care formează un complex ipotetic cu acizii organici și care este esențială transportului lor. Modul cel mai simplu de a ilustra transportul penicilinei și al PAH ar fi următorul:



Evident, unul din factorii limitanți în această reacție este aportul de *X* macroergic sau ritmul în care acesta poate fi format. Dacă PAH și penicilina au o afinitate egală pentru *X* și dacă cele două complexe formate cu *X* disociază cu aceeași viteză, ele vor împrumuta același sistem de transport în mod egal. Dacă ambele vor fi prezente în aceeași concentrație mare, *Tm* al fiecăruia va fi înjumătățit. Într-adevăr, într-un sens calitativ, se pare că acesta este cazul, iar prezența de PAH reduce secreția tubulară de penicilină. PAH a și fost întrebuințat de altfel pentru acest scop. Totuși este evident că dacă un compus ca PAH se întrebuințează în clinică pentru a inhiba secreția tubulară a penicilinei, problema practică de a menține o concentrație suficientă de PAH va fi tot atît de mare ca aceea de a menține concentrația sanguină a penicilinei, deoarece inhibitorul este excretat cu aceeași ușurință ca și antibioticul. La prețul scăzut de azi al penicilinei ar fi tot atît de simplu să se dubleze doza de antibiotic, în loc să se administreze cantități egale de penicilină și PAH.

Să presupunem totuși că ar putea fi găsit un acid organic care să aibă o afinitate mare pentru substanța *X*, să se combine cu ea, dar apoi să nu se mai disocieze de loc. Reacția ar putea fi reprezentată precum urmează:

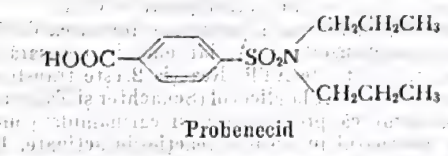
$$RCOOH + X \rightleftharpoons RCOOH\ X$$

Un astfel de compus ar exista în celula tubulară, mai ales ca complex RCOOH·*X* și ar bloca în mod eficace transportul penicilinei și în același timp nu ar fi excretat. Un acid organic de acest fel pare a fi probenecidul.

PROBENECIDUL

Istoric. Probenecidul este un compus care a fost produs ca rezultat al unei cercetări farmacologice planificate să realizeze un anumit țel. Cînd s-a introdus penicilina în terapie, antibioticul se găsea în cantități mici și era costisitor. Excreția renală foarte rapidă a substanței avea o importanță practică deosebită. Din acest motiv, Beyer și colaboratorii (1950) au întreprins un studiu sistematic pentru a găsi un acid organic care ar putea inhiba secreția tubulară renală a penicilinei într-un mod asemănător cu cel descris mai sus. Primul compus care a fost testat clinic a fost *carinamida*. Ea s-a dovedit a fi o substanță activă, dar era secretată de către tubii renali destul de rapid, astfel că era necesar să se administreze doze mari și frecvente. Problema aceasta a fost depășită prin descoperirea probenecidului.

Chimie și raportul dintre structură și activitate. Probenecidul este un derivat al acidului benzoic, cu următoarea formulă de constituție:



Probenecid

S-au studiat diverși omologi ai probenecidului. Mărind dimensiunea substituției N-alchil, se ajunge la compuși mai eficace, prin aceea că substanțele cu greutate moleculară mai mare blochează transportul tubular renal și al altor acizi organici, dar ele însești nu sînt secretate în urină. La probenecid, derivatul N-dipropil, această activitate apare în mod optim.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Acțiunile farmacologice ale probenecidului sînt în mare parte limitate la efectele sale asupra tubului renal. Supradozarea enormă produce o stimulare a sistemului nervos central, convulsii și moarte prin insuficiență respiratorie (McKinney și alții, 1951).

Funcția tubulară renală. Probenecidul influențează excreția renală a unui număr de substanțe; cele cu importanță practică sînt: penicilina, acidul uric și acidul paraaminosalicilic (PAS).

Penicilina și PAH. Se crede că acești compuși împrumută aceeași cale metabolică comună de secreție tubulară, așa cum s-a mai discutat. Din motive tehnice, majoritatea studiilor asupra mecanismului de acțiune a probenecidului au fost întreprinse asupra acidului paraaminohipuric.

În concentrație suficientă, probenecidul blochează complet transportul renal tubular de secreție a penicilinei; aceasta nu înseamnă că excreția renală a penicilinei ajunge la zero. Antibioticul prezent în filtratul

glomerular nu mai este reabsorbit de către tub și este excretat în urină. Totuși, debitul de filtrare glomerular este numai 20% din debitul plasmatic renal. De aceea, 80% din penicilina care se găsește în sîngele renal arterial ajunge la tubi; această penicilină este de obicei complet extrasă de celulele tubulare și secretată în urină. Probenecidul poate, de aceea, să realizeze o reducere marcată a debitului de excreție urinară a penicilinei.

Principiile generale ale mecanismului de acțiune al probenecidului ca inhibitor competitiv au fost deja discutate. Succesiunea fenomenelor intime și a reacțiilor biochimice care au ca rezultat secreția acizilor organici este în mare parte necunoscută. S-a demonstrat totuși că probenecidul inhibează conjugarea glicocolului cu acidul benzoic (Beyer și colaboratorii, 1950). Conjugarea acidului benzoic și a compușilor înrudiți se produce în 2 etape și implică participarea coenzimei A.

1. Benzoat + CoA + ATP ⇄ benzoil-CoA + acid adenilic + pirofosfat

2. Benzoil —CoA + glicocol⇄hipurat + CoA.

Cu alte cuvinte, reacția 1 presupune formarea de benzoat activat, anume benzoil —CoA, iar energia necesară acestei reacții este furnizată de ATP. Reacția 2 este transferul grupului benzoil de la CoA la glicocol (Schachter și Taggart, 1953, 1954). S-a văzut că probenecidul și carinamida concurează eficace cu benzoatul în această reacție de activare. Ei nu-și manifestă nici un efect asupra transferului ulterior la glicocol.

Nu s-a demonstrat încă legătura exactă dintre reacțiile de mai sus și transportul renal al acizilor organici, deși se poate emite ipoteza atrăgătoare că complexul CoA ar fi compusul intermediar în transportul renal al penicilinei și al substanțelor înrudite. Probenecidul ar împiedica transportul, formînd un complex cu CoA, care este mai puțin disociabil decît acela al penicilinei. Taggart (1954) a prezentat un lanț interesant de reacții care ar explica transportul tubular renal al penicilinei și compușilor înrudiți.

Acidul uric. În mod normal se reabsoarbe de către tubii renali un procent mare din acidul uric filtrat prin glomeruli și aceasta se produce chiar cînd valorile plasmatice sînt foarte crescute. Reabsorbția este datorită unui proces activ de transport (Berliner și alții, 1950). Sistemul de transport poate fi inhibat în mod eficace de către probenecid și compușii similari și, ca urmare, este mult crescută excreția urinară a uraților (Wolfson și alții, 1948; Gutman, 1950, 1951; Bishop și alții, 1951; Bishop și Talbott, 1953). Acțiunea uricozurică a probenecidului este de reală valoare în tratamentul gutei cronice tofice. Mecanismele celulare de transport al acidului uric și felul în care acestea sînt inhibate de probenecid sînt complet necunoscute.

Acidul paraaminosalicilic. Probenecidul influențează metabolismul PAS într-un anumit mod, astfel că administrarea sa duce la creșterea concentrației de PAS în sînge (Boger și alții, 1950). Nu se știe dacă probenecidul influențează acetilarea PAS, conjugarea sa cu glicocolul sau chiar excreția renală de PAS.

Diferite substanțe. În afară de acidul uric, probenecidul nu influențează excreția urinară a nici unei substanțe endogene importante. El inhibează puternic transportul renal tubular al unor anumite substanțe de diagnostic, ca iodopiracetul (diodrast) și substanțele înrudite organice, ca fenolsulfonftaleina PSP (roșul de fenol). De fapt, se poate testa ușor eficacitatea dozelor de probenecid determinînd excreția de PSP. După administrarea intravenoasă a colorantului, excreția urinară din primele 15 minute este numai 20% din cea normală din cauza blocării tubulare. Nu este influențată nici excreția altor antibiotice în afară de penicilină, nici cea a unui mare număr de medicamente. Prezintă totuși un efect mic asupra metabolismului sulfamidelor.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Probenecidul este absorbit din tractul gastro-intestinal în mod rapid și într-o mare proporție. La aproximativ 2 ore după administrarea bucală se ajunge la concentrații maxime plasmatice. Probenecidul este în parte legat de proteinele plasmatice; fracțiunea nelegată pătrunde în filtratul glomerular, dar este reabsorbită în mare măsură de către tubul renal. Se secretă foarte puțin compus de către tubii renali. De aceea, excreția urinară de probenecid este mică (Beyer și alții, 1951). În organism, probenecidul este conjugat încet cu acidul glicuronic și este excretat mai ales sub această formă.

Preparate și posologie. *Probenecid*, M.N.N. *(benemid)*, este o pulbere albă, inodoră, cristalină. Acidul este insolubil în apă, dar sarea sa de sodiu este foarte solubilă. Compusul este difuzat sub formă de tablete bucale (0,5 g). Schema de administrare depinde de scopurile tratamentului. Pentru a bloca eficace excreția renală de penicilină sau pentru a crește concentrația acidului paraaminosalicilic din plasmă, se întrebuințează o doză totală zilnică de 2 g. Aceasta se administrează în 4 doze divizate. Doza totală zilnică pentru copii este de 10—25 mg/kilocorp. În tratamentul gutei cronice se administrează o singură doză zilnică de 0,5 g, timp de o săptămînă după care se administrează 1 g zilnic în 2 doze divizate. La unii bolnavi este de dorit să se crească doza zilnică la 2 g administrată în 4 porțiuni.

Reacții secundare și precauții. Probenecidul este bine tolerat și numai o mică parte din bolnavi prezintă reacții secundare nedorite. Aproximativ 2% din bolnavi au grețuri și apar aproximativ la 1% erupții ușoare cutanate. În utilizarea probenecidului, precauția principală, care trebuie luată, este de a reduce dozajul la bolnavii cu insuficiență renală. Compusul face să crească de asemenea în oarecare măsură concentrația sulfamidelor libere și conjugate din sînge. De aceea, atunci cînd se administrează la bolnavii care primesc un tratament cu sulfamidă trebuie testate concentrațiile sanguine. Nu a fost posibil să se testeze efectele probenecidului asupra excreției renale a tuturor medicamentelor. De aceea,

Scanned with OKEN Scanner

un individ supus unui tratament de lungă durată trebuie supravegheat cu atenție dacă se asociază un nou medicament tratamentului său. Pînă acum nu s-au ivit neajunsuri.

Întrebuințări terapeutice. *Guta.* Probenecidul pare să fie cel mai eficace medicament uricozuric, utilizabil pentru tratamentul gutei cronice și al artritei gutoase. Nu are nici un efect asupra gutei acute și chiar poate precipita un atac acut cînd este administrat prima dată. Cu toate acestea se poate întrebuința colchicina concomitent cu probenecidul pentru a jugula un episod acut.

După administrarea de probenecid, excreția urinară de urați crește cu 50% sau mai mult și concentrațiile sanguine crescute scad rapid. Creșterea cea mai mare a excreției de urați se produce atunci cînd medicamentul se administrează prima dată și de aceea, în primele săptămîni ale tratamentului, este prudent să se mențină urina alcalină. Ca rezultat al excreției crescute de urați, bilanțul acidului uric devine negativ. Aceasta împiedică formarea de noi tofi și produce o diminuare sau o dispariție a vechilor tofi. Atacurile acute descresc ca frecvență și intensitate. Apare o micșorare a inflamației articulațiilor cu tumefieri cronice și se pot realiza deseori ameliorări spectaculoase la bolnavii care suferă de limitarea mișcărilor articulare. Sînt probe că poate să se amelioreze și funcția renală dacă insuficiența este datorită depunerii de urați la nivelul rinichiului.

În tratamentul gutei cronice, probenecidul se administrează în mod continuu. Salicilații nu trebuie administrați concomitent cu probenecidul, deoarece ei împiedică într-o anumită măsură acțiunea renală a medicamentului din urmă. Schema de dozaj este descrisă mai sus. Doza optimă pentru fiecare bolnav trebuie stabilită urmărind concentrația acidului uric din plasmă. După ce bolnavul s-a stabilizat în urma tratamentului cu probenecid se poate permite o dietă mai generoasă. Desigur că trebuie eliminate numai alimentele care sînt foarte bogate în purine. Gutman, (1951); Talbot și colaboratorii, (1951), Bishop și colaboratorii (1951); Gotman și Yü (1952); Smyth (1953) și alții au făcut studii importante asupra probenecidului.

Auxiliar al penicilinoterapiei. Administrarea bucală de probenecid în asociație cu penicilina administrată pe orice cale produce concentrații plasmatice mai mari și de mai lungă durată ale antibioticului decît dacă penicilina este administrată singură. Concentrația plasmatică crește de cel puțin 2 ori și cîteodată chiar mai mult. Există 2 situații cînd acest efect pare să aibă o importanță practică. Dacă este de dorit să se ajungă și să se mențină concentrații plasmatice foarte mari, de exemplu în tratamentul endocarditei subacute bacteriene cu germeni rezistenți, probenecidul are o valoare mare. Este de amintit că *Tm* renal pentru penicilină este enorm, iar această capacitate de transport nu va fi depășită la nici o concentrație sanguină posibilă în mod terapeutic. De aceea, cu cît va fi mai mare concentrația penicilinei în plasmă, cu atît ea va fi mai mult excretată de către rinichi. Se poate obține cu probenecid aceeași creștere proporțională a concentrației sanguine de penicilină, atît la schemă de dozaj scăzut de antibiotic, cît și la schemă de dozaj mare. Scăderea nevoilor zilnice de penicilină de la 1 000 000 la 500 000 are o mică însemnătate. Totuși, o reducere de la 10 000 000 la 5 000 000 u. sau mai puțin reprezintă un real cîștig.

Probenecidul pare să fie, de asemenea, un medicament util dacă se întrebuințează penicilina pe cale bucală. Prezența inhibitorului va produce concentrații plasmatice de penicilină după administrarea bucală, care sînt echivalente concentrațiilor realizate prin injecția intramusculară a aceleiași cantități de antibiotic fără probenecid.

Auxiliar în tratamentul cu PAS. Majoritatea cercetătorilor sînt de acord că probenecidul influențează metabolismul PAS în așa fel, încît se obțin concentrații mai mari în sînge cu o anumită doză de PAS în prezența acestui inhibitor tubular. Efectele nu sînt spectaculare, dar permit totuși ca doza totală zilnică de PAS să fie scăzută de la 12 la 8 g. Cîte o dată aceasta reprezintă diferența dintre toleranța și intoleranța la PAS.

BIBLIOGRAFIE

Berliner, R. W., Hilton, J. G., Yü, T.F., T. J. Kennedy, Jr. The renal mechanism for urate excretion in man. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 396—401.

Beyer, K. H. Functional characteristics of renal transport mechanisms. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 227—280.

Beyer, K. H., Russo, H. F., Tillson, Elizabeth K., Miller, A. Katherine, Verwey, W. F., S. R. Gass. „Benemid," *p*-(di-*n*-propylsulfamyl)-benzoic acid: its renal affinity and its elimination. *Am. J. Physiol.*, 1951, **166**, 625—640.

Beyer, K. H., Wiebelhaus, V. D., Tillson, Elizabeth K., Russo, H. F., Katharine M. Wilhoyte. „Benemid," *p*-(di-*n*-propylsulfamyl)-benzoic acid: inhibition of glycine conjugative reactions. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1950, **74**, 772—775.

Bishop, C., Rand, R., J. H. Talbott. The effect of benemid (p-[di-n-propylsulfamyl]-benzoic acid) on the uric acid metabolism in one normal and one gouty subject. *J. Clin. Investigation*, 1951, **30**, 889—895.

Bishop, C., J. H. Talbott. Uric acid: its role in biological processes and the influence upon it of physiological, pathological and pharmacological agents. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 231—273.

Scanned with OKEN Scanner

Boger, W. P., Beatty, J. O., Pitts, F. W., H. F. Flippin. The influence of a new benzoic acid derivative on the metabolism of para-aminosalicyclic acid (PAS) and penicillin. *Ann. Int. Med.*, 1950, **33**, 18—31.

Cross, R. J., J. V. Taggart. Renal tubular transport: accumulation of p-aminohippurate by rabbit kidney slices. *Am. J. Physiol.*, 1950, **161**, 181—190.

Gutman, A. B. Uric acid metabolism and gout. *Am. J. Med.*, 1950, **9**, 799—817.

———. Some recent advances in the study of uric acid metabolism and gout. *Bull. New York Acad. Med.*, 1951, **27**, 144—164.

Gutman, A. B., T. F. Yü. Current principles of management in gout. *Am. J. Med.*, 1952, **13**, 744—759.

McKinney, S. E., Peck, H. M., Bochey, J. M., Byham, B. B., Schuchardt, Grace S., K. H. Beyer. Benemid, *p*-(di-*n*-propylsulfamyl)-benzoic acid: toxicologic properties. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **102**, 208—214.

Mudge, G. H., J. V. Taggart. Effect of 2,4-dinitrophenol on renal transport mechanisms in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1950, **161**, 173—180.

Schachter, D., J. V. Taggart. Benzoyl coenzyme A and hippurate synthesis. *J. Biol. Chem.*, 1953, **203**, 925—934.

———. Glycine N-acylase: purification and properties. *Ibid.*, 1954, **208**, 263—275.

Smith, H. W., Finkelstein, Norma, Aliminosa, Lucy, Crawford, Betty, Martha Graber. The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Investigation*, 1945, **24**, 388—404.

Smith, H. W., Goldring, W., H. Chasis. The measurement of tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney. *J. Clin. Investigation*, 1938, **17**, 263—278.

Smyth, C. J. Current therapy of gout. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 1106—1109.

Taggart, J. V. Tubular transport mechanisms. *Am. J. Med.*, 1950, **9**, 678—690.

———. The kidney. Ciba Foundation Symposium. Little, Brown & Co., Boston, 1954.

Talbott, J. H., Bishop, C., Norcross, B. M., L. M. Lockie. The clinical and metabolic effects of benemid in patients with gout. *Tr. A. Am. Physicians*, 1951, **64**, 372—377.

Wolfson, W. Q., Cohn, C., Levine, F., B. Huddlestun. Transport and excretion of uric acid in man. III. Physiologic significance of the uricosuric effect of caronamide. *Am. J. Med.*, 1948, **4**, 774.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTELE CARE INFLUENȚEAZĂ MOTILITATEA UTERINĂ

În această parte sînt descrise numai ocitocicele. Efectele pe care le au asupra sistemului de reproducere hormonii estrogeni-androgeni și ai hipofizei anterioare sînt prezentate în altă parte.

CAPITOLUL 38

OCITOCICELE

SECARA CORNUTĂ, ALCALOIZII DIN SECARA CORNUTĂ ȘI RETROHIPOFIZA

Ocitocicele sînt medicamente care stimulează motilitatea uterului. Cu toate că se cunosc multe cu privire la fiziologia uterului, factorii care reglează motilitatea uterină sînt incomplet clarificați. Uterul conține musculatură netedă, care prezintă toate proprietățile caracteristice ale acestui tip de țesut. Organul se contractă în mod spontan și ritmic chiar în stare prepubertară. Cînd uterul este dezvoltat pe deplin, contracțiile sînt mai pronunțate și activitatea lui variază după diferitele perioade ale ciclului menstrual. Uterul gravid este un organ cu motilitate accentuată și la naștere contracțiile uterine joacă un rol important în expulzarea fătului. Cu toate acestea nu se cunoaște stimulul care declanșează și întreține puternica activitate uterină care caracterizează travaliul.

Uterul primește atît inervație vegetativă colinergică, cît și adrenergică, cea dintîi de la nervul pelvin, iar cea de a doua pe calea fibrelor postganglionare ale ganglionilor mezenterici inferior și hipogastric. Cu toate acestea, răspunsurile uterului la stimularea nervoasă și la medicația vegetativă nu sînt importante și variază la diferite specii, după cum organul se află sau nu în stare de graviditate. La om, stimularea atît a nervilor simpatici, cît și a celor parasimpatici produce o creștere a motilității uterine. Răspunsul este mai accentuat la uterul în stare de graviditate. Cu toate acestea, denervarea completă a uterului produce modificări reduse sau nule ale activității motorii.! Pentru scopuri practice se poate renunța la acțiunea medicamentelor vegetative asupra uterului ca fiind lipsită de importanță.

Totuși există un grup de substanțe care au un efect pronunțat asupra motilității uterine. Acțiunea lor este destul de selectivă pentru uter, deși și alți mușchi netezi sînt stimulați într-o anumită măsură. Aceste substanțe cuprind *ocitocicele* clinice. Cele mai importante sînt alcaloizii obținuți din cornul de secară, îndeosebi *ergonovina (ergometrina)* și *principiul ocitocitic* extras din lobul posterior al hipofizei. *Histamina* și *chinina* au de asemenea un efect pronunțat, dar mai puțin selectiv, asupra mușchiului uterin. Cu acestea nu se completează în nici un caz lista substanțelor care pot afecta motilitatea uterină; dar, cu excepția histaminei, medicamentele menționate mai sus sînt cele întrebuințate în clinică pentru acțiunea lor ocitocică.

SECARA CORNUTĂ ȘI ALCALOIZII SĂI

Originea. *Cornul de secară (Claviceps purpurea)* este o ciupercă care crește pe secară și pe alte cereale. Natura parazitară a cornului de secară nu a fost sezisată pînă în secolul al XIX-lea; înainte de acea epocă a fost privit pur și simplu ca fiind secară bolnavă. Parazitul se dezvoltă îndeosebi pe timp umed și călduros; poate fi găsit în culturile de cereale din America de Nord și Europa.

Scanned with OKEN Scanner

Sporii cornului de secară sînt transportați de insecte sau de vînt în ovarele secarei tinere, unde ei germinează, dînd filamentele hifalice. Filamentele secretă o enzimă care face ca ciuperca să poată pătrunde în porțiunile de la baza ovarului. Produsul de descompunere care rezultă din această acțiune enzimatică este o substanță mucoidă galbenă, numită nectar, care cîndva a fost socotită în mod eronat drept substanță activă a cornului de secară. Nectarul atrage insectele și pe această cale se împrăștie mai departe ciuperca. Cînd filamentele hifale pătrund adînc în ovarul secarei, se formează un țesut dens. Acest țesut consumă treptat întreaga substanță a bobului și se întărește, formînd un corp purpuriu, încovoiat, numit *sclerotium*. Acest *sclerotium* este sursa ergotului. El este fie cules cu mîna, fie separat de bob printr-un procedeu special de treier. Recoltarea cornului de secară este în multe țări europene o industrie țărănească. Se spune că ergotul obținut în Spania este varietatea preferată.

Constituenții secarei cornute. Cornul de secară a fost numit un „adevărat tezaur de constituenți farmaceutici". Substanțele izolate din cornul de secară au fost împărțite de către Barger (1931) în 2 grupe principale: în primul grup sînt acele produse care sînt specifice cornului de secară și nu pot fi obținute din nici o altă sursă; al doilea grup constă dintr-un mare număr de compuși care pot fi izolați din cornul de secară, dar pot fi obținuți și din altă parte. Elementele importante ale primului grup sînt alcaloizii cornului de secară. În plus, mai sînt anumiți pigmenți specifici pentru cornul de secară, dar fără însemnătate farmacologică. Al doilea grup este format dintr-un grup heterogen de compuși. Sînt cuprinși aici constituenți anorganici, glucide, gliceride, steroli, acizi, aminoacizi, amine și baze cuaternare de amoniu. Aminele și bazele au importanță farmacologică. Cornul de secară conține amine care rezultă din decarboxilarea a 6 aminoacizi: leucina, tirozina, histidina, lizina, arginina și ornitina. Bacteriile sînt capabile să facă decarboxilarea aminoacizilor și se crede că o însușire similară a ciupercilor poate explica prezența aminelor în cornul de secară. Cel puțin 3 amine au importanță farmacologică: histamina, tiramina și izoamilamina. Bazele de amoniu cuaternare, active din punct de vedere farmacologic, aflate în cornul de secară sînt colina și acetilcolina.

Istoric. Contaminarea boabelor de cereale comestibile de către o ciupercă otrăvitoare, parazită, a răspîndit moartea și distrugerea timp de veacuri. Încă de pe la 600 î.e.n. o tablă asiriană făcea aluzie la o pustulă vătămătoare în spicul grăunțelor și într-una din cărțile sfinte ale perșilor (400—300 î.e.n.) se află următorul pasaj privitor la aceasta: „printre lucrurile rele create de Angro Mayens sînt ierburile vătămătoare, care fac ca femeile însărcinate să lepede și să moară la naștere". A fost un noroc pentru vechii greci că au obiectat împotriva „produsului negru mirositor din Tracia și Macedonia" și că drept urmare nu mîncau secară. Secara a fost de asemenea relativ necunoscută celor dintîi romani, deoarece ea nu a fost introdusă în Europa de sud-vest decît după începutul erei noastre. Ca urmare nu există nici o dată sigură în literatura veche a grecilor și romanilor cu privire la intoxicația cu secară cornută.

Abia în evul mediu au apărut primele descrieri asupra otrăvirilor cu secară cornută, deși este probabil că boala era răspîndită cu mult timp înaintea acestei epoci. Au fost descrise epidemii ciudate, în care simptomul caracteristic era gangrena picioarelor, gambelor, mîinilor și brațelor. În cazurile grave, țesutul devenea uscat și negru, iar membrele mumificate se separau de corp fără pierdere de sînge. Se spunea că membrele sînt consumate de focul sacru și înnegrite ca și cărbunele de lemn. De asemenea s-au menționat senzațiile chinuitoare de arsuri în extremități ale celor ce erau pe moarte. Boala era numită „focul sacru" sau „focul sfîntului Anton", ultimul nume fiind dat în onoarea sfîntului la ale cărui altare se spunea că se obținuse alinarea. Ușurarea care urma călătoriei la mormîntul sfîntului Anton, probabil că era reală, deoarece suferinzii consumau o hrană fără cereale contaminate în timpul șederii lor la mormînt. Simptomele de otrăvire cu secară cornută nu se limitau numai la membre. Într-adevăr, o complicație frecventă a otrăvirii cu corn de secară era avortul. Se cunoștea de asemenea un tip de ergotism convulsiv. Nu exista nici o explicație verificată pentru ce, în anumite împrejurări, ergotismul era însoțit de simptome legate de sistemul nervos central. S-a sugerat că forma convulsivă a ergotismului apărea la persoane cu carențe vitaminice.

Abia în 1670 s-a dovedit că cornul de secară este cauza epidemiilor distrugătoare care au bîntuit nestînjenite timp de veacuri. În prezent, cunoștințele noastre asupra etiologiei otrăvirii cu corn de secară fac foarte simplă prevenirea ei. Totuși, s-au produs în secolul nostru otrăviri în masă cu corn de secară, semnalîndu-se epidemii în Irlanda în 1929 și în Franța în 1953.

O ciupercă care crește pe porumb și care produce mălura porumbului *(Ustilago maydis)* este analogă cu aceea găsită pe secară, fiind cauza unor slabe focare de otrăvire cu porumb, îndeosebi în țările din nordul Mediteranei. Intoxicația este cunoscută sub numele de *ustilaginism* și se aseamănă mult cu ergotismul. A fost semnalat (Moore și alții, 1946) un caz uimitor de infecție generalizată la om produsă de o ciupercă din grupul *Ustilago*. Din punct de vedere histologic, ciuperca a produs o reacție granulomatoasă în leptomeninge și în ependim. Din punct de vedere clinic, bolnavul a manifestat unele semne subiective și obiective de ustilaginism.

Cornul de secară a fost cunoscut ca o plantă obstetricală înainte de a fi fost identificat ca fiind cauza focului sfîntului Anton. El a fost menționat de timpuriu, în 1582, de către Lonicer ca un mijloc încercat de a produce dureri uterine. El a fost întrebuințat de către moașe cu mult timp înainte de a fi fost recunoscut de către profesiunea medicală. Cel dintîi medic care a întrebuințat cornul de secară a fost Desgranges, dar el n-a publicat observațiile sale pînă în 1818. Înainte de acea dată, o scrisoare publicată de John Stearns (1808) în *Medical Repository* din New-York, intitulată „Dare de seamă despre *Pulvis parturiens*, un remediu pentru grăbirea nașterii copilului" a marcat introducerea cornului de secară în medicina oficială (Thoms,1931). Această comunicare este de interes istoric suficient, pentru a cita anumite fragmente importante din ea. „Ea *(Pulvis parturiens)* grăbește expulzia care întîrzie și economisește un timp considerabil mamoșului, fără a produce vreun efect rău asupra bolnavei... Înainte de administrarea acesteia este de cea mai mare importanță să se stabilească prezentația... deoarece acțiunea violentă și aproape neîncetată pe care o exercită asupra uterului înlătură posibilitatea versiunii... Dacă doza este mare, ea va produce greață și vomitare. În cele mai multe cazuri veți fi surprinși de acțiunea ei bruscă; de aceea este necesar să fiți cu totul pregătit înainte de a da medica-

mentul... De cînd am adoptat folosirea acestui praf, rareori am găsit un caz care să mă reţină mai mult de 3 ore"...

Folosirea ergotului s-a răspîndit cu rapiditate în Statele Unite, dar adoptarea sa în Europa a fost întîrziată, poate, aşa cum a presupus Barger (1931), din cauză că lumea veche a suferit prea mult din cauza proprietăţilor otrăvitoare ale cornului de secară. Cu toate acestea, curînd au fost recunoscute pericolele care însoţesc folosirea substanţei. În 1824, Hosack scria că numărul copiilor născuţi morţi a crescut aşa de mult de la introducerea cornului de secară, încît Societatea medicală din New York a deschis o anchetă. Hosack spune că ergotul a fost numit *pulvis ad partum*; în ceea ce priveşte pe copii, el poate fi numit cu aproape aceeaşi dreptate *pulvis ad mortem*. Acest observator pătrunzător a recomandat ca medicamentul să fie utilizat numai pentru a opri hemoragia *post partum*. Astfel, acum mai mult de un secol, indicaţiile şi contraindicaţiile cornului de secară au fost definite cu precizie.

Chimie. Cornul de secară a fost obiectul unei cercetări chimice intense timp de mulţi ani. Acum se consideră că toată activitatea farmacologică a cornului de secară brut poate fi explicată prin produsele identificate din punct de vedere chimic care se pot obţine din el. Pe scurt, pot fi izolate din cornul de secară 2 serii de alcaloizi izomerici activi din punct de vedere optic. Formele levogire sînt active din punct de vedere farmacologic, formele dextrogire sînt complet inactive. Cele dintîi sînt considerate a fi alcaloizii care se găsesc în mod natural; ultimii rezultă din reacţii chimice. Istoria chimiei alcaloizilor din cornul de secară este greu de descifrat din cauză că unele preparate, considerate cîndva a fi alcaloizi puri, s-au dovedit a fi amestecuri de mai multe substanţe. Cu toate acestea, subiectul va fi tratat în ordinea desfăşurării lui istorice, cu atît mai mult cu cît terminologia mai veche este prezentă încă în literatura farmacologică.

Prima izolare a unei substanţe cristaline active din punct de vedere farmacologic din cornul de secară a fost efectuată în 1906 de Barger, Carr şi Dale, şi de către Kraft. Această substanţă a fost numită *ergotoxină* şi a fost socotită la acea epocă ca fiind un alcaloid pur. Acum se ştie că este un amestec. Echivalentul inactiv, dextrogir, al ergotoxinei fusese izolat cu mulţi ani înainte de către Tanret (1875) şi denumit de el *ergotinină*. Ceea ce s-a dovedit în cele din urmă a fi fost cei dintîi alcaloizi puri din cornul de secară au fost obţinuţi de Stoll în 1920 şi anume un compus levogir activ din punct de vedere farmacologic, *ergotamina* şi izomerul ei inactiv, dextrogir, *ergotaminina*.

Cu izolarea substanţelor de mai sus s-a presupus că enigma chimică a cornului de secară brut a fost rezolvată şi că aceşti alcaloizi ar fi responsabili de acţiunile ocitocice ale cornului de secară. Totuşi, pe măsură ce trecea timpul, devenea în mod treptat evident că proprietăţile farmacologice ale extractului fluid din cornul de secară erau destul de diferite de acelea ale alcaloizilor izolaţi din el. Preparatul brut era deseori mai eficace, fiind mai rapid ca acţiune şi rămînînd activ după administrarea orală. În contrast, produsele cristaline obţinute din el acţionau numai după o perioadă de latenţă şi erau relativ inactive pe cale bucală. Problema chimiei cornului de secară a fost atacată din nou, de data aceasta cu o astfel de energie încît 4 grupe de cercetători lucrînd independent au anunţat aproape simultan descoperirea unui nou alcaloid al ergotului. Dudley şi Moir (1935), Thompson (1935), Stoll şi Burckhardt (1935) şi Kharasch şi Legault (1935) au numit alcaloidul pe care l-au izolat, respectiv *ergometrină*, *ergostetrină*, *ergobazină* şi *ergotocină*. În curînd s-a stabilit că aceşti cercetători au lucrat cu aceeaşi substanţă, căreia Consiliul de farmacie şi chimie i-a dat numele de *ergonovină* (1937). Ergonovina este levogiră; a fost de asemenea izolat dextroizomerul ei, *ergometrinina*.

În 1936, Smith şi Timmis au izolat altă pereche de alcaloizi, *ergozina* (levogiră) şi *ergozinina* (dextrogiră). În 1937, Stoll şi Burckhardt au adăugat *ergocristina* (levogiră) şi *ergocristinina* (dextrogiră) la numărul în creştere al perechilor de alcaloizi din ergot. În fine, Stoll şi Hofmann (1943) au demonstrat că ergotoxina nu era un compus pur, ci consta dintr-un complex molecular de 3 alcaloizi, ergocristina izolată şi încă 2 compuşi levogiri proaspăt identificaţi numiţi *ergocornina* şi *ergokriptina*.

Structura chimică a alcaloizilor din cornul de secară a fost elucidată în mare măsură de lucrarea lui Jacobs şi Craig şi colaboratorii lor, şi Stoll şi colaboratorii săi (Nelson şi Calvery, 1938; Stoll, 1945, 1950). Toţi sînt derivaţi ai acidului lisergic, un compus al indolului. Izomerismul optic este datorit prezenţei unui atom de carbon asimetric în poziţiunea 8 a acid lisergic al moleculei. Numai izomerii levogiri au acţiune farmacologică. Ergonovina produce prin hidroliză acid lisergic şi *d*-2-aminopropanol. Alcaloizii cu greutate moleculară mai mare dau la hidroliza cu amoniac, *d*-prolină, acid lisergic, un alt aminoacid şi acidul piruvic sau dimetilpiruvic,

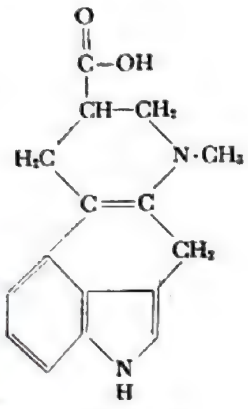
Diversitatea de alcaloizi din cornul de secară s-a extins mai departe prin 2 tipuri de derivaţi semisintetici. Una dintre legăturile duble ale acidului lisergic poate fi saturată în mod selectiv; în acest fel s-a obţinut o serie bine definită de alcaloizi dihidrogenaţi stabili (Stoll şi Hofmann, 1943). Aceştia au fost denumiţi *dihidroergotamină*, *dihidroergocristină* etc. şi au proprietăţi farmacologice într-o oarecare măsură diferite de cele ale alcaloizilor de origine. Pe lîngă

Scanned with OKEN Scanner

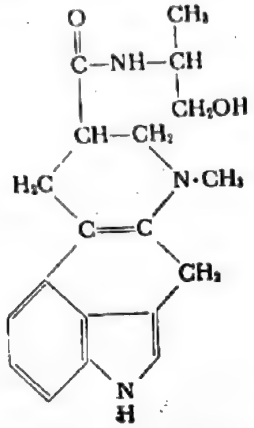
aceasta este posibil să se combine acidul lisergic cu amine diferite de cele legate de el în natură. Două produse din această serie, dietilamida acidului lisergic și hidroxibutilamida acidului lisergic (metilergonovina) prezintă interes farmacologic.

Tabelul 39 prezintă diferiții alcaloizi naturali și parțial sintetici din cornul de secară și produsele hidrolizei lor.

Formulele structurale probabile ale acidului lisergic și ergonovinei sînt următoarele:



Acid lisergic



Ergonovină (ergometrină)

Precum se poate vedea, legătura cu acidul lisergic se face printr-o grupare amidică. Numai în cazul ergonovinei, care eliberează prin hidroliză numai *d*-2-aminopropanolul, se poate stabili structura exactă. Constituenții alcaloizilor de greutate moleculară mai mare ar putea fi legați în mai multe feluri.

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Alcaloizii din cornul de secară sînt împărțiți pe baza acțiunilor lor farmacologice în 2 grupe: 1) compușii cu greutate moleculară mai mare care liberează prin hidroliză, printre alte produse, aminoacizi (compușii 1 pînă la 5 în tabelul 39); 2) aceia constînd dintr-o combinație de acid lisergic și o singură amină. Pentru comoditate, cele 2 grupe vor fi denumite mai departe respectiv alcaloizi aminoacidici și alcaloizi aminici. Ergonovina este singurul alcaloid din al doilea grup cunoscut în mod natural. Avînd în vedere că acțiunile substanțelor care intră în fiecare grup se deosebesc puțin între ele, ergotamina și ergonovina vor fi luate ca prototipuri și proprietățile lor farmacologice vor fi discutate amănunțit. Particularitățile fiecărui alcaloid în parte vor fi luate în considerație pe măsură ce se va ivi prilejul.

Tabelul 39

Alcaloizii ergotinici naturali și sintetici și produsele lor de hidroliză *

Alcaloizi	Produși de hidroliză	
Alcaloizi aminoacidici		
1. Ergotamina (dihidroergotamina) Ergotaminina 2. Ergozina (dihidroergozina) Ergozinina	acidul lisergic ** acidul piruvic *d*-prolina NH_3	*l*-fenilalanina *l*-leucina
3. Ergocristina (dihidroergocristina) Ergocristinina 4. Ergokriptina (dihidroergokriptina) Ergokriptinina 5. Ergocornina (dihidroergocornina) Ergocorninina	acidul lisergic ** acidul dimetilpiruvic *d*-prolină NH_3	*l*-fenilalanina *l*-leucina *l*-valina
Alcaloizii aminici		
6. Ergonovina Ergonometrinina 7. (Metilergonovina) 8. (Dietilamida acidului lisergic)	acidul lisergic	*d*-2-aminopropanol *dl*-2-aminobutanol dietilamina

* Parantezele indică produsele parțial sintetice; compușii a căror denumire se termină în *inină* sînt izomeri dextrogiri

** Din hidroliza produselor parțial sintetice rezultă mai degrabă acidul dihidrolisergic, decît acidul lisergic.

Din nefericire, acţiunile farmacologice ale alcaloizilor din cornul de secară sînt variate şi fără legătură între ele. Anumite substanţe din grup, mai ales alcaloizii aminoacidici şi derivaţii lor dihidrogenaţi, au asupra sistemului cardio-vascular acţiuni importante, care rezultă din proprietatea lor de a bloca impulsurile nervilor adrenergici şi de a deprima reflexele vasomotoare centrale. De aceea, principala expunere asupra acţiunilor farmacologice şi aplicărilor terapeutice ale alcaloizilor aminoacidici naturali şi dihidrogenaţi, referitor la acţiunile asupra aparatului cardio-vascular, este făcută la capitolul 26. Prezentarea care urmează se ocupă, în primul rînd, de răspunsurile musculaturii netede a uterului şi a vaselor sanguine faţă de toţi alcaloizii ergotinici şi de farmacologia generală a ergonovinei. Un rezumat al acţiunilor alcaloizilor ergotinici este prezentat în tabelul 40.

Dintre alcaloizii aminoacidici, ergotamina este de departe cea mai puternică (Rothlin, 1946). Totuşi, cînd se administrează ergotamină, există o perioadă de latenţă apreciabilă între momentul administrării ei intravenoase şi începutul activităţii uterine. Acest lucru nu este valabil pentru ergonovină, care-şi manifestă activitatea aproape imediat. Mai mult, ergonovina este activă după administrarea orală, în timp ce ergotamina nu (fig. 63). În sfîrşit, ergonovina este mult mai puţin toxică decît ergotamina (vezi mai jos). Pentru aceste motive, ergonovina şi derivatul ei semisintetic, metilergonovina, au înlocuit într-o mare măsură, ca ocitocice clinice, toate celelalte preparate de ergot.

Printre alcaloizii sintetici, hidroxibutilamida acidului lisergic diferă numai puţin de ergonovină în privinţa acţiunii asupra uterului (Kirchhof şi alţii,

Tabelul 40

Acţiunile farmacologice ale alcaloizilor ergotinici

Clasa compusului	Acţiuni farmacologice		
	Acţiune vasoconstrictivă (lezare a endoteliului)	Acţiune ocitocică	Acţiune de blocaj adrenergic
Alcaloizi naturali aminoacidici	foarte activi, în special ergotamina	foarte activi, dar cu debut întîrziat; pe cale orală fără eficacitate	activi
Alcaloizi dihidrogenaţi	mult mai puţin activi decît alcaloizii de origine	inactivi	mai activi decît alcaloizii de origine
Alcaloizi aminici	puţin activi	foarte activi, acţiune imediată; eficacitate pe cale orală	inactivi

Uterul. Toţi alcaloizii naturali ai ergotului măresc în mod accentuat activitatea motorie a uterului. Tipul de contracţie produsă este în legătură cu doza administrată. După cantităţi mici, tipul de contracţie uterină este relativ normal şi fiecare contracţie este urmată de o relaxare. După doze mari, contracţiile sînt mai puternice şi au un caracter tetanic. Sensibilitatea uterului la alcaloizii ergotinici variază în special cu gradul de maturitate şi stadiul de gestaţie. Chiar şi un uter imatur este stimulat. Uterul gravid este însă cu mult mai sensibil şi cînd se administrează doze mici de alcaloizi ergotinici, la termen sau imediat după naştere, este posibil să se obţină un răspuns uterin puternic, neînsoţit de nici o acţiune secundară. Mecanismul de acţiune este acela de stimulare musculară directă, uterul izolat răspunzînd la fel de bine ca uterul *in situ*.

Toţi alcaloizii ergotinici naturali au sub aspect calitativ acelaşi efect asupra uterului, însă ei prezintă diferenţe importante în ceea ce priveşte intensitatea acţiunii. Ergonovina este cea mai activă dintre toţi. 1944). Pe de altă parte, alcaloizii dihidrogenaţi nu împărtăşesc nici una din proprietăţile ocitocice ale alcaloizilor de origine. De fapt, ei sînt capabili de a bloca acţiunile alcaloizilor naturali asupra uterului, fără ca ei înşişi să producă vreun răspuns uterin (Rothlin, 1946).

Sistemul cardio-vascular. Ergotamina, ceilalţi alcaloizi naturali aminoacidici şi derivaţii dihidrogenaţi exercită acţiuni complexe asupra sistemului cardio-vascular, care sînt greu de analizat. Ele sînt discutate amănunţit în capitolul 26. Ceea ce este comun tuturor compuşilor de mai sus este capacitatea de a provoca vasoconstricţie *periferică* printr-o acţiune directă asupra musculaturii vasculare. Astfel, arterele izolate şi vasele sanguine perfuzate răspund la aceste substanţe prin constricţie. La pisica spinală, presiunea sanguină se ridică, dar efectul asupra ritmului cardiac este redus sau absent. La animalul intact, anesteziat, ergotamina produce cu regularitate o ridicare a presiunii sanguine. Se presupune că acţiunile complexe ale celorlalţi alcaloizi asupra centrilor vasomotori mas-

Scanned with OKEN Scanner

chează vasoconstricția periferică (Rothlin, 1946). La animalul intact răspunsul presor la ergotamină provoacă o bradicardie compensatoare, deși poate să cuprindă și un element de stimulare vagală centrală directă.

Ergotamina și alcaloizii înrudiți alterează *endoteliul capilar*. Mecanismul acestei acțiuni toxice nu este încă bine înțeles. Rezultă staza vasculară, tromboza și gangrena, care reprezintă caracteristicile importante ale intoxicației cu secară cornută. Cînd se injectează alcaloizii ergotinici la păsările de curte, creasta și bărbia devin cianotice și reci, uneori gangrenoase. Cînd preparatele galenice de secară cornută erau incluse în F.S.U., acest fenomen vascular era utilizat în F.S.U. pentru testarea biologică. Tendința de a reacționa prin gangrenă la alcaloizii din secara cornută variază foarte mult la diversele specii. Omul este deosebit de sensibil.

Alcaloizii ergotinici posedă o activitate vasoconstrictoare variabilă. Ergotamina este cea mai puternică. Toți alcaloizii aminoacidici sînt vasoconstrictori mai puternici decît ergonovina și metilergonovina, deși ultimii 2 compuși menționați nu sînt lipsiți de activitate în acest sens. Alcaloizii dihidrogenați sînt ceva mai puțin activi decît compușii inițiali. Activitatea vasoconstrictoare pare a fi paralelă cu capacitatea compușilor de a provoca gangrenă.

Răspunsurile cardio-vasculare la om și relațiile cu tratamentul migrenei. Unii alcaloizi ergotinici, mai ales ergotamina, sînt eficace în ameliorarea cefaleei migrenoase. Deoarece ergotamina nu este sedativă sau analgezică (Wolf și alții, 1941) și fiindcă alte forme de dureri nu sînt ameliorate de către această substanță, acțiunea ei trebuie să influențeze în mod direct mecanismul fiziopatologic al migrenei. S-a emis ipoteza că migrena se datorește spasmului vascular și că ergotamina poate să acționeze prin relaxarea vaselor meningeale sau cerebrale, blocînd efectul constrictor al impulsurilor nervoase simpatice. Sînt multe argumente puternice împotriva acestei păreri. Poate că cel mai convingător este faptul că etiologia spastică a migrenei nu a fost dovedită și că au fost emise multe teorii mai întemeiate (von Storch, 1937; Wolf, 1948).

Mai mult, este îndoielnic că dozele terapeutice de ergotamină exercită efecte de blocare simpatică la om. Pe lîngă aceasta, dihidroergotamina este de cîteva ori mai activă decît ergotamina ca simpaticolitic; deși are efect în migrenă, ea nu este superioară în mod net ergotaminei și trebuie să fie administrată în doze

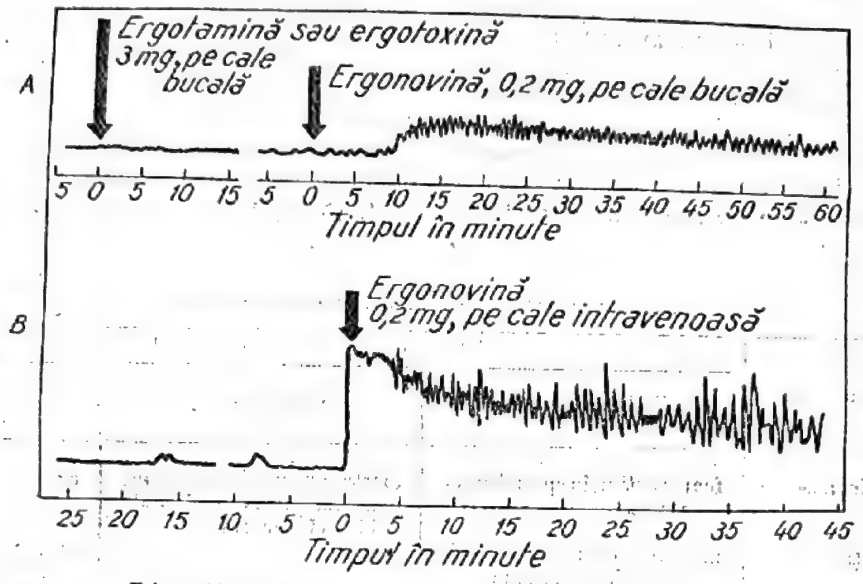


Fig. 63. — Efectul ergonovinei asupra uterului uman.

A — Efectul asupra uterului uman a 3 mg de ergotamină sau ergotoxină administrate pe cale orală, în comparație cu efectul a 0,2 mg ergonovină. S-a înregistrat motilitatea uterină la o femeie (4-pară), la 7 zile după naștere, cu ajutorul unui balon și al unui manometru. Se observă ineficacitatea ergotoxinei și ergotaminei cînd sînt date pe cale bucală și răspunsul prompt și susținut după o doză mică de ergonovină.

B — Efectul a 0,2 mg de ergonovină dată intravenos asupra motilității uterine la o femeie 2-pară, la 7 zile după naștere. Se observă răspunsul imediat, intens și susținut. Metilergonovina acționează într-un mod asemănător (după Davis, Adair și Pearl, 1936; prin bunăvoința redacției revistei *Journal of the American Medical Association*).

mai mari. Se observă de asemenea că atunci cînd se foloseşte, fie un alcaloid, fie altul, nu există nici unul din semnele clinice ale sindromului de blocare simpatică, atît de net provocate de compuşi ca dibenzilina şi alţi agenţi de blocare adrenergică puternici. În sfîrşit, ergonovina este lipsită de acţiune simpaticolitică şi totuşi este moderat activă în migrenă.

O explicaţie mai probabilă a mecanismului acţiunii ergotaminei în migrenă se bazează pe proprietăţile vasoconstrictoare ale alcaloidului. Într-adevăr, un studiu al acestei acţiuni a dus la concepţia curentă a etiologiei migrenei. Această teorie, care a fost dezvoltată pe larg de Wolff şi colaboratorii săi (Wolff, 1948), pune în legătură intensitatea durerii cu amplitudinea pulsaţiilor arterelor craniene, mai ales a ramurilor carotidei externe. Factorii care descresc amplitudinea pulsaţiei, ca de exemplu presiunea făcută cu degetul asupra arterei carotide, reduc de asemenea intensitatea cefaleei. Edificator pentru prezenta discuţie este faptul că, atunci cînd ergotamina produce ameliorarea migrenei, există şi o scădere paralelă a amplitudinii pulsaţiilor arteriale (fig. 64).

Alţi muşchi netezi. Cu toată acţiunea marcată a alcaloizilor ergotinici asupra uterului şi patului vascular, ceilalţi muşchi netezi nu sînt afectaţi în mod asemănător. De exemplu, acţiunea asupra motilităţii gastro-intestinale este neglijabilă. La unele animale, cu deosebire la pisică, alcaloizii ergotinici provoacă mioză accentuată datorită unei acţiuni directe asupra muşchiului circular al irisului.

Sistemul nervos central. Alcaloizii aminoacidici şi derivaţii lor au acţiuni centrale interesante, care sînt discutate la capitolul 26. Efectele centrale ale ergonovinei sînt de o importanţă neglijabilă. Dietilamida acidului lisergic este un derivat semisintetic ergotinic, unic în felul lui, care prezintă interes numai datorită acţiunilor lui centrale. Acestea sînt produse de doze extrem de mici (mai puţin de 0,5 micrograme pe kg, oral) şi constau din modificări psihice foarte caracteristice. Cele mai impresionante dintre acestea sînt tulburările percepţiei vizuale, în special halucinaţiile vizuale, care sînt viu colorate şi care se succed repede. Substanţa este încercată în terapia psihiatrică şi în problemele de cercetare.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Se ştie puţin despre metabolismul intermediar şi excreţia alcaloizilor ergotinici. Kopet şi Dile (1942) au relatat dispariţia rapidă a alcaloizilor din sîngele şi muşchii cobailor. Alcaloizii păreau să fie inactivaţi de către ficat. Rothlin (1946) a observat de asemenea la iepure o scădere rapidă a concentraţiei alcaloizilor circulanţi, după administrarea intravenoasă a acestora. Substanţele nu au apărut în urină, însă puteau fi recuperate în cantitate relativ mare din ficat, rinichi, splină şi muşchi. Ele au fost de asemenea găsite în umoarea apoasă şi în lichidul cefalo-rahadian însă nu în creier. Datele asupra vitezei de absorbţie au fost strînse din observaţiile clinice. Alcaloizii ergotinici cu greutate moleculară mai mare se absorb în măsură redusă şi neregulat din tractul gastro-intestinal. Doza orală eficientă este de 8—10 ori mai mare decît doza intramusculară, iar acţiunea care urmează este întîrziată şi nesigură (fig. 63). Există chiar în

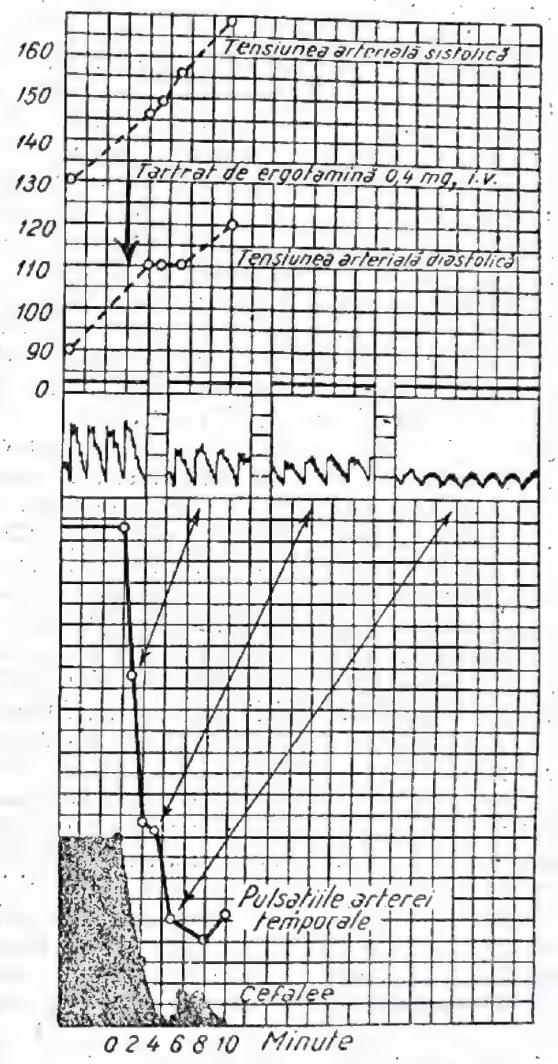


Fig. 64. — Reprezentare grafică a răspunsului migrenei la tratamentul cu ergotamină.

Linia groasă cu cercuri albe reprezintă amplitudinea pulsaţiilor arterei temporale înainte şi după administrarea intravenoasă a 0,4 mg de tartrat de ergotamină. Pulsaţia arterei a fost măsurată cu ajutorul unui tambur, mişcările fiind înregistrate fotografic. Înregistrările fotografice reprezentate la mijlocul graficului ne oferă aspectul pulsaţiilor arteriale individuale.

Se observă scăderea rapidă în intensitate a cefaleei (reprezentată la baza graficului în negru) după ergotamină, care este paralelă, atît în timp, cît şi ca intensitate, cu scăderea în amplitudine a pulsaţiei arterei temporale. Ridicarea presiunii sanguine observată în acest grafic nu este o caracteristică constantă a tratamentului migrenei cu ergotamină. Cedarea cefaleei este atribuită constricţiei vaselor craniene de către medicament şi reducerii consecutive a amplitudinii pulsaţiilor (după Graham şi Wolff, 1938; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Arhives of Neurology and Psychiatry*).

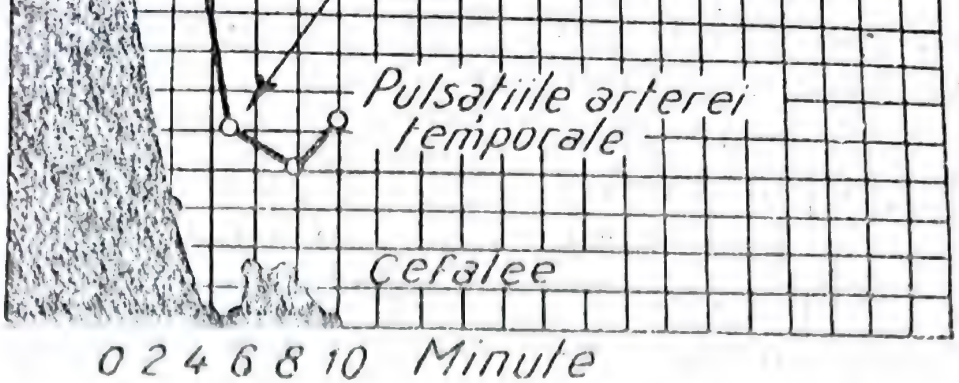


Fig. 64. — Reprezentare grafică a răspunsului migrenei la tratamentul cu ergotamină.

Linia groasă cu cercuri albe reprezintă amplitudinea pulsaţiilor arterei temporale înainte şi după administrarea intravenoasă a 0,4 mg de tartrat de ergotamină. Pulsaţia arterei a fost măsurată cu ajutorul unui tambur, mişcările fiind înregistrate fotografic. Înregistrările fotografice reprezentate la mijlocul graficului ne oferă aspectul pulsaţiilor arteriale individuale.

Se observă scăderea rapidă în intensitate a cefaleei (reprezentată la baza graficului în negru) după ergotamină, care este paralelă, atît în timp, cît şi ca intensitate, cu scăderea în amplitudine a pulsaţiei arterei temporale. Ridicarea presiunii sanguine observată în acest grafic nu este o caracteristică constantă a tratamentului migrenei cu ergotamină. Cedarea cefaleei este atribuită constricţiei vaselor craniene de către medicament şi reducerii consecutive a amplitudinii pulsaţiilor (după Graham şi Wolff, 1938; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *Arhives of Neurology and Psychiatry*).

cazul administrării intramusculare o perioadă de latență de aproximativ 20 de minute între injectarea substanțelor și începutul răspunsului uterin. Acțiunea este totuși de durată destul de lungă și poate să persiste cîteva ore. Pe de altă parte, ergonovina se absoarbe repede și bine după administrarea orală, iar începutul acțiunii este foarte prompt.

Intoxicația ergotinică. Alcaloizii ergotinici sînt foarte toxici și pot provoca intoxicații acute sau cronice. Cea dintîi este rară și de obicei se datorește cantităților mari de alcaloizi ergotinici ingerați în încercările de avort. Simptomele constau din vărsături, diaree, sete exagerată, vîjîituri în urechi, prurit și răcirea pielii, un puls rapid și slab, confuzie și pierderea cunoștinței. La animale, semnele de otrăvire acută variază de la specie la specie. Alcaloizii naturali aminoacidici sînt de cîteva ori mai toxici decît derivații lor dihidrogenați (Rothlin, 1946). Ergonovina are aproximativ numai un sfert din toxicitatea celorlalți alcaloizi naturali.

Intoxicația cronică nu este rară. În prezent se vede rareori forma epidemică a otrăvirii cu secară cornută, ca urmare a ingerării de cereale contaminate. Dar alcaloizii ergotinici se întrebuințează în largă măsură în terapeutică și intoxicațiile determinate de administrarea lor nejudicioasă nu sînt rare. Otrăvirea se datorește de obicei supradozării. Există totuși indicații că stările febrile și septice, precum și bolile de ficat, pot fi însoțite de o sensibilitate mărită față de alcaloizii ergotinici. Astfel s-au comunicat multe cazuri de intoxicație ergotinică la bolnavele cu febră puerperală. De asemenea s-au observat o serie de cazuri fatale, datorite gangrenei, la bolnavii cu leziuni hepatice care au primit ergotamină pentru ameliorarea pruritului care însoțea insuficiența hepatică. Se presupune că asemenea bolnavi au o sensibilitate vasculară neobișnuită la ergotamină, dat fiind că medicamentul a fost mult utilizat în tratamentul migrenei, fără manifestări toxice serioase. Bolile vasculare periferice constituie de asemenea o contraindicație în folosirea alcaloizilor ergotului. S-au produs intoxicații mortale după administrarea orală a 26 mg de ergotamină pe o perioadă de mai multe zile, precum și în urma unei singure injectări de numai 0,5—1,5 mg.

Simptomele circulatorii sînt primele care apar în mod evident. Gangrena pornește de la extremități, de obicei de la degetele de la picior, însă uneori de la cele de la mînă. De alterările circulatorii sînt responsabili 2 factori. Vasoconstricția este unul din aceștia, însă numai ea singură nu este suficientă ca să producă staza vasculară accentuată care se observă. Se produc de asemenea leziuni ale intimei care au drept rezultat formarea de trombi care pot astupa complet arterele mai mici. O descriere amănunțită a modificărilor patologice observate la nivelul vaselor sanguine în urma intoxicației ergotinice a fost făcută de Yater și Cahil (1936). S-au relatat tulburări circulatorii și de alt tip decît cele asociate cu leziuni vasculare. Pot apărea dureri anginoase, tahicardie sau bradicardie, ridicare sau scădere a presiunii sanguine.

Pe lîngă tulburările circulatorii apar și alte simptome de intoxicație ergotinică. Cele mai obișnuite din acestea sînt *durerea de cap*, *vărsăturile*, *greața*, *diareea* și *amețeala*. De asemenea se poate observa o stare de slăbiciune, furnicături, mîncărime și răcire a pielii. Simptomele care se referă în special la sistemul nervos central sînt confuzia, depresiunea, somnolența, convulsiile, hemiplegia și manifestările tabetice. La unii bolnavi se poate observa o mioză fixă.

Complicațiile terapiei cu ergotamină. Se pot nota un număr de efecte neplăcute în urma tratamentului cu ergotamină. Acestea tind să apară mai ales dacă se utilizează doze mari sau frecvente sau dacă alcaloidul se administrează în ciuda contraindicațiilor categorice. Von Storch (1938) trece în revistă 42 de „accidente" semnalate în literatură. Dintre accidente 23 s-au produs în cazuri obstetricale și 11 la bolnavii hipertiroidieni. Gangrena s-a ivit la 21 de cazuri și s-au înregistrat 8 cazuri mortale. Von Storch stabilește că efectele nefavorabile consecutive administrării ergotaminei se observă numai în 0,01% din cazurile în care se întrebuințează alcaloidul. El atrage atenția asupra faptului că atunci cînd se prescrie ergotamina în doze corecte și în absența contraindicațiilor, ea este un medicament sigur și folositor și că nu s-a semnalat nici o complicație serioasă din cauza utilizării ei în sindromul migrenei.

Ergotamina este capabilă să producă toate simptomele de ergotism. Acestea sînt descrise mai sus. În cursul terapiei ergotaminice a migrenei se observă anumite efecte neplăcute cu o frecvență suficientă pentru a fi menționate în mod special aici. La un mare număr de bolnavi, survin greața și vărsăturile, în special după administrarea orală a ergotaminei. Este frecvent întîlnită senzația de slăbiciune a picioarelor și pot apărea la extremități dureri musculare, care sînt uneori destul de severe. Amorțirea și furnicăturile degetelor sînt alte simptome care amintesc ergotismul pe care îl poate produce acest alcaloid. Au fost de asemenea observate dureri precordiale și dureri care sugerează angina pectorală, ca și crize trecătoare de tahicardie sau bradicardie. La unii bolnavi sensibili pot să apară rareori edemul localizat și pruritul. Majoritatea efectelor enumerate nu sînt alarmante și de obicei nu necesită întreruperea tratamentului cu ergotamină.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Tratamentul ergotismului constă în întreruperea completă a medicamentului dăunător şi în măsuri simptomatice. Acestea din urmă cuprind încercările de a menţine o circulaţie adecvată în părţile afectate. Pot fi încercate vasodilatatoare ca esterii colinei, nitriţii şi, în special, papaverina. În cazurile mai grave, gangrena iminentă poate fi evitată prin utilizarea blocajului novocainic paravertebral sau prin agenţii ganglioplegici. Greaţa şi vărsăturile pot fi atenuate cu atropină. Pentru ameliorarea durerilor musculare, care nu cedează la masaj şi gimnastică medicală, pot fi întrebuinţate injecţiile intravenoase de gluconat de calciu (10 ml din soluţia 10%).

Preparate. Preparatele de alcaloizi dihidrogenaţi ergotinici sînt discutate în altă parte. Numai cîţiva dintre alcaloizii purificaţi ergotinici sînt disponibili pentru aplicaţii terapeutice, şi anume: *tartratul de ergotamină*, F.S.U., care se prezintă sub formă de cristale incolore sau de pulbere cristalină albă, puţin solubilă în apă şi în alcool. Se livrează de obicei sub formă de *tablete de tartrat de ergotamină*, F.S.U., care conţin fie 0,5, fie 1,0 mg din această sare sau ca soluţie apoasă care conţine 1,0 mg/ml *(tartrat de ergotamină injectabil)*, F.S.U. *(ginergen)*. *Maleatul de ergonovină*, F.S.U., se prezintă sub formă de pulbere albă sau gălbuie, inodoră, microcristalină, sensibilă la lumină, uşor solubilă în apă. Se găseşte sub formă de *maleat de ergonovină injectabil*, F.S.U. care conţine fie 0,2, fie 0,5 mg de sare/ml sau sub formă de *tablete de maleat de ergonovină*, F.S.U., care conţin, fie 0,2 mg, fie 0,5 mg din sarea alcaloidului. Preparatele de ergonovină trebuie să fie păstrate la temperatura de 0—12°C şi ferite de lumină. Medicamentul se mai găseşte şi sub numele neoficial de *ergotrat*.

Tartratul de metilergonovină, M.N.N. *(tartrat de metergină)*, se livrează ca soluţie, în fiole de 1 ml, care conţin 0,2 mg şi în tablete pentru administrare orală, care conţin 0,25 mg.

Preparatele galenice de ergot mai sînt încă oficiale. Acestea cuprind *extractul fluid de ergot*, F.N., şi *ergotul preparat*, F.N. Preparatele nu mai sînt supuse testării biologice, pot avea o acţiune variabilă şi trebuie să fie înlăturate în favoarea alcaloizilor puri.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Întrebuinţările terapeutice principale ale alcaloizilor ergotinici se împart în 3 categorii: 1) aplicaţiile lor în obstetrică; 2) tratamentul migrenei; 3) tratamentul hipertensiunii. Pe lîngă acestea mai există alte numeroase şi variate întrebuinţări. Rolul alcaloizilor ergotinici în obstetrică este discutat mai departe în acest capitol, în legătură cu extractul de hipofiză posterioară. Proprietăţile clinice ale alcaloizilor ergotinici dihidrogenaţi în tratamentul hipertensiunii sînt prezentate în legătură cu acelea ale altor medicamente cu rol de blocare adrenergică (cap. 26).

Migrena. Tartratul de ergotamină este un agent preţios pentru a ameliora durerile de cap migrenoase şi a fost introdus în acest scop de Maier în 1926; el a cîştigat încetul cu încetul o largă utilizare, astfel că astăzi medicamentul este socotit drept un agent specific pentru terapia simptomatică a migrenei. Mecanismul posibil al acţiunii a fost discutat.

Posologie şi căi de administrare. Metoda obişnuită de a administra tartratul de ergotamină este injectarea subcutanată sau intramusculară. Doza este de 0,25—0,5 mg şi aceasta se poate repeta dacă nu se ameliorează migrena sau dacă recidivează. Nu trebuie să se administreze mai mult de 1,0 mg/24 de ore. Uneori ergotamina poate fi administrată *pe cale intravenoasă*, dar această cale trebuie să fie folosită numai de cei care sînt bine familiarizaţi cu întrebuinţarea acestui medicament. Doza intravenoasă este de obicei de 0,25 mg şi nu trebuie să depăşească 0,5 mg. Această din urmă cantitate este maximul permis în curs de 24 de ore.

Tabletele de ergotamină pot fi administrate *sublingual*, doza fiind de 3 sau 4 mg, administrate îndată ce începe durerea de cap. Se pot administra apoi 1 sau 2 mg din oră în oră, dacă este necesar, pînă ce s-a administrat un total de 10 mg. Doza medie iniţială pentru calea per orală este de 4—5 mg şi se pot lua apoi 2 mg la cîte 1 oră, fără a se depăşi 11 mg.

Trebuie să se întrebuinţeze cea mai mică cantitate eficientă care ameliorează durerea de cap. Supradozarea este principalul motiv al efectelor neplăcute produse de ergotamină. Medicaţia schiţată mai sus nu trebuie să fie repetată în decursul aceleiaşi săptămîni. După ce s-a administrat medicamentul, bolnavul trebuie să stea întins în pat într-o cameră întunecoasă şi liniştită timp de cel puţin 2 ore. Rapiditatea şi gradul de ameliorare a durerii sînt direct proporţionale cu promptitudinea cu care s-a început medicaţia după apariţia crizei. Momentul preferabil pentru administrarea ergotaminei este în cursul fazei prodromale. Dacă medicamentul se administrează din timp, doza poate fi considerabil scăzută. Dacă criza a atins apogeul, este nevoie de cantităţi mai mari. Nu numai că este nevoie de un timp mai îndelungat pentru obţinerea acţiunii dorite, dar şi efectele secundare datorite medicaţiei sînt mai pronunţate. Dacă pe cale orală sînt necesare mai mult de 8 mg de ergotamină pentru a obţine ameliorare sau dacă durerea de cap este puternică, este mai bine să recurgem la injecţia subcutanată de 0,5 mg. Medicaţia orală este mai puţin eficientă decît cea parenterală, dar poate să fie satisfăcătoare în crizele incipiente sau uşoare de migrenă. Motivul pentru care se dau doze orale mari este că ergotamina se absoarbe într-o măsură redusă din tractul intestinal.

Eficacitate. Se admite în general că ergotamina este eficace în marea majoritate a cazurilor (Lennox şi von Storch, 1935; O'Sullivan, 1936; von Storch, 1941 şi 1947). Aproximativ 90% dintre toţi bolnavii (sau dintre toate crizele) se ameliorează. Specificitatea ergotaminei pentru migrenă este indicată de faptul că numai 15% din durerile de cap nemigrenoase sînt influenţate. Ameliorarea este adesea spectaculoasă. După injectarea parenterală a ergotaminei, durerea de cap poate să dispară în 15 minute, dar uneori poate să fie nevoie de 2 ore sau chiar mai mult. Medicaţia orală aduce mai încet ameliorarea, fiind nevoie în medie de 5 ore, şi ea poate să nu aibă efect în crizele severe. Nu se produce toleranţă pentru ergotamină şi de aceea, utilizarea repetată a alcaloizilor nu are ca rezultat scăderea eficacităţii în crizele ulterioare, cu condiţia să se utilizeze o dozare adecvată. Medicamentul nu are un caracter curativ şi nu scade frecvenţa durerilor de cap migrenoase. Într-adevăr s-a relatat că frecvenţa lor poate să fie mărită. Medicamentul nu este util în preîntîmpinarea crizelor. De fapt s-a pretins că, dacă medicamentul se admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrează înainte de instalarea fazei prodromale, se poate precipita o criză. Explicația acestei observații constă probabil în faptul că o criză migrenoasă este precedată de constricția accentuată a arterelor afectate: ergotamina ar tinde să exagereze această vasoconstricție.

Ergonovina în migrenă. Ergonovina este numai moderat eficace în migrenă, înlăturînd durerea de cap în 37% din cele 78 de cazuri comunicate de Lennox (1938) și aducînd ameliorare parțială la 40%. Ea are totuși avantajul că este relativ mai eficace decît ergotamina cînd este administrată oral și că simptomele secundare gastro-intestinale nu sînt atît de pronunțate. Bolnavii la care ergonovina produce o ameliorare satisfăcătoare a crizelor de migrenă preferă de obicei acest alcaloid ergotaminei.

Dihidroergotamina în migrenă. Dihidroergotamina este de asemenea eficace în tratamentul migrenei și poate fi preparatul de elecție pentru administrarea parenterală (Horton și alții 1945; Hartman, 1945; Friedman și Friedman, 1945; Clein, 1946; von Storch, 1947). Avantajul constă în toxicitatea ei mai mică, în incidența redusă a acțiunilor secundare și în relativa absență a efectelor presoare și ocitocice. Se administrează parenteral într-o doză de două ori mai mare ca aceea de ergotamină.

Combinația cu cafeină. Cafeina acționează sinergic cu alcaloizii ergotinei în tratamentul migrenei, o descoperire care se pare că este datorită suferinzilor de această boală, care au observat că o cafea tare dă o ameliorare a simptomelor, în special cînd este combinată cu alcaloizii ergotinici. Se admite în prezent că xantinele contractă vasele sanguine și reduc debitul sanguin cerebral. Aceasta oferă o explicație a sinergismului. Există specialități pentru administrarea orală care conțin 1 mg de ergotamină și 100 mg de cafeină [*ergotamină cu cafeină*, M.N.N. *(cafergot)*]. Totuși este mult mai bine să se dea ergotamină separat, pe calea care este mai eficientă pentru bolnav și să se adauge cafeină peroral.

Alte întrebuințări. Alcaloizii ergotinici sînt ineficace în ameliorarea cefaleei de altă natură decît cea migrenoasă. Totuși s-a pretins că un mare procent din cefaleele consecutive *punctiei lombare* sînt ameliorate de către ergotamină (Guttman, 1943). Alcaloidul a fost încercat la bolnavii cu *tireotoxicoză* pe baza presupunerii că multe simptome ale acestei boli sînt în legătură cu supraactivitatea sistemului nervos simpatic. Rezultatele clinice au fost dezamăgitoare și, pe deasupra, s-a semnalat la această categorie de bolnavi un număr relativ mare de accidente datorite ergotaminei. Medicamentul a fost folosit pentru a ameliora *pruritul* generalizat care survine în icter, ciroză hepatică, leucemie, boala Hodgkin etc. Mecanismul acțiunii antipruriginoase este necunoscut. Interpretarea că medicamentul acționează asupra terminațiilor nervilor senzitivi pare improbabilă. Deși ameliorarea este uneori izbitoare, ergotamina trebuie să fie întrebuințată cu precauție, în caz că se folosește vreodată în acest scop. În special trebuie evitată în cazul cînd pruritul se datorește unei boli hepatice.

Ergotamina a fost folosită pentru tratamentul unor tulburări variate, fără dovezi suficiente asupra eficacității și lipsei de nocivitate a acestei terapii. Aceste tulburări cuprind anumite psihoze, epilepsia, hipertensiunea, tahicardia paroxistică și tulburările vezicale tabetice. Medicamentul nu are valoare în nici unul din aceste sindroame. De exemplu, utilizarea lui pentru tratamentul nevrozelor de război se bazează pe o teorie discutabilă după care simptomele sînt în mare măsură rezultatul descărcărilor simpatice excesive și efectele unor asemenea descărcări pot fi blocate de ergotamină. Nu numai că eficacitatea medicamentului este discutabilă, dar reacțiile toxice sînt frecvente (Grinker și Spivey, 1945). Succesul obținut uneori cu ergotamină în hipotensiunea posturală este probabil în legătură cu acțiunea vasopresoare directă a alcaloidului. Necesitatea continuării medicației și apariția efectelor secundare neplăcute sau toxice limitează întrebuințarea ergotaminei în acest sindrom. Efedrina și medicamentele înrudite sînt mult mai sigure și mai folositoare.

Contraindicații. Din cauză că gangrena datorită ergotaminei s-a produs la un număr de bolnavi cu infecții, septicemia este o contraindicație netă în terapia cu acest medicament. Substanța nu trebuie să fie întrebuințată la bolnavii cu boli vasculare, cum ar fi arterita sifilitică, arterioscleroza accentuată, afecțiunile coronariene, tromboflebita și în sindromul Raynaud sau Buerger. Bolile de ficat sau de rinichi constituie de asemenea contraindicații. Accidente grave au fost relatate din cauza întrebuințării ergotaminei la bolnavii cu prurit (Yater și Cahill, 1936; Comfort și Erickson, 1939; Kenney, 1946), mai cu seamă cînd simptomul este secundar unei boli hepatice. Deși este greu să se provoace avortul cu ergotamină, sarcina constituie o contraindicație pentru utilizarea ei. Se pare că această contraindicație nu se aplică pentru dihidroergotamină; totuși s-a semnalat declanșarea travaliului după utilizarea acesteia (Tillgren, 1947). Din fericire, migrena încetează adesea o dată cu apariția sarcinii.

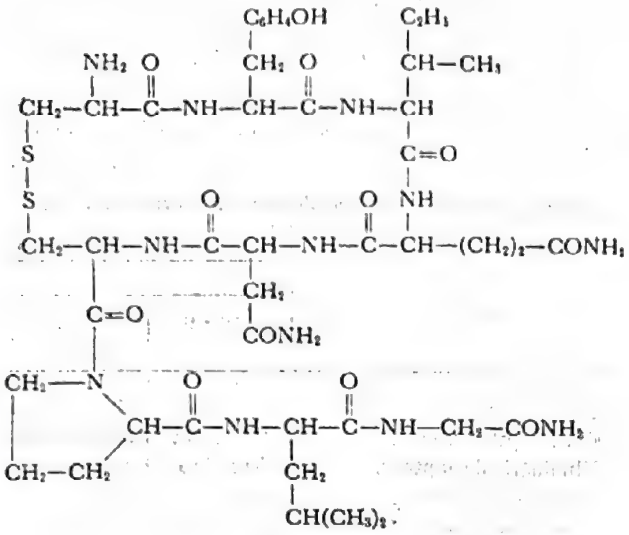
EXTRACTUL DE HIPOFIZĂ POSTERIOARĂ (OCITOCINA)

Proprietățile generale ale extractului de hipofiză posterioară și fiziologia și farmacologia hormonului antidiuretic au fost deja prezentate (capitolul 36). Discuția care urmează tratează aproape exclusiv despre hormonul ocitocic.

Chimie. Faptul că a fost izolată o proteină purificată cu greutate moleculară mare din neurohipofiză, posedînd toate proprietățile farmacologice ale unui extract al glandei, precum și semnificația posibilă a acestei proteine, au fost luate în considerație în discuția despre hormonul antidiuretic. Este posibil să se scindeze din această proteină o peptidă care să aibă acțiuni marcate asupra uterului și glandei mamare și nici un efect asupra rinichiului. Peptida este cunoscută ca hormon ocitocic sau ocitocină. Elucidarea structurii ocitocinei și sinteza chimică a acesteia au fost realizate de către du Vignaud și colaboratorii (1953). Aceasta reprezintă prima sinteză a unui hormon pep-

Scanned with OKEN Scanner

tidic. Structura, care trebuie comparată cu aceea a hormonului antidiuretic, este următoarea:



Ocitocina

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Uterul. Efectele extractului de hipofiză posterioară asupra uterului sînt complexe și multe aspecte sînt foarte controversate. Aceasta se datorește diferențelor de specie în răspunsul față de hipofiza posterioară, efectului variabil al hormonilor sexuali asupra reactivității uterului la diferitele specii, variabilității tipului de activitate uterină depinzînd de tehnicile de înregistrare utilizate și, în sfîrșit, faptului că atît factorul antidiuretic, cît și cel ocitocic par să afecteze miometrul.

Efectul hormonilor sexuali. Estrogenii și progesteronul modifică în mod considerabil activitatea motorie spontană a uterului și sensibilitatea organului față de extractul de retrohipofiză, însă există diferențe marcate de la specie la specie. Importantele contribuții în acest domeniu, în special acelea ale lui Robson, Knaus, Reynolds și mulți alții au fost referate de Reynolds (1939) și Henry și Browne (1943) și nu vor fi discutate aici. La om, observațiile lui Henry și Browne (1943) sînt în concordanță cu cele ale majorității cercetătorilor. Ei au găsit că în timpul fazei estrogenice a ciclului menstrual, activitatea uterină este caracterizată prin contracții spontane, mai curînd mici, rapide și destul de regulate. În acest moment, extractul pituitar produce o ridicare moderată a tonusului și amplitudinii, care nu este niciodată prea accentuată, fiind uneori foarte mică. Activitatea uterină în cursul fazei luteinice a ciclului se caracterizează prin apariția contracțiilor mai mari, mai încete și mai puțin regulate, care cresc în amplitudine pe măsură ce faza avansează. Efectul extractului pituitar constă în creșterea tonusului, amplitudinii și frecvenței contracției, răspunsul devenind maxim la apariția menstrelor.

Capacitatea de răspuns a uterului la extractul pituitar variază în timpul sarcinii. Ea este minimă în

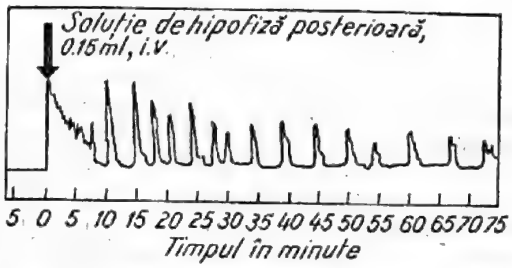


Fig. 65. — Efectul asupra uterului a 0,15 ml (1,5 u.) din soluția de extract de hipofiză posterioară administrată intravenos la o femeie terțipară, în a șasea zi după naștere.

Graficul reprezintă înscrierea kimografică a motilității uterine realizată cu ajutorul unui balon și al unui manometru. Răspunsul față de soluția de hipofiză posterioară este accentuat timp de 5 sau 10 minute, după care se observă reapariția progresivă a contracțiilor ritmice normale. Linia bazală inițială este schematică, nereprezentînd atonia uterină dinaintea injectării de pituitrină (după Davis, Adair și Pearl, 1936; prin bunăvoința redacției revistei *Journal of the American Medical Association*).

timpul primei perioade de gestație și crește treptat pentru a deveni maximă față de factorul ocitocic la termen și imediat *post partum* (fig. 65) (Adair și Haugen, 1939; Murphy, 1941; Moir, 1944).

Răspunsul la principiile presoare și ocitocice. În mod paradoxal s-a descoperit de către toți cercetătorii că uterul uman negravidic este net mult mai reactiv la principiul presor decît la așa-zisul principiu ocitocic al hipofizei posterioare. Abia tîrziu, în timpul sarcinii, principiul ocitocic produce un răspuns motor apreciabil (Moir, 1944). În sarcina avansată, uterul uman este mai reactiv la principiul ocitocic decît la cel presor. Într-un studiu comparativ asupra capacității de răspuns a segmentelor uterine izolate de la diferite animale față de principiile ocitocice și presoare, Bachinski și Allmark (1947) au găsit variații mari în funcție de specie. Numai cobaiul și șobolanul au fost mult mai reactivi la principiul ocitocic decît la cel presor. Uterul uman parturient a fost la fel de sensibil față de ambele principii.

Faptul că uterul uman negravidic răspunde în primul rînd la principiul presor este confirmat în mod cu totul deosebit de studiile lui Torpin și colaboratorii (1947) asupra dismenoreei. Acești autori au constatat că tipul durerii menstruale care putea fi pus în legătură cu o ridicare a tonusului uterin și cu o creștere a presiunii intrauterine putea fi determinat cu regularitate de către principiul presor, dar nu de factorul ocitocic, chiar în cantități mari.

Glanda mamară. Principiul ocitocic are o acțiune importantă asupra glandei mamare. În glanda mamară există o abundență de țesut muscular neted modificat,

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 65. — Efectul asupra uterului a 0,15 ml (1,5 u.) din soluția de extract de hipofiză posterioară administrată intravenos la o femeie terțipară, în a șasea zi după naștere.

Graficul reprezintă înscrierea kimografică a motilității uterine realizată cu ajutorul unui balon și al unui manometru. Răspunsul față de soluția de hipofiză posterioară este accentuat timp de 5 sau 10 minute, după care se observă reapariția progresivă a contracțiilor ritmice normale. Linia bazală inițială este schematică, nereprezentînd atonia uterină dinaintea injectării de pituitrină (după Davis, Adair și Pearl, 1936; prin bunăvoința redacției revistei *Journal of the American Medical Association*).

timpul primei perioade de gestație și crește treptat pentru a deveni maximă față de factorul ocitocic la termen și imediat *post partum* (fig. 65) (Adair și Haugen, 1939; Murphy, 1941; Moir, 1944).

Răspunsul la principiile presoare și ocitocice. În mod paradoxal s-a descoperit de către toți cercetătorii că uterul uman negravidic este net mult mai reactiv la principiul presor decît la așa-zisul principiu ocitocic al hipofizei posterioare. Abia tîrziu, în timpul sarcinii, principiul ocitocic produce un răspuns motor apreciabil (Moir, 1944). În sarcina avansată, uterul uman este mai reactiv la principiul ocitocic decît la cel presor. Într-un studiu comparativ asupra capacității de răspuns a segmentelor uterine izolate de la diferite animale față de principiile ocitocice și presoare, Bachinski și Allmark (1947) au găsit variații mari în funcție de specie. Numai cobaiul și șobolanul au fost mult mai reactivi la principiul ocitocic decît la cel presor. Uterul uman parturient a fost la fel de sensibil față de ambele principii.

Faptul că uterul uman negravidic răspunde în primul rînd la principiul presor este confirmat în mod cu totul deosebit de studiile lui Torpin și colaboratorii (1947) asupra dismenoreei. Acești autori au constatat că tipul durerii menstruale care putea fi pus în legătură cu o ridicare a tonusului uterin și cu o creștere a presiunii intrauterine putea fi determinat cu regularitate de către principiul presor, dar nu de factorul ocitocic, chiar în cantități mari.

Glanda mamară. Principiul ocitocic are o acțiune importantă asupra glandei mamare. În glanda mamară există o abundență de țesut muscular neted modificat,

Scanned with OKEN Scanner

cunoscut sub numele de mioepiteliu. Acesta este un țesut contractil, a cărui funcție este aceea de a expulza laptele din alveole și canale (Richardson, 1949). Contracția mioepiteliului este stimulată prin cantități infime de extract retrohipofizar, aceasta fiind cunoscută sub numele de reacție lactogenă. Factorul lactogen este identic cu ocitocina.

Semnificația fiziologică a ocitocinei. Există tot mai multe dovezi că acțiunea ocitocinei asupra glandei mamare este expresia unei funcții hormonale a neurohipofizei. Stimulul pentru secreția hipofizară pare a fi suptul. Dicker și Tyler (1953) au arătat că în cursul alăptării există o scădere pronunțată a conținutului de principiu ocitocic din neurohipofiză la toate speciile studiate. Nu există o scădere paralelă a cantității hormonului antidiuretic din glandă. Aceasta nu numai că aduce o dovadă a funcției hormonale a ocitocinei, dar indică de asemenea că, printr-o stimulare adecvată, se poate produce eliberarea din neurohipofiză a unui hormon peptidic independent de celălalt.

Semnificația fiziologică a acțiunii ocitocice nu a fost clar definită. Firește că mulți sînt îndemnați să afirme că principiul ocitocic este cauza începerii travaliului și contracțiilor uterine puternice care survin în timpul parturiției. Uterul la termen devine foarte sensibil la ocitocină și acest fenomen, privit în asociație cu existența unui stimul care să determine eliberarea hormonului, ar putea să explice bine activitatea musculară mărită a uterului. După cum se va discuta mai jos, travaliul este uneori indus prin administrare de ocitocină. La unele parturiente, aceasta se poate realiza prin administrarea a numai 25 de miliunități (0,000 05 mg) de hormon pur. Desigur că atunci cînd se poate declanșa un fenomen de asemenea importanță cu o cantitate foarte mică dintr-o substanță de origine endocrină, posibilitatea de a ne afla în fața unei coincidențe este minimă. Dicker și Tyler (1953) au observat o scădere a conținutului ocitocic al neurohipofizei imediat *post partum*, însă proporția scăderii nu era tot atît de mare, ca aceea care însoțea fenomenul de durată mai lungă al alăptării puiului.

Argumentele împotriva unei funcții importante a ocitocinei în timpul parturiției se bazează pe observațiile că animalele hipofizectomizate în cursul sarcinii nasc la termen, în mod normal (Allan și Wiles, 1932; Smith, 1932). Aceste observații pierd mult din însemnătatea lor dacă se acceptă premisa că hormonul se formează în nucleii hipotalamici și că elaborarea lui poate continua pînă ce se produce o degenerare retrogradă în aceste regiuni (cap. 36). Rezolvarea acestei importante probleme va urma probabil în curînd.

Sistemul cardio-vascular. Ocitocina nu este lipsită de acțiuni cardio-vasculare. La animalele de experiență există diferențe importante de specie, dar de obicei presiunea sanguină scade (Woodbury și Abreu, 1944). La femeia însărcinată, în urma injecției intravenoase a 3 u. se produce o reducere trecătoare a presiunii arteriale, care poate atinge 30 pînă la 50 mm Hg (Woodbury și alții, 1944). Hipotensiunea poate să urmeze unei depresiuni miocardice trecătoare. Mecanismul acțiunii miocardice nu se cunoaște, însă nu pare să intervină o reducere a debitului sanguin coronarian. De fapt, irigația coronariană poate fi ușor crescută. Hipotensiunea provocată de principiul ocitocic, care poate dura pînă la 5 minute, are o însemnătate practică.

Tabelul 41

Compararea efectelor farmacologice ale hormonilor neurohipofizari

Efect asupra	Hormon	
	antidiuretic (vasopresina)	ocitocic (ocitocina)
Diurezei apoase ×	inhibează	fără efect
Contracțiilor uterine ×+	stimulează	stimulează
Eliminării de lapte ×	efect slab	stimulează
Presiunii sanguine ‡	crește	scade ușor
Contracțiilor intestinale ‡	stimulează	efect slab
Arterelor coronare ‡	contractă	dilată ușor

× Răspuns pozitiv la doze de miliunități.
+ Răspunsul variază în funcție de specie, stadiul ciclului de reproducere etc.
‡ Răspuns pozitiv la doze de unități.

Presiunea arterială efectivă a placentei depinde de diferența dintre presiunea care ia naștere în uter și presiunea arterială maternă. O reducere a presiunii arteriale materne, care coincide cu creșterea susținută a presiunii uterine, poate să lase placenta în deficit circulator pe perioade periculos de lungi (Woodbury și alții, 1944). Se spune că este riscant să se folosească ocitocicele în timpul primei și celei de-a doua faze a travaliului. Administrarea a 3 u. într-o singură doză nu va fi niciodată practicată în aceste împrejurări. Efectul depresor al ocitocinei nu se observă la preparatele de hipofiză posterioară care conțin, atît principiul presor, cît și pe cel ocitocic.

Alte acțiuni. Ocitocina nu are nici o altă acțiune farmacodinamică importantă. Hormonul purificat nu are nici o acțiune apreciabilă asupra tubului renal și nu este un antidiuretic. Mușchiul neted al intestinului gros este stimulat numai într-o mică măsură de către dozele foarte mari.

Compararea ocitocinei cu vasopresina. Există preparate purificate ale principiilor antidiuretic și ocitocic ale neurohipofizei pentru întrebuințare clinică. De aceea nu este nevoie să se prescrie un preparat brut, care să posede toate activitățile extractului glandular, cînd este dorit numai un anumit răspuns. Totuși este interesant să se compare activitățile farmacologice ale celor 2 constituenți hormonali ai neurohipofizei, a căror sumație reprezintă răspunsul farmacodinamic la extractele glandulare totale. Această comparație este prezentată în tabelul 41.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Ocitocina este distrusă de către enzimele gastro-intesti-

Scanned with OKEN Scanner

nale și de aceea trebuie administrată parenteral. Se absoarbe repede de la locul de injectare și pare să fie rapid distrusă, după cum se dovedește prin scurta ei durată de acțiune. Intensitatea răspunsului poate fi prin urmare destul de bine reglată cînd substanța este administrată în perfuzie intravenoasă lentă. Metabolizarea hormonului este necunoscută.

Testare biologică și unități. Extractul pituitar posterior se testează pentru activitatea lui ocitocică pe baza proprietății pe care o are ocitocina de a scădea presiunea sanguină la puiul de găină. Activitatea se compară cu aceea a etalonului F.S.U. și este exprimată în unități de hipofiză posterioară, — F.S.U. Substanța ocitocică purificată (ocitocina) se testează în același fel, dar trebuie să fie măsurată de asemenea și acțiunea ei presoare pentru a asigura o purificare cît mai bună.

Preparate. *Pulberea uscată de hipofiză posterioară*, *F.S.U.*, *și hipofiza posterioară injectabilă*, F.S.U., sînt descrise o dată cu hormonul antidiuretic (pag. 742). *Ocitocina injectabilă*, F.S.U. *(pitocina)*, este o soluție de hormon ocitocic purificat. Ea conține 10 unități de acțiune ocitocică și cel mult 0,5 unități de activitate presoare pe mililitru.

Întrebuințări terapeutice. Acțiunea ocitocică a extractului retrohipofizar este adesea utilizată în clinică. O analiză amănunțită privind utilizarea extractului retrohipofizar este prezentată în discuția asupra indicațiilor clinice ale ocitocicelor. Nu se cunoaște pînă acum nici o aplicare clinică a acțiunilor ocitocinei asupra glandei mamare.

ÎNTREBUINȚĂRILE OCITOCICELOR

Există multe indicații și contraindicații pentru întrebuințarea clinică a ocitocicelor. Pe scurt, indicațiile pentru întrebuințarea unui medicament ocitocic sînt: 1) provocarea travaliului la termen dacă acest lucru s-ar dovedi necesar; 2) oprirea hemoragiilor *post partum* datorite atoniei uterine; 3) ajutarea și grăbirea involuției normale a uterului în perioada puerperală; 4) provocarea de contracții uterine după intervenția cezariană. În general, ocitocicele sînt contraindicate în timpul primei sau celei de-a doua faze a travaliului, dar ocitocina se întrebuințează uneori, cu prudență, pentru a învinge inerția uterină.

Provocarea travaliului la termen. Cînd este necesar să se provoace travaliul într-o sarcină la termen sînt disponibile o serie de procedee variate. Deseori se întrebuințează mai multe, una după alta, începînd cu măsura cea mai puțin drastică. În multe cazuri, un purgativ puternic este tot ceea ce este necesar pentru a începe activitatea uterină. Uleiul de ricin în doză de 30 la 60 ml este deseori întrebuințat în acest scop. Purgativul nu are nici un efect direct asupra uterului, însă organul pare să fie stimulat în mod reflex prin congestia vasculară pelvină care se produce și prin iritația intestinală. Acțiunea indirectă a purgativelor asupra uterului poate fi întărită prin administrarea de chinină. În trecut, acest medicament a fost folosit în mod frecvent. Totuși, cînd se administrează în acest scop, chinina poate provoca o surditate congenitală și folosirea ei trebuie să fie abandonată.

Ocitocina este medicamentul cel mai eficace pentru inducerea travaliului. Preparatul de elecție este principiul ocitocic purificat, însă poate fi utilizată și retrohipofiza injectabilă, deoarece doza este mică și acțiunile secundare datorite hormonului antidiuretic sînt minime. Metoda preferată de administrare este prin perfuzie intravenoasă lentă. 1 ml (10 u.) de ocitocină (pitocină) este dizolvat într-un litru de soluție de glucoză 5%, pentru a se obține o soluție care să conțină 10 miliunități/ml. Perfuzia începe într-un ritm lent de 0,5 ml (5 miliunități) pe minut. Dacă nu se obține nici un răspuns timp de 15 minute, viteza de administrare poate fi mărită încet, pînă la un maximum de 2,0 ml (20 miliunități) pe minut. Doza totală necesară pentru a provoca travaliul se situează între 600 și 12 000 miliunități, cu o medie de 4 000.

După declanșarea travaliului se obișnuiește să se continue perfuzia, viteza fiind determinată de natura contracțiilor și de reacția cordului fetal. În tot timpul perfuziei, uterul trebuie să fie observat cu atenție și dacă la un moment dat el se contractă atît de puternic, încît se ajunge la o asurzire a zgomotelor inimii fetale, perfuzia trebuie să fie imediat oprită. Uneori, chiar folosirea prudentă a extractului de retrohipofiză poate stimula uterul pînă la o contracție tetanică susținută, jenînd în așa măsură circulația placentară, încît să fie necesară administrarea unui anestezic general pentru a obține relaxarea uterului.

Cînd este utilizată la termen, ocitocina induce travaliul la peste 50% din cazuri. Dacă nu reușește, se poate recurge la procedee mecanice, ca de exemplu ruperea membranelor.

Travaliul prematur și avortul terapeutic. Uterul la termen este foarte sensibil la ocitocice. În timpul primului și celui de-al doilea trimestru al sarcinii însă, uterul e rezistent la medicamentele ocitocice și nu se poate produce travaliul sau avortul cu aceștia agenți. Dacă avortarea se produce în mod spontan, indicațiile pentru folosirea ocitocicelor sînt aceleași ca și după expulzarea la termen.

Prima și a doua fază a travaliului. *Medicamentele ocitocice nu trebuie să fie niciodată folosite în prima și a doua fază a travaliului, chiar dacă travaliul progresează încet.* Tipul de contracție pe care-l produc este prea puternic și prea susținut ca să fie compatibil cu siguranța mamei și a fătului. În travaliul normal, procesele se desfășoară într-un chip ordonat și potrivit scopului. Fiecare perioadă de contracție uterină este urmată de una de relaxare. Această relaxare nu numai că permite o perioadă de repaus pentru musculatura uterului, dar asigură și o circulație placentară adecvată.

În timpul perioadei de activitate uterină, colul se dilată treptat. Atunci cînd uterul supus acțiunii de stimulare a medicamentului se contractă prea puternic pe un col nedilatat și rigid, pot să apară următoarele accidente: 1) forța de contracție poate face să înainteze partea prezentată prin țesutul cervical incomplet dilatat și să provoace rupturi grave ale colului, precum și traumatisme puternice copilului; 2) dacă țesuturile moi nu cedează, uterul se poate rupe; 3) contracțiile puternice de tip tetanic pot asfixia fătul.

Totuși, sînt situații în care extractul de retrohipofiză poate fi întrebuințat în mod avantajos, de către specialist, pentru a învinge inerția uterină. Cazurile trebuie să fie alese cu multă grijă și dozarea să fie foarte atent controlată. Chiar în aceste condiții, moartea fătului poate surveni datorită acțiunii ocitocicului. Justificarea pentru acest procedeu constă în faptul că, luînd precauțiile necesare, el reprezintă un risc mai mic decît procedeele operatorii sau temporizarea. Indicația pentru ocitocice în timpul travaliului este constituită de inerția uterină prelungită, rezistentă, la cazurile care nu

Scanned with OKEN Scanner

prezintă la examenul radiologic deformații ale bazinului. În eventualitatea că s-au scurs 18—28 de ore de travaliu, cu un col încă staționar și toate mijloacele obișnuite s-au dovedit ineficace, poate fi începută cu prudență perfuzia intravenoasă cu ocitocină, după procedeul deja descris. Pacientele multipare (4 nașteri sau mai multe) nu vor primi extract de retrohipofiză în prima sau cea de-a doua fază a travaliului, din cauza pericolului mai mare de ruptură a uterului.

A treia fază a travaliului și perioada puerperală. Medicamentele ocitocice sînt utile mai ales în faza a treia a travaliului și în perioada puerperală. După expulzarea fătului, este de dorit ca uterul să fie contractat. Aceasta reduce mult incidența și intensitatea hemoragiei *post partum*. Contracția masei musculare uterine comprimă sinusurile mari de sînge ale organului evacuat. Pe de altă parte, contracția uterină prea puternică poate împiedica dezlipirea normală și evacuarea placentei.

Cu toate acestea, unii obstetricieni întrebuințează doze mici de soluție de retrohipofiză imediat după degajarea părții care se prezintă. Dacă după nașterea copilului și înaintea eliberării placentei se produce hemoragie puternică, se poate injecta intramuscular 1 ml ocitocină.

Deși administrarea obișnuită a unui ocitocic la începutul celei de-a treia faze a travaliului nu pare să fie periculoasă și deși această fază poate fi într-o anumită măsură scurtată, procedeul obișnuit este de a aștepta *dezlipirea placentei înaintea administrării vreunui ocitocic*. După terminarea travaliului, medicamentele ocitocice sînt întrebuințate în mod obișnuit de către obstetricieni. Dacă există hemoragie gravă *post partum* datorită atoniei uterine, este totdeauna indicat un ocitocic înainte de a se folosi alte măsuri mai radicale. Bineînțeles că ocitocicul nu trebuie administrat pînă ce nu a fost stabilită cauza sîngerării, pentru că în mod evident un ocitocic va fi nefolositor pentru oprirea hemoragiei care urmează unei rupturi cervicale profunde sau unei rupturi uterine.

Înaintea introducerii ergonovinei, pentru oprirea hemoragiei *post partum* era utilizată în mod obișnuit ocitocina (1 ml), în injecții intramusculare. Ea era medicamentul de elecție, dată fiind rapiditatea instalării acțiunii sale. Adesea ergotamina (0,5—1,0 mg) sau preparatele injectabile purificate de ergot (1—2 ml) erau injectate simultan cu soluția de ocitocină. Pe măsură ce efectul ocitocinei trecea, începea acțiunea alcaloidului ergotinic, care continua mai multe ore. Ergonovina și metilergonovina pot înlocui extractul de retrohipofiză și toate celelalte preparate de ergot, datorită toxicității lor scăzute, instalării rapide a acțiunii și duratei de acțiune prelungite. Injectarea intramusculară a 0,2—0,3 mg produce un răspuns rapid și de durată. Fiecare din aceste medicamente poate fi administrat și intravenos, într-o doză de 0,2 mg, dacă este de dorit o acțiune imediată (fig. 63). Avantajele ergonovinei sau metilergonovinei față de cele ale ergotaminei au fost clar demonstrate.

Medicamentele ocitocice sînt considerate a fi folositoare în perioada puerperală. La femeile normale, perioada de involuție uterină este de 8—10 săptămîni, dar procesul este mai rapid în timpul primelor 10 zile. Deși nu s-a stabilit definitiv dacă medicamentele ocitocice sînt de un folos real în cazul cînd involuția uterină progresează normal, mulți obstetricieni întrebuințează cantități mici de ergonovină pe cale orală (0,2 mg, de 3 ori pe zi, timp de 7 zile) pentru a micșora posibilitatea de sîngerare și infectare. În orice caz, dacă involuția este întîrziată, stimularea uterului prin ocitocice este de un folos real, pentru că întîrzierea involuției este asociată de obicei cu atonia uterină. În astfel de cazuri, ergonovina poate fi dată pe cale orală sau sublinguală, în doze de 0,2—0,4 mg, de 3 ori pe zi, administrarea ei fiind prelungită atît cît este necesar pentru obținerea rezultatelor dorite. Dacă se produce vreo infecție în uterul *post partum*, utilizarea ergonovinei poate limita propagarea acesteia. Deși după administrarea ergotaminei au urmat cazuri de gangrenă la persoane cu septicemie, nu s-au semnalat în literatură asemenea accidente în urma administrării de ergonovină. Cu toate acestea trebuie luate măsuri de precauție cînd se întrebuințează ergonovina pentru o perioadă lungă de timp.

BIBLIOGRAFIE

Adair, F. L., J. A. Haugen. Study of suspended human uterine muscle strips in vitro. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1939, **37**, 753—762.

Allan, H., P. Wiles. Role of pituitary gland in pregnancy and parturition; hypophysectomy. *J. Physiol.*, 1932, **75**, 23—28.

Bachinski, W. M., M. G. Allmark. On the oxytocic activity of pitocin and pitressin on isolated segments of mammalian uteri by a graded response method. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1947, **36**, 73—76.

Barger, G., Carr, F. H., H. Dale. An active alkaloid from ergot. *Brit. M. J.* 1906, **2**, 1792.

Clein, N. W. D.H.E. 45 (dihydroergotamine) in the treatment of allergic migraine. *Ann. Allergy*, 1946, **4**, 128—130.

Comfort, M. W., Erickson, C. W. Untoward effects from the use of ergot and ergotamine tartrate. *Ann. Int. Med.*, 1939, **13**, 46—60.

Davis, M. E., Adair, F. L., S. Pearl. The present status of oxytocics in obstetrics. *J. Am. M. A.*, 1936, **107**, 261—267.

Dicker, S. E., Christine Tyler. Estimation of the antidiuretic, vasopressor and oxytocic activify in the pituitary gland of dogs and puppies. *J. Physiol.*, 1953, **120**, 141—145.

———. Vasopressor and oxytocic activities of the pituitary glands of rats, guinea pigs and cats and of human foetuses. *Ibid.*, 1953, **121**, 206—214.

Dudley, H. W., C. Moir. Substance responsible for traditional clinical effect of ergot. *Brit. M. J.* 1935, **1**, 520—523.

du Vigneaud, V., Lawler, H. Claire, E. A. Popenoe. Enzymatic cleavage of glycinamide from vasopressin and a proposed structure for this pressor-antidiuretic hormone of the posterior pituitary. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 4880—4881.

du Vigneaud, V., Ressler, Charlotte, Swan, J. M., Roberts, C. W., Katsoyannis, P. G., S. Gordon, The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 4879—4880.

Friedman, M. D., D. A. Friedman. Dihidroergotamine (D.H.E. 45) in the treatment of migraine. *Ohio M. J.*, 1945, **41**, 1099—1100.

Graham, J. R., H. G. Wolff. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1938, **39**, 737—763.

Grinker, R. R., R. J. Spivey. Ergotamine tartrate in the treatment of war neuroses. *J. Am. M. A.*, 1945, **127**, 158.

Guthrie, J. S., J. A. Bargen. The effects of drugs on different segments of the intestine of man. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1936, **63**, 743—749.

Guttman, S. A. Treatment of post-lumbar-puncture headache with ergotamine tartrate. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1943, **49**, 556—558.

Scanned with OKEN Scanner

Hartman, M. M. Parenteral use of dihydroergotamine in migraine. *Ann. Allergy*, 1945, **3**, 440—442.
Henry, J. S., J. S. L. Browne. The contractions of the human uterus during the menstrual cycle. *Am. J. Obst. & Gynec.* 1943, **45**, 927—949.
Horton, B. T., Peters, G. A., L. Blumenthal. A new product in the treatment of migraine. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1945, **20**, 241—249.
Hosack, D. Observations on ergot. Essays on various subjects of medical science, vol. 2, pp. 295—301. J. Seymour, New York, 1824—1830.
Kenney, F. R. Gangrene of the hand following treatment for pruritus of hepatotoxic origin. *New England J. Med.*, 1946, **235**, 35—39.
Kharasch, M. S., R. R. Legault. Ergotocin. *Science*, 1935, **81**, 388.
Kirchhof, A. C., Racely, C. A., Wilson, W. M., N. A. David. An ergonovine-like oxytocic synthesized from lysergic acid. *West. J. Surg.*, 1944, **52**, 197—208.
Kopet, J. C., J. M. Dille. The elimination of ergotoxine, ergotamine and ergonovine. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1942, **31**, 109—113.
Kraft, F. Über das Mutterkorn. *Arch. d. Pharm.*, 1906, **244**, 336—359.
Lennox, W. G. Ergonovine versus ergotamine as terminator of migraine headaches. *Am. J. M. Sc.*, 1938, **195**, 458—468.
Lennox, W. G., T. J. C. von Storch. Experience with ergotamine tartrate in 120 patients with migraine. *J. Am. M. A.*, 1935, **105**, 169—171.
Maier, H. W. L'ergotamine, inhibiteur du sympathique étudié en clinique, comme moyen d'exploration et comme agent thérapeutique. *Rev. neurol.*, 1926, **33**, 1104—1108.
Moir, C. The effect of posterior lobe pituitary gland fractions on the intact human uterus. *J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.*, 1944, **51**, 181—197.
Moore, R., Russell, W. O., E. Sachs. Chronic leptomeningitis and ependymitis caused by ustilago, probably U. Zeae (corn smut). *Am. J. Path.*, 1946, **22**, 761—778.
Murphy, D. P. The contractile response of the pregnant human uterus to posterior pituitary extract. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1941, **41**, 274—281.
O'Sullivan, M. E. Termination of 1,000 attacks of migraine with ergotamine tartrate. *J. Am. M. A.*, 1936, **107**, 1208—1212.
Richardson, K. C. Contractile tissue in the mammary gland, with special reference to the myoepithelium in the goat. *Proc. Roy., Soc., London, s.B*, 1949, **136**, 30—45.
Rothlin, E. The pharmacology of the natural and dihydrogenated alkaloids of ergot. *Bull. Acad. Suisse d. Sc. Med.*, 1946, **2**, 1—24.
Smith, P. E. Non-essentiality of posterior hypophysis in parturition. *Am. J. Physiol.*, 1932, **99**, 345—348.
Smith, S., G. M. Timmis. New alkaloids of ergot: ergosine and ergosinine. *Nature*, 1936, **137**, 1075.
Stoll, A. Zur Kenntnis der Mutterkornalkaloide. *Verhandl. d. Schweiz. Naturf. Gesellsch.*, 1920, **101**, 190—191.
———. Recent investigations on ergot alkaloids. *Chem. Rev.*, 1950, **47**, 197—218.
Stoll, A., E. Burckhardt. L'ergobasine, un nouvel alcaloïde de l'ergot de seigle, soluble dans l'eau. *Bull. d. sc. pharmacol.*, 1935, **42**, 257—266.
———. Ergocristine und Ergocristinin, ein neues Alkaloidpaar aus Mutterkorn. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1937, **250**, 1—6.
Stoll, A., A. Hofmann. Alkaloids of the ergotoxine group. *Helvet. chim. acta*, 1943, **26**, 1570—1601.
Tanret, C. Sur la présence d'un nouvel alcaloïde, l'ergotinine, dans le seigle ergoté. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 1875, **81**, 896—897.
Thompson, M. R. Active constituents of ergot: pharmacological and chemical study. *J. Am. Pharm. A.*, 1935, **24**, 24—38; 185—196.
Thoms, H. John. Stearns and pulvis parturiens. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1931, **22**, 418—423.
Tillgren, N. Treatment of migraine with dihydroergotamine tartrate. *Nord. med.*, 1947, **34**, 937—941.
Torpin, R., Woodbury, R. A., G. P. Child. The nature of dysmenorrhea. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1947, **54**, 766—775.
von Storch, T. J. C. Migraine syndrome; comments on its diagnosis etiology and treatment. *New England J. Med.*, 1937, **217**, 247—251.
———. Migraine syndrome. *M. Clin. North America*, 1938, **22**, 689—694.
———. On the treatment of migraine. *Ibid.*, 1941, **25**, 1317—1330.
———. Migraine, 1947: a review. *Am. Pract.*, 1947, **1**, 631—639.
Wolff, H. G. Headache and other head pain. Oxford University Press, New York, 1948.
Wolff, H. G., Hardy, J. D., H. Goodell. Measurement of the effect on the pain threshold of acetyl-salicylic acid, acetanilid, acetophenetidin, aminopyrine, ethyl alcohol, trichlorethylene, a barbiturate, quinine, ergotamine tartrate, and caffeine: An analysis of their relation to the pain experience. *J. Clin. Investigation*, 1941, **20**, 63—80.
Woodbury, R. A., B. E. Abreu. Influence of oxytocin (pitocin) upon the heart and blood pressure of the chicken, rabbit, cat, dog and turtle. *Am. J. Physiol.*, 1944, **142**, 114—120.
Woodbury, R. A., Hamilton, W. F., Abreu, B. E., Torpin, R., P. H. Fried. Effects of posterior pituitary extract, oxytocin (pitocin) and ergonovine hydracrylate (ergotrate) on uterine, arterial, venous and maternal effective placental arterial pressures in pregnant humans. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **80**, 256—263.
Woodbury, R. A., Hamilton, W. F., Volpitto, P. P., Abreu, B. E., H. T. Harper, Jr. Cardiac and blood pressure effects of pitocin (oxytocin) in man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **80**, 95—100.
Yater, W. M., J. A. Cahill. Bilateral gangrene of feet due to ergotamine tartrate used for pruritus of jaundice; report of case studied arteriographically and pathologically. *J. Am. M. A.*, 1936, **106**, 1625—1631.

Monografii şi referate generale

Barger, G. Ergot and ergotism. Gurney & Jackson. Edinburgh, 1931.
———. The alkaloids or ergot. *Handbuch d. exper. Pharmakol.* Herausgeb. v. A. Heffter. Erganzungswerk. 1938, **6**, 84—222, Julius Springer, Berlin.
Harris, G. W. Neural control of pituitary gland. *Physiol. Rev.*, 1948, 28, 139—179.
Nelson, E. E., H. O. Calvery. Present status of ergot question. *Physiol. Rev.*, 1938, **18**, 297—327.
Reynolds, S. R. M. Physiology of the uterus. Hamish Hamilton, Ltd., London, 1939.
Smith, R. G. The present status of ergonovine. *J. Am. M.A.*, 1938, **111**, 2201—2209.
Stoll, A. Ergot alkaloids. *Helvet. chim. acta*, 1945, **28**, 1283—1308.
van Dyke, H. B. The physiology and pharmacology of the pituitary body. University of Chicago Press, Chicago, 1939.

Scanned with OKEN Scanner

GAZE ŞI VAPORI

Există unii agenţi farmacologici care au proprietatea comună de a fi gazoşi la temperaturi şi presiuni normale. Alţii sînt lichide cu tensiunea de vapori foarte scăzută, care pot produce vapori într-o concentraţie suficient de mare pentru a prezenta activităţi farmacologice. Diferitele gaze şi vapori au puţine proprietăţi comune, cu excepţia faptului că sînt absorbite în cea mai mare parte pe calea aparatului respirator. În alte privinţe, ele formează un grup heterogen de medicamente şi substanţe toxice şi sînt discutate aici împreună numai din motive convenţionale. Din punct de vedere farmacologic, gazele şi vaporii pot fi clasaţi în 3 grupuri mari: terapeutice, nocive şi inerte. În afară de gazele şi vaporii anestezici, despre care se vorbeşte în altă parte, cei mai importanţi agenţi din grupul terapeutic sînt oxigenul, bioxidul de carbon şi heliul. Gazele şi vaporii nocivi sînt prea numeroşi pentru a fi discutaţi în mod complet, aici fiind prezentaţi numai cei mai importanţi membri ai grupului, în special aceia care determină un număr mare de intoxicaţii. Ca exemplu de gaze şi vapori toxici pot fi menţionaţi oxidul de carbon, acidul cianhidric, benzolul etc. Gazele inerte devin toxice numai atunci cînd sînt prezente în cantităţi suficient de mari spre a reduce proporţia de oxigen din aerul inspirat sub concentraţia normală. Aceste caracteristici nu justifică discuţia lor ca grup. Un exemplu important de gaz inert îl constituie azotul. Cu toate că heliul poate fi considerat în mod corect ca un gaz inert, acesta posedă importante acţiuni terapeutice, datorită proprietăţilor sale fizice unice, şi este prin urmare inclus în gazele terapeutice.

CAPITOLUL 39

GAZELE TERAPEUTICE

OXIGENUL, BIOXIDUL DE CARBON ŞI HELIUL

OXIGENUL

Oxigenul, apa şi hrana sînt de o importanţă capitală pentru organismul animal. Din aceste 3 principii fundamentale esenţiale pentru menţinerea vieţii, lipsa de oxigen duce cel mai repede la moarte. Celulele tisulare trebuie în mod continuu aprovizionate cu oxigen prin circulaţie, deoarece ele nu au rezerve. De multe ori boala sau intoxicaţia împiedică oxigenarea normală a sîngelui sau a ţesutului. În aceste împrejurări, administrarea unui exces de oxigen poate constitui un procedeu salutar. De asemenea, oxigenul are diverse aplicaţii unice ca agent terapeutic, independente de proprietatea gazului de a întreţine arderea.

Istoric. Terapia cu oxigen a fost introdusă de Beddoes, un englez, a cărui publicaţie, în colaborare cu Watt (1794) intitulată „Consideraţii asupra întrebuinţării medicale şi producerii gazelor artificiale“ poate fi considerată ca începutul tera-

piei prin inhalaţie. Colaboratorul său a fost James Watt, inginer şi inventator al maşinii cu abur. Beddoes a înfiinţat un laborator la Bristol, care se ocupa cu studiul aplicării oxigenoterapiei. Cu prea mult entuziasm pentru proiectul său, el a tratat cu oxigen tot felul de boli, de exemplu: scrofuloza, lepra şi paralizia. Astfel de aplicaţii terapeutice fără discernămînt au dus la multe insuccese şi Beddoes a murit neconsolat. Este interesant de notat că asistentul lui Beddoes a fost Sir Humphry Davy. Cînd experienţele lui Beddoes s-au arătat a fi dezamăgitoare, Davy a părăsit laboratorul, spre a putea urmări propriile lui investigaţii asupra oxidului de azot. Contribuţia lui Davy la istoricul anesteziei a fost deja menţionată.

Terapia cu oxigen s-a dezvoltat pe o bază sigură fiziologică numai datorită investigaţiilor de început ale lui Haldane, Hill, Barcroft, L. J. Henderson şi Y. Henderson. Oxigenul este azi un agent terapeutic recunoscut, dar, ca şi în vremea lui Beddoes, utilizarea fără discernămînt a acestui gaz va aduce numai rezultate dezamăgitoare. Trebuie limitată aplicarea acestui agent numai în stările în care fiziopatologia bolii este de aşa natură, încît simptomele pot fi uşurate prin inhalare de oxigen.

LIPSA DE OXIGEN

Etiologia anoxiei. „Anoxia" (hipoxia) este un termen general folosit pentru a defini lipsa de oxigen, fără a ţine seama de etiologie sau topografie. Au fost propuse mai multe clasificări pentru anoxie, deoarece aceasta poate lua naştere din cauze variate, iar metodele de tratament sînt strîns legate de etiologie. Una din clasificările mult întrebuinţate a fost aceea a lui Barcroft (1920) şi Peters şi Van Slyke (1932). Pe scurt, anoxia poate fi împărţită în următoarele 4 tipuri:

1. *anoxia anoxică*, caracterizată printr-o capacitate de oxigen normală, dar o presiune parţială a oxigenului sanguin scăzută;
2. *anoxia anemică*, caracterizată printr-o capacitate de oxigen a sîngelui scăzută;
3. *anoxia de stază*, caracterizată prin tulburări hemodinamice;
4. *anoxia histotoxică*, caracterizată prin incapacitatea celulelor de a consuma oxigenul.

Cu toate că această clasificare clară împarte anoxia în cele mai importante grupe, aceste grupe sînt oarecum largi, pentru a oferi o bază fiziologică terapiei cu oxigen. De aceea, în tabelul 42 este reprodusă o schemă mai detaliată a etiologiei anoxiei după Comroe şi Dripps (1950), care împarte anoxiile pe baza diferiţilor factori anatomici şi fiziologici care intervin în apariţia lor. În interiorul parantezelor (acolo unde se pot aplica) sînt denumirile clasice ale lui Barcroft.

Simptomatologia anoxiei. Semnele şi simptomele anoxiei sînt variate şi nespecifice. Spaţiul nu permite discuţia efectelor aportului scăzut de oxigen la fiecare organ în parte (de exemplu, insuficienţa coronariană).

Anoxiile anemice şi histotoxice sînt discutate o dată cu diferitele medicamente şi substanţe toxice, în legătură cu tratamentul şi etiologia lor. Aici discuţia va fi limitată la fenomenele provocate de anoxia anoxică. Chiar şi această discuţie va fi limitată numai la anoxia acută, subiectul complex al adaptărilor la presiunile scăzute de oxigen depăşind scopul expunerii de faţă.

Presiunea parţială a oxigenului sanguin. Singurul caracter comun al tuturor tipurilor de anoxii anoxice, fără să se ţină seama de etiologie, este scăderea presiunii parţiale a oxigenului sanguin (anoxemie). Dacă presiunea parţială a oxigenului în aerul respirat este scăzută, cantitatea oxigenului adus pe minut alveolelor este sub cerinţele fiziologice sau difuziunea oxigenului prin membrana alveolo-capilară este insuficientă, presiunea de oxigen a sîngelui şi saturarea cu oxigen a hemoglobinei circulante vor fi scăzute. Diferitele stări care pot duce la o presiune de oxigen scăzută în sînge sînt prezentate sub titlurile I, II şi III din tabelul 42. Se presupune că cititorul este familiarizat cu curba de disociere a oxihemoglobinei, din care o porţiune este reprodusă sub formă de tabel (tabelul 43). Trebuie accentuat că în anoxia anoxică, atît presiunea de oxigen, cît şi conţinutul în oxigen al sîngelui sînt scăzute. Aceasta e în contrast cu anoxia anemică, în care presiunea este normală şi numai conţinutul total este scăzut. Importanţa practică a deosebirii constă în faptul că chemoceptorii glomusului carotidian şi cei aortici răspund la o scădere a presiunii de oxigen a sîngelui (Schmidt şi Comroe, 1940).

Cianoza. O creştere a hemoglobinei reduse produce cianoză. Totuşi, precum s-a arătat în altă parte, cianoza constituie un indice slab pentru evaluarea anoxemiei arteriale (pag. 76). Mai mult, posibilitatea de a recunoaşte clinic cianoza este extrem de variabilă (Comroe şi Botelho, 1947).

Respiraţia. Anoxia anoxică stimulează în mod reflex, atît ritmul, cît şi amplitudinea respiraţiei prin chemoceptorii corpusculilor carotidieni şi aortici. Totuşi, studii foarte serioase făcute asupra indivizilor normali arată că nici chiar o scădere mare a saturaţiei în oxigen nu produce dispnee şi de asemenea nu reuşeşte să mărească apreciabil minut-volumul respirator

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 42

Etiologia anoxiei *

I. *Oxigenarea insuficientă a plămînului normal (anoxia anoxică)*:
A. Scăderea presiunii oxigenului din atmosferă: altitudine mare; gaze inerte.
B. Obstrucţia căilor aeriene:
relaxarea ţesuturilor moi, edem, corpuri străine, paralizie sau spasm al coardelor vocale, bronhospasm etc.
C. Insuficienţa muşchilor respiratori;
1. de origine periferică: poliomielită anterioară, paralizie frenică, *myastenia gravis*, medicamente curarizante etc.;
2. de origine centrală: leziuni ale bulbului, presiune intracraniană crescută, medicamente depresoare centrale.
II. *Oxigenarea insuficientă a plămînului anormal (anoxia anoxică):*
A. Cantitate insuficientă de ţesut pulmonar funcţional:
turtirea alveolelor de către vasele pulmonare congestionate, pneumotorax, hidrotorax şi presiune crescută intraabdominală, atelectazie, pneumonie, neoplasm, chist, infarct, cavernă tuberculoasă, hemangiom pulmonar, ablaţie chirurgicală largă etc.
B. Amestec imperfect de gaze în toate alveolele: emfizem.
C. Difuziunea redusă de gaze prin membrana alveolo-capilară: edem pulmonar de toate tipurile, exsudate în alveole, fibroză pulmonară, hemoragie difuză pulmonară, scleroză capilară pulmonară etc.
III. *Şunturi arterio-venoase (anoxie anoxică)*: boală cardiacă congenitală, hemangiom pulmonar etc.
IV. *Transport circulator insuficient de oxigen*:
A. Deficienţă hemoglobinică *(anoxie anemică)*:
anemie, methemoglobinemie, carboxihemoglobinemie, sulfhemoglobinemie etc.
B. Insuficienţă circulatorie *(anoxie de stază)*:
1. generalizată: hemoragie, şoc, insuficienţă cardiacă;
2. localizată: boală vasculară periferică, ocluzie coronariană, tromboză cerebrală, vasospasm reflex.
V. *Oxigenare tisulară insuficientă*:
A. Edem tisular.
B. Nevoi anormale tisulare.
C. Intoxicaţia sistemelor enzimatice celulare *(anoxia histotoxică)*.

* După Comroe şi Dripps, 1950. Prin bunăvoinţa lui Charles C. Thomas — editor.

(tabelul 43) (Horvath şi alţii, 1943; Dripps şi Comroe, 1947). În lipsa chemoceptorilor creşte ritmul, însă nu şi amplitudinea respiraţiei (Davenport şi alţii, 1947), fapt care indică prezenţa altor mecanisme prin care anoxemia poate stimula centrul respirator.

Tabelul 43

Efectul anoxiei asupra minut-volumului respirator la indivizii normali*

Gaz respirat, volume de O_2%	Corespunde în sîngele arterial cu		Creşterea la % a minut-volumului respirator
	saturaţia în O_2 la %	pO_2 mm Hg %	
21	97	100	—
18	95	84	0
16	93	74	7
14,5	89	60	7
12	81	46	7
10	73	39	17

* După Comroe şi Dripps, 1950. Prin amabilitatea lui Charles C. Thomas—editor.

Faptele de mai sus, în nici un caz nu minimalizează importanţa mecanismelor chemoceptoare. De exemplu, stimularea determinată de anoxemie, care se face prin intermediul chemoceptorilor, menţine minut-volumul respirator relativ normal atunci cînd mecanismele reglatoare directe bulbare sînt inhibate de anumite substanţe cu acţiune deprimantă centrală.

Faptul că indivizii normali care respiră concentraţii scăzute de oxigen nu ajung la dispnee necesită unele lămuriri suplimentare. Anoxia şi dispneea nu sînt neapărat asociate. Comroe şi Dripps (1950) arată că dispneea are loc atunci cînd minut-volumul respirator atinge aproximativ 50% din capacitatea maximă respiratorie. La un individ normal cu o capacitate maximă respiratorie de 160 l/min., chiar un grad foarte mare de anoxie nu realizează un stimul suficient de puternic pentru ca minut-volumul respirator să atingă nivelul corespunzător dispneei. Pe de altă parte, dacă diferite afecţiuni pulmonare reduc capacitatea maximă respiratorie pînă la 15—30 l/min., orice stimulare respiratorie uşoară, de exemplu un grad redus de anoxie, va face să crească minut-volumul respirator în aşa fel, încît să producă dispnee. Totuşi, există mulţi alţi stimuli pentru respiraţie, în afară de anoxie, ca de exemplu: acidoza, reflexul Hering-Breuer etc. Avînd în vedere aceste fapte, Comroe şi Dripps subliniază pe scurt că: 1) dispneea şi anoxia nu sînt neapărat asociate; 2) indicaţia pentru tratamentul cu oxigen nu este dispneea, ci anoxia şi 3) atunci cînd se dă oxigen unui bolnav care are, atît anoxie, cît şi dispnee, tratamentul nu trebuie întrerupt, dacă oxigenul nu ameliorează dispneea, care poate fi datorită unei alte cauze decît anoxia.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul cardio-vascular. Anoxia anoxică face să crească *frecvenţa cardiacă*, acest răspuns fiind mijlocit în cea mai mare parte de mecanismul chemoceptor. La indivizii normali care respiră un aer avînd o presiune de oxigen redusă, creşterea ritmului variază cu saturaţia procentuală în oxigen a sîngelui arterial; astfel se observă o creştere de 4% pentru o saturaţie de 93%; o creştere de 10% pentru o saturaţie de 80%; o creştere de 30% pentru o saturaţie de 72% (Horvath şi alţii, 1943; Dripps şi Comroe, 1947). Tahicardia este un răspuns atît de constant la anoxie, încît o scădere a ritmului cardiac cu 10 bătăi pe minut, după cîteva minute de la începerea terapiei cu oxigen, constituie o mărturie probabilă că a existat o anoxie acută (Comroe şi Dripps, 1950). Cu toate acestea, o anoxie prelungită poate să ducă la o scădere a ritmului cardiac datorită unei inhibiţii miocardice (Horvath şi alţii, 1947).

Anoxia anemică produce de asemenea tahicardie (Brannon şi alţii, 1945). Cum presiunea de oxigen este normală în aceste împrejurări, probabil că răspunsul are loc prin intermediul altor mecanisme decît chemoceptorii.

Presiunea sîngelui nu creşte mult la indivizii normali supuşi în mod experimental unor condiţii de anoxie acută. O scădere a saturaţiei în oxigen a sîngelui arterial pînă la 80% produce numai o uşoară creştere a presiunilor sistolice şi diastolice (Van Liere, 1942). Respirarea unui aer avînd o proporţie de oxigen de 10% (saturarea în oxigen a sîngelui arterial 70—80%) face să crească presiunea sanguină sistolică în medie numai cu 8 mm Hg (Abramson şi alţii, 1943); chiar în situaţii limită, cînd se inhalează un aer numai cu 7,2% oxigen, presiunea sanguină sistolică nu creşte decît cu 26 mm Hg (Anderson şi alţii, 1946).

Sistemul nervos central. Anoxia influenţează sistemul nervos central, atît funcţional, cît şi morfologic (Courville, 1947, 1948; Haymans, 1950). O scădere a saturării în oxigen a sîngelui arterial la 85% scade capacitatea de concentrare mintală şi suprimă coordonarea musculară mai fină. Dacă saturaţia continuă să scadă pînă la 74% se observă următoarele fenomene: tulburări de raţionament, labilitate emotivă, analgezie şi slăbirea funcţiilor musculare. Dacă saturaţia în oxigen a sîngelui arterial este redusă sub 74%, survin pierderea cunoştinţei şi o inhibiţie progresivă descendentă a sistemului nervos central. În cele din urmă este afectat bulbul, cu încetarea respiraţiei. Inima continuă să bată o scurtă perioadă de timp după încetarea respiraţiei.

Manifestările anoxiei produse de oprirea bruscă a circulaţiei cerebrale sînt şi mai dramatice. Acestea au fost observate la oameni de către Rossen şi colaboratorii (1943). Pierderea cunoştinţei care coincidea cu apariţia undelor delta pe EEG avea loc în 6—7 secunde. Pierderea cunoştinţei era precedată de fixitatea privirii, această tulburare în funcţia muşchilor oculomotori fiind, probabil, de origine corticală. Unii bolnavi se plîng de asemenea de parestezii mai ales la nivelul extremităţilor. În ciuda restabilirii circulaţiei imediat după pierderea cunoştinţei, au avut loc convulsii anoxice care variau mult ca intensitate şi durată. Oprirea circulaţiei cerebrale timp de 100 de secunde (la bolnavii schizofrenici) nu a produs leziuni perceptibile asupra creierului.

În cazul cînd sistemul nervos central este lipsit de oxigen pentru o perioadă mai lungă au loc şi modificări morfologice. Condiţiile în care ele se produc şi tipurile leziunilor întîlnite au fost mult comentate (Hoff şi alţii, 1945; Morrison, 1946; Grenell, 1946). Anoxia de orice tip poate provoca leziuni ale sistemului nervos central. La cîini, întinderea şi gravitatea leziunilor histopatologice, ca şi evoluţia clinică, sînt legate de durata stazei circulatorii, în urma opririi temporare a circulaţiei cerebrale. Cortexul cerebral constituie zona cea mai sensibilă; urmează celulele Purkinje ale cerebelului şi unele grupe de celule de asociaţie şi senzoriale. Celulele motorii ale mezencefalului, punţii şi bulbului sînt cele mai rezistente la anoxie (Grenell, 1946). Primele leziuni apar în regiunile sensibile după 2 minute de la oprirea circulaţiei, fiind foarte întinse după 8 minute. În cazul cînd anoxia cerebrală durează numai 6 minute se constată de obicei o revenire la normal a funcţiilor ţesutului nervos. După opt minute însă se instalează leziuni permanente ale creierului şi aceste animale prezintă o pierdere permanentă a vederii, auzului, mirosului, fonaţiei, precum şi a reacţiilor emoţionale; pragul durerii este crescut şi mişcările spontane sînt diminuate (Kabat şi alţii, 1941; Grenell, 1946).

În mod similar, expunerea la presiuni scăzute de oxigen în aerul respirat poate duce la schimbări histopatologice în creier, gravitatea leziunilor fiind legată de concentraţia oxigenului în aerul respirat şi de durata şi frecvenţa expunerilor (Morrison, 1946). Aceste fapte demonstrează cît de important este să se menţină o bună oxigenare în timpul anesteziei, expunerii la altitudine etc.

Alte ţesuturi. Cu toate că anoxemia acută este de obicei caracterizată prin lezarea sistemului nervos central, creierul nu este singurul ţesut care suferă ca urmare a lipsei de oxigen. Lezarea anoxică a altor organe, în afară de creier, se observă cel mai frecvent ca urmare a unei insuficienţe circulatorii generalizate. De exemplu, în stările de şoc, reflexele vasomotorii compensatoare protejează într-o oarecare măsură creierul, derivînd o fracţiune disproporţionat de mare din debitul cardiac dinspre vasele splanhnice către cele cerebrale. În aceste împrejurări se pot demonstra

Scanned with OKEN Scanner

leziuni anoxice ale ficatului, rinichiului, precum şi ale altor organe. Se crede că principala cauză a sindromului de nefroză a nefronului inferior, care apare deseori după şoc, este oxigenarea redusă a rinichiului.

ADMINISTRAREA DE OXIGEN

În mod normal, aerul inspirat conţine 20,93% oxigen. La o presiune barometrică de 760 mm Hg, aceasta reprezintă o presiune parţială sau o tensiune de oxigen (pO_2) de 159 mm în aerul inspirat. Totuşi, diluarea cu vapori de apă şi cu aerul rezidual reduc pO_2 în alveole la 100 mm Hg. Deoarece cea mai mare parte a gazului din alveole este în mod normal inert, trebuie să ne aşteptăm ca inhalarea de oxigen pur să fie urmată de adaptări fiziologice şi propabil de tulburări funcţionale ale ţesutului pulmonar expus la presiuni foarte mari de oxigen.

Efectul asupra conţinutului în oxigen al sîngelui arterial şi venos. Oxigenul este transportat de către sîngele circulant sub formă de soluţie fizicală şi ca oxihemoglobină. La pO_2 de 100 mm Hg sînt transportaţi în soluţie simplă aproximativ 0,3 ml oxigen la 100 ml sînge total. La o saturaţie completă care este atinsă la pO_2 de 160 mm Hg, 1 g de hemoglobină se combină cu 1,34 ml oxigen. La pO_2 de 100 mm Hg, hemoglobina se saturează în oxigen într-o proporţie de 97,5% şi un individ normal care are 15,6 g hemoglobină la 100 ml sînge total transportă în acest mod 20,4 ml ($15,6 \times 1,34 \times 0,975$) oxigen la 100 ml sînge total, combinat cu hemoglobină.

Cînd sînt inhalate concentraţii de oxigen mai mari decît cele normale, cantitatea gazului transportat de hemoglobină poate să crească numai cu 0,5 ml ($15,6 \times 1,34 \times 0,025$) la 100 ml sînge. Cu toate acestea, cantitatea de oxigen dizolvată în plasmă creşte direct proporţional cu pO_2 şi atunci cînd se inspiră oxigen 100%, creşterea se ridică peste normal cu 1,7 ml la 100 ml sînge. În acest mod, respirarea de oxigen 100% face să crească conţinutul total de oxigen al sîngelui la individul normal cu 2,2 ml la 100 ml sînge, sau cu aproape 11%. În mod normal, ţesuturile organismului reţin 5 ml oxigen din fiecare 100 ml sînge arterial. Astfel rezultă o saturare în oxigen a sîngelui venos de aproximativ 75%. Totuşi, atunci cînd se respiră oxigen pur, saturarea în oxigen a sîngelui venos creşte la 88%, adică numai cu 9,5% mai puţin decît tensiunea în oxigen a sîngelui arterial normal.

Creşterea concentraţiei oxigenului arterial al unui individ normal care respiră oxigen 100% nu este urmată de consecinţe importante, cu toate că se pot constata modificări funcţionale (vezi mai jos). Dacă totuşi sîngele arterial este numai parţial saturat, de exemplu din cauza edemului pulmonar, inhalarea unei concentraţii mari de oxigen poate să crească mult conţinutul în oxigen al sîngelui.

Efectul asupra transportului altor gaze din sînge. Inhalarea unei concentraţii mari de oxigen influenţează transportul de azot şi de bioxid de carbon.

Azotul. În mod normal, sîngele este în echilibru cu aerul alveolar, conţinînd aproape 80% azot. Din această cauză, cantităţi apreciabile din acest gaz inert se găsesc dizolvate în lichidele organismului şi de asemenea sub formă liberă în cavităţile corpului. Atunci cînd se inhalează oxigen pur, presiunea parţială a azotului din alveole scade în mod remarcabil. În consecinţă, azotul difuzează din ţesuturi pentru a fi eliminat prin plămîni. În acest mod, cea mai mare parte din azotul aflat ca atare în organism poate fi eliminat în cîteva ore.

Bioxidul de carbon. Trebuie amintit că mari cantităţi de bioxid de carbon sînt transportate către plămîni sub formă de bicarbonat în combinaţie cu bazele puse la dispoziţie în circulaţia periferică prin transformarea oxihemoglobinei în hemoglobină redusă, care este un acid mai slab. Atunci cînd sînt transportate cantităţi mari de oxigen dizolvate în plasmă, conţinutul în oxihemoglobină al sîngelui venos poate deveni destul de crescut spre a împiedica transportul şi excreţia bioxidului de carbon. Aceasta se întîmplă într-un grad mai mare, numai atunci cînd oxigenul este administrat sub presiune (Bean, 1945; Stadie şi alţii, 1944).

Respiraţia. Primul efect observat la indivizii normali ca urmare a inhalării de oxigen pur este o scădere cu aproximativ 3% a minut-volumului respirator (Dripps şi Comroe, 1947). Aceasta nu se întîmplă la toţi indivizii. Se pare că presiunea crescută de oxigen suprimă activitatea chemoceptorilor (Gernandt, 1946). După cîteva minute, minut-volumul respirator creşte apreciabil (7,6%). S-au dat mai multe explicaţii acestui fenomen (Comroe şi Dripps, 1950), cea mai plauzibilă fiind aceea a unei stimulări reflexe determinate de acţiunea iritantă a oxigenului pur sau de uşoara congestie pulmonară produsă prin acţiunea vasodilatatoare a oxigenului asupra capilarelor pulmonare.

Sistemul cardio-vascular. La indivizii normali care inhalează oxigen pur se produce imediat o uşoară scădere a frecvenţei bătăilor inimii cu 3,7% (Dripps şi Comroe, 1947). Aceasta se datoreşte probabil, de asemenea, suprimării unei slabe activităţi tonice a chemoceptorilor. Pe măsură ce se continuă administrarea, bradicardia poate deveni mai pronunţată; ea este însoţită de o scădere a debitului cardiac cu 8—19% (Dripps şi Comroe, 1947; Otis şi alţii, 1946; Whitehorn şi alţii, 1946). Presiunea sanguină prezintă modificări reduse. Inhalarea de oxigen influenţează de asemenea irigaţia periferică. Presiunile

Scanned with OKEN Scanner

mari de oxigen tind să contracte vasele sanguine periferice, dar acest efect este contracarat de vasodilatația reflexă produsă de activitatea scăzută a chemoceptorilor. Efectul general observat de obicei este o slabă vasoconstricție. Acest răspuns este cel mai pronunțat în circulația cerebrală. La om, după inhalarea de oxigen se produce o micșorare cu 10% a fluxului sanguin cerebral (Kety și Schmidt, 1948). La cîine, administrarea oxigenului determină o reducere a fluxului coronarian sanguin și invers, anoxemia determină o creștere a acestuia (Eckenhoff și alții, 1947). Reacția patului vascular pulmonar este opusă reacției vaselor sanguine periferice. Astfel, la animalele de experiență și probabil la om, tensiunile mari de oxigen produc o vasodilatație și o presiune arterială pulmonară scăzută, pe cînd tensiunile mici de oxigen produc hipertensiune pulmonară (von Euler și Lilgestrand, 1946; Mothley și alții, 1947).

Accidente. Administrarea oxigenului poate produce unele accidente; nici unul, însă, nu este suficient de serios spre a interzice folosirea unor concentrații mari de oxigen atunci cînd sînt indicate.

Atelectazia pulmonară. Atunci cînd alveolele pulmonare sînt umplute cu o proporție foarte mare de oxigen, o eventuală obstrucție poate să aibă ca efect absorbția completă a gazului, urmată de colaps alveolar. Acest fenomen a mai fost descris, în legătură cu accidentele din anestezie (pag. 56). În mod similar, dacă o cavitate din organism este umplută cu oxigen și ulterior se obstruează, absorbția completă a gazului poate produce simptome supărătoare. De exemplu, ocluzia *trompei lui Eustache* poate duce la retracția timpanelor, iar obstrucția *sinusurilor paranazale* poate produce o cefalee *ex vacuo* (Ohlsson, 1947).

Apneea la oxigen. Precum s-a mai arătat (pag. 134) unele anestezice inhibează atît de mult răspunsul centrilor bulbari la bioxidul de carbon, încît respirația este în mare parte menținută de către activitatea chemoceptorilor. Același fenomen poate să întovărășească leziunile cerebrale care interesează centrii respiratori. De asemenea, o expunere prelungită la o presiune scăzută de oxigen poate provoca o inhibiție bulbară. În toate aceste împrejurări, administrarea de oxigen poate provoca apnee prin suprimarea stimulului respirator al chemoceptorilor și poate obliga la respirație artificială. Precum au arătat Comroe și Dripps (1950), producerea apneei la oxigen nu constituie o contraindicație pentru o asemenea terapie, ci mai curînd poate fi un indiciu convingător pentru nevoia de oxigen. După cum spun cercetătorii de mai sus, este mult mai bine să ai un bolnav bine oxigenat cu respirație artificială tributară, decît să fie slab oxigenat prin respirație spontană, dar insuficientă, ca răspuns la un stimul anoxic al mecanismului chemoceptor.

Acidoza respiratorie. Atunci cînd anoxia se datorește unei difuziuni slabe a oxigenului prin membrana alveolo-capilară, eliminarea de bioxid de carbon poate să fie, de asemenea, dificilă. În asemenea cazuri, administrarea de oxigen poate să scadă minut-volumul respirator și să intensifice astfel acidoza.

Fibroplazia retrocristaliniană. Datele experimentale demonstrează azi în mod convingător că marea incidență a fibroplaziilor retrocristaliniene întîlnite la copiii imaturi se datorește presiunilor mari de oxigen din incubatoare. Se crede că leziunile retiniene ar fi produse din cauza unui efect vasoconstrictor al tensiunilor mari de oxigen asupra vaselor retiniene. Gravitatea acestor leziuni este invers proporțională cu maturitatea vaselor. În momentul cînd presiunea oxigenului scade la normal, vasele obliterate nu se mai destind și se produce anoxia retiniană. Aceasta constituie stimulul pentru revascularizarea care se produce într-un mod neregulat din vasele extraretiniene. Rezultă dezlipirea retiniană și modificări atrofice (Patz și alții, 1953; Ashton și alții, 1954). Datele clinice arată că incidența fibroplaziei retrocristaliniene la copiii imaturi poate fi mult redusă prin menținerea unei concentrații normale de oxigen în incubatoare. Dacă se ivesc stări patologice care necesită terapie cu oxigen, este bine să se întrebuințeze cantitatea minimă eficace, pentru o perioadă de timp cît mai redusă.

Intoxicația cu oxigen. Inhalarea prelungită a unor concentrații de oxigen mai mari de 70% la presiune atmosferică provoacă un sindrom complex privind mai ales aparatul respirator, cunoscut sub denumirea de intoxicație cu oxigen. Indivizii normali care inspiră un aer cu presiuni parțiale de oxigen foarte ridicate acuză o *durere retrosternală.* Momentul instalării acesteia este determinat de concentrația inhalată; în cazul cînd se respiră oxigen pur, jena apare în cursul primelor 4 ore. Simptomele nu se reduc chiar atunci cînd inhalarea este frecvent întreruptă. Se pare că durerea este determinată de o traheo-bronșită produsă de presiunile mari de oxigen. Indivizii care respiră oxigen 50% sau cei care respiră oxigen pur, dar la o presiune totală de 0,5 atmosfere, nu se plîng de aceste fenomene dureroase.

Inhalarea de oxigen duce la o scădere a *capacității vitale* care se poate prelungi peste perioada de administrare a oxigenului cu mai multe ore. Această scădere nu este în legătură cu durerea retrosternală și ea poate fi pronunțată, chiar și la indivizii care respiră numai 50% oxigen. Probabil că aceasta se datorește apariției unor focare reduse de congestie, transsudație, exsudație sau atelectazie pulmonară, nedecelabile prin raze roentgen sau examen clinic, sau prin măsurarea saturației oxigenului arterial. Totuși, la animalele de

Scanned with OKEN Scanner

experienţă se pot constata totdeauna leziuni alveolare după o expunere prelungită la concentraţii mari de oxigen (Binger şi alţii 1927; Paine şi alţii, 1941; Bean, 1945).

Alte semne şi simptome de intoxicaţie cu oxigen, ale căror cauze sînt necunoscute, sînt: oboseală, parestezii la nivelul mîinilor şi picioarelor, dureri articulare, anorexie, greaţă şi vărsături. Alte amănunte în legătură cu subiectul important al intoxicaţiilor cu oxigen la oameni pot fi găsite în lucrările originale ale lui Becker-Freysang şi Glamann (1939), Comroe şi colaboratorii (1945) şi Ohlsson (1943), ca şi în referatele citate în bibliografie.

Consideraţii practice. Trebuie subliniat faptul că pericolul de intoxicaţie cu oxigen reprezintă rareori o contraindicaţie a terapiei cu oxigen. Concentraţiile la care se ajunge în clinică prin alte aparate decît măştile adaptate etanş şi corturile depăşesc rareori 50%. Mai mult, în tratamentul anoxiei produse de oxigenarea insuficientă a plămînului anormal — ceea ce reprezintă folosirea cea mai frecventă a oxigenului — substratul patologic apără alveolele de expunerea la presiuni prea înalte de oxigen. În plus, leziunile care se produc în plămînul normal în urma expunerii prelungite la concentraţii mari de oxigen par să fie repede şi complet reversibile.

Oxigenul sub presiune. Atunci cînd se respiră oxigen pur sub presiuni mai mari decît o atmosferă se observă un tip de intoxicaţie mai gravă cu oxigen, care interesează sistemul nervos central (Bean, 1945). Gravitatea depinde de presiunea şi durata expunerii. La oameni, sindromul poate fi produs printr-o expunere de 2 ore la o presiune de oxigen de 2 atmosfere. Din semne şi simptome fac parte: paloarea feţei, greţuri, ameţeli, stare generală de rău, nelinişte, senzaţia de sufocare, modificări ale dispoziţiei, tulburări grave de raţionament, somnolenţă şi în sfîrşit convulsii de tipul celor din *grand mal* (Donald, 1947). Cu toate că nu se cunoaşte mecanismul acestui tip de intoxicaţie cu oxigen, este semnificativ faptul că multe sisteme enzimatice sînt inhibate de presiuni înalte de oxigen (Dickens, 1946). Totuşi, viteza inhibiţiei *in vitro* nu este comparabilă cu rapiditatea instalării simptomelor *in vivo* (Stadie şi Haugaard, 1946). Oxigenul sub presiune produce, de asemenea, tulburări în funcţiile miocardului (Witehorn şi Bean, 1952).

Preparate. Oxigenul este un gaz incolor, inodor şi insipid. Preparatele oficiale, F.S.U., au puritatea prescrisă. Oxigenul este livrat comprimat în cilindri de oţel. Cilindrii sînt prevăzuţi cu ventile reductoare pentru furnizarea gazului.

Metode de administrare. Diferitele metode de administrare ale oxigenului pot fi numai pe scurt menţionate aici. Acestea au fost comentate pe larg de către Barach (1948).

Se întrebuinţează de obicei *corturile de oxigen.* Ele sînt dispozitive uşor portabile, în formă de cort, făcute din diferite materiale. Corturile se potrivesc deasupra capului şi toracelui bolnavului, în aşa fel, încît să fie etanşe. Este necesar să se răcească aerul din interiorul cortului şi să se absoarbă bioxidul de carbon care se acumulează. Concentraţia oxigenului din cort depinde de eficienţa aparatului întrebuinţat şi de debitul cu care se introduce gazul. Este evident că cel mai eficient cort este acela care păstrează un conţinut mare de oxigen, cu un debit minim de curgere. Există mai multe tipuri de corturi, satisfăcătoare. Sînt de preferat corturile cu oxigen, deoarece sînt destul de confortabile şi permit administrarea oricărei concentraţii dorite de oxigen, pe un timp îndelungat.

Un mijloc simplu de administrare a oxigenului este *sonda nazală.* Se introduce o sondă moale de cauciuc în nazo-faringe. Trebuie avut grijă ca sonda să nu pătrundă în esofag. Se administrează apoi oxigen prin sondă, concentraţia care intră în alveole fiind determinată de viteza fluxului. Un flux de aproape 2 l/min. măreşte concentraţia în oxigen a aerului inspirat cu puţin peste 30 de volume %. Dacă se menţine un flux de 4 l/min., concentraţia în oxigen a aerului inspirat este mai mult decît dublă faţă de aceea din aerul respirat în mod normal. În cazul cînd se foloseşte un cateter nazal dublu, se poate introduce în plămîni 50% oxigen.

O altă metodă simplă pentru administrarea oxigenului, mai eficace decît cateterul nazal, este *masca de faţă.* Măştile sînt prevăzute de obicei cu o supapă, care permite expirarea, şi o deschidere în afară, care permite diluarea oxigenului. Dacă această deschidere este complet închisă, se poate administra cu acest aparat 100% oxigen. Procedeul este economic şi eficient, dar din păcate bolnavii suportă greu masca strîns aplicată pe faţă timp îndelungat. Boothby (1938), Lovelace (1938) şi Bulbulian (1938) au descris măşti de oxigen de tip nazal sau oro-nazal (aparat de inhalat B.L.B.). Aceste măşti sînt ieftine, dau oxigen suficient şi în concentraţia dorită şi sînt comode pentru bolnav. În plus, simplitatea mecanică şi uşurinţa cu care se manipulează permit folosirea lor în spitalele mici, la domiciliul bolnavului de către medicul curant, ca şi de aviatori şi de călători aeronautici (Boothby şi alţii 1939).

Barach şi Eckmann (1941), şi Barach şi Molomut (1942) au adus alte ameliorări măştilor de oxigen. Această mască, cunoscută sub numele de mască Barach-Eckmann-Molomut, nu numai că permite administrarea oricărei concentraţii dorite de oxigen sau amestec de heliu şi oxigen, dar în acelaşi timp permite introducerea gazelor sub presiune. Mai mult, furnizează concentraţii foarte constante de oxigen la orice debit şi împiedică acumularea bioxidului de carbon.

Tratamentul sub presiune pozitivă. În ultimii ani, administrarea gazelor terapeutice sub presiune (respiraţie sub presiune) a avut din ce în ce mai mult succes. Efectele fiziologice ale respiraţiei sub presiune pozitivă au fost studiate în mod special de Barach şi colaboratorii (Barach şi alţii 1946; Barach, 1948; Bickerman şi Beck, 1950). În tratamentul dispneei prin obstrucţie şi al edemului pulmonar, respiraţia sub presiune este valoroasă în mai multe moduri. Presiunea crescută intrapulmonară pe care o provoacă ajută la destinderea bronhiolelor, opune rezistenţă la presiunea hidrostatică din capilare care contribuie la edemul pulmonar şi descreşte presiunea ridicată negativă intrapleurală care există în timpul ciclului respirator în cazurile de dispnee prin obstrucţie. Mai mult, presiunea crescută intrapulmonară este transmisă la inimă şi venele mari, exercitînd în modul acesta un efect de întîrziere asupra intrării sîngelui în cordul drept. Această întîrziere contribuie, de asemenea la scăderea edemului pulmonar. Presiunile întrebuinţate nu trebuie să fie mai mari de 4 cm de apă, altfel s-ar putea ca întoarcerea venoasă să fie mult prea scăzută. Respiraţia sub presiune

Scanned with OKEN Scanner

este contraindicată atunci cînd întoarcerea venoasă se face greu din cauza insuficienţei circulaţiei periferice.

Injectarea oxigenului. S-a administrat, de asemenea, oxigenul sub formă de injecţii intravenoase şi subcutanate. Este foarte îndoielnic că administrarea subcutanată permite absorbţia unei cantităţi suficiente de gaz spre a putea avea o însemnătate practică. Prin administrarea intravenoasă de oxigen la animalele de experienţă se poate prelungi viaţa timp de cîteva ore după încetarea respiraţiei. Totuşi, clinic, procedeul este periculos, deoarece pot avea loc embolii gazoase datorite injecţiilor făcute prea repede (Sanders şi Isac, 1947). Cu toate că au apărut cîteva publicaţii care susţin că s-au căpătat rezultate bune, această tehnică nu poate fi recomandată şi nu poate fi comparată cu administrarea oxigenului prin inhalaţie.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Se poate începe foarte bine prezentarea terapiei cu oxigen citînd din Haldane: „Anoxia, nu numai că opreşte maşina, dar strică şi maşinăria". Pentru acest motiv, tratamentul anoxiei constituie o urgenţă medicală şi trebuie desfăşurate toate mijloacele pentru combaterea ei. Tabelul 42 indică diferitele cauze ale anoxiei; prin urmare, este evident faptul că măsurile terapeutice pentru combaterea ei sînt numeroase. Trebuie spus categoric că primul obiectiv este corectarea tulburării fundamentale răspunzătoare pentru insuficienţă. Administrarea oxigenului atinge rareori acest obiectiv. Oxigenul este întrebuinţat mai curînd ca stăvilar pînă ce se poate institui terapia etio-patogenică sau pînă la obţinerea rezultatelor acesteia. Avînd acest rol, administrarea de oxigen poate constitui un procedeu salvator. Mai mult, terapeutul avizat nu aşteaptă pînă ce simptomele de anoxie devin evidente, ci administrează oxigenul cu anticipaţie.

Oxigenarea insuficientă a plămînului normal. Oxigenarea insuficientă a plămînului normal necesită rareori o terapeutică cu oxigen. Mai curînd trebuie îndepărtată cauza principală. De exemplu, obstrucţia căilor respiratorii poate fi deseori înlăturată prin mijloace mecanice, insuficienţa muşchilor respiratori necesită respiraţie artificială etc. Există totuşi două împrejurări în care terapia cu oxigen este foarte necesară. Mai întîi, cînd există o scădere a oxigenului atmosferic, de exemplu, la mari altitudini, este obligatoriu să se recurgă la oxigen. Orice scădere importantă a presiunii barometrice poate necesita administrarea de oxigen 100%, care va asigura o tensiune de oxigen normală în alveole. În al doilea rînd, cînd respiraţia dificilă se datoreşte unei bronhoconstricţii, administrarea oxigenului este de multe ori folositoare. Totuşi, în această situaţie, adăugarea heliului la amestecul respirator este mai folositoare decît o concentraţie mare de oxigen (vezi mai jos).

Oxigenarea insuficientă a plămînului anormal. Indicaţiile principale ale oxigenului sînt acelea legate de oxigenarea insuficientă a plămînului anormal, mai ales în cazurile în care anoxia este rezultatul unei proaste difuziuni a gazelor prin membrana alveolo-capilară. Dar şi în aceste cazuri utilizarea oxigenului este limitată. După cum arată Comroe şi Dripps (1950), se poate creşte tensiunea în oxigen numai a acelui sînge care irigă alveolele ventilate. Mai mult, nu se poate mări absorbţia oxigenului în zonele fără circulaţie sanguină, aşa cum se întîmplă în pneumonia lobară, boala chistică a plămînului, infarctul pulmonar, cavernele tuberculoase etc. În sfîrşit trebuie subliniat că nu se poate mări conţinutul în oxigen al sîngelui scurtcircuitat, de exemplu în unele cazuri de boli congenitale cardiace, ca şi în hemangioamele pulmonare.

Pneumonia. Oxigenul este foarte util, atît în tratamentul pneumoniei lobare, cît şi al bronhopneumoniei. Stadie (1919) a făcut un studiu complet al oxigenării sîngelui în cazurile de pneumonie şi datele sale au stabilit bazele fiziologice pentru folosirea oxigenului în această boală. El a demonstrat că simptomele anoxiei în pneumonie rezultă din faptul că sîngele venos este insuficient oxigenat în plămîni. Prin urmare, anoxia poate fi clasificată în acest caz ca o adevărată anoxie anoxică. Stadie a găsit că o scădere a saturaţiei în oxigen a sîngelui arterial de peste 20% era întovărăşită de un sfîrşit fatal al bolii. El a arătat, de asemenea, că în urma unei inhalări de amestec de oxigen de 40% are loc o ameliorare a saturaţiei sîngelui în oxigen. Probabil că în pneumonie sînt mai mulţi factori care se intrică pentru a împiedica trecerea oxigenului din plămîn în sînge. În primul rînd există un obstacol fizic, din cauza edemului, exsudatului şi a modificărilor epiteliului alveolar, care pune o barieră mecanică între gazul inhalat şi circulaţia sanguină. În al doilea rînd, în unele tipuri de pneumonie sînt zone mari de plămîn densificate şi circulaţia în aceste zone este mult micşorată. În fine, în pneumonie poate fi observată o tahipnee; o astfel de respiraţie rapidă şi superficială, chiar atunci cînd nu este întovărăşită de modificări patologice ale alveolelor, poate duce la anoxie.

Administrarea de oxigen compensează aceste anomalii. La presiuni parţiale de oxigen mai mari poate pătrunde o cantitate mai mare de oxigen prin obstrucţia mecanică. De asemenea, amestecarea sîngelui insuficient oxigenat din regiunile de condensare cu sîngele hiperoxigenat din regiunile pulmonare normale face să crească saturaţia oxigenului arterial către normal. Pe măsură ce anoxemia descreşte, tahipneea scade. Concentraţia optimă de oxigen pentru tratamentul pneumoniei este între 40 şi 60%; dacă anoxia nu este repede ameliorată, concentraţia poate fi crescută mai mult.

Bineînţeles că oxigenul nu înlătură cauza care produce boala. Ameliorarea este pur simptomatică. Totuşi, terapia cu oxigen măreşte saturarea sîngelui cu oxigen şi face să dispară cianoza; remontează bolnavul şi uşurează respiraţia. Pulsul şi respiraţia, care sînt de obicei crescute ca răspuns la anoxie, sînt încetinite şi de multe ori febra scade simţitor. Aceşti factori se combină pentru a prelungi viaţa şi pentru a creşte rezistenţa bolnavului pînă cînd imunitatea organismului s-a dezvoltat suficient ca să se opună cu succes bolii sau pînă cînd chimioterapia îşi exercită efectul.

Mulţi cred că terapia cu oxigen în pneumonie ar trebui să fie de natură profilactică şi recomandă aplicarea ei imediat după punerea diagnosticului. Alţii aşteaptă dezvoltarea simptomelor bine definite de anoxie, indicaţia cea mai de seamă pentru oxigenoterapie fiind o tahicardie persistentă de mai mult de 120 de bătăi/min., un ritm respirator de mai mult de 35/min., cianoză şi delir. Există anumite dovezi după care o terapie timpurie cu oxigen poate exercita o influenţă favorabilă asupra cursului bolii. Fără îndoială că administrarea de oxigen trebuie să constituie o importantă latură a terapiei de îndată ce se dezvoltă anoxia. Atunci cînd este cazul, ar trebui folosite şi substanţele antispumă (pag. 104).

Edemul pulmonar. Edemul pulmonar poate proveni din motive variate. În majoritatea cazurilor, fiziopatologia edemului în mica circulaţie este aceeaşi ca în marea circulaţie. O creştere a presiunii hidrostatice în circulaţia pulmonară,

Scanned with OKEN Scanner

o descreştere a presiunii coloidosmotice sau o creştere a permeabilităţii capilare pulmonare pot duce la o transsudare de lichid în alveole. Astfel, cauzele obişnuite ale edemului pulmonar sînt: insuficienţa de cord sting, hipoproteinemia, inhalarea gazelor iritante, infecţiile pulmonare etc. O altă cauză a edemului, caracteristică pentru plămîn, este spasmul bronşic. În acest caz, dificultatea în respiraţie provoacă o presiune negativă crescută intrapleurală în timpul inspiraţiei şi efectul de aspiraţie exercitat asupra capilarelor duce la o transsudare.

Este indicată administrarea oxigenului, indiferent de etiologia edemului pulmonar. Mai mult, observaţia clinică demonstrează clar avantajele obţinute prin administrarea oxigenului la o presiune de aproximativ 4 cm apă. Bazele fiziologice ale respiraţiei sub presiune au fost arătate mai sus. Concentraţia oxigenului utilizat trebuie să fie de 50% sau mai mult, dacă este necesar. Dacă nu există la îndemînă un aparat pentru respiraţie sub presiune, administrarea de oxigen 100% la presiunea atmosferică constituie un procedeu foarte util.

Emfizemul pulmonar şi fibroza. Hiperventilaţia, dispneea şi anoxemia care însoţesc emfizemul pulmonar şi fibroza pulmonară pot fi de multe ori ameliorate prin administrarea de oxigen. Din păcate, cronicitatea afecţiunii necesită perioade lungi de terapie cu oxigen, lucru de multe ori impracticabil. Totuşi, după Barach (1948), inhalarea de oxigen 100% timp de 20—30 de minute, de 2—3 ori pe zi, descreşte gradul de supradistensie funcţională a plămînilor bolnavilor cu emfizem pulmonar hipertrofic prin micşorarea volumului respirator în această perioadă. Indivizii cu dispnee gravă pot avea nevoie de un tratament cu oxigen timp de mai multe săptămîni. Atunci cînd această măsură este combinată cu o terapie menită să amelioreze cît mai mult posibil spasmul bronşic,se pot obţine rezultate durabile şi terapia cu oxigen poate fi treptat părăsită. Complexitatea tratamentului anoxiei cronice şi detaliile tehnice de aplicare a acestui tratament au fost rezumate de Barach (1948).

La bolnavii cu anoxie cronică, datorită unor schimburi pulmonare insuficiente ale gazelor respiratorii, administrarea de oxigen poate da naştere uneori la stupoare, comă şi rareori la moarte (Barach, 1944; Comroe şi alţii, 1950). Aceşti indivizi suferă de obicei de o acidoză respiratorie din cauza retenţiei de bioxid de carbon, ca şi din cauza anoxiei. Cînd aceste tulburări durează mult timp, centrii respiratori devin mai puţin sensibili la bioxidul de carbon şi reglarea respiraţiei se face în cea mai mare parte prin stimularea chemoceptorilor de către tensiunea scăzută de oxigen. Cînd se administrează oxigen, stimularea centrilor respiratori de către chemoceptori încetează şi minut-volumul respirator scade simţitor. Ca urmare, excreţia bioxidului de carbon de către plămînul anormal este împiedicată şi urmează o creştere bruscă a tensiunii de bioxid de carbon şi o scădere a pH. Se pare că bulbul este insensibil la aceste transformări, astfel că o acidoză gravă decompensată poate duce la stupoare şi comă (Barach, 1950; Comroe şi alţii, 1950; Mithoefer, 1952).

Se poate micşora mult pericolul de a produce o acidoză decompensată gravă, administrînd oxigenul în mod treptat. Aceasta se poate efectua prin administrarea oxigenului prin sondă nazală, ritmul iniţial de administrare fiind de 1 l/min. Acest debit poate fi mărit zilnic cu 1 l/min., pînă ce bolnavul ajunge să primească 7 l/min. Ulterior se poate administra oxigen 40—50%, într-un cort. Prin acest procedeu, rinichiul poate să compenseze acidoza respiratorie. Dacă un individ care prezintă acidoză gravă are nevoie acută de oxigen în concentraţii mari, se poate menţine un minut-volum respirator potrivit prin procedee mecanice. Dacă acest lucru nu este posibil, se poate da bicarbonat pentru compensarea acidozei, cu condiţia ca bolnavul să poată suporta creşterea de volum a lichidului extracelular.

Transportul insuficient de oxigen. Oxigenul este folositor în unele tipuri de tulburări circulatorii, în care joacă un rol auxiliar alături de terapia etio-patogenică.

Decompensarea cardiacă. Harrop (1919) a arătat că în *decompensarea cardiacă* saturaţia cu oxigen a sîngelui poate scădea cu 10—15%. Acest fapt se datoreşte într-o oarecare măsură edemului pulmonar provenit din staza vasculară, care împiedică oxigenarea normală. În plus, există şi o anoxie de stază legată de insuficienţa cardiacă. Terapia cu oxigen produce o ameliorare a cianozei şi o încetinire a pulsului. Totuşi este evident că tratamentul trebuie dirijat în primul rînd către ameliorarea funcţiei cardiace. Valoarea oxigenoterapiei constă în ameliorarea temporară a simptomelor supărătoare.

Ocluzia coronariană. Barach şi Levy (1934) au arătat valoarea terapiei cu oxigen în *ocluzia acută coronariană.* Ei au formulat următoarea succesiune de evenimente pentru a stabili bazele teoretice ale terapiei. După ocluzia coronariană, o porţiune de miocard este lipsită de sînge şi ca rezultat funcţia cardiacă devine insuficientă. Dacă este interesată o arie mai mare, debitul cardiac este micşorat şi poate avea loc o congestie pasivă, care va duce la edem pulmonar. Acesta la rîndul său produce o absorbţie insuficientă de oxigen şi o oxigenare incompletă a sîngelui în plămîni. Drept consecinţă, gradul de anoxie cardiacă creşte şi se stabileşte un cerc vicios. Barach şi Levy recomandă ca terapia cu oxigen să fie aplicată în ocluzia coronariană imediat ce apare prima indicaţie de insuficienţă cardio-respiratorie. Aplicînd această terapie, ei au observat că: 1) bolnavii prezintă o ameliorare subiectivă cu o marcată ameliorare a durerii, respiraţie încetinită şi mai puţin laborioasă şi stare de agitaţie redusă; 2) cianoza scade sau dispare; 3) respiraţia Cheyne-Stockes, cînd există, dispare; 4) febra, dacă este ridicată, scade; 5) ritmul cardiac este încetinit, bătăile cordului sînt întărite şi congestia pulmonară ameliorată. Dovada că ameliorarea acestui sindrom este direct legată de terapia cu oxigen reiese din faptul că întreruperea administrării oxigenului duce la reapariţia simptomelor (Levy, 1950).

Şocul. Este evident că anoxia de stază din şoc este numai în mică măsură ameliorată de administrarea de oxigen; acest fapt este sprijinit de observaţii experimentale (Davis, 1941; Schnedorf şi Orr, 1941; Frank şi Fine, 1943). Cu toate acestea, oxigenul este deseori administrat în insuficienţa periferică circulatorie, pentru a avea un exces de gaz în soluţie fizicală. Respiraţia sub presiune trebuie strict evitată şi, de asemenea, trebuie făcute toate încercările pentru a restabili o circulaţie normală.

Intoxicaţia cu oxid de carbon. Administrarea oxigenului are mare importanţă în tratamentul intoxicaţiei cu oxid de carbon. Aceasta este singura condiţie cînd oxigenul este eficace în anoxia anemică. Administrarea este folositoare, deoarece se accelerează transformarea carboxihemoglobinei în oxihemoglobină. În plus, respirarea oxigenului pur duce la un transport apreciabil de oxigen dizolvat în plasmă şi, în felul acesta, anoxia tisulară este în parte ameliorată. Oxigenul este întrebuinţat în concentraţii mari (vezi capitolul 40).

Diferite întrebuinţări. S-a încercat şi un *tratament local cu oxigen* al bolilor vasculare periferice. De exemplu, în faza ulceroasă sau gangrenoasă a bolii Raynaud s-a trecut direct oxigen peste zona interesată, introducînd gazul într-un manşon etanş, care acoperă ţesutul de tratat. Se ştie că oxigenul poate fi absorbit într-o anumită măsură prin piele şi se crede că procedeul menţionat mai sus poate face ca să pătrundă gazul în ţesuturile lipsite de o circulaţie suficientă. Starr

Scanned with OKEN Scanner

(1934) a comunicat unele succese cu acest tip de terapie; după aplicarea locală de oxigen în concentraţie de peste 80%, cianoza ţesutului anoxic scade. Această terapie nu a căpătat utilizare largă, comunicîndu-se rezultate mai bune în ameliorarea circulaţiei prin medicamente vasodilatatoare sau prin mijloace mecanice.

O aplicare terapeutică interesantă a oxigenului este în tratamentul *colitelor cronice ulceroase* (Felsen, 1931). În această boală sînt prezente în colon un mare număr de bacterii anaerobe. Tratamentul constă în introducerea gazului direct în colon printr-un tub rectal; premisa este că tensiunea înaltă de oxigen este dăunătoare organismelor anaerobe. Procedeul terapeutic constă în administrarea a 250 ml gaz încălzit din 2 în 2 ore. Este interesant că Fry şi Dack (1936) au observat că *Bacillus necrophorum* putea fi regăsit la 12 ore după introducerea sa în colonul izolat al unui cîine, pe cînd administrarea de oxigen împiedica acest fenomen.

O utilizare unică a oxigenului în care se foloseşte legea difuziunii gazelor, este în tratamentul *meteorismului abdominal*. Acest procedeu a fost introdus de Fine şi colaboratorii (1936, 1938), iar Lovelace (1938), Congdon şi Burgess (1939) au comunicat rezultate favorabile. În distensiile gazoase care se produc în unele stări patologice, ca ocluzii intestinale, ileus paralitic, dilatare postoperatorie cu etiologie necunoscută, gazul care se adună în intestin este compus în cea mai mare parte din azot. Sîngele nu poate să preia decît o cantitate foarte mică din acest azot, deoarece a fost expus deja în plămîni la o atmosferă care conţinea 80% azot. Dacă se respiră totuşi oxigen 100% şi presiunea parţială de azot din alveole scade, azotul difuzează din sînge în aerul expirat. Cum conţinutul în azot al sîngelui scade, gazul difuzează din intestin în circulaţia sanguină şi este eliminat prin plămîni. În acest fel se poate reduce balonarea intestinală înaintea operaţiei pentru ocluzie sau se poate produce o ameliorare a balonării postoperatorii. Poate fi redus cu aceeaşi tehnică şi emfizemul subcutanat.

Simptomele care urmează după *pneumoencefalografie*, şi anume greţurile, vărsăturile şi cefaleea puternică, pot fi, de asemenea, ameliorate prin inhalarea de oxigen 100%. Azotul care rămîne în spaţiul subarahnoidian şi în ventriculi după injecţia cu aer poate fi repede îndepărtat, mecanismul acestei acţiuni fiind asemănător cu cel descris mai sus. După Lovelace (1938), cefaleea cea mai puternică este ameliorată în 30 de minute după ce s-a început inhalarea oxigenului şi, în majoritatea cazurilor, cefaleea dispare complet între 4 şi 8 ore. Oxigenul s-a dovedit de asemenea a fi valoros în tratamentul *pneumotoraxului spontan* (Press, 1947) şi în *embolia gazoasă* (Kelly şi alţii 1947).

Inhalarea de oxigen în concentraţii mari se întrebuinţează cîteodată în tratamentul *migrenelor* (Alvarez, 1939). Ameliorarea obţinută se poate pune pe seama micşorării diametrului vaselor sanguine cerebrale, aşa cum s-a menţionat la capitolul alcaloizilor din secara cornută.

S-a susţinut, de asemenea, că oxigenul este eficace în tratamentul infecţiilor produse de unii bacili anaerobi, în special aceia care provoacă *gangrena gazoasă* şi *tetanosul*. Organismele anaerobe expuse la oxigen devin mai puţin patogene. Oxigenul are o acţiune dublă asupra organismelor anaerobe gazogene; ţesuturile dilatate de azotul produs de aceşti bacili pot fi decomprimate prin respirarea oxigenului pur; acesta, la rîndul său, permite o circulaţie mai bună spre locul infectat şi în acelaşi timp va creşte conţinutul în oxigen al ţesuturilor.

Schnedorf şi colaboratorii (1940) au adus dovezi experimentale în sprijinul folosirii oxigenului în tratamentul *traumatismelor craniene*. Ei au observat, atît la oameni, cît şi la animalele de experienţă, că în contuziile cerebrale cu sau fără fracturi craniene, concentraţia oxigenului din sîngele arterial poate să scadă cu 5—40% din valoarea iniţială. Terapia cu oxigen ameliorează anoxemia.

BIOXIDUL DE CARBON

S-a recunoscut de multă vreme rolul fiziologic al bioxidului de carbon. Acest gaz joacă un rol capital în reglarea respiraţiei şi a circulaţiei. În mod normal, tensiunea bioxidului de carbon din lichidele organismului este menţinută în limite strînse. Cu toate acestea, tulburările de reglare pot duce la modificări ale conţinutului în bioxid de carbon al sîngelui. Bioxidul de carbon este de multe ori foarte util ca medicament şi exercită acţiuni neîntîlnite la nici un alt agent farmacologic, atunci cînd este necesară o creştere a concentraţiei acestui gaz în organism peste limitele normale. Valoarea bioxidului de carbon ca agent terapeutic a fost trecută în revistă de către Consiliu (Raportul Consiliului, 1940).

Chimie şi preparate. Bioxidul de carbon se formează prin oxidarea carbonului. Este un gaz inodor şi incolor, aproximativ de 1,5 ori mai greu decît aerul. Se solidifică la temperaturi scăzute (zăpadă uscată, zăpadă carbonică); punctul de sublimare este aproximativ — 78° C. Bioxidul de carbon, se găseşte fie sub formă solidă, fie sub formă de gaz comprimat în cilindri metalici. *Bioxidul de carbon*, F.S.U., are puritatea prescrisă. Pentru scopurile medicinale, bioxidul de carbon este de obicei administrat combinat cu oxigen şi se pot găsi cilindri conţinînd cele 2 gaze în diferite proporţii.

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Acţiuni locale. Soluţiile suprasaturate de bioxid de carbon în apă (apă carbonică, apă gazoasă) sînt întrebuinţate mult pentru acţiunea lor locală. Aceste preparate au un gust uşor acid, produc o senzaţie de pişcătură asupra mucoasei bucale şi congestionează uşor mucoasa gastro-intestinală. Se crede că acţiunea congestivă face să crească secreţia gastrică şi ajută la absorbţie, dar acest efect este foarte probabil neglijabil. Cu toate acestea, mulţi indivizi găsesc plăcute senzaţiile produse de bioxidul de carbon în gură şi faringe şi prin urmare băuturile carbonice şi medicamentele efervescente sînt mult consumate. Efervescenţa ajută de asemenea la mascarea gustului medicamentelor. Soluţiile suprasaturate de bioxid de carbon exercită şi o acţiune vasodilatatoare asupra pielii. S-a exagerat foarte mult asupra presupuselor avantaje avute în urma băilor de ape carbo-gazoase, ceea ce a dus la prosperarea multor staţiuni balneare. Orice ameliorare a simptomelor se datoreşte, probabil, mai mult mediului odihnitor, unui regim supravegheat şi efectului psihic al unui loc bine amenajat pentru îngrijirea sănătăţii, decît acţiunii discutabile a apelor utilizate pentru băut şi băi.

Zăpada carbonică se utilizează cîteodată ca anestezic local sau cauterizant. Acţiunea sa se datoreşte numai temperaturii scăzute, distrugînd sau anesteziind ţesutul prin îngheţare. Se utilizează în tratamentul verucilor, lupusului eritematos, blastomicozelor, hemangioamelor etc.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiuni generale. Bioxidul de carbon are următoarele acţiuni generale importante din punct de vedere clinic: acţiune asupra respiraţiei, circulaţiei şi asupra sistemului nervos central.

Respiraţia. Bioxidul de carbon constituie cel mai puternic stimulent al respiraţiei la individul normal. Cu toate acestea, în stările de suprasolicitare, ca de exemplu, eforturi mari şi boală, contribuie mai mulţi factori la creşterea minut-volumului respirator. Este o problemă mult discutată, dacă bioxidul de carbon este un stimulent specific sau acţionează numai crescînd aciditatea la nivelul centrilor respiratori. Probele care pledează pentru o acţiune specifică a moleculei de bioxid de carbon decurg din experienţele în care soluţiile de bioxid de carbon perfuzate prin bulb stimulează respiraţia mult mai mult decît soluţiile altor acizi cu acelaşi pH. Totuşi, această diferenţă poate fi explicată mai curînd prin pătrunderea rapidă a acidului carbonic în celule decît printr-o stimulare specifică. În afară de acţiunea de stimulare directă asupra bulbului, bioxidul de carbon influenţează respiraţia şi prin mecanismul chemoceptorilor. Totuşi, chemoceptorii sînt mult mai puţin sensibili la acest gaz decît centrii bulbari.

Inhalarea bioxidului de carbon provoacă repede hiperpnee. Concentraţiile mici măresc numai amplitudinea respiraţiei. Concentraţiile mari influenţează, însă, atît amplitudinea, cît şi ritmul. Creşterea minut-volumului respirator este proporţională cu concentraţia în aerul respirat. Chiar 2 volume % de bioxid de carbon, în aerul respirat, sînt suficiente pentru ca să stimuleze efectiv respiraţia,cu toate că în aerul alveolar concentraţia normală a gazului este de 5,2%. Aceasta se datoreşte faptului că aerul în mod normal conţine o cantitate neglijabilă de bioxid de carbon şi că inhalarea unei concentraţii mici din acest gaz împiedică eliminarea acestuia. Rezultatul este o creştere a presiunii parţiale a bioxidului de carbon din alveole şi o creştere a concentraţiei acidului carbonic din sîngele arterial. Creşterea cea mai mare a minut-volumului se produce atunci cînd se respiră 10% bioxid de carbon (fig. 66).

O concentraţie de 12% este mai puţin eficace ca una de 10%. Atunci cînd se respiră 20—30% bioxid de carbon, stimularea respiratorie iniţială este urmată de o inhibiţie. Există o întîrziere însemnată înainte de obţinerea unui efect maxim pentru o concentraţie dată. De exemplu, atunci cînd se respiră 7,6% bioxid de carbon, hiperventilaţia maximă este atinsă abia după 6 minute. Cînd se respiră un amestec de 10% din acest gaz, minut-volumul respirator maxim se observă după 2 minute şi jumătate. Efectele încetează după 2—3 minute de la întreruperea inhalării. Reacţia la bioxid de carbon variază mult, chiar şi la indivizii normali (Dripps şi Comroe, 1947).

Reducerea tensiunii bioxidului de carbon în sînge (hipocapnie) scade comanda respiratorie. Astfel, după o respiraţie forţată poate să apară apneea care se continuă pînă cînd se ajunge din nou la tensiunea normală de bioxid de carbon. S-a discutat în altă parte despre unele aspecte practice ale hipocapniei, în legătură cu administrarea gazelor şi vaporilor anestezici (pag. 40).

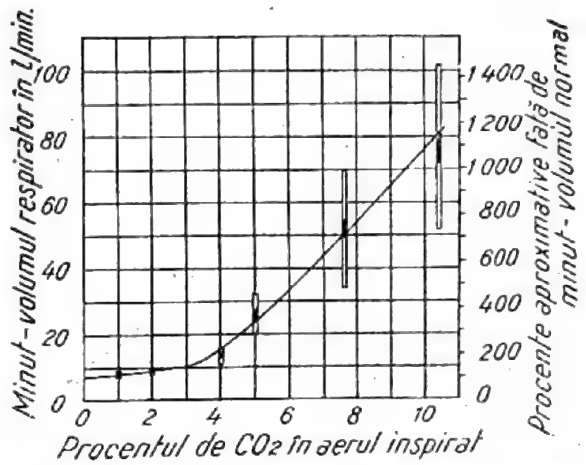


Fig. 66. — Răspunsurile respiratorii la bioxidul de carbon.

Barele verticale goale reprezintă deviaţia standard de fiecare parte a mediei. Barele verticale pline reprezintă eroarea standard a mediei de fiecare parte a mediei. Între barele pline s-a trasat o curbă cît mai continuă. La concentraţiile cele mai mari de bioxid de carbon, amplitudinea respiraţiei creştea de circa 4 ori, pe cînd ritmul era puţin mai mare decît dublu. Concentraţiile de bioxid de carbon mai mari decît cele reprezentate nu cresc mai mult minut-volumul respirator, probabil din cauza intoleranţei sau din cauza unui efect inhibitor central. De notat că o concentraţie mai mică de bioxid de carbon în aerul inspirat decît în aerul alveolar măreşte minut-volumul respirator (după Dripps şi Comroe, 1947; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *American Journal of Physiology*).

Circulaţia. Bioxidul de carbon are 2 acţiuni fiziologice importante asupra circulaţiei. În primul rînd, gazul este un stimulent direct al centrilor cardio-vasculari bulbari. Prin această acţiune centrală, ritmul cardiac creşte, forţa de contracţie miocardică este mărită şi paturile vasculare cu inervaţie simpatică suferă o vasoconstricţie. Astfel, ca efect al acumulării bioxidului de carbon, de exemplu în timpul asfixiei, circulaţia din muşchi şi viscere este derivată către creier, ale cărui vase sînt relativ puţin sensibile la stimularea simpatică. În al doilea rînd, bioxidul de carbon produce vasodilataţie printr-o acţiune

direct locală. De exemplu, cantitatea crescută de bioxid de carbon care se produce în timpul exerciţiului ajută la irigarea mai amplă a muşchilor care se contractă activ.

Atunci cînd un individ normal inhalează bioxid de carbon, predomină efectele asupra centrilor cardiovasculari. Rezultatul este hipertensiune sistolică şi diastolică şi tahicardie. Presiunea sistolică poate să

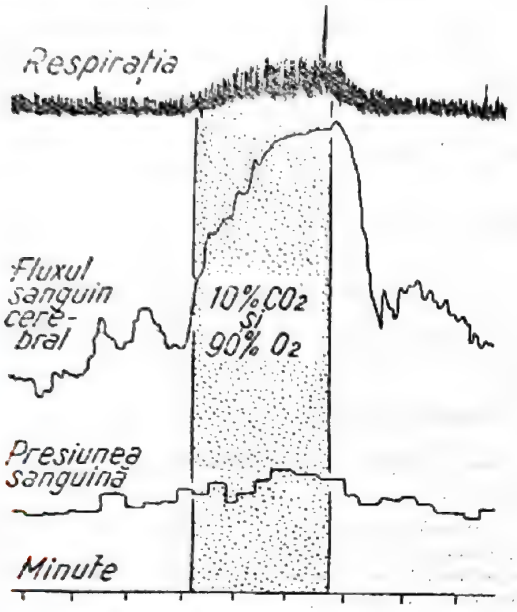


Fig. 67. — Efectul inhalării de bioxid de carbon asupra fluxului sanguin cerebral la oamenii neanesteziaţi.

S-a introdus un dispozitiv termoelectric cu care se înregistrează fluxul sanguin în vena jugulară internă, aproape de ieşirea din craniu. Inhalarea de bioxid de carbon 10% în oxigen produce o creştere bruscă şi marcată în fluxul sanguin cerebral, creştere care se menţine cît timp durează inhalarea. Aceasta se datoreşte probabil dilatării patului vascular cerebral. Trebuie notat că ritmul şi profunzimea respiraţiei creşteau şi că avea loc o uşoară creştere a presiunii sistolice a sîngelui (după Gibbs, Gibbs şi Lennox, 1935; prin bunăvoinţa redacţiei revistei *American Journal of Physiology*).

crească cu 40 mm Hg şi cea diastolică cu 20 mm Hg; ritmul cardiac poate să crească cu 20 de bătăi/min. (Dripps şi Comroe, 1947).

Cînd se respiră din nou aer, presiunea sistolică scade la normal, dar cea diastolică scade brusc la niveluri subnormale. Cauzele ultimului fenomen sînt necunoscute. Dacă un individ ale cărui impulsuri vasomotorii sînt blocate (de exemplu, prin rahianestezii, după simpatectomie largă sau în timpul unei inhibiţii mari a sistemului nervos central), respiră bioxid de carbon, va predomina acţiunea periferică a acestuia şi presiunea sanguină va scădea.

Tensiunea crescută a bioxidului de carbon din sînge influenţează, de asemenea, *inima*. Capacitatea de distensie a miocardului este crescută şi debitul şi umplerea cardiacă sînt mai mari. Conductibilitatea atrio-ventriculară poate fi într-o oarecare măsură inhibată, iar dacă acidoza este gravă se poate produce bloc atrio-ventricular complet. Efectele favorabile ale bioxidului de carbon asupra circulaţiei au fost bine demonstrate de Gellhorn şi Steck (1938), care au arătat că la oameni poate fi împiedicat colapsul circulator care are loc cînd se respiră un amestec conţinînd numai 8,5% oxigen, dacă se adaugă bioxid de carbon 3%. În aceleaşi experienţe s-a găsit că simptomele anoxiei sînt împiedicate de bioxidul de carbon care măreşte volumul respirator, întoarcerea venoasă şi fluxul sanguin cerebral, stimulînd centrii vasomotori şi deplasînd curba de disociaţie a oxihemoglobinei în aşa fel, încît face să crească aportul de oxigen la ţesuturi.

Efectele bioxidului de carbon asupra *circulaţiei cerebrale* merită o atenţie specială. Administrarea sau acumularea bioxidului de carbon provoacă o creştere pronunţată a fluxului sanguin cerebral (fig. 67) (Lennox şi Gibbs, 1932; Gibbs şi alţii, 1935; Kety şi Schmidt, 1948). Acest flux sanguin crescut provoacă un edem al creierului, fapt care poate constitui o problemă de ordin practic în neurochirurgie (Withe şi alţii, 1942). În timpul hipocapniei există o vasoconstricţie cerebrală şi fluxul sanguin cerebral este mult scăzut. Aceasta serveşte la menţinerea constanţei tensiunii bioxidului de carbon în ţesutul nervos. Totuşi, cîteodată, anoxia produsă de aportul scăzut de oxigen la creier poate să învingă vasoconstricţia cerebrală.

De asemenea, hipocapnia duce la modificări interesante în electrocardiogramă, schimbări care se aseamănă cu cele din anoxie (Thompson, 1943; Christensen, 1946). În legătură cu aceasta trebuie menţionat că Barach şi colaboratorii (1941) au găsit că modificările electrocardiografice, care pot fi produse prin inhalarea de concentraţii scăzute de oxigen, pot să fie împiedicate prin inhalarea unor concentraţii reduse de bioxid de carbon.

Sistemul nervos central. Inhalarea de concentraţii foarte mari de bioxid de carbon poate provoca convulsii grave. Inhalarea de concentraţii mai scăzute de bioxid de carbon poate provoca o inhibiţie centrală, fapt important în aplicarea terapeutică a gazului. Dacă timp de cîteva ore se respiră bioxid de carbon 5%, se produce o scădere a facultăţilor mintale şi cefalee. Dacă gazul este respirat într-o concentraţie de 10% poate să urmeze pierderea cunoştinţei în decursul a 15 minute. Astfel, bioxidul de carbon poate să crească gradul de inhibiţie al unui creier deja deprimat şi atunci cînd nu se obţine răspunsul respirator dorit la administrarea gazului, aceasta trebuie imediat întreruptă. O dovadă suplimentară a acţiunii central-

Scanned with OKEN Scanner

depresive a bioxidului de carbon este eficacitatea sa ca analgezic. Inhalarea unor amestecuri de bioxid de carbon de 5—7,5% măreşte pragul pentru stimulii dureroşi cu 13, respectiv 28% (Stokes şi alţii, 1948). *In vitro*, creşterea tensiunii bioxidului de carbon nu are nici un efect asupra consumului total de oxigen al ţesutului cerebral, cu toate că glicoliza aerobă este dublată prin mărirea concentraţiei gazului de la 1 la 5% (Craig, 1944). Expunerea bruscă a şobolanilor la concentraţii mari de bioxid de carbon provoacă o descreştere în consumul de oxigen de 25% (Barbour şi Seevers, 1943). Nu se ştie dacă ţesutul nervos contribuie la acest consum scăzut de oxigen.

Modificările tensiunii bioxidului de carbon din creier produc efecte caracteristice asupra EEG. Administrarea bioxidului de carbon măreşte frecvenţa undelor cerebrale. Efectul hiperventilaţiei şi al hipocapniei asupra EEG variază în funcţie de răspunsul circulaţiei cerebrale. Dacă vasoconstricţia cerebrală este suficient de mare, ca să păstreze tensiunea bioxidului de carbon de la nivelul sistemului nervos, se produc modificări mici. O scădere a tensiunii bioxidului de carbon din creier produce totuşi unde de voltaj mare şi de frecvenţă mică (Gibbs şi alţii, 1942). Hiperventilaţia determină în cazurile de *petit mal* descărcări vîrf-undă caracteristice, cu frecvenţa de 3 pe secundă, care sînt de mare valoare diagnostică şi care pot fi însoţite de fenomene clinice. Inhalarea de bioxid de carbon împiedică asemenea descărcări patognomonice, precum şi fenomenele clinice care le însoţesc.

Metode de administrare. Bioxidul de carbon este cel mai bine administrat printr-o mască etanşă, gazul fiind adus dintr-un rezervor. Se întrebuinţează aproape totdeauna amestecul de bioxid de carbon şi oxigen. Bioxidul de carbon poate să fie între 5 şi 10%, restul amestecului fiind constituit din oxigen.

Întrebuinţări terapeutice. Bioxidul de carbon are cea mai importantă întrebuinţare pentru a obţine o creştere a volumului aerului curent. Acest procedeu este indicat pentru a grăbi eliminarea gazelor toxice şi a vaporilor, şi pentru a determina o distensie maximă a plămînilor, necesară în tratamentul sau prevenirea atelectaziei. Ca stimulent al centrilor respiratori inhibaţi, CO_2 are o aplicare redusă.

Inhibiţia respiratorie, asfixia şi coma. Folosirea bioxidului de carbon pentru stimularea centrilor respiratori inhibaţi este foarte limitată. Cînd minut-volumul respirator scade din cauza inhibiţiei centrilor respiratori, excreţia bioxidului de carbon este micşorată şi tensiunea gazului în lichidele din organism creşte. În felul acesta, bulbul este deja irigat de o cantitate mare de CO_2, însă este insensibil faţă de tensiunea crescută de bioxid de carbon. O creştere a tensiunii prin administrarea de bioxid de carbon poate eventual să crească minut-volumul respirator şi prin aceasta să mărească transportul de oxigen la plămîni cu preţul unei acidoze respiratorii. Totuşi este posibil ca creşterea tensiunii bioxidului de carbon să inhibeze mai mult centrii respiratori. De aceea, dacă se întrebuinţează bioxidul de carbon ca stimulent respirator în inhibiţia bulbară produsă de medicamente sau traumatisme, trebuie urmărit cu grijă efectul asupra minut-volumului respirator şi administrarea gazului trebuie imediat oprită, dacă nu se obţine răspunsul aşteptat.

Altă dată se credea că bioxidul de carbon este foarte folositor în reanimarea indivizilor asfixiaţi. Azi, opinia generală este că acest gaz nu trebuie niciodată întrebuinţat în acest scop. În asfixie există, alături de lipsa de oxigen, o acumulare de bioxid de carbon. Administrarea gazului contribuie numai la inhibiţia respiratorie şi acidoză. Astfel, în *asfixia neonatorum* este interzisă folosirea bioxidului de carbon. În toate tipurile de asfixie, ca şi în comă, baza trebuie pusă mai curînd pe susţinerea mecanică a respiraţiei şi administrarea de oxigen, decît pe eforturile fără folos pentru stimularea centrilor respiratori (Motley, 1950; Whittenberger şi Sarnoff, 1950).

Există unele premise pentru folosirea bioxidului de carbon în tratamentul anoxiei însoţite de hipocapnie. Astfel, cînd un individ este expus la o tensiune joasă de oxigen, anoxemia creşte minut-volumul respirator. Dacă respiraţia este eventual inhibată din cauza anoxiei bulbare poate să existe o scurtă perioadă de hipocapnie. Chiar şi în aceste împrejurări, baza trebuie pusă pe susţinerea mecanică a respiraţiei şi administrarea de oxigen fără bioxid de carbon.

Întrebuinţări în anestezie. Bioxidul de carbon este mult folosit în timpul anesteziei şi după aceea. Acesta este eficace în combaterea opririi respiraţiei, datorită hiperventilării sau inhibiţiei excesive a centrilor respiratori. La sfîrşitul anesteziei, administrarea bioxidului de carbon măreşte minut-volumul respirator. Acesta grăbeşte excreţia gazelor anestezice şi a vaporilor, precum şi reanimarea după anestezie. Bioxidul de carbon are un efect apreciabil după anestezia cu eter, dar este puţin util după protoxîdul de azot, etilenă, ciclopropan şi eter divinilic, după care revenirea este foarte rapidă. În unele servicii chirurgicale se administrează în mod curent bioxid de carbon timp de cîteva zile după operaţiile mai importante. Motivul este reducerea incidenţei complicaţiilor pulmonare postoperatorii, pe care unii le atribuie respiraţiei superficiale. Valoarea profilactică a bioxidului de carbon nu poate fi afirmată cu certitudine. În timp ce unele comunicări sînt foarte favorabile, altele trag concluzia că gazul are o mică influenţă asupra incidenţei complicaţiilor pulmonare.

Alte întrebuinţări. Bioxidul de carbon este foarte preţios în tratamentul sughiţului, mai ales în atacurile persistente extenuante. Mecanismul acţiunii este necunoscut. O explicaţie plauzibilă ar fi că centrii respiratori bulbari stimulaţi de bioxidul de carbon sînt mai puţin susceptibili la influenţele care tind să declanşeze sau să continue mioclonusul respirator caracteristic sughiţului. Dacă respirarea de bioxid de carbon 7% nu face să înceteze atacul, se recomandă administrarea de bioxid de carbon 10 sau chiar 15% pînă se ajunge aproape de inconştienţă (Barach, 1948).

S-a întrebuinţat bioxidul de carbon în tratamentul pneumoniei cu scopul de a dilata la maximum plămînii şi în felul acesta a ajuta drenajul şi a împiedica atelectazia. Se afirmă că mortalitatea şi durata febrei sînt reduse. În acelaşi mod, gazul poate fi folosit ca expectorant. Bronhodilataţia combinată cu creşterea respiraţiei face ca aerul să fie inspirat cu suficientă putere ca să poată trece obstacolul format de dopurile de mucus. Acest aer ajută apoi în expiraţia forţată (tuse) la expulzarea mucusurilor. Inhalarea de bioxid de carbon suprimă rapid crizele la bolnavii cu crize de *petit mal*.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii secundare. Inhalarea de bioxid de carbon în concentraţii cuprinse între 5 şi 10% produce efecte secundare supărătoare la individul normal. Cele mai comune sînt cefaleea, ameţeala, dispneea. Cefaleea şi ameţeala sînt de obicei mai intens resimţite imediat după îndepărtarea bioxidului de carbon, cînd scade presiunea diastolică. Mecanismele prin care modificările circulaţiei cerebrale produc cefaleea sînt discutate la capitolul asupra histaminei. Alte accidente sînt iritaţia căilor nazale, palpitaţii, obnubilare, scăderea acuităţii vizuale, tremurături musculare, ţiuituri, răcirea extremităţilor şi starea de depresiune.

Contraindicaţii. Contraindicaţiile folosirii bioxidului de carbon sînt mai mult relative decît absolute. De cîte ori se întrebuinţează gazul, perioada de administrare trebuie să aibă o durată limitată. Atunci cînd se administrează concentraţii de 5%, timp de peste jumătate de oră, trebuie urmărite semnele de intoxicaţie. Bolnavul care primeşte bioxid de carbon 10% trebuie ţinut sub supraveghere continuă, deoarece semnele de intoxicaţie pot apărea după 10—15 minute. Simptomele toxice cuprind dispnee insuportabilă, vărsături, dezorientare şi o presiune sanguină sistolică mult crescută. În acel moment trebuie oprită administrarea gazului. Atunci cînd presiunea sanguină sistolică atinge 200 mm Hg pot avea loc convulsii şi colaps cardiac. În general este indicat să se oprească administrarea bioxidului de carbon în momentul cînd s-a obţinut efectul dorit asupra respiraţiei sau dacă se cere un efect continuu, să se reducă concentraţia la cel mai scăzut prag eficace.

Bioxidul de carbon trebuie folosit cu precauţie în obstrucţia respiratorie. Efortul respirator mărit produs de gaz poate provoca edem pulmonar din cauză că hiperpneea şi obstrucţia respiratorie se combină pentru a mări presiunea negativă din interiorul toracelui (pag. 774). Pentru acelaşi motiv, edemul pulmonar impune precauţii în întrebuinţarea bioxidului de carbon şi trebuie folosite numai concentraţii mici în tratarea acestor complicaţii (sub 5%).

HELIUL

Heliul este un gaz inert care-şi datoreşte acţiunile sale farmacologice exclusiv proprietăţilor fizice; este foarte uşor şi un amestec de 80% heliu şi 20% oxigen reprezintă numai 1/3 din greutatea unui volum egal de aer. Aceasta constituie baza pentru utilizarea amestecurilor de heliu-oxigen atunci cînd respiraţia este împiedicată prin obstrucţie. Ori de cîte ori există o obstrucţie a căilor respiratorii este nevoie de o presiune crescută şi prin urmare de un efort respirator mărit pentru transportul aerului de la şi la plămîni. Dacă se respiră un amestec de heliu-oxigen în loc de heliu-azot, presiunea poate fi redusă la jumătate, deoarece viteza de difuziune a unui gaz printr-un orificiu îngust este invers proporţională cu rădăcina pătrată a densităţii acestui gaz.

Alte proprietăţi fizice ale heliului sînt coeficientul mic de solubilitate şi viteza mare de difuziune în comparaţie cu azotul. Chiar atunci cînd heliul este respirat sub presiune, se dizolvă foarte puţin în lichidele corpului. În condiţii asemănătoare, azotul este mult mai solubil în lichidele organismului şi în plus are o afinitate netă pentru lipide. Prin urmare, pericolele respirării aerului comprimat sînt mici dacă se înlocuieşte azotul cu heliul.

Răul de decomprimare. Atunci cînd diverşi indivizi care lucrează sub presiune crescută respiră aer comprimat, se dizolvă cantităţi mari de azot în lichidele din organism. Cînd revin la o presiune normală, azotul este eliberat din soluţie. Din cauza marii solubilităţi şi vitezei de difuziune relativ mică a azotului este necesar un timp îndelungat pentru ca organismul să scape de excesul de gaz. Dacă o persoană care respiră aer comprimat este prea repede decomprimată, azotul scapă brusc din lichidele organismului şi dă naştere la embolii gazoase care produc multe accidente, ca dureri chinuitoare şi este posibilă chiar moartea. Răul de decomprimare, cunoscut şi sub numele de boala scafandrilor sau boala chesonierilor, poate fi evitat numai prin decomprimare lentă, ceea ce permite azotului dizolvat să iasă din lichidele organismului în mod treptat fără să formeze embolii gazoase. Necesitatea de a decomprima încet, cu grijă, este unul din factorii care fac ca scufundarea la adîncimi mari să fie impracticabilă.

Dacă se respiră amestecuri de heliu şi oxigen în loc de aer în camere de presiune, perioada de decomprimare poate fi mult micşorată. Solubilitatea mică a heliului şi afinitatea sa redusă pentru lipide limitează cantitatea dizolvată în lichidele corpului. Viteza mare de difuziune a acestui gaz îi permite să se elimine mult mai repede şi acest factor contribuie, de asemenea, la scurtarea perioadei de decomprimare. End (1937) a arătat că dacă se expiră amestecuri de heliu-oxigen la o presiune de 3 atmosfere, perioada de decomprimare care urmează este numai de 1/23 din durata perioadei necesară pentru decompresiune în cazul cînd s-ar respira amestecuri de azot-oxigen. Aceste date au aplicaţii practice.

În timpul unei ascensiuni rapide la altitudini mari, corpul este decomprimat de la presiunea de o atmosferă la presiuni mai mici; la fel ca şi în decomprimarea de la presiuni înalte, azotul dizolvat în ţesuturi poate produce embolii gazoase. În această situaţie, administrarea preventivă de oxigen 100% pentru eliminarea azotului reduce mult incidenţa simptomelor (pag. 709). Cercetările în fiziologia aviaţiei au îmbogăţit mult cunoştinţele noastre asupra răului de decomprimare; detaliile nu se pot discuta aici. Cercetătorul interesat trebuie să se refere la trecerile în revistă ale lui Harvey şi colaboratorii (1944), Harvey (1945), Behnke (1945) şi Catchpole şi Gersh (1947).

Obstrucţia căilor respiratorii. Întrebuinţarea cea mai de seamă a heliului în medicină este în tratamentul obstrucţiei căilor respiratorii. Kernan şi Barach (1937) au schiţat succesiunea simptomelor care urmează după obstrucţia căilor respiratorii. Pentru a permite pătrunderea în plămîn a unei cantităţi suficiente de aer este necesar să se crească presiunea negativă

Scanned with OKEN Scanner

intrapleurală. În astfel de condiţii, sîngele intră mai uşor în cavităţile drepte ale inimii şi în plămîni, dar este împiedicat să părăsească circulaţia pulmonară din cauza forţei de aspiraţie retrogradă exercitate asupra ventriculului stîng în momentul cînd acesta îşi descarcă conţinutul în aorta abdominală. Astfel rezultă o congestie pulmonară mare. În plus, presiunea negativă crescută în torace exercită un efect de aspiraţie asupra pereţilor capilarelor pulmonare şi alveolele plămînilor se umplu cu un lichid de transsudaţie. Aceasta provoacă o respiraţie şi mai laborioasă. Presiunea negativă creşte mai departe şi se stabileşte în felul acesta un cerc vicios. Dacă se administrează heliu (80%) şi oxigen (20%) se constată o ameliorare rapidă. Presiunea intratoracică negativă este micşorată, ajunge mai mult oxigen la alveole, circulaţia este ameliorată împreună cu toate simptomele supărătoare. Se pot căpăta rezultate mai bune dacă amestecul de gaze este inhalat sub o presiune uşor pozitivă (pag. 773).

Metode de administrare şi preparate. Se poate administra heliul, fie într-un cort de oxigen prevăzut cu un sistem special etanş pentru heliu, fie cu modele obişnuite de măşti, sau dacă este necesar, numai pentru scurt timp, cu orice aparat pentru respiraţie în circuit închis. Atunci cînd se administrează heliul în circuit închis, doar oxigenul trebuie împrospătat, deoarece heliul este respirat în mod repetat. Heliul este un gaz scump, dar în urma cerinţelor crescute în medicină a devenit mai ieftin şi se poate procura mai uşor. Este livrat în comerţ comprimat în cilindri de oţel de tip obişnuit. Heliul, F.S.U., conţine cel puţin 95% heliu, restul fiind mai ales azot.

Întrebuinţări terapeutice. Heliul este indicat în toate cazurile de obstrucţii acute ale căilor respiratorii, care se opresc de la sine. Se pot cita cîteva exemple caracteristice. Heliul este foarte util în *status asthmaticus*. În această boală, bolnavul este deseori refractar la terapia medicamentoasă şi are multă nevoie de oxigen, deoarece numai o cantitate limitată de aer poate ajunge în alveolele pulmonare prin bronhiolele îngustate. Administrarea unui amestec de heliu şi oxigen produce imediat o ameliorare parţială. O relaxare treptată bronşică poate produce o remisiune pentru o perioadă de 4—5 zile. Din cauza costului heliului, regimul terapeutic constă de obicei în administrarea unui amestec de 80% heliu şi 20% oxigen, timp de o jumătate de oră pînă la o oră, de 4—6 ori pe zi. În intervale, bolnavul primeşte 50—70% oxigen. Perioadele intermitente de respiraţie sub presiune contribuie la eficacitatea terapiei. Măsurile suplimentare pentru tratamentul statusului astmatic cuprind adrenalina, aminofilina, corticosteroizi sau ACTH, aspiraţie bronhoscopică şi, dacă este necesar, anestezie generală (vezi Index). Bazele fiziologice ale terapiei astmului grav sînt discutate pe larg la pag. 430 şi au fost comentate în special de Barach (1944, 1948). Heliul este util în ameliorarea simptomelor produse de *obstrucţiile inflamatoare* ale căilor respiratorii, datorită, fie infecţiilor, fie iritaţiei mecanice produsă prin instrumente sau prin aplicarea de medicamente.

Gazul aduce diverse servicii în anestezie. De exemplu, este util în anestezia bolnavilor a căror trahee este comprimată de tumori adiacente. Este folositor anesteziologului în cazurile de urgenţă cînd se produce o obstrucţie neaşteptată a căilor respiratorii şi este util în timpul paraliziei parţiale respiratorii (Eversole, 1938). Gazul este de asemenea util pentru a împiedica atelectazia ţesutului pulmonar în cursul anesteziei cu ciclopropan. Heliul este încorporat în unele amestecuri de gaze anestezice pentru preîntîmpinarea exploziilor.

Întrebuinţările descrise mai sus sînt numai cîteva din indicaţiile heliului. Dacă au fost sezisate principiile generale ale acţiunii heliului se pot presupune cu uşurinţă celelalte indicaţii pentru utilizarea sa.

BIBLIOGRAFIE

Abramson, D. L., Landt, H., J. E. Benjamin. Peripheral vascular response to acute anoxia. *Arch. Int. Med.*, 1943, **71**, 583—593.

Alvarez, W. C. A. new treatment for migraine. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1939, **14**, 173—174.

Anderson, D. P., Allen, W. J., Barcroft, H., Edholm, O. G., G. W. Manning. Circulatory changes during fainting and coma caused by oxygen lack. *J. Physiol.*, 1946, **104**, 426—434.

Ashton, N., Ward, B., G. Serpell. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Brit. J. Ophth.*, 1954, **38**, 397—432.

Barach, A. L. Physiologically directed therapy in the treatment of intractable bronchial asthma. *Bull. New York Acad. Med.*, 1944, **20**, 538—549.

———. The treatment of anoxia in clinical medicine. *Ibid.*, 1950, **26**, 370—382.

Barach, A. L., M. Eckman. A mask apparatus which provides high oxygen concentrations with accurate control of percentage of oxygen in the inspired air and without accumulation of carbon dioxide. *J. Aviation Med.*, 1941, **12**, 39—52.

Barach, A. L., Eckman, M., Ginsburg, E., Rumsey, C. C., Korr, J., Eckman, I., G. Besson. Studies on positive pressure respiration. *J. Aviation Med.*, 1946, **17**, 290—321.

Barach, A. L., R. H. Levy. Oxygen in treatment of acute coronary occlusion. *J. Am. M. A.*, 1934, **103**, 1690—1693.

Barach, A. L., N. Molomut. Oxygen mask metered for positive pressure. *Ann. Int. Med.*, 1942, **17**, 820—822.

Barach, A. L., Steiner, A., Eckman, M., N. Molomut. The physiological action of oxygen and carbon dioxide on the coronary circulation as shown by blood gas and electrocardiographic studies. *Am. Heart J.*, 1941, **22**, 13—34.

Barbour, J. H., M. H. Seevers. A comparison of the acute and chronic toxicity of carbon dioxide with special reference to its narcotic action. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **78**, 11—21.

Barcroft, J. Anoxaemia. *Lancet*, 1920, **2**, 485—489.

Becker-Freyseng, H., H. G. Clamann. Zur Frage der Sauerstoffvergiftung. *Klin. Wchsnchr.*, 1939, **18**, 1382—1385.

Behnke, A.R. Decompression sickness incident to deep sea diving and high altitude ascent. *Medicine*, 1945, **24**, 381—402.

Bickerman, H. A., G. J. Beck. Pressure breathing with oxygen and helium oxygen in pulmonary edema and obstructive dyspnea. *Bull. New York Acad. Med.*, 1950, **26**, 410—423.

Scanned with OKEN Scanner

prolonged inhalation of oxygen. *Canad. M. A. J.*, 1947, **56**, 388—391.

Kernan, J. D., A. L. Barach. Role of helium in cases of obstructive lesions. *Arch. Otolaryng.*, 1937, **26**, 419—447.

Kety, S. S., C. F. Schmidt. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in normal young men. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 484—492.

Lennox, W. G., E. L. Gibbs. Blood flow in brain and leg of man and changes induced by alteration of blood gases. *J. Clin. Investigation*, 1932, **2**, 1155—1177.

Levy, R. L. Oxygen in cardiac infarction. *Bull. New York Acad. Med.*, 1950, **26**, 394—400.

Lovelace, W. R., II. Oxygen for therapy and aviation: an apparatus for the administration of oxygen and helium by inhalation. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1938, **13**, 646—654.

Mithoefer, J. C. Increased intracranial pressure in emphysema caused by oxygen inhalation. *J. Am. M. A.*, 1952, **149**, 1116—1120.

Morrison, L. R. Histopathologic effect of anoxia on the central nervous system. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1946, **55**, 1—34.

Motley, H. L. The use of oxygen in comatose states. *Bull. New York Acad. Med.*, 1950, **26**, 479—494.

Motley, H. L., Cournand, A., Werko, L., Himmelstein, A., D. Dresdale. The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man. *Am. J. Physiol.*, 1947, **150**, 315—320.

Ohlsson, W. T. L. A study of oxygen toxicity at atmospheric pressure. *Acta med. Scandinav.*, 1947, **128**, Supp. 190, 1—93.

Otis, A. B., Rahn, H., Brontman, M., Mullins, L. J., W. O. Fenn. Ballistocardiographic study of changes in cardiac output due to respiration. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 413—421.

Paine, J. R., Lynn, D., A. Keys. Observations on the effects of the prolonged administration of high oxygen concentration to dogs. *J. Thoracic Surg.*, 1941, **11**, 151—168.

Patz, A., Eastham, Ann, Higgenbotham, D. H., T. Kleh. Oxygen studies in retrolental fibroplasia. II. The production of microscopic changes of retrolental fibroplasia in experimental animals. *Am. J. Ophth.*, 1953, **36**, 1511—1522.

Peters, J. P., D. D. Van Slyke. Quantatative clinical chemistry. Volume I: Interpretations. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1932.

Press, E. Oxygen inhalation in the treatment of spontaneous pneumothorax. *Ann. Int. Med.*, 1947, **27**, 135—137.

Rossen, R., Kabat, H., J. P. Anderson. Acute arrest of cerebral circulation in man. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1943, **50**, 510—528.

Sanders, J. H., I. Isoe. Intravenous oxygen and pulmonary embolism. *Ann. Surg.*, 1947, **126**, 208—214.

Schmidt, C. F. Recent developments in respiratory physiology related to anesthesia. *Anesthesiology*, 1945, **6**, 113—123.

Schmidt, C. F., J. H. Comroe, Jr. Functions of the carotid and aortic bodies. *Physiol. Rev.*, 1940, **20**, 115—157.

Schnedorf, J. G., Munslow, R. A., Crawford, A. S., R. D. McClure. Anoxia and oxygen therapy in head injury. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1940, **70**, 628—631.

Schnedorf, J. G., T. G. Orr. Beneficial effects of oxygen therapy in experimental traumatic shock. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1941, **73**, 79—83.

Stadie, W. C. The oxygen of the arterial and venous blood in pneumonia and its relation to cyanosis. *J. Exper. Med.*, 1919, **30**, 215—240.

Stadie, W. C., N. Haugaard. Oxygen poisoning. X. The effect of oxygen at eith atmospheres upon the oxygen consumption of the intact mouse. *J. Biol. Chem.*, 1946, **164**, 257—263.

Starr, I., Jr. On use of heat, desiccation and oxygen in local treatment of advanced peripheral vascular disease. *Am. J. M. Sc.*, 1934, **187**, 498—509.

Stokes, J., III, Chapman, W. P., L. H. Smith. Effects of hypoxia and hypercapnia on perception of thermal cutaneous pain. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 299—304.

Thompson, W. P. Electrocardiogram in hyperventilation syndrome. *Am. Heart. J.*, 1943, **25**, 372—390.

von **Euler, U. S., G. Liljestrand.** Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta physiol. Scandinav.*, 1946, **12**, 301—320.

White, J. C., Verlot, M., Selverstone, B., H. K. Beecher. Changes in brain volume during anesthesia: the effects of anoxia and hypercapnia. *Arch. Surg.*, 1942, **44**, 1—21.

Whitehorn, W. V., J. W. Bean. Cardiac changes induced by oxygen at high pressure, carbon dioxide, and low oxygen, as manifest by the electrocardiogram. *Am. J. Physiol.*, 1952, **168**, 528—537.

Whitehorn, W. E., Edelman, A., F. A. Hitchcock. The cardiovascular response to the breathing of 100 per cent oxygen at normal barometric pressure. *Am. J. Physiol.*, 1946, **146**, 61—65.

Whittenberger, J. L., S. J. Sarnoff. Physiologic principles in the treatment of respiratory failure. *M. Clin. North America*, 1950, **34**, 1335—1362.

Monografii şi referate generale

Barach, A. L. Physiologic therapy in respiratory diseases. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1948.

Bean, J. W. Effects of oxygen at increased pressure. *Physiol. Rev.*, 1945, **25**, 1—147.

Brazier, Mary A. The physiological effects of carbon dioxide on the activity of the central nervous system in man. *Medicine*, 1943, **22**, 205—221.

Campell, A., E. P. Poulton. Oxygen and carbon dioxide therapy. Oxford University Press, London, 1934.

Chase, H. C. Anoxia—its surgical significance. *Internat. Abstr. Surg.*, 1941, **73**, 105—120.

Comroe, J. H., Jr., R. D. Dripps. The physiological basis for oxygen therapy. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1950.

Gellhorn, E., E. H. Lambert. The vasomotor system in anoxia and asphyxia. University of Illinois Press, Urbana, 1939.

Henderson, Y. Adventures in respiration; modes of asphyxiation and methodes of resuscitation. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1938.

Report of the Council. Oxygen-carbon dioxide mixtures. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 1077—1079.

Segal, M. S. Inhalation therapy. *New England J. Med.*, 1944, **230**, 456—465; 485—493.

Stadie, W. C., Riggs, B. C., N. Haugaard. Oxygen poisoning. *Am. J. M. Sc.*, 1944, **207**, 84—114.

Van Liere, E. J. Anoxia: its effect on the body. University of Chicago Press, Chicago, 1942.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 40

GAZE ȘI VAPORI TOXICI

OXIDUL DE CARBON, ACIDUL CIANHIDRIC ȘI ALTE SUBSTANȚE

OXIDUL DE CARBON

Oxidul de carbon (CO) este un gaz care ia naștere din arderea incompletă a materiilor organice. Nu are nici o valoare terapeutică dar proprietățile sale farmacodinamice trebuie bine înțelese din cauza numărului mare de cazuri mortale prin accident sau prin sinucidere, care se produc anual prin inhalarea lui.

Există multe surse obișnuite de oxid de carbon. Se găsește totdeauna în gazele de eliminare ale automobilelor, unde poate atinge cîteodată o concentrație de 30%. Gazele de iluminat conțin de asemenea cantități apreciabile. Nu se găsește în gazele naturale, dar așa-numitul gaz de cărbune conține 10%, iar gazul de apă de la 30—40% oxid de carbon. Gazul de iluminat, care alimentează cea mai mare parte dintre orașele mari este gaz de cărbune. Alte surse obișnuite de oxid de carbon sînt sobele de încălzit cu ventilație insuficientă, clădirile care ard, incendiile din minele de cărbuni etc.

Reacția cu hemoglobina. Oxidul de carbon își datorește proprietățile sale toxice faptului că se combină cu hemoglobina pentru a forma carboxihemoglobina (COHb). Hemoglobina astfel transformată nu mai este capabilă să transporte oxigen. Hemoglobina se combină cu aceeași cantitate de oxid de carbon cu care se combină și cu oxigenul și ambele gaze reacționează cu aceeași grupare din molecula de hemoglobină. Carboxihemoglobina ca și oxihemoglobina (HbO_2) este un compus disociabil; atunci cînd încetează expunerea la gaz, oxidul de carbon se disociază din combinația sa cu hemoglobina și iese din sînge. Disocierea cea mai mare a carboxihemoglobinei are loc în prezența oxigenului pur, care substituie monooxidul de carbon în molecula de hemoglobină și transformă carboxihemoglobina în oxihemoglobină.

Dacă afinitatea oxigenului și a oxidului de carbon pentru hemoglobină ar fi fost aceeași, oxidul de carbon ar fi un gaz relativ inofensiv. În acest caz, cantitățile de oxihemoglobină formate prin inspirarea aerului contaminat cu oxid de carbon ar fi direct proporționale cu presiunea parțială a acestor 2 gaze în aerul inspirat. Dar afinitatea oxidului de carbon pentru hemoglobină, la om, este aproximativ de 204 ori mai mare decît aceea a oxigenului. Prin urmare, dacă concentrația oxidului de carbon din aerul inspirat este de 1/204 din cea a oxigenului, sîngele va conține cantități egale de carboxihemoglobină și oxihemoglobină. Cum conținutul normal în oxigen al aerului este de 20,9 volume %, condiția de mai sus poate fi îndeplinită la o concentrație a oxidului de carbon din aer de $\frac{20,9}{204}$ sau aproximativ la 0,1 volume %.

Mecanismul toxicității. Cu excepția capacității sale de a se combina cu hemoglobina, oxidul de carbon în concentrație mică este un gaz relativ inert. Reacțiile toxice care au loc după inhalarea lui sînt în primul rînd urmările anoxiei tisulare produsă din cauza incapacității sîngelui de a transporta suficient oxigen. Aceasta a fost foarte simplu demonstrată de Haldane în 1895. Dacă se supun șoareci la oxigen sub o presiune de 2 atmosfere, există suficient oxigen în soluție fizicală în sînge pentru nevoile metabolice ale țesuturilor. În aceste condiții toată hemoglobina poate să fie sub formă de carboxihemoglobină fără ca animalele să prezinte vreun simptom de intoxicație. Astfel, în situațiile obișnuite de intoxicare, oxidul de carbon nu este prin el însuși toxic pentru celule. Cu toate acestea, Warburg (1926) a arătat că la tensiuni foarte mari de oxid de carbon poate avea loc o combinație

a gazului cu enzimele respiratorii celulare; această constatare a fost confirmată în repetate rînduri (Lilienthal, 1950). Aceasta este mai mult o chestiune de ordin teoretic; faptul important care trebuie reţinut este că celulele tisulare în intoxicaţia clinică sînt totuşi capabile de a funcţiona în mod normal. Singura problemă terapeutică este de a le aproviziona cu cantităţi suficiente de oxigen.

Reducerea capacităţii transportului de oxigen este proporţională cu cantitatea de carboxihemoglobină prezentă. Cu toate acestea, cantitatea de oxigen care poate ajunge la ţesuturi este şi mai scăzută, datorită unui factor suplimentar. Acest fapt poate fi înţeles prin compararea unui individ anemic avînd o cantitate de hemoglobină de 8,0 g%, cu o altă persoană avînd o cantitate de hemoglobină de 16,0 g%, dar cu jumătate din aceasta sub formă de carboxihemoglobină (ΔCOHb de 50%). În ambele cazuri capacitatea de a transporta oxigenul este aceeaşi. Persoana anemică poate prezenta simptome reduse sau nici unul, pe cînd persoana intoxicată cu oxid de carbon este aproape de colaps. Aceasta se datoreşte faptului că prezenţa carboxihemoglobinei împiedică eliberarea oxigenului transportat de oxihemoglobina nemodificată.

Analizarea curbei de disociere a oxihemoglobinei în prezenţa carboxihemoglobinei ne indică o deplasare spre stînga, cu alte cuvinte, este necesară o descreştere mai mare a tensiunii de oxigen din ţesuturi pentru ca oxigenul să fie eliberat. Roughton şi Darling (1944) au făcut cercetări cantitative privind efectele oxidului de carbon asupra curbei de disociaţie a oxihemoglobinei la om. Ei au arătat că la un individ normal numai jumătatea superioară a porţiunii verticale din curba de disociaţie a oxihemoglobinei este activă în eliberarea oxigenului. Partea inferioară (10 la 25 mm Hg pO_2) este ţinută în rezervă. Atunci cînd △COHb este mai puţin de 40%, curba de disociere este de aşa natură încît aportul de oxigen poate fi păstrat constant prin utilizarea unei cantităţi mai mari sau chiar a întregii rezerve normal disponibile din profilul curbei de disociaţie. Deasupra acestui nivel nu pot fi eliberate ţesuturilor cantităţi suficiente de oxigen.

O modificare a presiunii barometrice totale nu influenţează afinităţile relative ale hemoglobinei pentru O_2 şi CO. Cu toate acestea, efectele unei anoxii minime datorită altitudinii se combină cu efectele unor cantităţi mici de COHb circulant pentru a provoca simptome destul de severe de anoxie (Lilienthal şi Pine, 1946; Lilienthal şi alţii, 1946). De exemplu s-a demonstrat că efectele unei cantităţi de 1% COHb sînt echivalente cu efectele unei altitudini de 100 metri (Pitts şi Pace, 1947). Astfel, prezenţa unei cantităţi de 10% ΔCOHb în sînge, produsă prin fumat intens, va reduce toleranţa individului faţă de altitudine cu aproximativ 1 000 m.

Factorii care determină toxicitatea. Există mai mulţi factori care determină toxicitatea oxidului de carbon. Cei mai importanţi sînt concentraţia gazului din aerul inspirat, durata expunerii, minut-volumul respirator, debitul cardiac, nevoile în oxigen ale ţesuturilor şi concentraţia hemoglobinei din sînge. Din aceste motive, persoanele anemice sînt mai susceptibile la oxidul de carbon decît indivizii cu cantităţi normale de hemoglobină. Metabolismul crescut măreşte gravitatea simptomelor din intoxicaţia cu oxid de carbon; aceasta explică de ce copiii mor mai repede decît adulţii atunci cînd sînt expuşi la o anumită concentraţie de gaz. Acelaşi principiu stă la baza folosirii animalelor mici, cu ritm metabolic mare, în decelarea cantităţilor toxice de oxid de carbon, ca de exemplu folosirea canarilor în mine. Animalul-test moare înainte ca să se observe simptomele toxice la om. Henderson şi Haggard (1927) au formulat o regulă simplă pentru calcularea potenţialelor toxice ale unei cantităţi anumite de oxid de carbon din aer. Această regulă arată că atunci cînd produsul dintre orele de expunere şi părţile de oxid de carbon din 10 000 părţi aer este un număr sub 6, nu există efecte clinice perceptibile. Cînd atinge cifra 9 apar simptomele, iar la 15 viaţa este în pericol. De exemplu, dacă aerul conţine 0,1% oxid de carbon (10 părţi la 10 000), a sta în acest mediu timp de 90 de minute ar fi periculos ($10 \times 1{,}5 = 15$).

Forbes şi colaboratorii (1945) au definit în mod precis fixarea oxidului de carbon la om; aceasta poate fi exprimată printr-o serie de formule, precum urmează:

În repaus, ventilaţia de 6 l/min., puls 70

$$\triangle\ \%\ COHb = 3 \times \%CO \times t(min.).$$

Activitate uşoară, ventilaţie de 9,5 l/min., puls 80

$$\triangle\ \%\ COHb = 5 \times \%CO \times t(min.).$$

Muncă uşoară, ventilaţie de 18 l/min., puls 110

$$\triangle\ \%\ COHb = 8 \times \%CO \times t(min.).$$

Muncă grea, ventilaţie de 30 l/min., puls 135

$$\triangle\ \%\ COHb = 11 \times \%CO \times t(min.).$$

Evident că aceste formule se aplică numai în perioada iniţială de echilibru, cînd există o relaţie directă între fixare şi timp. De exemplu, atunci cînd concentraţia de CO este de 0,01%, formulele sînt aplicabile pînă la △COHb de 7%. Dacă procentul de CO este 0,1, limita de aplicabilitate se extinde pînă la 30% △COHb şi respectiv la valori mai mari, pe măsură ce creşte procentul de CO.

Simptomatologia intoxicaţiei cu oxid de carbon. Semnele şi simptomele de intoxicaţie cu oxid de carbon sînt cele caracteristice anoxiei. Ele au fost strîns corelate cu conţinutul în carboxihemoglobină al sîngelui. Legătura dintre simptomatologia şi concentraţia carboxihemoglobinei a fost studiată de Sayers şi Davenport (1939) (tabelul 44). Nu trebuie dedus că un individ intoxicat cu oxid de carbon prezintă toate aceste simptome. Cînd inhalarea unei concentraţii mari

Scanned with OKEN Scanner

determină o saturaţie rapidă a sîngelui, singurele simptome premonitorii care preced instalarea stării de inconştienţă pot fi o slăbiciune trecătoare şi o uşoară ameţeală. Chiar şi aceste simptome pot să lipsească.

Tabelul 44

Simptomatologia intoxicaţiei cu oxid de carbon*

Semne şi simptome	Saturaţia sîngelui (%)
Nici un simptom	0—10
Constricţie frontală; o uşoară cefalee; dilatarea vaselor sanguine cutanate	10—20
Cefalee; pulsaţii temporale	20—30
Cefalee gravă, slăbiciune, ameţeală, diminuarea vizibilităţii, greţuri, vărsături colaps	30—40
La fel ca la punctul precedent cu posibilitate mai mare de colaps şi sincopă; respiraţie accelerată şi puls accelerat	40—50
Sincopă, respiraţie şi puls accelerate; comă cu convulsii intermitente; respiraţie Cheyne-Stokes	50—60
Comă cu convulsii intermitente, inhibiţie cardiacă şi respiratorie; uneori sfîrşit fatal	60—70
Puls slab şi bradipnee, oprirea respiraţiei şi moarte	70—80

* După Sayers şi Davenport, 1930.

Mai mult, intensitatea simptomelor de carboxihemoglobinemie este mult modificată de nevoile de oxigen ale ţesuturilor.

Concentraţiile moderate de carboxihemoglobină au puţin efect asupra funcţiilor omului în repaus. Precum s-a mai arătat înainte, prezenţa COHb reduce capacitatea de a transporta oxigenul, dar nu pO_2 din sîngele arterial. Prin urmare, nu există o stimulare a mecanismului chemoceptor. De exemplu, atît la oameni, cît şi la cîini, minut-volumul respirator nu creşte chiar atunci cînd ΔCOHb atinge 50%. Debitul cardiac şi ritmul cardiac nu sînt influenţate de niveluri de ΔCOHb de 30% dar pot fi mărite cu 20—50% la concentraţii de ΔCOHb de 40% sau mai mult (Chiodi şi alţii, 1941).

Simptomele clinice ale bolnavilor cu intoxicaţii acute cu oxid de carbon sînt variate. Printre acestea, simptomele care nu sînt considerate de obicei ca fiind asociate cu intoxicaţia cu oxid de carbon şi totuşi apar la un procent destul de mare de bolnavi sînt: leziunile cutanate, transpiraţie abundentă, mărirea ficatului, tendinţă la sîngerare, pirexie, leucocitoză, albuminurie şi glicozurie (Meigs şi Hughes, 1952).

Patologia intoxicaţiei acute cu oxid de carbon. Oxidul de carbon nu produce prin el însuşi leziuni patologice specifice. Modificările care rezultă în ţesuturi în urma expunerii la oxidul de carbon sînt provocate mai ales de anoxie. Prin urmare, ţesuturile mai grav afectate sînt acelea care sînt mai sensibile la lipsa de oxigen, ca de exemplu creierul. Cefaleele grave, care se produc după expunerea la oxid de carbon, se crede că se datoresc edemului cerebral şi presiunii intracraniene crescute determinate de un transsudat excesiv prin capilarele anoxice. Dacă expunerea se prelungeşte şi apare o anoxie mai marcată, pot avea loc modificări histologice (Dutra, 1952). Într-adevăr, intoxicaţia cu oxid de carbon este urmată cîteodată de leziuni permanente ale sistemului nervos central. Centrii superiori sînt mai sensibili la lipsa de oxigen decît cei inferiori. La om, necroza simetrică bilaterală a globului palid constituie o leziune caracteristică în cazurile de moarte prin intoxicaţie cu oxid de carbon.

Inima este de asemenea sensibilă la anoxie şi unii cercetători cred că acest organ poate fi lezat în mod definitiv prin expunere intermitentă la tensiuni scăzute de oxigen, determinate de prezenţa carboxihemoglobinei în sînge. De exemplu, Beck şi Suter (1938) au semnalat frecvenţa mare de simptome miocardice la un grup de bolnavi care au fost expuşi în mod intermitent la oxid de carbon. Simptomele nu se limitau numai la inimă, ci interesau şi creierul şi alte organe. De asemenea, ei au subliniat că se crede în mod greşit că îndată ce bolnavul şi-a revenit din simptomele acute de asfixie ar fi trecut orice pericol, deoarece între 3 şi 7 zile după expunerea acută, pot să apară simptome cardio-vasculare şi cerebrale. Leziunile observate în inimă, creier şi alte organe erau în primul rînd vasculare, consistînd din mici hemoragii şi infiltrate perivasculare cu necroză focală. Multe din leziunile observate în clinică puteau fi provocate la animale prin expunere la cantităţi variate de oxid de carbon. Ehrich şi colaboratorii (1944) au observat modificări caracteristice ale electrocardiogramei cîinilor expuşi la intoxicaţie acută cu oxid de carbon. Aceste modificări erau caracterizate printr-o amplitudine scăzută şi o inversiune a undei *T*, denivelarea segmentului *S—T*, disociere atrio-ventriculară şi bloc atrio-ventricular, aceste modificări apărînd în ordinea de mai sus. Se observă în acelaşi timp şi leziuni hemoragice şi necrotice ale miocardului.

Intoxicaţia cronică cu oxid de carbon. Se pune întrebarea dacă există o intoxicaţie cronică cu oxid de carbon. Răspunsul la această întrebare este în mare măsură o chestiune de definiţie. De obicei se consideră intoxicaţie cronică un sindrom care se dezvoltă încet şi care se datoreşte acţiunii unei substanţe ce se află în mod constant prezentă în organism. În acest sens, plumbul poate fi socotit ca un exemplu clasic de agent capabil să producă o intoxicaţie cronică. Oxidul de carbon, dimpotrivă, este eliminat repede din organism. Dacă un individ lucrează zilnic numai cîteva ore în-

Scanned with OKEN Scanner

tr-o atmosferă care conţine oxid de carbon şi în majoritatea timpului din cele 24 de ore se află într-un mediu sănătos, sîngele său nu va conţine carboxihemoglobină şi ţesuturile lui vor primi oxigen suficient. De aceea, dacă se produce o intoxicaţie cronică cu oxid de carbon, aceasta se datoreşte numai repetatelor expuneri acute. Datele clinice ale lui Beck (1936) şi Beck şi Suter (1938) dovedesc că expunerea intermitentă la oxid de carbon produce o boală cronică. Dacă această boală cronică este intitulată intoxicaţie cronică sau nu, aceasta este mai puţin important; important este faptul că această boală cronică nu se produce în urma acţiunii persistente a unui agent nociv, ci în urma efectelor cumulate ale repetatelor leziuni tisulare datorite expunerii intermitente la oxid de carbon. Întocmai ca în cazul sechelelor consecutive unei expuneri grave acute la acest gaz, boala persistă şi poate progresa mult după ce agentul nociv a dispărut din organism.

Recunoaşterea pericolului potenţial al expunerii cronice la oxid de carbon a dus la fixarea de standarduri rigide privind expunerea maximă permisă în fabrici la acest gaz. Concentraţia permisă de CO_2 stabilită de către Departamentul Muncii al Statelor Unite este 0,01 volume %. Cercetările cele mai ample asupra indivizilor expuşi zilnic la concentraţii apreciabile de oxid de carbon sînt acelea făcute de Sievers şi colaboratorii (1942). Ei au studiat lucrători de la transporturi care treceau prin tunelul Holland şi care au fost expuşi zilnic 8 ore, timp de 13 ani, la o concentraţie medie de 0,007 volume de oxid de carbon %. Nu există nici o dovadă asupra vreunui efect dăunător după o expunere de acest grad.

Pe de altă parte, Lewey şi Drabkin (1944) au expus cîini zilnic, la o atmosferă care conţinea 0,01 % oxid de carbon, timp de 5 ore şi jumătate, o perioadă de 11 săptămîni. S-au observat modificări ale ECG, precum şi tulburări ale reflexelor posturale şi ale mersului. Studiile anatomopatologice făcute asupra animalelor, la 3 luni după sfîrşitul expunerii, au arătat necroza fibrelor musculare cardiace şi modificări histologice în scoarţă şi materia albă din emisferele cerebrale, în globul palid şi trunchiul cerebral. Trebuie atrasă atenţia că $\triangle$COHb ($20 \pm 1{,}1\%$) realizată în cazurile experimentale de Lewey şi Drabkin este mult superioară, faţă de aceea care poate exista la om şi mult în exces faţă de cea observată la lucrătorii din tunelul Holland. Totuşi aceste studii arată că dacă expunerea cronică la oxid de carbon de 0,01 % nu este în mod vădit dăunătoare omului, ea se apropie însă, cu siguranţă de limita de toleranţă. In legătură cu aceasta, este bine de reamintit că fumătorul obişnuit poate avea o $\triangle$COHb de 5%.

Metabolismul şi eliminarea oxidului de carbon. Metabolismul oxidului de carbon la oameni a fost cercetat în mod amănunţit de Roughton şi Root (1945). Oxidul de carbon inspirat se combină în primul rînd cu hemoglobina pentru a forma carboxihemoglobina. O parte din oxidul de carbon, care se află în combinaţie disociabilă cu hemoglobina circulantă, reacţionează în acelaşi mod şi cu mioglobina şi probabil cu produsele lor imediate de degradare din afara limitelor circulaţiei. Cînd se respiră aer sau oxigen fără oxid de carbon, oxidul de carbon se disociază din combinaţiile lui şi difuzează înapoi în fluxul sanguin şi de aici în aerul expirat. Oxidul de carbon poate fi aproape complet recuperat din aerul expirat; acest fapt demonstrează că nu există nici o pierdere semnificativă prin piele, transpiraţie, urină sau fecale. Totuşi, experienţele pe animale arată că o cantitate mică este oxidată în CO_2 (Clark, 1959; Lilienthal, 1950).

Atîta vreme cît nu există o respiraţie activă, nu există nici un fel de eliminare de oxid de carbon. Mai mult, carboxihemoglobina este foarte stabilă şi este foarte puţin influenţată de putrefacţii. De aceea se poate doza concentraţia de COHb din organism cu certitudine mult timp după moarte. Oxidul de carbon este absorbit în mică măsură sau de loc *post mortem* şi analiza sîngelui din cord constituie o măsură exactă a concentraţiei de COHb din sînge în momentul morţii. Aceste fapte sînt foarte importante din punct de vedere medico- udiciar (Gettler şi Freimuth, 1940).

Aspectele cantitative şi teoretice ale eliminării oxidului de carbon au fost studiate pe larg de Roughton (1945). Cînd un individ în repaus inhalează aerul din cameră, conţinutul în oxid de carbon al sîngelui scade cu o viteză care este logaritmică atunci cînd este reprezentată grafic în funcţie de timp. Timpul mediu necesar ca procentul de COHb din circulaţie să scadă la jumătate din valoarea sa este de 250 de minute. Dacă aerul este înlocuit cu oxigen, echilibrul reacţiei $CO + O_2Hb \rightleftarrows O_2 + COHb$ este deplasat spre stînga, astfel că timpul de înjumătăţire a concentraţiei de COHb din sînge este redus la 40 de minute. Dacă se inhalează oxigen cu 5—10% CO_2, hiperventilaţia şi scăderea pH accelerează şi mai mult viteza eliminării oxidului de carbon. Aceste fapte stau la baza principiilor fundamentale ale tratamentului intoxicaţiei cu oxid de carbon.

Diagnosticul intoxicaţiei acute. Diagnosticul de intoxicaţie acută cu oxid de carbon este de obicei ajutat de faptul că victima este găsită de cele mai multe ori în circumstanţe care lasă doar un mic dubiu asupra etiologiei afecţiunii. Înfăţişarea bolnavului este de asemenea folositoare diagnosticului. Culoarea carboxihemoglobinei este roşie-aprins. De aceea se poate observa o combinaţie neobişnuită de anoxie asociată cu o culoare roşie-aprins a unghiilor, mucoaselor şi pielii („cianoza roşie-cireşie"). Diagnosticul final depinde de decelarea carboxihemoglobinei în sînge. Se înţelege că nu se întîrzie cu executarea unui asemenea test la indivizii intoxicaţi grav, dar prezenţa carboxihemoglobinei are de multe ori o semnificaţie medico-judiciară. Dacă o persoană moare într-o atmosferă care conţine oxid de carbon, o priză de sînge *post mortem* conţine de obicei peste 60% carboxihemoglobină, cu toate că moartea survine cîteodată

Scanned with OKEN Scanner

şi la concentraţii mai mici (Gettler şi Freimuth, 1940). Dacă bolnavul este scos dintr-o astfel de atmosferă, în momentul cînd mai respiră încă, concentraţia carboxihemoglobinei scade repede şi dacă schimburile respiratorii continuă să fie normale, această formă de hemoglobină dispare din sînge în decurs de cîteva ore.

Tratamentul intoxicaţiei cu oxid de carbon. Ca primă măsură esenţială, bolnavul trebuie să fie transportat la aer curat. Precum s-a mai spus, oxidul de carbon, în concentraţiile de obicei întîlnite, nu este toxic pentru ţesuturi şi toate simptomele intoxicaţiei pot fi atribuite incapacităţii hemoglobinei de a transporta oxigen. De aceea, în tratamentul intoxicaţiei cu oxid de carbon, prima grijă este de a furniza oxigen în cantitate suficientă celulelor organismului. Dacă respiraţia a încetat, trebuie imediat instituită respiraţia artificială. Trebuie administrat oxigen pur. La tensiuni mari, oxigenul înlocuieşte repede oxidul de carbon în molecula de hemoglobină. De asemenea, el se dizolvă în plasmă şi în felul acesta poate ajunge la celule o cantitate suplimentară de oxigen. Înainte se obişnuia să se administreze o dată cu oxigenul 5 sau 10% bioxid de carbon, din motivele explicate mai sus. Cu toate că acest procedeu are o bază teoretică, valoarea sa practică este mică. Experienţele făcute la animale nu au putut să demonstreze nici un fel de superioritate în reanimare a amestecului oxigen-bioxid de carbon faţă de oxigenul pur (Schwermer şi alţii, 1948). Mai mult, anoxia care este o caracteristică a intoxicaţiei cu oxid de carbon produce o acidoză metabolică. Administrarea bioxidului de carbon face să scadă mai mult pH lichidelor din organism şi poate produce un grad de acidoză care este chiar dăunător bolnavului.

Se instituie de asemenea un tratament de susţinere. Bolnavul trebuie ţinut la căldură. Este deosebit de important ca bolnavul să stea absolut liniştit pentru a reduce la minimum nevoile tisulare în oxigen. Transfuzia este un procedeu folositor, dar de obicei, dacă înainte de a putea fi administrată se aplică bolnavului un tratament adecvat, acesta a eliminat cea mai mare parte din oxidul de carbon.

Prognosticul trebuie să fie rezervat. Au fost descrise sechelele care pot urma după o intoxicaţie gravă. Evoluţia este deosebit de nefavorabilă dacă bolnavul stă mai mult timp în comă. Acest fapt este probabil o indicaţie că s-a produs deja o leziune cerebrală avansată.

Altă dată se administrau injecţii cu albastru de metilen în tratamentul intoxicaţiei cu oxid de carbon, procedeu utilizat cîteodată şi azi. Această substanţă a fost introdusă în practică deoarece se credea că ea putea înlocui oxidazele tisulare inactivate de către oxidul de carbon. Argumentele împotriva acestui raţionament sînt următoarele: 1) sînt puţine dovezi că albastrul de metilen ar putea avea această proprietate; 2) nu există probe care să demonstreze că oxidazele tisulare sînt cîtuşi de puţin influenţate de concentraţiile de oxid de carbon din intoxicaţiile clinice; 3) chiar dacă albastrul de metilen ar putea acţiona ca o oxidază tisulară, prezenţa carboxihemoglobinei împiedică un aport suficient de oxigen la ţesuturi. Cu toate aceste obiecţii referitoare la utilizarea albastrului de metilen, administrarea lui nu ar însemna mai mult decît un procedeu inofensiv, deşi inutil, dacă această substanţă, în doza de obicei administrată nu ar fi capabilă să inactiveze prin ea însăşi oxihemoglobina, transformînd-o în methemoglobină. Dacă se dă unui bolnav intoxicat cu oxid de carbon albastru de metilen, o parte din hemoglobina care rămîne pentru transportul oxigenului va fi transformată în methemoglobină şi ea devine incapabilă să transporte oxigenul. Unii cercetători au obţinut, prin experimente făcute pe animale, date care demonstrează ineficacitatea şi pericolul întrebuinţării albastrului de metilen în intoxicaţiile cu oxid de carbon. Rarele comunicări clinice asupra succesului obţinut cu albastru de metilen reprezintă probabil cazuri care s-au vindecat în ciuda unui tratament iraţional.

ACIDUL CIANHIDRIC

Acidul cianhidric (HCN, acid prusic) este una dintre substanţele otrăvitoare care acţionează cel mai rapid. Inhalarea vaporilor de acid cianhidric produce efecte grave de intoxicaţie şi moarte într-un interval de la cîteva minute pînă la 3 ore, depinzînd de concentraţia respirată. Această rapiditate de acţiune a determinat mai multe state să adopte acest gaz pentru executarea criminalilor. Acţiunea acidului cianhidric se datoreşte ionului CN; de aceea, proprietăţile toxice ale gazului sînt deţinute de toate cianurile anorganice solubile. Discuţia următoare priveşte toţi compuşii care pun în libertate ionul CN.

Cianurile nu au valoare terapeutică. Acidul cianhidric se întrebuinţează ca agent de gazare pentru distrugerea insectelor şi animalelor parazite din încăperile închise. Utilizarea acidului cianhidric trebuie încredinţată numai persoanelor cu experienţă în mînuirea lui.

Acţiuni farmacologice. Toate acţiunile farmacologice ale ionului CN decurg din anoxia citotoxică pe care o produce.

Mecanismul acţiunii. Cianurile produc o anoxie citotoxică prin inhibiţia reversibilă a enzimelor oxidative celulare, care conţin fier sub formă ferică. Enzima cea mai susceptibilă faţă de cianuri este citocromoxidaza (Stotz şi alţii, 1938) şi de aceea toate oxidările care depind de citocromoxidază sînt blocate. Complexul format din enzimă şi substanţa inhibitoare se poate disocia; pe măsură ce cianura este transformată în corp în tiocianat se restabileşte activitatea enzimatică.

Cum cianurile reacţionează numai cu fierul trivalent, ele nu formează nici un complex cu hemoglobina. Cu toate acestea, cianura reacţionează imediat cu fierul trivalent din methemoglobină pentru a forma cianmethemoglobina. Ionul CN are o afinitate mai mare pentru citocromoxidază decît pentru methemoglobină. Totuşi, aceasta din urmă poate fi găsită în concentraţii mari în circulaţie. În prezenţa concentraţiilor mari de methemoglobină, complexul citocromoxidază-CN se formează în cantitate minimă (Albaum şi alţii, 1946). Aceste fapte constituie bazele terapiei în toxicaţiei cu cianură.

Sistemul nervos central. În concentraţie mică, ionul CN stimulează respiraţia. Locurile de acţiune sînt chemoceptorii sino-carotidieni şi aortici. Probabil că ionul blochează meta-

Scanned with OKEN Scanner

bolismul oxidativ din celulele chemoceptorilor şi celulele răspund întocmai ca în faţa unei tensiuni scăzute de oxigen. Dacă centrul respirator bulbar nu răspunde la stimularea aferentă, de exemplu, în acapnie, cianura este relativ incapabilă să crească minut-volumul respirator (Larson şi alţii, 1944). Mai mult, ionul este un toxic general. Din aceste motive, cianura e de mică valoare practică ca stimulent respirator. Totuşi, cianura de sodiu a fost utilizată în măsurarea timpului de circulaţie. Intervalul dintre injecţia intravenoasă rapidă cu această sare şi producerea hiperpneei este o măsură a timpului necesar pentru ca sîngele să ajungă de la locul injecţiei la glomusul carotidian.

Efectul cianurii asupra oxidărilor cerebrale se reflectă în activitatea electrică a creierului. Sistemul nervos central este afectat de sus în jos. În primul rînd este interesat cortexul, apoi ganglionii de la bază, hipotalamusul şi mezencefalul. La nivelul frunţii şi trunchiului cerebral inhibiţia este moderată sau nulă. Activitatea electrică a substanţei cenuşii medulare este crescută. Revenirea după intoxicaţie se produce în sens invers. Prin urmare, efectele cianurii pot fi privite ca o decerebrare funcţională tranzitorie şi într-adevăr, comportarea indivizilor care primesc cianură experimental confirmă această interpretare (Ward şi Wheatley, 1947). Este interesant că, repetate zilnic, injecţiile cu cianură, care provoacă pierderea cunoştinţei şi convulsii, nu determină modificări patologice în sistemul nervos central (Wheatley şi alţii, 1947).

Sistemul cardio-vascular. Efectele cianurii asupra sistemului cardio-vascular sînt similare cu acelea ale anoxiei. Cele mai importante sînt acţiunile directe asupra miocardului.

Înregistrările electrocardiografice la indivizii cărora li s-au făcut injecţiile intravenoase cu cantităţi mici (0,1—0,2 mg/kilocorp) arată o scurtă pauză sinuzală (0,88—4,2 sec.), concomitentă cu instalarea unei tahipnei, urmată de o aritmie sinuzală şi ulterior de o acceleraţie gradată a ritmului, depăşind valorile de control. Ritmul revine în general în limitele valorilor de control în decurs de 3 minute (Wexler şi alţii, 1947).

S-au făcut de asemenea observaţii amănunţite asupra ECG criminalilor în timpul inhalării dozelor letale de acid cianhidric, în cursul execuţiei lor (Wexler şi alţii, 1947). Se constată o descreştere iniţială a ritmului cardiac, însoţită de o aritmie sinuzală, care este urmată de dispariţia undelor *P*, observîndu-se apariţia unui ritm nodal sau idio-ventricular. În timpul celui de-al treilea şi al patrulea minut se produce o a doua creştere a ritmului şi reapariţia de unde regulate *P* nepropagate urmate de o încetinire şi disociere atrio-ventriculară în minutul 5. Ritmul cardiac creşte din nou în minutul 6 şi 7 şi reapare ritmul normal sinuzal. Apoi ritmul cardiac se încetineşte progresiv. Celelalte caracteristici electrocardiografice cuprind modificări de formă şi voltaj ale complexului *QRS*, o creştere precoce şi trecătoare a amplitudinii undei *T* şi o scurtare progresivă, cu dispariţia finală a segmentului *ST*, unda *T* luînd naştere sus pe complexul *QRS*. Cordul continuă să mai bată cîteva minute după ultima respiraţie.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Ionul CN este uşor absorbit din toate ţesuturile cu excepţia pielii. O parte din cianura absorbită este eliminată ca atare prin plămîni. Totuşi, cea mai mare parte este transformată în ionul relativ netoxic de tiocianat. Conversiunea este o reacţie enzimatică grăbită mult de sulful în exces sub formă de tiosulfat. Chiar şi în absenţa tiosulfatului, viteza de formare a tiocianatului este atît de mare, încît toxicitatea depinde mult de viteza de absorbţie sau administrare (Ward, 1947).

Intoxicaţia cu cianură. Cele mai multe cazuri fatale determinate de cianură sînt sinuciderile, dar unele cazuri se produc şi din cauza expunerii accidentale în industrie. Animalele care pasc ierburi şi plante care conţin glucozizi cianoformatori în cantităţi mari sucumbă de asemenea din cauza intoxicaţiei cu acest agent. Simptomele otrăvirii cu cianură apar de la cîteva secunde pînă la cîteva minute după ingerarea compuşilor sau inhalarea vaporilor care conţin ionul. Acestea sînt: ameţeală, hiperpnee, cefalee, palpitaţii, cianoză şi pierderea cunoştinţei. Înainte de moarte pot apărea convulsii asfixice. Cu toate că dozele mari sînt fatale în cîteva minute, s-au raportat cazuri în care moartea a survenit în 3 ore. De aceea, un tratament prompt poate să salveze viaţa. Atîta timp cît inima continuă să bată, există o şansă de a salva bolnavul, dat fiind că există antidoturi eficiente la îndemînă.

Tratament. Tratamentul pentru intoxicaţia cu cianură este specific. Ca să fie eficace, el trebuie administrat rapid. Din fericire, diagnosticul se poate pune după mirosul caracteristic de cianură (miros de „ulei de migdale amare") al halenei individului intoxicat. Acest semn împreună cu asfixia şi cianoza este patognomonic. Scopul urmărit în tratamentul intoxicaţiei cu cianură este de a se produce methemoglobină. Methemoglobina se combină cu ionul cian ca să formeze cianmethemoglobina şi în acest fel intră în competiţie pentru ion cu sistemele enzimatice esenţiale (vezi mai sus). O dată ce s-a format cianmethemoglobina, se administrează tiosulfatul de sodiu pentru a transforma cianura, care este eliberată prin disocierea cianmethemoglobinei, în tiocianat.

Chen şi colaboratorii (1934) au arătat că unul dintre cei mai buni agenţi folosiţi pentru formarea methemoglobinei este nitritul de sodiu. Doza pentru adulţi este de 0,3—0,5 g dizolvate în 10—15 ml apă. O injecţie trebuie făcută în 3 pînă la 4 minute. Dacă există o întîrziere apreciabilă pînă ce soluţia este preparată şi injectată, bolnavul trebuie să fie susţinut în această perioadă cu inhalaţii de nitrit de amil timp de 30 de secunde la fiecare 2 minute. După (dar nu în acelaşi timp cu) nitritul de sodiu, trebuie administrat tiosulfatul de sodiu prin injecţii intravenoase făcute foarte încet. Doza este de 12,5 g într-un volum total de 50 ml administrate timp de 10 minute. Dacă simptomele reapar, procedeul de mai sus trebuie repetat, cu excepţia că în acest caz dozele sînt înjumătăţite. Dacă nitritul produce o scădere profundă a presiunii sanguine trebuie administrată adrenalină sau efedrină pentru a suprima acest efect nedorit. De asemenea, gradul methemoglobinemiei poate să fie mai mare decît cel urmărit în scopul dezintoxicării de cianură şi dacă se produce o anoxemie gravă şi prelungită, este necesar să se recurgă la inhalarea de oxigen şi chiar la transfuzie de sînge. Tratamentul ulterior este pur simptomatic.

Prin folosirea tipului de terapie citat mai sus s-a demonstrat că este posibil să se protejeze animalele de experienţă împotriva unor doze de cianură de 21 de ori mai mari decît doza minimă letală. Acest tratament este de 7 ori mai eficace decît albastrul de metilen, alt agent care a fost recomandat şi utilizat mult în tratamentul intoxicaţiilor clinice cu cianură. Albastrul de metilen acţionează de asemenea pe baza capacităţii sale de a forma methemoglobina (cap. 49), dar nu este atît de sigur sau activ, în această privinţă, cum sînt nitriţii. În intoxicaţiile cu cianură la oameni s-au comunicat de multe ori succese terapeutice cu nitrit de sodiu şi tiosulfat de sodiu (Chen şi Rose, 1952).

În cursul cercetărilor din timpul războiului au fost studiate mai multe substanţe în legătură cu capacitatea lor de a stimula formarea methemoglobinei. Una dintre cele mai active a fost *p*-aminopropiofenona, ale cărei acţiuni au fost descrise pentru prima oară de Vanderbelt şi colaboratorii (1944). Compusul este superior nitritului de sodiu, deoarece nu are acţiuni secundare nedorite şi doza necesară la oameni este

Scanned with OKEN Scanner

foarte mică (Tepperman şi alţii, 1946). Cu toate acestea compusul nu este livrat pentru uz clinic şi nu au fost stabilite dozele parenterale pentru oameni. În plus există o întîrziere apreciabilă în formarea methemoglobinei astfel că acest compus este mai adecvat pentru profilaxie decît pentru tratamentul intoxicaţiilor cu cianură. S-au studiat de asemenea efectele fiziopatologice ale methemoglobinemiei precum şi limitările acesteia ca metodă utilizată în profilaxia şi tratamentul intoxicaţiei cu cianură. O concentraţie mare de methemoglobină circulantă poate să protejeze experimental indivizii supuşi unor doze de 40 de ori mai mari decît dozele letale de cianură (Jandorf şi Bodansky, 1946; Rose şi alţii, 1947). Cel mai mare grad de protecţie se obţine atunci cînd cianura pătrunde lent în circulaţie. Tratamentul profilactic este mult mai eficace decît acela administrat după ce cianura s-a combinat deja cu enzimele respiratorii celulare.

Totuşi, efectele fiziopatologice ale methemoglobinemiei nu se deosebesc de cele ale carboxihemoglobinemiei (Bodansky, 1951). Curba de disociere a oxihemoglobinei restante este deplasată spre stînga şi din această cauză aportul de oxigen la ţesuturi este insuficient. Concentraţiile de methemoglobină de 15—20% au puţină influenţă asupra indivizilor care desfăşoară o muncă uşoară; în schimb la o muncă grea, oxigenarea muşchilor se face insuficient (Tepperman şi alţii, 1946). Alte aspecte ale methemoglobinemiei produsă de medicamente sînt discutate în alt capitol (vezi „Index").

BENZENUL (BENZOLUL)

„Benzolul" este un termen folosit pentru a indica 2 substanţe. Benzenul chimic pur C_6H_6 este de multe ori denumit benzol, dar această denumire se dă şi benzolului din comerţ, care este o fracţiune obţinută prin distilarea naftei brute, unul dintre produsele de distilare ale gudroanelor de cărbune. Benzolul din comerţ este format de obicei, în cea mai mare parte, din benzen, dar conţine şi substanţe chimic înrudite, ca xilenul şi toluenul. Totuşi, în intoxicaţiile cu benzol, benzenul este agentul toxic; prin urmare, în restul discuţiei care urmează ne vom referi la benzen. Benzenul nu trebuie confundat cu „benzina". Acest din urmă produs se obţine prin distilarea petrolului, conţine un amestec de hidrocarburi şi este similar în privinţa compoziţiei ca gazolina şi petrolul lampant.

Benzenul este toxic cînd pătrunde în organism prin orice cale. Contactul cu pielea poate provoca absorbţia unor cantităţi dăunătoare. Intoxicaţia se produce de obicei în urma inhalării vaporilor. Inhalarea unei concentraţii de 20 000 părţi la 1 000 000 este fatală în decurs de 5—10 minute; 7 500 părţi la 1 000 000 inhalate timp de 30—60 de minute provoacă simptome acute. În unele ţări, maximul de expunere admisibil în industrie este de 35 părţi la 1 000 000 (Hardy şi Elkins, 1948). Incidenţa mare de intoxicaţii cu benzen se datoreşte utilizării pe scară întinsă a substanţei în industrie. Se întrebuinţează în industria cauciucului, muniţiilor, coloranţilor, pielăriei, în pictură etc. În plus se întrebuinţează în spălătorii chimice şi este mînuit în multe sectoare comerciale.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Benzenul lichid este absorbit, atît din tractul intestinal, cît şi prin piele. Vaporii intră în circulaţie prin aparatul respirator. Substanţa se acumulează în special în sistemul nervos central; distribuţia ei în celelalte organe variază cu timpul care se scurge de la expunere (Oettingen, 1940, 1942). Aproximativ 50% din benzenul absorbit este eliminat prin plămîni. Restul este oxidat în cea mai mare parte în fenol şi polifenoli care sînt excretaţi ca produse de conjugare cu acidul sulfuric şi glicuronic (Porteous şi Williams, 1949). S-a susţinut că o dată cu inhalarea vaporilor de benzen cantitatea de sulfat esterificat din urină creşte în procente faţă de cantitatea totală de sulfat (Yant şi alţii, Bowditch şi Elkins, 1939). Acest fapt a fost pe deplin confirmat, dar variaţiile de la individ la individ sînt atît de mari, încît el constituie doar o probă de prezumţie asupra expunerii la benzen (Frossman şi Frykholm, 1947). Este probabil că produşii intermediari de oxidare ai benzenului sînt răspunzători, în mare măsură, de acţiunile toxice ale substanţei asupra sistemului hematopoetic. De exemplu, pirocatehina şi hidrochinona în doze mici pot reproduce efectele benzenului asupra măduvei oaselor, în schimb, toluenul sau metilbenzenul, cărora li se oxidează gruparea metil la acid benzoic, seamănă cu benzenul în ceea ce priveşte acţiunea central depresivă, dar nu au nici o influenţă asupra măduvei oaselor.

Intoxicaţia cu benzen. Intoxicaţia cu benzen poate fi acută sau cronică. Intoxicaţiile acute se produc cînd benzenul este ingerat, fie în mod accidental, fie cu intenţie de sinucidere. Ele se produc de asemenea în urma inhalării unor concentraţii mari de vapori de către muncitorii care curăţă cisternele de petrol sau distilatoarele mari. Intoxicaţia cronică se produce prin expunere îndelungată la vapori în concentraţii scăzute.

Intoxicaţia acută. Simptomele intoxicaţiei acute privesc, în special, sistemul nervos central. Există o perioadă preliminară de excitaţie şi agitaţie. Aceasta este urmată de o inhibiţie a sistemului nervos central şi moartea se produce prin insuficienţă respiratorie. Dacă concentraţia vaporilor de benzen este foarte mare poate să intervină şi un element asfixic datorită inhalării unui gaz nerespirabil. Tratamentul acestui tip de intoxicaţie este pur simptomatic.

Intoxicaţia cronică. În intoxicaţia cronică se observă, de obicei, semne şi simptome privind sistemul nervos central şi tractul gastro-intestinal, dar cele mai importante manifestări toxice apar în urma acţiunii substanţei asupra măduvei oaselor. Sensibilitatea la benzen variază de la individ la individ. În general, bărbaţii sînt mai rezistenţi la această substanţă decît femeile şi cu cît un individ este mai tînăr, cu atît sensibilitatea este mai mare. Totuşi, sînt atît de multe variaţii individuale, încît nu se poate prevedea reacţia la o expunere la benzen într-un anume caz. Simptomele pot fi întîrziate luni sau chiar ani de la contactul iniţial cu substanţa chimică. Într-adevăr, ele pot apărea după ce a încetat orice expunere.

Semnele şi simptomele intoxicaţiei cronice cu benzen, care interesează sistemul nervos central, sînt: cefalee, ameţeală, iritabilitate, somn neliniştit şi tremurături; în cazurile grave pot apărea nevrite şi cîteodată zone de anestezie şi parestezie. Se întîlnesc frecvent şi simptomele gastro-intestinale, ca anorexia şi greaţa. Uneori se observă leziuni hepatice şi renale.

Benzenul poate stimula la început leucopoeza şi ca o primă manifestare a acţiunii se poate observa leucocitoza (fie limfocitară, fie polinucleară). S-au comunicat cazuri letale prin leucemie mieloidă (Erf şi Rhoads, 1939). Această acţiune stimulantă este înlocuită repede de o inhibiţie a precursorilor tuturor elementelor citologice ale sîngelui periferic şi anume, a hematiilor, leucocitelor şi plăcuţelor sanguine. Rezultatul este o anemie aplastică. În cazurile grave, numărul de eritocite poate scădea sub 1 000 000/mm³ cu o descreştere corespunzătoare a hemoglobinei; aceasta este însoţită de toate semnele şi simptomele clasice de anemie şi, în special, de slăbiciune, ameţeli, palpitaţii, dispnee, dureri anginoase, edeme şi alte manifestări de anoxie tisulară. Totuşi, de obicei, bolnavii cu intoxicaţie cronică cu benzen au un număr de globule roşii de aproximativ 50% din cel normal.

Scanned with OKEN Scanner

Benzenul poate să inhibeze în mod electiv leucopoeza, în special a granulocitelor. şi poate produce o neutropenie gravă, malignă, cu toate simptomele care caracterizează această stare. Din acestea fac parte: slăbiciune, leziuni ulcerative ale cavităţii bucale şi faringelui, şi o toxemie gravă. Benzenul poate provoca de asemenea o scădere a plăcuţelor şi, în cele mai multe cazuri, numărul acestora este sub 50 000/mm³ de sînge. Acest fapt poate produce sîngerări ale mucoaselor, echimoze, peteşii, gingivite şi diferite alte manifestări caracteristice purpurii simptomatice trombopenice. Timpul de coagulare, de retracţie a cheagului şi de sîngerare sînt toate crescute (Selling şi Osgood, 1935; Hunter, 1939, Erf şi Rhoads, 1939; Davis, 1940).

Inhibiţia oricărui tip celular din seria mielocitară este suficientă pentru a provoca moartea. Individul intoxicat poate să sucombe prin anemie aplastică, granulocitopenie, trombocitopenie sau orice altă boală sau infecţie care altfel ar fi benignă. Modificările patologice întîlnite în intoxicaţia cu benzen au fost descrise de Mallory şi colaboratorii (1939).

Tratamentul. Cînd se ştie că sînt oameni expuşi în munca lor la vapori de benzen, trebuie luate măsuri profilactice. Trebuie să se utilizeze toate metodele posibile pentru a apăra aceşti oameni împotriva inhalării vaporilor. Trebuie să li se facă controale medicale periodice şi să se cerceteze cu atenţie tabloul sanguin. În plus, trebuie analizată urina, din cînd în cînd, pentru ca să se determine excreţia produşilor de conjugare ai benzenului, ceea ce constituie un indice aproximativ al gradului de expunere. O dată ce s-a produs intoxicaţie, este obligatoriu să se prevină expunerile ulterioare. Terapia este pur simptomatică. Dacă anemia este foarte pronunţată, se recomandă transfuzii de sînge şi administrarea de preparate care conţin fier. Dacă se produce o neutropenie gravă, procedeul terapeutic este acelaşi ca pentru orice altă formă de agranulocitoză. Trombocitopenia cu purpură poate de asemenea să necesite transfuzii cu sînge.

Întrebuinţări terapeutice. Benzenul nu se mai utilizează în terapeutică. Altă dată era utilizat în leucemii ca să scadă numărul de leucocite şi în policitemie ca să reducă numărul de eritrocite circulante. Totuşi această substanţă a fost abandonată din cauza pericolului real de a produce anemie aplastică şi din cauză că există alte tratamente mai eficace în aceste boli.

HIDROGENUL SULFURAT

Hidrogenul sulfurat (H_2S) este un gaz incolor, inflamabil, uşor de recunoscut după mirosul său caracteristic. Este foarte toxic, o concentraţie de 1:20 000 fiind suficientă ca să producă simptome grave. Concentraţii mai mari sînt în scurt timp fatale. Gazul se găseşte în canale şi în laboratoarele de chimie şi este, fie întrebuinţat, fie apare ca produs secundar în multe procedee industriale, ca de exemplu în fabricarea culorilor cu sulf, a sulfurii de carbon, în industria textilă şi în rafinarea petrolului bogat în sulf. Cu toate că mecanismul de acţiune a hidrogenului sulfurat nu a fost atît de bine studiat ca acel al cianurilor, există probe care sugerează că hidrogenul sulfurat produce o anoxie histotoxică, probabil prin combinarea cu metalele enzimelor oxidative esenţiale.

Intoxicaţia. Simptomele intoxicaţiei cu hidrogen sulfurat depind de concentraţiile inhalate. Dacă concentraţia este mare (1:1 000) moartea poate fi instantanee. Concentraţiile mai mici produc o succesiune de fenomene destul de caracteristice. Gazul este un iritant local şi expunerea provoacă o conjunctivită pronunţată cu tumefierea pleoapelor. Mucoasele căilor respiratorii sînt de asemenea interesate şi de multe ori se produce o iritaţie a faringelui şi a bronhiilor. Dacă gazul ajunge într-o cantitate suficientă la epiteliul alveolar, se poate produce un edem pulmonar şi pneumonia este o complicaţie frecventă. Dermatita este de asemenea un simptom obişnuit al expunerilor de lungă durată.

Principalele efecte generale ale intoxicării cu hidrogen sulfurat se datoresc acţiunii gazului asupra sistemului nervos central. Dacă se inhalează concentraţii mici, bolnavul suferă de cefalee, greţuri, dispnee, ameţeli şi stare de rău pronunţată. Concentraţiile mai mari, în primul moment stimulează şi apoi inhibează sistemul nervos central. Stimularea poate fi suficient de puternică pentru ca să provoace hiperpnee şi convulsii, cu toate că s-ar putea ca şi anoxia şi acidoza să contribuie la acest sindrom. În unele cazuri, respiraţia este inhibată şi moartea se produce prin insuficienţă respiratorie, inima continuînd să bată cîteva minute după ce s-a oprit respiraţia.

Tratament. Dacă respiraţia şi oxigenarea tisulară pot fi menţinute, organismul va oxida repede sulfurile toxice în sulfaţi. Prin urmare, victima intoxicării trebuie imediat scoasă la aer curat. În cazul cînd mai respiră, administrarea oxigenului este folositoare. Dacă respiraţia a încetat, trebuie imediat instituită respiraţia artificială combinată cu administrarea de oxigen. Celelalte măsuri sînt pur simptomatice. Consecinţele expunerii sînt pneumonia şi, dacă intoxicaţia a fost gravă, modificări caracteristice anoxiei.

SULFURA DE CARBON

Sulfura de carbon (CS_2) este răspîndită mult în industrie ca solvent, în special în fabricarea mătăsii artificiale. Din această cauză, intoxicarea cu această substanţă chimică este frecventă. Sulfura de carbon este un lichid foarte volatil şi cu toate că intoxicaţia poate uneori să rezulte din ingerarea ei, cele mai multe cazuri se produc prin inhalarea vaporilor. După inhalare, sulfura de carbon este repede absorbită. Aproximativ 10—15% este eliminată prin plămîni şi se găsesc urme şi în urină. Restul substanţei este metabolizat şi apare în urină sub formă de sulfat şi compuşi organici cu sulf (McKee şi alţii, 1943).

Intoxicaţia. Sulfura de carbon este toxică pentru sistemul nervos central. Cînd se inhalează concentraţii mari, simptomele principale sînt cele de inhibiţie ale sistemului nervos central. O perioadă iniţială de excitaţie este urmată de pierderea cunoştinţei şi convulsii terminale. Moartea se produce prin insuficienţă respiratorie. Cînd se inhalează cantităţi mai mici de vapori, timp mai îndelungat, se produc simptome cronice din cauza leziunilor întinse din sistemul nervos central. Se observă de obicei nevrite periferice multiple care duc la paralizie. În special nervul optic este deosebit de vulnerabil la această substanţă chimică şi prin atrofierea sa se pot produce tulburări vizuale grave. Se produce de asemenea anestezia corneei şi un semn caracteristic este diminuarea reflexului corneean. Se constată frecvent un nistagmus rotator de origine vestibulară. După perioade lungi de expunere se poate produce o labilitate emoţională şi impotenţă sexuală. Eventual pot să urmeze demenţă, manii, paranoia şi alte psihoze (Barceland, 1942). Simptomele de parkinsonism sugerează că şi ganglionii bazali pot suferi acţiunea toxică a vaporilor. În plus apar tulburări ale apetitului şi somnului, simptomele gastro-intestinale sînt frecvente şi consecutiv slăbiciune, anemie, pierdere a greutăţii şi debilitate generală.

Tratament. În afară de îndepărtarea bolnavului din locul unde este expus la vapori, tratamentul este numai simptomatic. Restabilirea poate să dureze luni de zile şi deseori leziunile produse de sulfura de carbon sînt atît de întinse, încît pot să împiedice restabilirea completă a sănătăţii.

Scanned with OKEN Scanner

GAZOLINA

Vaporii de gazolină într-o concentraţie de 2 părţi la 1 000 sînt periculoşi de respirat. Concentraţii mai mari sînt toxice într-un foarte scurt timp. Muncitorii, în special din industriile unde gazolina este întrebuinţată ca solvent, sînt deseori expuşi la aceşti vapori şi se pot ivi simptome în legătură cu această expunere. Gazolina este formată, fie din hidrocarburi aromatice nesaturate, fie din hidrocarburi înalte din seria metanului. Ele se deosebesc, într-o anumită măsură, prin efectele tardive asupra sistemului nervos central.

Intoxicaţia. Inhalarea concentraţiilor mari de vapori de gazolină, ca acelea la care sînt expuşi muncitorii care curăţă cisternele care conţin gazolină depozitată, poate provoca moartea instantanee. Observaţia lui Chenoweth (1946) că vaporii de gazolină pot sensibiliza miocardul într-un mod asemănător ciclopropanului, astfel că micile cantităţi de adrenalină din circulaţie să declanşeze fibrilaţia ventriculară (cap. 6) pot constitui explicaţia pentru acest tip de moarte bruscă. Pe de altă parte, concentraţiile mari de gazolină pot provoca o inhibiţie rapidă centrală şi moarte prin insuficienţă respiratorie. Efectele inhalării concentraţiilor mai mici de vapori de gazolină sînt asemănătoare cu acelea care se produc în urma ingerării de alcool etilic (Machle, 1941). Acestea cuprind: lipsă de coordonare, agitaţie, stare de excitaţie, stare confuzională, dezorientare, ataxie, delir şi în sfîrşit comă, care poate să dureze de la cîteva ore pînă la mai multe zile. Coma care urmează după inhalarea hidrocarburilor alifatice este adîncă, iar reflexele osteo-tendinoase sînt slabe sau absente. Din contra, coma prin intoxicaţia cu hidrocarburi aromatice este caracterizată prin nelinişte motorie, tremurături şi zvîcniri; se observă hiperreflexie. Cînd se inhalează concentraţii mici de gazolină sînt frecvente simptomele prodromale ca: cefalee, vedere înceţoşată, ameţeli, ataxie, ţiuituri, greţuri, anorexie şi slăbiciune. Semnele şi simptomele expunerii cronice la vapori de gazolină nu sînt bine definite şi pot cuprinde slăbirea forţei musculare, nepăsare, oboseală şi pierdere în greutate; se pot instala şi fenomene neurologice ca de exemplu confuzie, ataxie, tremurături, parestezie, nevrite şi paralizii ale nervilor periferici sau craniceni. Tratamentul intoxicaţiei cu gazolină nu este specific şi constă în măsuri pur simptomatice şi de susţinere.

HIDROGENUL ARSENIAT

Hidrogenul arseniat (AsH_3) reprezintă forma cea mai toxică a arsenului. Compusul este un gaz. Nu se utilizează în industrie, dar se poate forma în mod accidental în orice proces în care vin în contact hidrogen în stare născîndă şi arsen. De exemplu, în prepararea hidrogenului cu ajutorul zincului, elementul din urmă conţine în mod invariabil urme de arsen şi de aceea se poate forma hidrogen arseniat. Gazul este toxic cînd este inhalat timp de 30 de minute într-o concentraţie de 1 la 4 000.

Intoxicaţia. Hidrogenul arseniat este toxic faţă de eritrocite. Se combină cu hemoglobina şi apoi se transformă prin oxidare într-un compus toxic hemolitic. Astfel, hemoliza se produce numai în condiţii aerobe. Produşii stabili de oxidare a hidrogenului arseniat, trioxidul şi pentaoxidul de arsen, nu sînt hemolitici. Efectele toxice ale hidrogenului arseniat sînt relativ tardive. Simptomele pot să nu apară timp de 6 pînă la 36 de ore după expunere, depinzînd de concentraţie. Acestea sînt produse, atît de anemia creată prin hemoliză, cît şi de efectele asupra ficatului şi rinichilor. Simptomele mai importante sînt: frisoane, febră, greţuri şi vărsături, dureri lombare, oligurie cu hemoglobinurie, sediment urinar cu hematii şi cilindri, icter şi manifestările caracteristice de anemie şi anoxie. În plus, gazul are o acţiune directă de inhibiţie asupra sistemului nervos central. Bolnavul care îşi revine după simptomele acute poate totuşi prezenta ulterior fenomene de intoxicaţie subacută cu arsen.

Tratament. Acesta constă în transfuzii de sînge, iar dacă anemia este gravă, inhalaţii cu oxigen pentru a combate anoxia şi diverse alte măsuri simptomatice. Diverşi monotioli şi ditioli pot preveni acţiunea hemolitică a hidrogenului arseniat, cu condiţia să fie administraţi scurt timp după expunere. Dimercaprolul (pag. 795) este ineficace, în schimb dimercaptopropiletileterul conferă o foarte mare protecţie (Kensler şi alţii, 1936).

BIBLIOGRAFIE

Albaum, H. G., Tepperman, J., O. Bodansky. A spectrophotometric study of the competition of methemoglobin and cytochrome oxidase for cyanide *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 1946, **163**, 641—647.

Beck, H. G. Slow carbon monoxide asphyxiation; neglected clinical problem. *J. Am. M. A.*, 1936, **107**, 1025—1029.

Beck, H. G., G. M. Suter. Role of carbon monoxide in the causation of myocardial disease. *J. Am. M. A.*, 1938, **110**, 1982—1986.

Bodansky, O. Methemoglobinemia and methemoglobin-producing compounds. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 144—196.

Bowditch, M., H. B. Elkins. Chronic exposure to benzene (benzol). I. The industrial aspects. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1939, **21**, 321—330.

Braceland, F. J. Mental symptoms following carbon disulphide absorption and intoxication. *Ann. Int. Med.*, 1942, **16**, 246—261.

Chen, K. K., C. L. Rose. Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning. *J. Am. M. A.*, 1952, **149**, 113—119.

Chen, K. K., Rose, C. L., G. H. A. Clowes. Comparative values of several antidotes in cyanide poisoning. *Am. J. M. Sc.*, 1934, **188**, 767—781.

Chenoweth, M. B. Ventricular fibrillation induced by hydrocarbons and epinephrine. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1946, **28**, 151—158.

Chiodi, H., Dill, D. B., Consolazio, F., S. M. Horvath. Respiratory and circulatory responses to acute carbon monoxide poisoning. *Am. J. Physiol.*, 1941, **134**, 683—693.

Clark, R. T., Jr. Evidence for conversion of carbon monoxide to carbon dioxide by the intact animal. *Am. J. Physiol.*, 1950, **162**, 560—564.

Davis, P. A. Present status of benzene. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 553—557.

Drinker, C. K. Carbon monoxide asphxyia. Oxford University Press, New York, 1938.

Scanned with OKEN Scanner

Dutra, F. R. Cerebral residua of acute carbon monoxide poisoning. *Am. J. Clin. Path.*, 1952, **22**, 925—935.

Ehrich, W. E., Bellet, S., F. H. Lewey. Cardiac changes. from CO poisoning. *Am. J. M. Sc.*, 1944, **208**, 511—523

Erf, L., C. P. Rhoads. The hematological effects of benzene (benzol) poisoning. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1939, **21**, 421—435.

Forbes, W. H., Sargent, F., F. J. W. Roughton. The rate of carbon monoxide uptake by normal men. *Am. J. Physiol.*, 1945, **143**, 594—608.

Frossman, S., K. O. Frykholm. Benzene poisoning. II. Examination of workers exposed to benzene with reference to the presence of ester-sulfate, muconic acid, urochrome A and polyphenols in the urine together with vitamin C deficiency. Prophylactic measures. *Acta med. Scandinav.*, 1947, **128**, 256—280.

Gettler, A. O., H. C. Freimuth. The carbon monoxide content of the blood under various conditions. *Am. J. Clin. Path.*, 1940, **11**, 603—616.

Haldane, J. The relation of the action of carbonic oxide to oxygen tension. *J. Physiol.*, 1895, **18**, 201—217.

Hardy, Harriet L., H. B. Elkins. Medical aspects of maximum allowable concentrations: benzene. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1948, **30**, 196—200.

Henderson, Y., H. W. Haggard. Noxious gases and the principles of respiration influencing their action. Chemical Catalog Co., New York, 1927.

Hunter, F. T. Chronic exposure to benzene (benzol). II. The clinical effects. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1939, **21**, 331—354.

Jandorf, B. J., O. Bodansky. Role of methemoglobinemia in protection against and treatment of inhalation poisoning by HCN and CNCl. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1946, **28**, 125—132.

Kensler, C. J., Abels, J. C., C. P. Rhoads. Arsine poisoning, mode of action and treatment. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 99—108.

Larson, P. S., Smith, E. L., Finnegan, J. K., H. B. Haag. Observations on the effect of hyperventilation on the reflex respiratory stimulating action of nicotine and cyanide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 133—135.

Lewey, F. H., D. L. Drabkin. Experimental chronic carbon monoxide poisoning of dogs. *Am. J. M. Sc.*, 1944, **208**, 502—511.

Lilienthal, J. L., Jr. Carbon monoxide. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 324—354.

Lilienthal, J. L., Jr., Mary B. Pine. The effect of oxygen pressure on the uptake of carbon monoxide at sea level and at altitude. *Am. J. Physiol.*, 1946, **145**, 345—350.

Lilienthal, J. L., Jr., Riley, R. L., Proemmel, D. D., R. F. Franks. The relationships between carbon monoxide, oxygen and hemoglobin in the blood of man at altitude. *Am. J. Physiol.*, 1946, **145**, 351—358.

Machle, W. Gasoline intoxication. *J. Am. M. A.*, 1941, **117**, 1965—1971.

McKee, R. W., Kyser, C., Fountain, J. H., Riskin, A. M., P. Drinker. A solvent vapor, carbon disulfide; absorption, elimination, metabolism and mode of action. *J. Am. M. A.*, 1943, **122**, 217—222.

Mallory, T. B., Gall, E. A., W. J. Birckley. Chronic exposure to benzene (benzol). III. The pathologic results. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1939, **21**, 355—393.

Meigs, J. W., J. P. W. Hughes. Acute carbon monoxide poisoning. An analysis of one hundred five cases. *A.M.A. Arch. Indust. Hyg.*, 1952, **6**, 344—356.

Oettingen, W. F., von. Toxicity and potential dangers of aliphatic and aromatic hydrocarbons. A critical review of the literature. *Pub. Health Bull.*, No. 255, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1940.

———. The toxicity and potential dangers of aliphatic and aromatic hydrocarbons. *Yale J. Biol. & Med.*, 1942, **15**, 167—184.

Pitts, G. C., N. Pace. The effect of blood carboxyhemoglobin concentration on hypoxia tolerance. *Am. J. Physiol.*, 1947, **148**, 139—151.

Portegus, J. W., R. T. Williams. Studies in detoxication. 20. The metabolism of benzene. II. The isolation of phenol, catechol, quinol and hydroxyquinol from the ethereal sulphate fraction of the urine of rabbits receiving benzene orally. *Biochem. J.*, 1949, **44**, 56—61.

Rose, C. L., Welles, J. S., Fink, R. D., K. K. Chen. The antidotal action of *p*-aminopropiophenone with or without sodium thiosulfate in cyanide poisoning. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **89**, 109—114.

Roughton, F. J. W. The average time spent by the blood in the human lung capillary and its relation to the rates of CO uptake and elimination in man. *Am. J. Physiol.*, 1945, **143**, 621—633.

Roughton, F. J. W., R. C. Darling. The effect of carbon monoxide on the oxyhemoglobin dissociation curve. *Am. J. Physiol.*, 1944, **141**, 17—31.

Roughton, F. J. W., W. S. Root. The fate of CO in the body during recovery from mild carbon monoxide poisoning in man. *Am. J. Physiol.*, 1945, **145**, 239—252.

Sayers, P. R., S. J. Davenport. Review of carbon monoxide poisoning. *Pub. Health Bull.*, No. 195, U.S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1930.

Schwerma, H., Ivy, A. C., Friedman, H., E. La Brosse. A study of resuscitation from the nearly fatal effects of exposure to carbon monoxide. *Occup. Med.*, 1948, **5**, 24—48.

Selling, L., E. E. Osgood. Chronic benzol poisoning. *Internat. Clin.*, 1935, **3**, 53—64.

Sievers, R. F., Edwards, T. I., A. L. Murray. A medical study of men exposed to measured amounts of carbon monoxide in the Holland Tunnel for 13 years. *Pub. Health Bull.*, No. 278, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1942.

Stotz, E., Altschul, A. M., T. R. Hogness. The cytochrome-C-, cytochrome oxidase complex. *J. Biol. Chem.*, 1938, **124**, 745—754.

Tepperman, J., Bodansky, O., B. J. Jandorf. The effect of *p*-aminopropiophenone-induced methemoglobinemia on oxygenation of working muscle in human subjects. *Am. J. Physiol.*, 1946, **146**, 702—709.

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA a XII-a

METALELE GRELE ŞI ANTAGONIŞTII LOR

Metalele grele pot fi tratate în acelaşi capitol cu condiţia ca sistematizarea farmacologică să nu fie sacrificată în favoarea sistemului periodic al elementelor. Sărurile anorganice ale metalelor pot fi grupate împreună, deoarece au multe proprietăţi farmacologice şi toxice comune. Totuşi în cazul derivaţilor organici ai acestor metale, clasificarea chimică trebuie, uneori, să fie înlocuită cu o clasificare bazată pe aplicaţiile terapeutice. De exemplu, compuşii organici ai mercurului sînt utilizaţi mult ca substanţe antiseptice şi ca diuretice şi de aceea sînt prezentaţi la fiecare din aceste capitole. De asemenea, unele metale nu sînt cuprinse în această parte din cauza acţiunilor lor farmacologice specifice şi din cauza aplicaţiilor terapeutice care necesită o discuţie a lor în alte capitole. De exemplu, fierul este tratat în legătură cu alte substanţe care au acţiuni asupra sîngelui şi asupra organelor hematopoetice.

Dezvoltarea care au luat-o substanţele care neutralizează acţiunile biologice ale unor metale reprezintă un progres important al farmacologiei moderne. Substanţele antagoniste sînt, atît medicamente valoroase, cît şi instrumente pentru cercetare; ele vor fi luate în discuţie înaintea prezentării diverselor metale în parte, deoarece aruncă o lumină asupra mecanismului de acţiune al metalelor.

CAPITOLUL 41

SUBSTANŢELE ANTAGONISTE ALE METALELOR GRELE

DIMERCAPROLUL (BAL)

Dimercaprolul, cunoscut de obicei ca BAL (British anti-lewisite), este un antagonist puternic al acţiunilor biologice ale unui număr de metale grele. Cercetările care au dus la sinteza substanţei, elucidarea mecanismului său de acţiune şi cercetarea efectelor dimercaprolului asupra acţiunilor, distribuţiei şi excreţiei diferitelor metale, au contribuit enorm la înţelegerea farmacologiei metalelor înseşi. Prin urmare este indicat ca prezentarea BAL şi a substanţelor înrudite să preceadă pe aceea a fiecărui metal în parte.

Istoric. Interesul de veacuri asupra aplicaţiilor terapeutice ale metalelor grele a fost mult stimulat de cercetările pline de succes ale lui Ehrlich pentru găsirea unui derivat arsenical eficace în tratamentul sifilisului. Căutînd să explice modul de acţiune al compuşilor organici cu arsen, Ehrlich (1905) a afirmat că receptorii biologici pentru metal ar putea să fie grupările tiol. Probele experimentale care susţin această teorie au fost aduse de Voegtlin şi colaboratorii (1923, 1925) şi Walker (1928). Voegtlin şi colaboratorii au demonstrat că unii compuşi care conţin grupări SH, ca cisteina şi glutationul, puteau să apere, atît tripanosomele, cît şi şobolanii împotriva efectelor toxice ale arsenicalelor. Walker, lucrînd cu preparate uscate de muşchi a arătat că adăugarea de substanţe arsenicale ducea la inhibiţia anumitor catalizatori. Inhibiţia era urmată de dispariţia grupărilor tiol din pulberea de muşchi. Rosenthal (1932) a demonstrat pe cale chimică, că arsenicalele reacţionează cu grupările SH din proteine. În 1939, Eagle a demonstrat *in vitro*, că acţiunea antispirochetozică a bismutului şi a mercurului, precum şi a arsenicului, putea fi antagonizată de compuşi care conţineau grupări SH. El a susţinut că cele 3 metale aveau o afinitate comună pentru grupările sulfhidrilice ale germenilor, pe care le inactivau.

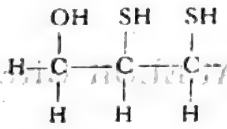
O dată cu izbucnirea celui de al doilea război mondial, interesul centrat asupra valorii terapeutice a compuşilor organici cu arsen s-a îndreptat asupra gazelor de luptă vezicante pe bază de arsen. Cercetătorii englezi au recunoscut în curînd că toxicitatea arsenicalelor vezicante era strîns legată de capacitatea lor de a reacţiona cu grupările tiol din proteine. Marea susceptibilitate a sistemelor enzimatice care conţin grupe sulfhidril de a fi inhibate de arsenicale, a constituit o explicaţie convenabilă pentru acţiunea vezicantă (Peters şi alţii, 1945, 1946). Pe baza acestei explicaţii s-au căutat antidoturi printre tioli, dar nici unul din monotiolii cunoscuţi nu poseda o afinitate pentru arsenicalele vezicante, suficientă ca să exercite un rol de protecţie satisfăcător. Stocken şi Thompson au pornit atunci la o cercetare sistematică pentru a găsi maj

Scanned with OKEN Scanner

multe antidoturi eficiente. Cercetările lor, făcute în primii ani ai războiului şi publicate în literatură în 1946, constituie unul dintre cele mai fascinante exemple de cum se poate descoperi o substanţă valoroasă cunoscînd mecanismul biochimic intim al unui fenomen patologic. Stocken şi Thompson au făcut ca arsenicalele vezicante să reacţioneze cu keratina. Doar grupările SH din proteină erau implicate în reacţia chimică. Mai mult, s-a văzut că o moleculă a compusului de arsenic se combină pentru a forma un inel cu 2 grupări SH situate aproape una de alta, în aceeaşi moleculă proteică. Ei au dedus că ditiolii trebuiau să fie antagonişti mult mai activi decît monotiolii.

Sinteza unor tipuri de ditioli a furnizat curînd după aceea un grup de compuşi care s-au dovedit activi în blocarea acţiunilor arsenicalelor toxice, *in vivo* şi *in vitro*. Dimercaprolul a fost considerat ca cel mai promiţător. Cam în aceeaşi epocă, oamenii de ştiinţă americani s-au alăturat celor englezi în cercetările lor asupra produselor chimice de război. Cercetătorii americani au denumit dimercaprolul „British anti-lewisite" (antilevizita engleză), pe scurt BAL. BAL a stîrnit mult interes şi proprietăţile lui farmacologice au fost repede stabilite. S-a constatat curînd că ditiolii ofereau protecţia şi împotriva altor metale grele în afară de arsen. Studiile experimentale făcute pe animale au fost extinse după aceea şi la oameni. La sfîrşitul celui de-al doilea război mondial s-au publicat contribuţiile cercetătorilor englezi şi americani (Peters şi alţii 1945; Waters şi Stock, 1945). Ele aduceau la lumină o substanţă eficace în tratamentul intoxicaţiei cu diferite metale grele, un ţel către care se tindea de mult.

Chimie, proprietăţi fizice şi raportul dintre structură şi activitate. BAL, 2,3-dimercaptopropanol are structura următoare:



Dimercaprolul (BAL)

Compusul este un ditiol analog glicerolului şi are multe din caracteristicele fizice ale acestei substanţe. Este un lichid limpede, incolor, vîscos, cu un miros înţepător şi neplăcut. Este solubil în apă pînă la o concentraţie de 7% şi este de asemenea solubil în uleiurile vegetale, alcooluri şi în diferiţi alţi solvenţi organici. Soluţiile apoase nu sînt suficient de stabile pentru scopurile farmaceutice. Totuşi, soluţiile în uleiuri vegetale anhidre pot fi autoclavate, dacă sînt ferite de oxigen şi se pot păstra indefinit fără să se deterioreze.

BAL şi ditiolii înrudiţi cuprind sisteme de oxidoreducere lente; ele nu se oxidează, dar în prezenţa unor catalizatori, dintre care cuprul şi feroprotoporfirina sînt cele mai puternice, sînt repede oxidate (Barron şi alţii 1947). Este posibil ca *in vivo* să se facă uşor oxidarea cu trecerea în compusul ciclic cu 2 atomi de sulf (S—S). Methemoglobina reacţionează în mod instantaneu cu BAL şi este redusă în hemoglobină, dar BAL este prea toxic pentru ca să fie întrebuinţat în tratamentul methemoglobinemiei (Bodansky şi Gutman, 1947). Reacţiile între BAL şi diferite metale grele sînt discutate mai jos.

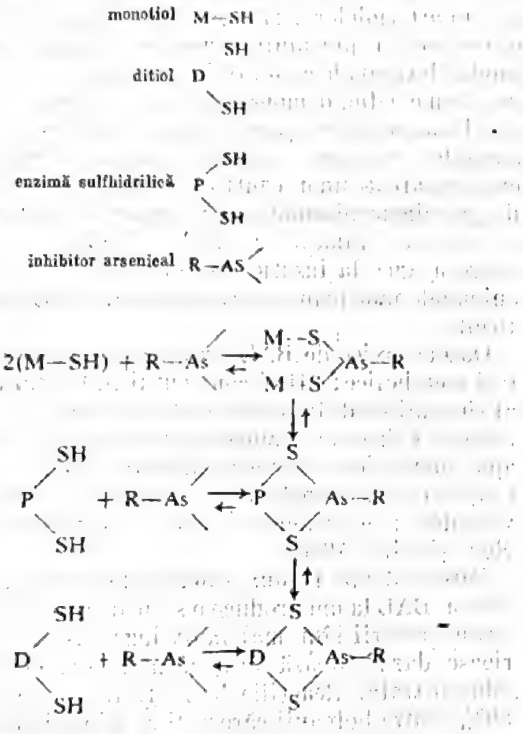
Raportul dintre structura şi activitatea ditiolilor este atît de complex încît cele mai active cercetări din timpul războiului nu au putut aduce decît informaţii fragmentate. Metalele reacţionează cu numeroşi receptori biologici. Mai mult, acelaşi metal, în diverse combinaţii chimice, are afinităţi diferite pentru receptorii biologici. De aceea nu este surprinzător să se vadă că un ditiol anumit este eficace în combinarea efectelor toxice ale unui metal sub o formă oarecare şi este ineficace cînd metalul se găseşte sub altă formă. De exemplu, BAL este foarte activ în blocarea acţiunii toxice a substanţelor arsenicalelor vezicante şi terapeutice, totuşi este relativ ineficace în protecţia împotriva hidrogenului arseniat cu toate că alţi ditioli reacţionează uşor cu hidrogenul arseniat (pag. 792). Mai mult, eficacitatea comparativă a diferiţilor ditioli de a proteja împotriva efectelor toxice ale unui compus metalic anumit variază nu numai cu substratul respectiv întrebuinţat *in vitro*, dar chiar şi cu specia pe care se testează. Membrii seriei ditiolului se deosebesc mult prin proprietăţile lor farmacologice şi toxicologice. Se înţelege că vor fi necesari mulţi ani de cercetări pînă cînd se vor explica multiplele complexităţi din acest domeniu. Cel mai important progres a fost demonstrarea faptului că ditiolii sînt mult mai activi decît monotiolii în reacţiile cu metalele grele, chiar cînd metalele sînt combinate cu receptori biologici. În general, eficacitatea este mai mare şi toxicitatea mai mică, atunci cînd atomii de carbon, de care sînt legate grupările SH, sînt alăturaţi sau separaţi printr-un singur atom de carbon. Activitatea maximă apare la compuşii cu o greutate moleculară relativ mică (lanţuri cu 3 carboni şi derivaţii lor). Exemple de explorări în acest domeniu complex sînt cercetările lui Stocken şi Thompson (1946), Krop (1946), Fitzhugh şi colaboratorii (1946), Chenoweth şi colaboratorii (1946), Thomson şi colaboratorii (1947) şi Whittaker (1947).

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

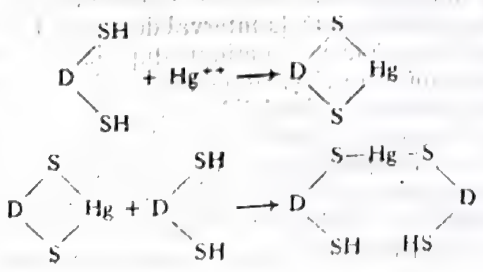
Mecanism de acţiune. Există probe convingătoare că acţiunile biologice ale unui număr de metale se datoresc unei combinaţii chimice a metalului cu grupările esenţiale SH din celulele receptoare. Cum majoritatea metalelor sînt farmacologic active în cantităţi foarte mici, se poate presupune, pe drept cuvînt, că acestea îşi exercită efectele lor prin inactivarea sistemelor enzimatice a căror acţiune catalitică depinde de un număr mic de grupări SH libere. Multe din aceste sisteme enzimatice sulfhidrilice sînt esenţiale pentru activitatea metabolică a celulelor (Barron şi Singer, 1945). Barron şi Kalnitsky (1947) au utilizat succinoxidaza ca sistem enzimatic sulfhidrilic reprezentativ şi au demonstrat sensibilitatea sa marcată la inhibiţia datorită unei serii de metale, altele decît arsenicul. Bismutul, cadmiul şi mercurul au cea mai mare activitate, producînd o inhibiţie de 90% la o concentraţie de circa 10^{-5} M. Vanadiul şi plumbul produc inhibiţii elective la aproximativ 10^{-4} M. Zincul şi antimoniul au nevoie de concentraţii mari. O serie de diverşi ditioli pot să prevină sau chiar să anuleze efectul inhibant al metalelor de mai sus. Ditiolii pot îndeplini aceasta formînd cu metalul complecşi mai stabili şi prin urmare mai puţin disociabili decît com-

Scanned with OKEN Scanner

plecşii dintre metal şi receptorul biologic. În această privinţă monotiolii nu au decît o activitate redusă. Aceasta se datoreşte faptului că un metal greu, atunci cînd reacţionează cu grupele tiol ale proteinelor, pare-se că se combină cu 2 grupări SH pentru a forma un complex ciclic stabil (Stocken şi Thompson, 1946). Numai prin combinarea metalelor cu un ditiol se pot forma complexe mai stabile decît combinaţia dintre metal şi proteine. Faptele descrise mai sus sînt ilustrate în reacţiile următoare, în care grupările reactive sînt:



BAL reacţionează cu diferite metale pentru a forma mercaptide ciclice cu un grad mic de disociaţie. Cu toate acestea, în cazul mercurului şi al cadmiului şi poate şi al altor metale, complexul format prin combinarea de echivalenţi molari de BAL şi săruri metalice va reacţiona cu încă un mol de BAL, pentru ca să formeze un complex di-BAL, precum urmează:



Complecşii di-BAL sînt şi mai puţin disociabili decît complecşii mono-BAL şi formează săruri solubile în soluţii alcaline (Gilman şi alţii, 1946).

Toţi complecşii BAL-metal se disociază într-un grad oarecare, dar acest grad variază de la complex la complex. De asemenea, precum se va arăta pe larg mai jos, BAL este destul de repede oxidat. Pentru ambele motive, în decursul timpului, complexul BAL-metal poate fi desfăcut în organism şi metalul eliberat sub forma sa activă. Dacă aceasta are loc mai repede decît excreţia complexului, metalul poate fi toxic. Astfel, dacă Hg^{++}, Cd^{++} sau oxofenarsina sînt injectate la animalele de experienţă sub forma complexelor lor preformate, BAL-metal, metalele îşi păstrează încă deplina lor toxicitate (Gilman, Allen şi alţii, 1946; Gilman, Philips şi alţii, 1946; Peters şi Stocken, 1947). Cu toate acestea, tratamentul cu BAL conferă o protecţie împotriva efectelor toxice ale complecşilor BAL-metal la fel de bună ca aceea împotriva efectelor toxice ale sărurilor metalice. Explicaţia este următoarea: atunci cînd se injectează complexul BAL-metal preformat, nu mai rămîne nici un exces de BAL. Cum complexul BAL-metal se disociază într-o mică măsură, BAL este oxidat şi este pusă în libertate o cantitate echivalentă de metal care poate să-şi exercite astfel efectele nocive. Dacă în această perioadă se administrează o cantitate suplimentară de BAL, metalul eliberat se recombină rapid cu ditiolul administrat. Faptele de mai sus oferă o bază teoretică pentru procedeul cel mai corect de aplicare a tratamentului cu BAL. BAL este administrat în serii de injecţii, acestea fiind astfel distanţate încît să se poată asigura prezenţa continuă a ditiolilor în lichidele din organism, timp de 24 la 48 de ore. În timpul acestei perioade, metalul se găseşte în cea mai mare parte sub formă de complex cu BAL şi este excretat ca atare.

Cercetările asupra BAL-glucozidului au dat informaţii suplimentare în legătură cu mecanismul de acţiune a BAL. Glucozidul BAL este uşor solubil în apă şi se combină cu metalele grele în acelaşi mod ca şi BAL. Se pare că glucozidul BAL rămîne în lichidul extracelular. Mai mult, compuşii complecşi formaţi de glucozidul BAL şi metale par să rămînă de asemenea în lichidul extracelular şi sînt oxidaţi mai greu. De aceea, dacă se administrează aceşti complecşi, ei sînt mai puţin toxici decît cantităţile echivalente ale sărurilor metalice sau ale complecşilor BAL-metal corespunzători. Din aceste motive, BAL-glucozidul este şi un antagonist al metalelor, mai puţin toxic şi mai eficace decît BAL. Din păcate este greu de sintetizat sub forma pură şi nu este disponibil pentru o administrare terapeutică curentă pentru alte detalii în legătură cu BAL-glucozidul (vezi McCance şi Widdowson, 1946; Gilman, Allen şi alţii, 1946; Gilman, Philips şi alţii 1946; Danielli şi alţii, 1947; Fraser şi alţii, 1947; Tepperman, 1947).

Două alte fenomene legate de mecanismul de acţiune al BAL s-au repercutat asupra aplicaţiilor sale terapeutice. În primul rînd s-a afirmat că BAL nu

numai că poate proteja enzimele sulfhidrilice de inactivarea produsă de metale grele, dar poate de asemenea să reactiveze sistemele enzimatice o dată inhibate. Gradul în care poate fi reactivat sistemul enzimatic este invers proporţional cu lungimea perioadei în care sistemul enzimatic a fost inactivat. De aceea, în tratamentul intoxicaţiilor cu metale, în special cele de tip acut, terapia cu BAL este foarte eficace dacă se aplică de la început în cursul intoxicaţiei. În al doilea rînd, cînd sînt cantităţi mari de inhibitor, nici un antagonist nu este complet eficace. Din această cauză eficacitatea tratamentului cu BAL este limitată în cazurile de intoxicaţie cu cantităţi prea mari de metal.

Efecte asupra toxicităţii şi excreţiei metalelor grele. S-a mai amintit de capacitatea BAL de a proteja sistemele enzimatice sulfhidrilice împotriva inhibiţiei produse de unele metale grele. Ditiolul este activ şi în protecţia împotriva efectelor metalelor grele, *in vivo*. Se poate afirma cu certitudine că BAL va antagoniza acţiunile biologice ale acelor metale care formează mercaptide cu grupările sulfhidrilice celulare esenţiale. Astfel efectele seleniului, un metal care inhibează enzimele sulfhidrilice prin oxidare, nu sînt neutralizate în mod eficient de BAL. În mod analog, acţiunile biologice ale uraniului — un metal care nu afectează enzimele sulfhidrilice — nu sînt influenţate de BAL. Pe de altă parte, acţiunile farmacologice, toxicitatea, distribuţia şi excreţia inhibitorilor activi şi enzimelor sulfhidrilice, cum ar fi compuşii arsenicului, mercurului şi cadmiului sînt foarte mult influenţate de BAL. Alte metale ocupă o poziţie intermediară. Nu este locul aci pentru alte discuţii generale în legătură cu aceste variaţii: se va face o examinare detaliată a acţiunilor BAL asupra fiecărui metal în parte, la capitolul despre farmacologia metalelor (vezi „Index").

Acţiuni asupra sistemelor enzimatice. BAL poate influenţa direct sistemele enzimatice şi de aceea sînt explicabile acţiunile lui generale variate. Sistemele enzimatice în care metalele grele formează gruparea prostetică sînt cele mai susceptibile să fie inhibate de către BAL. Printre acestea sînt catalaza, anhidraza carbonică şi peroxidazele (Barron şi alţii 1947; Webb şi Heyningen, 1947). În plus, BAL micşorează respiraţia feliilor de ţesuturi prin întîrzierea vitezei de oxidare a citocromului C. Mai mult, produsele de oxidare a BAL inhibează enzimele sulfhidrilice. Este interesant de notat că BAL reacţionează cu insulina *in vitro* inactivînd hormonul, probabil prin reducerea grupărilor esenţiale S — S (Barron şi alţii 1947).

Acţiuni generale. BAL exercită acţiuni importante generale, ceea ce limitează dozele care pot fi întrebuinţate fără pericol şi reprezintă substratul toxicităţii sale clinice. Cele mai importante efecte ale ditiolului sînt cele asupra sistemului nervos central şi asupra aparatului cardio-vascular. Dozele toxice la animalele de experienţă produc vărsături, tremurături şi convulsii urmate de comă şi moarte. Cu toate că se pot combate convulsiile cu ajutorul barbituricelor, moartea nu poate fi împiedicată din cauza gravităţii efectelor pe care le au dozele convulsivante asupra sistemului cardio-vascular (Durlacher şi alţii 1946). Dozele mici de BAL au efect constrictiv asupra arteriolelor periferice şi, în felul acesta, produc o creştere a presiunii sanguine. Dozele mai mari produc leziuni ale capilarelor; se ajunge la un fenomen de plasmexodie, demonstrat printr-o creştere însemnată a hematocritului şi prin aceea că administrarea substanţelor colorante duce la apariţia în regiunile de extravazare a unor cantităţi mari de colorant legat de proteinele plasmatice. Se observă de asemenea o creştere a fluxului limfatic. Scăderea volumului sanguin duce la insuficienţă circulatorie periferică şi animalele mor prin şoc (Chenoweth, 1946; Hitchcock, 1946).

Dozele toxice de BAL provoacă de asemenea tulburări metabolice; pH şi conţinutul în bioxid de carbon al sîngelui scad din cauza creşterii acidului lactic din plasmă. Glucoza din sînge creşte la început, dar ajunge apoi înainte de moarte la niveluri hipoglicemice, iar conţinutul în glicogen al ficatului este micşorat. Convulsiile nu se produc din cauza hipoglicemiei (Durlacher şi alţii 1946).

Farmacologia la om şi toxicitatea clinică. Administrarea BAL la om produce o serie de reacţii secundare. Acestē reacţii sînt mai mult îngrijorătoare decît serioase dar limitează totuşi doza de ditiol care poate fi administrată. Reacţiile la BAL apar la aproximativ 50% dintre bolnavii cărora li se administrează intramuscular 5 mg/kilocorp. Efectele administrării repetate a acestei doze nu sînt cumulative dacă se lasă un timp de 4 ore între injecţii. Unul dintre cele mai constante răspunsuri la BAL este creşterea presiunii sanguine sistolice şi diastolice, însoţite de tahicardie. Creşterea presiunii este aproximativ proporţională cu doza administrată şi poate să aibă o amplitudine de 50 mm Hg, ca răspuns la cea de-a doua doză de 5 mg/kilocorp, administrată la interval de 2 ore. Presiunea începe să crească la cîteva minute după injecţie, atinge un maximum între 15 şi 30 de minute şi se apropie de valorile dinaintea injecţiei în decurs de 2 ore. Alte semne şi simptome, dintre care multe tind să evolueze paralel cu modificările în timp şi intensitate ale presiunii sanguine, sînt următoarele, citate aproximativ în ordinea frecvenţei lor: 1) greţuri şi cîteodată vărsături; 2) cefalee; 3) senzaţia de arsuri ale buzelor, gurii

Scanned with OKEN Scanner

și faringelui și senzația de constricție, cîteodată chiar durere în gît, piept și mîini; 4) conjunctivită, lăcrimare, rinoree și salivație; 5) înțepături în mîini; 6) o senzație de arsură în penis; 7) transpirația frunții, mîinilor etc.; 8) dureri abdominale. Simptomele sînt deseori însoțite de o senzație de neliniște și agitație (Sulzberger și alții, 1946; Modell și alții, 1946).

Toleranța și reacțiile copiilor la BAL au fost studiate pe larg de Woody și Kometani (1948) și sînt foarte similare cu cele ale adulților. Totuși, o reacție, care se pare că este specifică copiilor, este febra care apare după a doua sau a treia injecție și persistă pînă se încetează tratamentul cu BAL. Această reacție are loc la aproximativ 30% dintre copiii cărora li se administrează o serie de doze de cîte 3 mg/kilocorp. Se poate vedea de asemenea o scădere trecătoare a procentului de leucocite polinucleare. Doi copii cărora din greșeală de dozare li s-au dat cantități neobișnuit de mari de BAL (unul 40,5 mg/kilocorp, celălalt 25,0 mg/kilocorp, repetate la 4 ore) au prezentat modificări vasomotorii, hipertensiune, convulsii și comă. Restabilirea s-a făcut complet în interval de o oră după instalarea convulsiilor care au fost de scurtă durată.

În timpul celui de-al doilea război mondial, s-au făcut studii amănunțite asupra absorbției percutanate și asupra toxicității BAL. Nu se produc efecte generale după aplicarea locală a 30 g de unguent cu 5% BAL. Totuși, se pot constata iritații locale. Aplicațiile repetate de BAL pe piele produc o sensibilizare a cărei frecvență este semnificativă (19% din indivizi, cînd BAL este aplicat pe piele normală). Hipersensibilitatea nu se limitează strict la suprafața expusă, dar aceasta este de obicei mult mai sensibilă decît celelalte regiuni ale pielii. Injecțiile intramusculare repetate de BAL produc de asemenea o sensibilizare a pielii (Sulzberger și alții, 1946).

Se presupune că reacțiile la BAL sînt mai puțin grave în prezența intoxicației cu metale grele. De exemplu Longcope și Luetscher (1946) au observat numai cazuri izolate în care au apărut reacții secundare la bolnavii intoxicați cu clorură mercurică, cărora li se administra BAL pînă la 7 mg/kilocorp într-o singură injecție. Probabil că BAL în combinație cu metalele grele nu exercită efectele sale caracteristice. Tye și Siegel (1947) au fost de părere că administrarea profilactică a 50 mg de efedrină, subcutanat, reduce mult frecvența și gravitatea reacțiilor toxice ale BAL. Aceste observații necesită verificare și explicații suplimentare.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. S-a constatat din observațiile clinice că atunci cînd se administrează intramuscular doze terapeutice dintr-o soluție uleioasă de BAL de 10%, concentrațiile sanguine cele mai mari sînt atinse la 30 de minute, iar absorbția și detoxificarea sînt complete în decurs de 4 ore. După injecțiile de BAL administrate animalelor de experiență, se produce o creștere bruscă în excreția urinară a sulfului neutru, care corespunde la aproximativ 50% din sulful injectat sub formă de BAL. Nu se constată nici o creștere a sulfului eteric. Creșterea acidului glicuronic din urină sugerează că o parte din BAL poate fi excretat ca glicuronat (Peters și alții, 1947; Spray, 1947; Spray și alții, 1947).

Preparate. Aplicațiile terapeutice largi ale BAL au putut fi posibile datorită apariției unui preparat stabil, adecvat pentru administrarea parenterală (Eagle și alții, 1946). Eagle și colaboratorii au demonstrat că amestecul care conține 1 parte BAL și 2 părți benzoat de benzil este miscibil cu uleiul de arahide în orice proporție. Aceste soluții uleioase pot fi fiolate și autoclavate cu o pierdere neglijabilă a activității grupului SH și sînt stabile ulterior. Preparatul care se poate obține în comerț este denumit *dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol, BAL)*, F.S.U. *Dimercaprolul injectabil*, F.S.U., constă într-o soluție de 10% BAL (g/v) și 20% benzoat de benzil în ulei de arahide. Prin urmare, fiecare mililitru conține 100 mg de BAL. Se livrează în fiole de 4,5 ml. Alți ditioli, printre care și glucozidul BAL, nu sînt disponibili pentru utilizarea terapeutică.

Posologie și căi de administrare. BAL este administrat aproape exclusiv pe cale intramusculară, aplicarea locală fiind limitată la tratamentul leziunilor locale ale pielii și ale ochilor, produse de compușii arsenicali vezicanți. Soluția uleioasă este administrată prin injecții intramusculare profunde. După administrare pot avea loc dureri locale și poate rămîne o sensibilitate a locului, fără ca să se producă însă reacții locale grave.

Precum s-a subliniat mai sus, BAL trebuie administrat în serii pentru a avea maximum de eficacitate. Durata unei serii, intervalul dintre injecții și doza pe injecție sînt stabilite de la caz la caz. Dozele se stabilesc calculînd 1 mg/kilocorp. Pentru evitarea reacțiilor toxice care însoțesc tratamentul cu unele metale ca arsenicul și aurul se recomandă o serie prelungită cu doze individuale relativ mici. Doza unică este de 3 mg/kilocorp, administrată la intervale de 4 ore în primele 2 zile, la intervale de 6 ore în decursul celei de a treia zi și apoi la intervale de 12 ore pînă la un total de 10 sau mai multe zile. În cazurile de intoxicație acută gravă, de exemplu cea provocată de ingerarea sărurilor anorganice de mercur și arsenic, este indicat un tratament precoce și intens. Trebuie folosită o doză unitară de 5 mg/kilocorp administrată la intervale de 4 ore, timp de 24 de ore. După aceasta, numărul injecțiilor și doza fiecărei injecții pot fi reduse la jumătate. Bolnavilor spitalizați li se poate permite părăsirea spitalului deseori după a doua sau a treia zi. Trebuie menționat totuși că intensitatea oricărei serii din tratamentul cu BAL trebuie stabilită după gravitatea intoxicației și după reacția bolnavului. Copiii tolerează BAL la fel de bine ca și adulții, în cazul în care substanța se administrează ținîndu-se seama de greutatea corpului; prin urmare, li se pot administra doze complete.

Scanned with OKEN Scanner

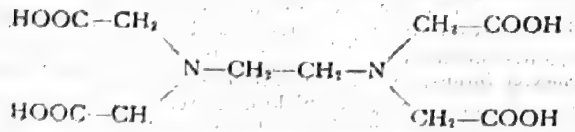
Întrebuinţări terapeutice. Eficacitatea BAL, în tratamentul intoxicaţiilor sau al accidentelor datorite sărurilor de arsen, mercur şi aur, este bine stabilită azi. Amănuntele în legătură cu tratamentul şi rezultatele care pot fi scontate sînt discutate o dată cu fiecare metal în parte (vezi „Index"). După cercetările experimentale şi clinice, BAL pare să nu aibă nici o valoare în tratamentul intoxicaţiei cu plumb. Distribuţia şi excreţia cadmiului sînt foarte mult influenţate de BAL, iar rinichii pot fi primejduiţi prin mobilizarea şi excreţia urinară a metalului. Concluziile care se desprind din cercetările în legătură cu eficacitatea BAL în tratamentul intoxicaţiilor experimentale cu compuşii de antimoniu sînt contradictorii, şi în acest sens nu există încă studii clinice. Probele experimentale arată că BAL reduce în mod semnificativ toxicitatea bismutului, cromului şi nichelului; acest domeniu necesită însă cercetări clinice (Braun şi alţii, 1946).

Contraindicaţii. Nu sînt contraindicaţii absolute pentru utilizarea BAL. Insuficienţa renală experimentală nu are un efect apreciabil asupra toxicităţii ditiolului. Totuşi, în prezenţa leziunilor hepatice experimentale, toxicitatea BAL pare să fie ceva mai crescută (Cameron şi alţii, 1947). Mai mult, administrarea repetată de doze mari de BAL poate provoca leziuni hepatice la cîini (MacNider, 1947). De aceea, substanţa trebuie utilizată cu oarecare prudenţă în cazurile de insuficienţă hepatică accentuată.

ACIDUL ETILENDIAMINTETRAACETIC

Acidul etilendiamintetraacetic (EDTA) face parte dintr-o clasă de agenţi chimici cunoscuţi sub numele de compuşi chelanţi sau agenţi de chelare. Aceşti compuşi inactivează ionul metalic prin formarea unei structuri ciclice în interiorul moleculei, ionul metalic devenind un membru al inelului. Agenţii chelanţi sînt interesanţi din punct de vedere farmacologic, deoarece pot forma complecşi solubili, stabili, cu calciul şi unele metale grele.

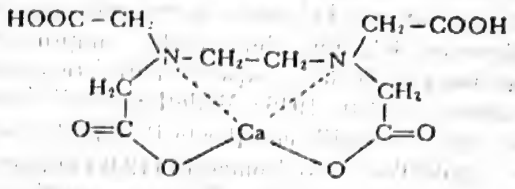
Chimie şi reacţiile de chelare. EDTA are următoarea formulă structurală:



Acidul etilendiamintetraacetic

Tetraacidul este o pulbere cristalină insolubilă. Totuşi, diferitele săruri de sodiu sînt uşor solubile. pH unei soluţii de sare disodică este de 4,7; cel al sării trisodice 7,0.

EDTA reacţionează cu ionii metalelor grele sau cu ionii metalelor alcalinoteroase pentru a forma compuşi metalici de chelare, foarte stabili şi solubili. Structura compusului chelat al EDTA cu calciul poate fi reprezentată precum urmează:



Puterea de legătură dintre EDTA şi diferiţii cationi variază foarte mult. De exemplu, complexul de calciu al EDTA are o constantă de disociere atît de scăzută încît calciul nu poate fi precipitat din complex cu ajutorul oxalatului sau carbonatului. Totuşi, unele metale grele sînt legate mai puternic decît calciul, de exemplu plumbul. Astfel, dacă complexul de calciu al EDTA este pus în prezenţa plumbului, se va forma complexul de plumb al EDTA şi calciul va fi eliberat.

Acţiuni farmacologice. Acţiunile farmacologice ale EDTA se datoresc posibilităţii sale de a chelatiza calciul şi prin aceasta de a face să scadă concentraţia calciului ionic din lichidul extracelular. Răspunsul depinde de viteza de administrare. Dacă se administrează repede pe cale intravenoasă, concentraţia calciului ionic scade brusc şi poate surveni moartea, din cauza opririi cordului sau a convulsiilor hipocalcemice. DL_{50} este la majoritatea speciilor de aproximativ 25 mg/kilocorp. Chiar dacă EDTA pătrunde mai încet în lichidele din organism, calciul ionic este chelatizat destul de pronunţat. Totuşi, o reducere mai gradată a concentraţiei calciului ionic permite înlocuirea ionului din depozitele scheletice. Cum complexul chelat de calciu este repede excretat prin urină, administrarea cronică de EDTA produce un bilanţ negativ accentuat al calciului şi o sărăcire a depozitelor scheletice de calciu. Atunci cînd se administrează complexul de calciu al EDTA, se pare că nici un alt cation important din punct de vedere biologic nu este chelatizat într-o măsură apreciabilă. Mai mult, concentraţia calciului ionic nu este influenţată. Astfel, complexul de calciu este relativ netoxic şi poate fi utilizat la chelarea şi favorizarea excreţiei metalelor grele străine prezente în lichidele şi ţesuturile organismului.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. EDTA nu este metabolizat în organism. După o injecţie intravenoasă, cea mai mare parte din substanţă poate fi recuperată în urină, în timp de 5 ore. Aci se găseşte mai ales sub formă de complex de calciu. După administrarea orală la om, cea mai mare parte din compus este excretată prin materiile fecale. După administrarea parenterală a complexului de calciu al EDTA, compusul este repede excretat prin urină. Totuşi, dacă se găseşte un metal greu în lichidele din organism, o parte din materialul excretat va fi sub formă de chelat al metalului greu.

Preparate. EDTA este livrat sub diferite denumiri neoficiale, de exemplu versen, sequestren şi nullapon. Se găsesc preparate purificate ale sării disodice pentru cercetări clinice. Pentru utilizări terapeutice compusul este livrat sub formă de complex de calciu disodic (versenat de calciu disodic). Este livrat în soluţii fiolate (1 g/5 ml) şi se diluează mai mult înainte de administrare. EDTA nu este un medicament oficial şi nu este descris în M.N.N.

Întrebuinţări terapeutice. Sărurile de sodiu ale EDTA sînt folosite pentru chelatizarea calciului. Majoritatea aplicaţiilor cli-

Scanned with OKEN Scanner

nice mai sînt încă în faza experimentală. Compusul pare să fie eficace în tratarea hipercalcemiei (Holland și alții 1953). Se administrează intravenos într-o soluție de 3%, dizolvat în glucoză izotonică sau într-o soluție salină. Doza totală depinde de nivelul inițial al calciului din sînge. După calculele stoichiometrice, 1 g de EDTA sodic ar trebui să chelatizeze și să favorizeze excreția a aproximativ 120 mg calciu. Soluțiile de EDTA de sodiu pot fi injectate și în căile urinare pentru dizolvarea calculilor de calciu din tractul urinar. Totuși, aceste soluții sînt iritante pentru mucoase. Posibilitatea EDTA de a chelatiza calciul face ca această substanță să fie un anticoagulant eficace (Sprague și alții, 1953).

EDTA poate chelatiza și favoriza mobilizarea și excreția produșilor radioactivi proveniți din fisiune nucleară și a materialului fisionabil, ca de exemplu ytriu, zirconiu, radiu și plutoniu. În această privință, complexul de calciu al EDTA poate avea o importanță practică.

Cea mai importantă aplicație clinică a complexului de calciu al EDTA este aceea din tratamentul intoxicației cu plumb. Amănunte în legătură cu utilizarea lui terapeutică sînt prezentate la capitolul despre plumb.

BIBLIOGRAFIE

Barron, E. S. G., G. Kalnitsky. The inhibition of succinoxidase by heavy metals and its reactivation with dithiols. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 346—351.

Barron, E. S. G., Miller, Z. B., Bartlett, G. R., Meyer, J., T. P. Singer. Reactivation by dithiols of enzymes inhibited by lewisite. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 69—74.

Barron, E. S.G., Miller, Z. B., G. Kalnitsky. The oxidation of dithiols. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 62—68.

Barron, E. S. G., Miller, Z. B., J. Meyer. The effect of 2: 3-dimercaptopropanol on the activity of enzymes and on the metabolism of tissues. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 78—82.

Barron, E. S. G., T. P. Singer. Sulfhydryl enzymes in carbohydrate metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1945, **157**, 221—240.

Bodansky, O., H. Gutmann. Treatment of methemoglobinemia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **89**, 46—56.

Braun, H. A., Lusky, L. M., H. O. Calvery. The efficacy of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) in the therapy of poisoning by compounds of antimony, bismuth, chronium, mercury and nickel. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 119—125.

Cameron, G. R., Brugess, F., V. S. Trenwith. The possibility of toxic effects from 2: 2-dimercaptopropanol in conditions of impaired renal or hepatic function. *Brit. J. Pharmacol.*, 1947, **2**, 59—64.

Chenoweth, M. B. The cardiovascular actions of 2,3-dimercaptopropanol. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 41—54.

Chenoweth, M. B., Modell, W., W. F. Riker, Jr., Pharmacology of several dithiols related to 2,3-dimercaptopropanol (BAL). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, —22.

Danielli, J. F., Danielli, Mary, P. D. Mitchel. BAL-intrav (2,3-dimercapto-1-propanol glucoside): a new nontoxic thiol for intravenous injection in arsenical poisoning. 1. Biological observations. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 325—328.

Durlacher, S. H., Bunting, H., Harrison, H. E., Ordway, N. W. S. Albrink. The toxicological action of 2,3-dimercaptopropanol (BAL). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 28—32.

Eagle, H. The effect of sulfhydryl compounds on the antispirochetal action of arsenic, bismuth, and mercury compounds in vitro. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **66**, 436—448.

Eagle, H., Magnuson, H. J., R. Fleischman. The systemic treatment of experimental arsenic poisoning (mapharsen, lewisite, phenyl arsenoxide) with BAL. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 451—466.

Ehrlich, P. Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. *Deutsche chem. Gesellsch. Ber.*, 1909, **42**, 17—47.

Fitzhugh, O. G., Woodard, G., Braun, H. A., Lusky, L. M., H. O. Calvery. The toxicities of compounds related to 2,3-dimercaptopropanol (BAL) with a note on their relative therapeutic efficiency. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 23—27.

Fraser, J. B., Owen, L. N., G. Shaw. BAL-intrav (2,3-dimercapto-l-propanol glucoside): a new nontoxic thiol for intravenous injection in arsenical poisoning. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 328—333.

Gilman, A., Allen, R. P., Philips, F. S., E. St. John. The treatment of acute systemic mercury poisoning in experimental animals with BAL, thiosorbitol and BAL glucoside. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 549—556.

Gilman, A., Philips, F. S., Allen, Roberta P., Ethol Koelle. The treatment of acute cadmium intoxication in rabbits with 2,3-dimercaptopropanol (BAL) and other mercaptans. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, Suppl., 85—101.

Hitchcock, P. Effect of dithiols and other enzyme inhibitors on blood vessels. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 55—59.

Holland, J. F., Danielson, Ethel, A. Sahagian-Edwards. Use of ethylene diamine tetra acetic acid in hypercalcemic patients. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1953, **84**, 359—364.

Krop, S. The action of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) and related dithiols on the isolated skeletal muscle of the frog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 60—65.

Longcope, W. T., J. A. Luetscher, Jr. The treatment of acute mercury poisoning by BAL. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 557—567.

McCance, R. A., E. M. Widdowson. Observations on the administration of BAL-Intrav to man. *Nature*, 1946, **157**, 837.

MacNider, W. B. Liver injury in the dog following use of 2-3-dithiopropanol. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1947, **66**, 444—446.

Modell, W., Gold, H., M. Cattell. Pharmacological observations on BAL by intramuscular injection in man. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 480—487.

Peters, R. A., Sinclair, H. M., R. H. S. Thompson. An analysis of the inhibition of pyruvate oxidation by arsenicals in relation to the enzyme theory of vesication. *Biochem. J.*, 1946, **40**, 516—524.

Peters, R. A., Spray, G. H., Stocken, L. A., Collie, C. H., Grace, M. A., G. A. Wheatley. The use of British anti-lewisite containing radioactive sulfur for metabolism investigations. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 370—373.

Peters, R. A., L. A. Stocken. Preparation and pharmacological properties of 4-hydroxy-methyl 2-(3′amino-4′-hydroxyphenyl)-1:3-dithio-2-arsacyclopentane (mapharside-BAL compound). *Biochem. J.*, 1947, **41**, 53—56.

Peters, R. A., Stocken, L. A., R. H. S. Thompson. British anti-lewisite (BAL). *Nature*, 1945, **156**, 616—619.

Rosenthal, S. M. Action of arsenic upon the fixed sulphydryl groups of proteins. *Pub. Health Rep.*, 1932, **47**, 241—256.

Sprague, C. C., Shapleigh, J. B., Mayes, Sue, Lange, R. D., C. V. Moore. Post-transfusion survival of eryhtrocytes stored

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 42

SUBSTANŢELE ARSENICALE

Arsenul era cunoscut ca medicament de către vechii greci şi romani şi a fost arma favorită a otrăvitorilor medievali de profesie. Din cauza puternicii sale acţiuni citotoxice, primii farmacologi au făcut cercetări intense asupra arsenului. Este sigur că introducerea compuşilor organici cu arsen în tratamentul sifilisului a constituit baza multora din concepţiile moderne ale chimioterapiei. În prezent, compuşii anorganici ai arsenului nu mai sînt indispensabili în terapeutică, cu toate că mai sînt încă mult utilizaţi în mod empiric şi deseori sînt cauzele multor intoxicaţii. Importanţa compuşilor organici de arsen a scăzut de asemenea mult în ultimii ani, din cauză că au fost înlocuiţi în tratamentul sifilisului prin penicilină. Cu toate acestea, ei mai au o aplicare limitată în terapeutica spirochetozelor şi sînt de cea mai mare importanţă în unele boli cu protozoare. Astfel, compuşii arsenicali prezintă un mare interes istoric, fiind în acelaşi timp şi de interes curent.

Chimia compuşilor anorganici şi organici arsenicali. Compuşii de arsen utilizaţi în medicină pot fi cel mai bine clasificaţi pe baza compoziţiei lor chimice. Ei pot fi împărţiţi în compuşi de arsen trivalent şi pentavalent, anorganici şi organici. Tabelul 45 înfăţişează structurile chimice şi interrelaţia dintre preparatele cele mai reprezentative avînd importanţă terapeutică. Diversele tipuri de compuşi de arsen sînt utilizate în scopuri foarte diferite. Vor fi prezentaţi mai întîi compuşii anorganici de arsen şi acele preparate organice care liberează arsenul anorganic în organism. Apoi vor fi studiaţi derivaţii organici de arsen. Totuşi, în scopul unei orientări generale, se va prezenta un scurt rezumat al acţiunilor caracteristice ale celor 2 grupe.

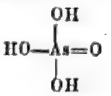
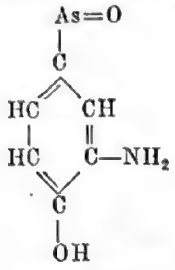
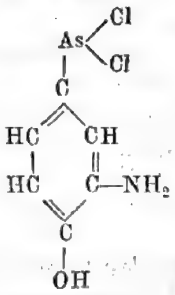
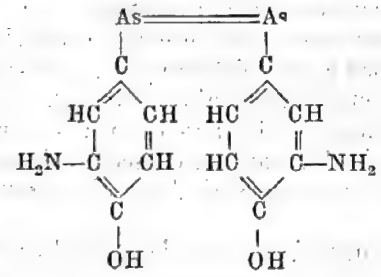
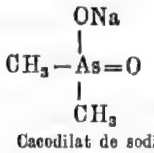
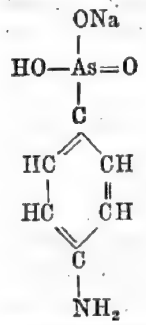
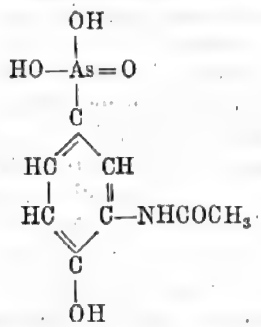
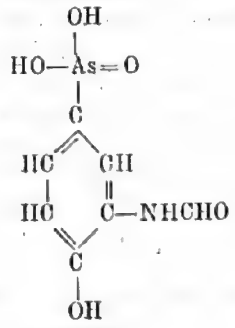
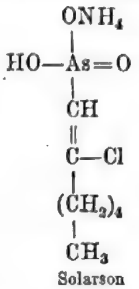
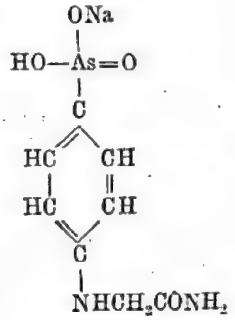
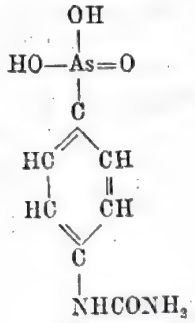
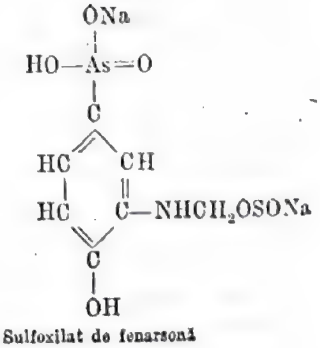
Împărţirea arsenicalelor în compuşi anorganici şi organici este criteriul de discriminare cel mai important, deoarece se delimitează net compuşii în ceea ce priveşte proprietăţile şi utilizările lor. Substanţele arsenicale anorganice sînt toxice puternice, extrem de nocive pentru toate celulele şi sînt utilizate în mod general pentru efectele pe care le au asupra ţesuturilor. Substanţele arsenicale organice sînt mai puţin otrăvitoare, acţionează probabil sub formă organică şi sînt extrem de toxice faţă de unele spirochete şi protozoare. Utilizarea lor are ca obiectiv producerea unui efect minim asupra organismului şi unul maxim faţă de microorganismele invadante. Aceste caracteristici ale derivaţilor organici de arsen nu se aplică şi la aceia care eliberează încet în organism arsen anorganic. Există 2 compuşi de acest fel şi anume, cacodilatul de sodiu şi cloroarsenolul. Aceste substanţe pot fi utilizate ca substituenţi în locul arsenului anorganic.

Arsenul trivalent faţă de cel pentavalent. Există foarte multe date care arată că compuşii de arsen sînt activi numai în stare trivalentă. Se crede că organismul reduce compuşii arsenicali pentavalenţi la starea trivalentă şi prin acest fapt se explică activitatea compuşilor de arsen cu valenţă superioară. Pentru scopuri medicale, arsenul anorganic se utilizează numai în formă trivalentă. Acidul arsenic pentavalent este introdus în tabelul 45 numai cu scopul de a arăta raportul acestei substanţe cu derivaţii organici pentavalenţi.

În ciuda faptului că toate datele indică o transformare în organism a compuşilor organici pentavalenţi în compuşi trivalenţi se poate face o împărţire netă între aplicaţiile terapeutice ale compuşilor organici de arsen, în funcţie de valenţele lor. Arsenicalele organice trivalente sînt extrem de treponemicide şi utilizarea lor principală este în tratamentul sifilisului.

Derivaţii organici arsenicali pentavalenţi sînt activi contra formelor de protozoare cu un grad superior de dezvoltare şi sînt de mare valoare în tratamentul tripanosomiazelor şi amebiazelor. Se poate sublinia din nou că cei 2 compuşi organici pentavalenţi, cacodilatul de sodiu şi cloroarsenolul, nu sînt utilizaţi contra infecţiilor parazitare şi deoarece eliberează arsen

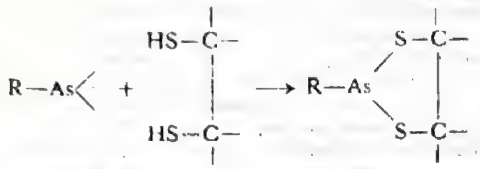
Clasificarea chimică şi structura compuşilor arsenicali *Tabelul 45*

	TRIVALENŢI	PENTAVALENŢI
ANORGANICI	As_2O_3 Trioxid de arsen (acid arsenios) $KAsO_2$ Arsenit de potasiu	 Acid arsenic
ORGANICI	 Oxofenarsină  Diclorofenarsină  Arsfenamină Derivaţi de arsfenamină	 Cacodilat de sodiu  Arsanilat de sodiu (atoxil)  Acetarsonă  Treparsol  Solarson  Triparsamidă  Carbarsonă  Sulfoxilat de fenarsonă

anorganice în organism sînt utilizaţi ca înlocuitori ai compuşilor arsenicali anorganici. În toţi derivaţii arsenicali organici stabili, arsenul este legat la un inel benzenic, pe cînd în compuşii care liberează arsen anorganic, elementul este legat de un lanţ alifatic.

ARSENUL ANORGANIC

Mecanism de acţiune. Toate arsenicalele, fie organice, fie anorganice, pentavalente sau trivalente, îşi manifestă în cele din urmă efectele lor reacţionînd cu grupările sulfhidril din celule. În consecinţă, sînt inhibate sistemele enzimatice conţinînd sulfhidrili, esenţiale pentru metabolismul celular. Reacţia unui compus arsenical tipic cu receptorii sulfhidrilici tisulari poate fi înfăţişată după cum urmează:



Proteină tisulară — Proteină tisulară-tioarsenit

Probele pentru structura ciclică a combinaţiei proteină tisulară—tioarsenit şi discuţiile mai dezvoltate asupra mecanismului de acţiune al arsenicalelor se pot găsi în capitolul privitor la BAL (pag. 795).

Acţiuni locale. Arsenicalele inhibează un mare număr de sisteme enzimatice, majoritatea acestora avînd nevoie de grupări sulfhidril libere pentru activitatea lor. Deşi toate tipurile de compuşi arsenicali posedă această acţiune, există diferenţe importante între activităţile lor, depinzînd de structură, aşa cum s-a putut demonstra *in vitro*. De exemplu, arsenicalele organice trivalente, ca fenilarsenoxidul, sînt inhibitori mult mai puternici ai unor tipuri de enzime sulfhidrilice decît sînt arseniţii anorganici (Peters şi alţii, 1946; Barron şi alţii, 1947). Activitatea inhibitoare maximă se găseşte la arsenicalele vezicante, ca levisita (clorvinildiclorarsina). Această clasă de compuşi este de asemenea liposolubilă şi pătrunde repede prin piele. Dintre toate sistemele enzimatice sulfhidrilice, piruvatoxidaza este cea mai sensibilă la inhibiţia prin arsen. Aceasta a făcut pe Peters şi colaboratorii (1946) să propună o „teorie enzimatică" a vezicaţiei, care sugerează că inactivarea enzimelor esenţiale este prima treaptă a lezării celulare şi că primul punct de atac se face asupra oxidării piruvatului.

Acţiunea citotoxică a compuşilor arsenicali este deosebit de pronunţată asupra ţesutului activ proliferant. De exemplu, levisita este extrem de toxică faţă de culturi de ţesuturi embrionare (Fell şi Allsopp, 1946). Mai mult, compuşii de arsen pot să oprească diviziunea celulară şi să producă anomalii nucleare (Dustin, 1933). În trecut, arsenicalele erau încorporate în multe „paste" empirice împotriva cancerului, în scopul de a distruge tumorile accesibile. Efectele aplicării locale sînt prea superficiale ca să aibă vreo valoare chiar asupra neoplasmelor de suprafaţă. Toxicul nu poate ajunge pînă la celulele mai profunde, iar bolnavul este supus la ulceraţii tisulare întinse.

Acţiuni generale. *Circulaţia.* Una dintre cele mai pronunţate acţiuni ale arsenului este asupra aparatului circulator, dar aceasta este de interes pur toxicologic. Arsenul este unul dintre cele mai puternice toxice capilare. După administrarea de doze mari, capilarele se dilată extrem de mult şi permit fenomenul de plasmexodie. Leziunea interesează toate paturile capilare, dar este cel mai mult pronunţată în zona splanhnică. Dilatarea capilară produce o scădere marcată a presiunii arteriale. Scăderea poate să fie moderată în primele stadii ale intoxicaţiei cu arsen din cauză că arteriolele mai sînt capabile de constricţie compensatoare. Mai tîrziu survine şi leziunea arteriolară, iar presiunea sanguină, care nu mai poate fi menţinută prin vasoconstricţia reflexă, scade pînă la nivelul de colaps. Miocardul este de asemenea inhibat prin doze mari de arsenic şi aceasta poate să contribuie la insuficienţa circulatorie.

Tubul digestiv. Patul vascular al tractului gastro-intestinal este foarte sensibil faţă de arsen şi, de aceea, se dilată mult. Aceasta nu poate fi pusă pe socoteala unui efect local al arsenului în lumenul intestinului, deoarece hiperemia intestinală este foarte accentuată, chiar şi după administrare parenterală. Dozele mici de arsen produc numai o vasodilataţie moderată. Utilizarea arsenului ca „tonic" se bazează pe ipoteza că modificările uşoare circulatorii din intestin pot duce la o secreţie şi absorbţie crescute, punct de vedere care nu este în acord cu concepţiile moderne asupra mecanismelor secretoare şi de absorbţie. Cantităţile mai mari de arsen produc o dilatare capilară extremă şi leziuni. Exsudaţia plasmei şi lichidului care părăseşte capilarele produc colecţii în formă de vezicule sub mucoasa gastro-intestinală. Aceste „băşici" se pot rupe şi atunci se elimină fragmente epiteliale şi plasma se varsă în tubul intestinal, unde se coagulează. Prezenţa acestui lichid ca şi acţiunea iritantă a arsenului asupra intestinului duc la o activitate peristaltică crescută şi la eliminarea unor scaune caracteristice, „riziforme". Curînd după aceea scaunele devin sanguinolente. Aceste modificări ale scaunului seamănă în multe privinţe cu acelea întîlnite în diverse boli, în special holera. Acţiunea arsenului asupra tractului intestinal duce deseori la vărsături, care pot fi sanguinolente. Simptomele gastro-intestinale ale intoxicaţiei cu arsen pot avea o instalare atît de gradată încît iniţial nu pot fi puse în legătură cu acţiunea arsenului, mai ales dacă nu există nici un istoric evident asupra ingerării toxicului.

Rinichii. Acţiunea arsenului asupra capilarelor tubilor şi glomerulilor renali poate produce leziuni renale grave. Primul efect interesează glomerulii. Vasele se dilată, permit ieşirea proteinelor şi se tumefiază pînă la umplerea capsulei glomerulare; se produc diferite grade de necroză şi degenerescenţă tubulară. La oliguria care caracterizează intoxicaţia cu arsen contribuie şi anhidremia produsă de pierderile de lichide din alte paturi capilare, ca şi presiunea arterială scăzută. Urina conţine proteine, hematii şi cilindri.

Pielea. Se presupune că acţiunea arsenului este de a mări nutriţia pielii prin vasodilatare; prin aceasta el ar determina o înfăţişare prosperă. Se susţine de asemenea că blana animalelor ciştigă în calitate. De aceea se utilizează arsenul de către amatorii şi crescătorii de animale. Totuşi folosirea prelungită a arsenului produce o proliferare anormală a epiteliului. Cîteodată această acţiune ajunge la atrofie şi degenerare. După medicaţia arsenicală sînt frecvente unele erupţii cutanate. Arsenul se depozitează în păr şi unghii şi identificarea lui în aceste locuri are deseori o importanţă medico-judiciară.

Sistemul nervos central. Utilizarea cronică sau expunerea la arsen poate să producă nevrită periferică. În cazurile

severe poate fi interesată şi măduva spinării. Arsenul, în concentraţii mari, atunci cînd este aplicat local, inhibează respiraţia nervilor rahidieni şi blochează conducerea impulsurilor. Această acţiune asupra nervilor poate fi întîrziată, dar nu oprită prin monotioli (Schmitt şi Skow, 1935).

Sîngele. Arsenul influenţează măduva oaselor şi modifică citologia sanguină, dar mecanismul de acţiune este neclar. Arsenul măreşte vascularizarea măduvei oaselor. În anemia pernicioasă, megaloblaştii par a fi neobişnuit de sensibili la efectele arsenului; de aceea, elementul a fost mai de mult utilizat în tratamentul acestei boli (Limarzi, 1943). La individul normal, dozele moderate de arsen micşorează numărul de hematii, iar cantităţile mari produc modificări morfologice cu apariţie de macrocite şi microcite. De asemenea, arsenul inhibează producerea exagerată a leucocitelor şi această acţiune formează baza pentru utilizarea arsenicalelor anorganice în leucemie.

Efectele metabolice. Efectele arsenului asupra metabolismului sînt neclare şi nu sînt încă definite bine. Substanţa are reputaţia de a fi un „tonic" eficace, dar această reputaţie este nemeritată. Este probabil ca efectul tonic al arsenului să fie o manifestare a primelor acţiuni toxice; edemul preclinic datorit leziunilor capilare poate fi interpretat în mod greşit ca o creştere în greutate. Arsenul poate să crească irigarea sanguină, mai ales în regiunea splanhnică, printr-o acţiune toxică precoce asupra capilarelor. Este îndoielnic că aceasta ar putea duce la o absorbţie mai activă din tractul intestinal; de asemenea, creşterea circulaţiei cutanate nu prezintă un avantaj real. Există unele probe că după administrarea arsenului în doze terapeutice, catabolismul scade. Eliminările de bioxid de carbon şi de azot sînt micşorate. S-ar părea că acesta este rezultatul efectului substanţei asupra respiraţiei celulare. S-a susţinut că o astfel de scădere a proceselor oxidative din organism favorizează nutriţia şi creşterea. Punerea în evidenţă a leziunilor biochimice celulare, produse de arsenicale, face ca acest punct de vedere să nu mai poată fi susţinut. În intoxicaţia arsenicală se produce o eliminare crescută de azot, din cauză că se produc în multe organe degenerări tisulare masive. Substanţa este deosebit de toxică faţă de ficat şi produce infiltrare grasă şi necroză centrolobulară. Încercările de a demonstra acţiunea tonică a arsenului asupra animalelor s-au ciocnit totdeauna de insuccese. În condiţii bine definite, nu există nici o cantitate de arsen care — atunci cînd este adăugată raţiei animalelor de experienţă — să poată ameliora starea lor de nutriţie. Mai degrabă s-a văzut că substanţa are un efect nefast asupra creşterii normale şi dezvoltării.

Toleranţă. S-a susţinut că oamenii pot ajunge să tolereze arsenul. Această credinţă s-a născut din faptul că muntenii din Stiria şi din Tirol mănîncă de obicei arsen, această practică conferindu-le — pare-se — mare putere şi rezistenţă. Capacitatea „mîncătorilor" de arsen de a ingera cantităţi mari din acest element fără efecte nocive poate fi explicată probabil prin faptul că aceştia mănîncă arsen sub forma unei pulberi brute relativ insolubile. Arsenul ingerat scapă astfel în mare măsură absorbţiei. Majoritatea studiilor arată că animalele care primesc parenteral arsen nu dezvoltă vreo toleranţă, cu toate că nici concluzii contrarii nu s-au putut stabili (Norris şi Elliot, 1945).

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Sărurile solubile de arsen sînt absorbite prin toate mucoasele şi din toate zonele parenterale de administrare. Arsenul conţinut în anumite unguente sau în vezicante liposolubile poate fi absorbit în mod considerabil prin piele. Elementul părăseşte repede torentul circulator şi este depus în ţesuturi, probabil în combinaţie cu sulful. Depunerea arsenului se face mai ales la nivelul ficatului, rinichiului, a pereţilor tractului gastro-intestinal, a splinei şi a plămînilor. În muşchi şi sistemul nervos se găsesc cantităţi mult mai mici. Depunerea în păr începe aproximativ după 2 săptămîni de la administrare şi arsenul poate să rămînă fixat în acest loc ani de zile. El este de asemenea depus în oase şi rămîne stocat aci perioade foarte lungi.

Arsenul se excretă încet prin urină şi fecale. Excreţia urinară este mai accentuată după administrarea sa parenterală decît după administrarea orală. Excreţia începe în primele 2 pînă la 8 ore, dar ea poate să necesite 10 zile pentru eliminarea completă a arsenului, în cazul unei doze unice şi pînă la 70 de zile după administrare repetată. Această excreţie îndelungată constituie substratul acţiunii toxice cumulative a arsenului.

Efectul BAL asupra excreţiei de arsen. Administrarea de BAL măreşte considerabil excreţia urinară de arsen. Se pare că tioarsenitul format prin reacţia dintre BAL şi arsenul pe care acesta îl îndepărtează de la nivelul receptorilor ţisulari este excretat rapid de către rinichi. Cantitatea de arsen care apare în urină, după administrarea de BAL, depinde de intensitatea expunerii la arsen. Se poate detecta o oarecare creştere în excreţia elementului chiar la oamenii normali, dar efectul asupra excreţiilor este mult mai marcat cînd urmează după absorbţie recentă de arsen (Wexler şi colaboratorii, 1946). Excreţia urinară maximă de arsen se produce în timpul celei de a treia şi a patra ore după administrarea ditiolului; apoi ritmul de excreţie scade rapid. Astfel, injectînd BAL la intervale de 4 ore, poate fi realizată o mobilizare şi o excreţie susţinută a elementului. Efectul BAL asupra excreţiei urinare de arsen la animalele cu intoxicaţie acută cu derivaţi de arsen este şi mai izbitor. În aceste condiţii, o mare parte din arsenul administrat poate fi recuperat în urină într-un timp relativ scurt; excreţia prin fecale nu este modificată (Eagle şi alţii, 1946; Stocken şi Thompson, 1946; Chance şi Levy, 1947).

Intoxicaţia cu arsen. Arsenul a fost cea mai răspîndită otravă a evului mediu şi a rămas otrava favorită a criminalilor pînă la începutul secolului al douăzecilea. S-au combinat mai mulţi factori ca să-i dea această popularitate. Arsenul era uşor de obţinut; se puteau realiza destul de uşor simptome care să se dezvolte insidios şi să simuleze o boală. Compuşii arsenului sînt relativ insipizi şi în consecinţă pot fi uşor administraţi în alimente, fără a fi identificaţi. Altădată lichidul de îmbălsămare conţinea arsen şi o dată ce victima era îmbălsămată proba de culpabilitate a otrăvitorului dispărea. Legile care interzic întrebuinţarea arsenului în aceste lichide, dezvoltarea metodelor chimice de identificare a cantităţilor minime de arsen, ca şi promptitudinea profesiunii medicale de a descoperi simptomele intoxicaţiei arsenicale, au micşorat mult incidenţa otrăvirilor criminale prin această substanţă.

Intoxicaţia cu arsen continuă totuşi să fie importantă. Substanţa este cîteodată ingerată cu intenţii de sinucidere. Arsenul poate fi ingerat accidental, mai ales de către copii, deoarece el este ingredientul principal al multor insecticide şi raticide. Întrebuinţarea sa în pulverizarea insecticidă asupra fructelor şi legumelor poate duce la ingerarea unor cantităţi toxice. Guvernul federal a recunoscut acest pericol şi a stabilit o limită legală privind conţinutul în arsen al produselor fermiere, totuşi, este imposibil de analizat toate alimentele aduse pe piaţă şi cîteodată fructele şi legumele proaspete, mai ales dacă sînt consumate fără a fi fost în prealabil spălate cu grijă, pot fi cauza unor intoxicaţii arsenicale.

Tratamentul cu arsenicale produce deseori simptome de intoxicaţie. Dacă medicul nu este prevenit de acţiunea cumulativă a compuşilor de arsen, bolnavului i se permite să continue tratamentul timp îndelungat şi pot apărea atunci simptomele intoxicaţiei cronice. Pentru a ilustra acest lucru, Cannon (1937) susţine că dacă un individ, care suferă de pso-

Scanned with OKEN Scanner

riazis, se plînge de simptome vagi generale, trebuie imediat suspectată intoxicaţia cu arsen pentru că este foarte probabil că bolnavul a fost tratat cu doze excesive de arsen pentru tulburarea sa cutanată.

Expunerea la arsen în industrii duce de asemenea la intoxicaţia cronică arsenicală. Elementul este mult utilizat în vopsele, coloranţi, cosmetice şi insecticide.

Intoxicaţia acută cu arsen. Intoxicaţia acută cu arsen provine de obicei din ingerarea arsenicalelor anorganice. Doza toxică de arsen este de aproximativ 100 mg, dacă este luat sub formă de sare anorganică trivalentă. Cînd se ingerează pulbere de trioxid de arsen, toxicitatea depinde mai ales de mărimea particulelor. Timpul de instalare a simptomelor depinde de ritmul de absorbţie. Dacă arsenul este ingerat cu alimentele, simptomele pot fi întîrziate pînă la 12 ore. Aceasta poate să fie o chestiune de o deosebită importanţă medico-legală. Totuşi, de obicei jena gastro-intestinală apare la o oră după ce toxicul a fost ingerat. Primul simptom care apare este senzaţia de constricţie la nivelul faringelui şi dificultatea de a înghiţi. Urmează imediat dureri gastrice sfîşietoare, care sînt exacerbate prin presiune. Sînt caracteristice vărsăturile incoercibile în jet. Vărsătura poate să se compună la început dintr-un lichid „riziform", dar mai tîrziu ea devine mucoidă, bilioasă şi sanguinolentă. Diareea poate să ajungă de la evacuări obişnuite lichide, la scaune „riziforme" şi, în fine, la evacuări sanguinolente. Se constată oligurie cu albuminurie şi hematurie macroscopică, uneori poate surveni anuria. Bolnavul se plînge deseori de „crampe" ale muşchilor striaţi. Este caracteristică o sete puternică datorită pierderilor de lichide; de aceea, indivizii intoxicaţi pot să bea cantităţi mari de apă. Crampele musculare pot fi datorite tulburării echilibrului electrolitic şi a repartiţiei lichidelor în organism din cauză că apa este de obicei utilizată pentru înlocuirea lichidului izotonic pierdut prin tractul intestinal. Pe măsură ce pierderile de lichide din tractul intestinal ca şi din alte paturi capilare progresează, apar simptomele de şoc. Pielea devine rece, umedă şi palidă; pulsul rapid şi slab, presiunea arterială foarte micşorată şi respiraţia mult scăzută; pot urma coma şi moartea. Anoxia terminală poate să producă convulsii. În intoxicaţia gravă, moartea poate să survină după o oră, dar intervalul obişnuit este de 24 de ore.

Tratamentul intoxicaţiei acute. În cazul unei intoxicaţii acute cu arsen, trebuie administrat cît mai precoce posibil intramuscular BAL uleios. Dacă intoxicaţia este gravă, dozele individuale sînt pînă la 5 mg/kilocorp şi se administrează la intervale de 4 ore în primele 24 de ore. Apoi se poate scădea doza şi mări intervalul dintre injecţii (pag.799). Durata tratamentului va fi stabilită în conformitate cu starea bolnavului. S-au raportat de către Woody şi Kometani (1948) rezultate spectaculoase în tratamentul intoxicaţiei acute arsenicale la copii. Deoarece tratamentul cu BAL nu este nociv, aceşti autori recomandă ca de cîte ori există o suspiciune de intoxicaţie cu arsen să se administreze un scurt tratament cu BAL (6 doze de 2,5 mg/kilocorp, la interval de 4 ore).

În afară de administrare de BAL trebuie făcute spălături abundente gastrice şi administrate purgative saline, dacă toxicul a fost luat pe cale bucală, în special dacă s-a ingerat arsen în pulbere, deoarece această substanţă poate rămîne în stomac timp mai îndelungat. Se socoteа mai de mult că spălăturile gastrice cu un amestec proaspăt preparat de hidroxid feric şi oxid de magneziu era un antidot eficace. Dar aceasta este exact numai dacă este aplicat imediat ce a fost ingerat arsenul. Dacă pierderile de lichide sînt importante, toate eforturile trebuie îndreptate de îndată ce este posibil, spre menţinerea compoziţiei, distribuţiei şi volumului lichidelor extracelulare. Pentru combaterea durerilor, morfina este de mare valoare. Trebuie instituit un tratament ulterior simptomatic, aşa cum s-a mai arătat, dar acesta este de obicei inutil, dacă s-a făcut o terapie promptă şi adecvată cu BAL.

Intoxicaţia cronică cu arsen. Administrarea repetată sau o expunere continuă la cantităţi mici de arsen produce de obicei simptomele unei intoxicaţii cronice arsenicale. Instalarea intoxicaţiei cronice arsenicale este insidioasă. Primele simptome sînt multiple şi întovărăşesc diferite tulburări. Ele constau din slăbiciune, apatie, inapetenţă, uneori greţuri şi vărsături, ca şi diaree sau constipaţie. Pe măsură ce intoxicaţia progresează, simptomele devin mai caracteristice. Simptomele care simulează o coriză acută sînt: congestia conjunctivală, rinita, faringita şi laringita catarală, strănutul, răguşeala şi tusea. Sînt prezente de asemenea stomatita şi hipersalivaţia. Se remarcă în mod frecvent dermatita sub diverse forme. Se poate observa o hiperpigmentare, cunoscută ca „melanoză arsenicală", mai ales pe gît, pleoape, mameloane şi axile. Keratoza palmelor şi a tălpilor este o altă caracteristică obişnuită a intoxicaţiei cronice. Descuamarea pielii poate să imite procesele exfoliative care interesează multe ţesuturi epiteliale ale corpului. Datorită arsenului poate apărea hepatomegalie, iar obstrucţia căilor biliare poate produce icter. Eventual se poate produce ciroză din cauza acţiunii hepatotoxice (Franklin şi alţii, 1950; Wade şi Frazer, 1953). Glomerulii renali şi tubii renali sînt de asemenea lezaţi. Edemele, mai ales ale pleoapelor, feţei şi ale gleznelor sînt probe că au fost lezate de către toxic multe paturi capilare. O altă manifestare frecventă în intoxicaţia cronică gravă arsenicală este căderea părului şi a unghiilor.

Pe măsură ce intoxicaţia progresează, este din ce în ce mai interesat sistemul nervos. Encefalopatia arsenicală este termenul utilizat pentru a desemna starea de demenţă apatică care urmează după o expunere prelungită gravă. Se dezvoltă polinevrita periferică, destul de asemănătoare cu cea observată în intoxicaţia cu plumb, şi aceasta produce tulburări motorii şi senzitive la nivelul extremităţilor. De obicei sînt mai interesate membrele inferioare decît cele superioare. Paraliziile motorii sînt precedate de tulburări importante senzitive şi de dureri articulare.

Măduva oaselor este puternic lezată de arsen, iar intoxicaţia cronică se caracterizează prin discrazii grave sanguine. Toată seria mieloidă este inhibată, ia hemopatia cea mai frecventă este anemia aplastică.

Cele mai frecvente semne precoce ale intoxicaţiei cronice arsenicale sînt: diareea, pigmentaţia cutanată, hiperkeratoza şi edemele circumscrise, în special ale pleoapelor şi ale gleznelor. Alte semne şi simptome care ar putea să dea naştere unei bănuieli de intoxi-

Scanned with OKEN Scanner

caţie arsenicală constau în mirosul de usturoi al respiraţiei sau al transpiraţiei, salivaţia şi transpiraţia exagerată, stomatita, pruritul generalizat (care poate să însemne începutul dermatitei sau al hepatitei), faringita, coriza, lăcrimarea, amorţelile, arsurile şi furnicăturile extremităţilor, dermatita, vitiligo-ul şi alopecia. Dacă se suspectează intoxicaţia cu arsen şi nu se găseşte nici un antecedent de expunere la arsen, poate fi nevoie să se facă apel la analizele chimice ale excreţiilor pentru stabilirea diagnosticului.

Tratamentul intoxicaţiei cronice. Înaintea descoperirii BAL nu exista un tratament specific pentru intoxicaţia cronică cu arsen. Se utiliza pe scară largă tiosulfatul de sodiu pentru a favoriza excreţia arsenului fără să existe însă probe convingătoare că s-ar produce o eliminare mai crescută a elementului sau că evoluţia intoxicaţiei ar fi modificată într-un mod oarecare (Muir şi alţii, 1940). Din contra, toţi cercetătorii sînt de acord că multe din reacţiile secundare care întovărăşesc medicaţia cronică cu arsenicale pot fi eliminate într-o oarecare măsură de BAL. Cu toate că lucrările din literatură s-au preocupat mai ales de efectele BAL asupra reacţiilor toxice la arsenicalele organice antiluetice, există destule probe că efectele toxice ale expunerii cronice la compuşii arsenicali anorganici sînt influenţate în mod asemănător.

Evoluţia dermatitei arsenicale este influenţată favorabil de BAL. În cazurile de dermatită exfoliativă generalizată, ameliorarea simptomatică se produce de obicei în cursul a 24 de ore, ameliorarea obiectivă este evidentă în cîteva zile şi evoluţia de obicei de lungă durată este mult scurtată, aşa că vindecarea completă se produce în majoritatea cazurilor într-un interval de la 1 la 3 săptămîni (Eagle şi Magnuson, 1946; Carleton şi alţii, 1946, 1948; Longcope şi alţii, 1946). Aplicaţia locală de BAL ca unguent, care este foarte supărătoare pentru bolnav, pare să nu fie mai eficace decît injecţiile intramusculare de BAL în excipient uleios (Longcope şi alţii, 1946).

Encefalita toxică secundară arsenoterapiei răspunde favorabil la BAL. Eagle şi Magnuson (1946) au socotit că mortalitatea poate fi redusă la mai puţin de 15% dacă se administrează un tratament adecvat imediat după instalarea simptomelor cerebrale. În aceste condiţii se poate observa o ameliorare netă în 1—3 zile, iar vindecarea se produce în 1—7 zile.

Agranulocitoza produsă de arsenicale pare să răspundă favorabil la BAL. Numărul total de leucocite ca şi numărul absolut de granulocite cresc în intervalul a 2 zile de la începerea tratamentului şi ajung la valori normale în 7 zile. Totuşi, judecînd după un număr mic de cazuri, anemia aplastică, consecutivă arsenoterapiei, nu este influenţată de BAL (Eagle şi Magnuson, 1946).

Efectul BAL asupra evoluţiei aşa-numitului *icter postarsenical* este greu de apreciat. În majoritatea cazurilor, evoluţia este neinfluenţată. Totuşi, în unele cazuri, ameliorarea simptomatică este atît de promptă, încît sugerează că BAL ar putea fi responsabil de acest răspuns favorabil (Eagle şi Magnuson, 1946). Pînă cînd se va putea face diferenţa între o hepatită toxică şi una infecţioasă va fi greu să se stabilească rolul BAL în tratamentul hepatitelor produse de metale şi metaloizi.

Febra arsenicală, chiar cînd este însoţită de erupţii, dispare imediat prin administrarea de BAL. Totuşi, natura tranzitorie a acestei reacţii îngreunează evaluarea rolului terapiei cu BAL.

Numai într-un singur caz de *nevrită optică arsenicală*, datorită tratamentului cu carbarsonă, se pare că administrarea de BAL a avut efecte favorabile (Dattner şi alţii, 1949).

Reacţiile toxice în urma terapiei cronice cu arsenicale trebuie să fie tratate cu serii prelungite de BAL. Schema terapeutică este prezentată în altă parte (pag. 799). Dacă după o serie de tratament cu BAL apar simptome de exacerbare, este necesară începerea imediată a unei a doua serii de injecţii.

Preparate. *Preparate anorganice de arsen. Trioxidul de arsen*, F.N. *(acid arsenios* sau *oxid arsenios)* se prezintă ca o pulbere albă inodoră, greu solubilă în apă, în proporţie de 1 parte la 65. Compusul este rareori utilizat ca atare, dar se prescrie sub formă de *soluţie de arsenit de potasiu (soluţia Fowler)*, F.N., o soluţie incoloră, cu un gust uşor salin, conţinînd 1 g de trioxid de arsen în 100 ml solvent; solventul este o soluţie diluată de bicarbonat de potasiu şi, prin urmare, substanţa se găseşte sub formă de sare de potasiu.

Preparate organice punînd în libertate arsen anorganic. Cacodilatul de sodiu, F.N. Formula acestui compus se găseşte la pag.804. Este o pulbere albă, uşor solubilă în apă şi alcool. Se poate găsi şi sub formă de *cacodilat de sodiu injectabil*, F.N., care conţine o soluţie sterilă a compusului în apă. În ţesuturi, cacodilatul de sodiu este transformat întîi în oxid cacodilic şi apoi în arsen anorganic. Substanţa este excretată în parte neschimbată, sub formă de oxid, şi în parte ca arsen anorganic. După o singură administrare a unei doze terapeutice (300 mg), cam o treime din arsen se excretă în următoarele 24 de ore. Chiar după 4 săptămîni mai apar urme în urină.

Cacodilaţii au un miros de usturoi şi şi-au luat numele de la cuvîntul grec „kakodes" însemnînd miros urît. Această proprietate poate să incomodeze bolnavul deoarece respiraţia şi transpiraţia capătă acest miros. Acţiunile farmacologice şi efectele toxice ale cacodilaţilor sînt asemănătoare cu acelea ale arsenului anorganic. Aceşti compuşi, datorită faptului că pun în libertate mai încet arsenul, sînt mai puţin toxici decît compuşii anorganici, socotiţi la aceeaşi cantitate de arsen. Totuşi, aceasta este adevărat numai dacă aceşti compuşi sînt administraţi prin injecţii subcutanate. După ingerarea pe cale bucală, arsenul organic va fi eliberat mult mai repede, din cauza acţiunii sucului gastric acid şi pot apărea intoxicaţii serioase prin ingerarea unei cantităţi care ar fi perfect tolerată prin injecţii. Doza obişnuită de cacodilat de sodiu este de 300 mg pe cale subcutanată şi 60 mg pe cale bucală.

Scanned with OKEN Scanner

Aceasta reprezintă o situaţie rară în care doza subcutanată de medicament este mai mare decît cea bucală.

Cloroarsenolul (solarson). Formula cloroarsenolului este figurată la pag.80.. Acest compus are proprietăţi similare cu acelea ale cacodilaţilor, dar se susţine că arsenul din cloroarsenol este mai bine utilizat. Medicamentul este livrat în fiole conţinînd 1 ml soluţie 1%. Se administrează prin injecţie intramusculară sau subcutanată şi doza este de 1 la 2 ml (10 la 20 mg).

Întrebuinţările terapeutice ale arsenului anorganic. Altă dată arsenul se bucura de o întrebuinţare considerabilă ca tonic. S-a utilizat de asemenea, în mare măsură, în anemia secundară, mai ales în cloroză. Dar este îndoielnic că medicamentul ar avea vreun efect binefăcător, în aceste boli. Într-adevăr, el poate să fie în mod potenţial nociv. Cele 2 boli care pot răspunde favorabil la tratamentul cu arsen anorganic sînt leucemia şi psoriazisul.

Arsenul inhibează formarea leucocitelor, mai ales cînd geneza lor este crescută. Nu se pot utiliza în acest scop decît compuşii care eliberează arsen anorganic. În tratamentul leucemiei, arsenul a fost înlocuit în mare măsură prin roentgenterapie, dar utilizarea sa a fost într-o oarecare măsură reactualizată, în urma cercetărilor lui Forkner şi Scott (1931) şi Forkner (1932). Se susţine că cele mai bune rezultate cu arsen se obţin în tratamentul leucemiei cronice mieloide, mai ales de tip monocitar.

Forkner (1938) susţine, bazîndu-se pe experienţa sa, că toate cazurile de leucemie cronică mieloidă au răspuns surprinzător de favorabil, atunci cînd erau tratate cu arsen la începutul evoluţiei bolii. Numărul total de leucocite poate fi redus prin arsen de la cîteva sute de mii pe mm^3 la cifre aproximativ normale, observîndu-se totodată o scădere a formelor imature. Mai mult, anemia secundară este oprită, iar reticulocitoza precedă reîntoarcerea la normal a numărului hematiilor. Încetarea tratamentului duce la o recădere rapidă, dar bolnavii pot fi deseori menţinuţi într-o remisiune terapeutică, perioade lungi, prin această medicaţie cronică.

Forkner utilizează arsenul sub formă de soluţie Fowler, precum urmează: doza iniţială este de 0,3 ml, administrată de 3 ori pe zi timp de 2 zile; apoi doza este crescută cu cîte 0,05 ml la fiecare 2 zile pînă la doza de 0,6 ml, apoi doza este crescută mai departe cu 0,05 ml în fiecare zi, pînă cînd se observă simptome toxice pronunţate sau pînă ce numărul leucocitelor se apropie de normal. Atunci medicaţia este oprită pentru 2 pînă la 5 zile şi doza maximă este scăzută cu cîte 0,05 ml zilnic pînă se ajunge la un nivel de întreţinere de 0,3 pînă la 0,5 ml de 3 ori pe zi. Această doză este continuată indefinit. Succesul depinde de aplicarea tratamentului în mod strict; nu trebuie luate în seamă semnele toxice uşoare. Dacă bolnavul nu poate să tolereze arsenul pe cale bucală, se poate administra rectal sau, la nevoie, intravenos. Doza rectală este de 2 ori mai mare decît cea bucală. Pentru injecţia intravenoasă se poate utiliza o soluţie sterilă diluată de arsenit de potasiu. Doza este ceva mai mică decît cea întrebuinţată pe cale bucală şi se administrează numai de 2 ori pe zi.

Sînt puţini la număr partizanii terapiei arsenicale în leucemia cronică mieloidă. Ei susţin că uşurinţa administrării, costul scăzut şi precizia cu care se poate controla dozarea, reprezintă avantaje faţă de roentgenterapie. Pe de altă parte, radiaţia splenică sau generală poate produce o remisiune destul de durabilă fără să fie nevoie de o medicaţie cronică. Roentgenologii tind să părăsească tratamentul arsenical pe baza argumentelor că nu se realizează altceva decît să se suprapună semnele şi simptomele unei intoxicaţii cronice cu arsen peste cele ale leucemiei cronice.

Tratamentul cu arsen din terapia psoriazisului este numai una dintre multiplele tehnici care au fost încercate. Tratamentul se începe de obicei cu 0,1 ml soluţie Fowler de 3 ori pe zi. Această doză este crescută cu cîte 0,05 ml la fiecare 2 zile, pînă cînd se ajunge la îngerarea de 0,5 ml la fiecare doză. Acest nivel se menţine timp de o săptămînă sau 10 zile. Arsenul anorganic s-a utilizat în mod empiric şi în tratamentul astmului bronşic. Arsenul este deseori foarte eficace, mai ales atunci cînd este combinat cu un expectorant ca iodura de potasiu. Mecanismul de acţiune a arsenului nu este cunoscut. Din nefericire au fost exploatate mult timp mixturile care conţin arsen şi în special un amestec de arsenit de potasiu, iodură de potasiu şi digitală. Aceste mixturi s-au livrat fără prescripţie medicală la populaţia profană. Ca rezultat al acestei terapeutici necontrolate au apărut multe cazuri de intoxicaţii arsenicale grave, din care numai o mică parte au fost comunicate (Pelner şi Waldman, 1951; Pascher şi Wolf, 1952).

ARSENICALELE ORGANICE

Arsenicalele organice care vor fi descrise în această parte se împart în 3 tipuri: compuşii *arseno* sau arsfenamine ($R{\cdot}C_6H_4As = AsC_6H_4{\cdot}R^1$); compuşii *arsenozo* sau arsenoxizii ($R{\cdot}C_6H_4AsO$) şi *acizii arsonici pentavalenţi* ($R{\cdot}C_6H_4AsO_3H_2$) ca triparsamida. În toţi compuşii care vor fi prezentaţi R este un derivat benzenic. Arsenicalele organice cuprind un grup important din punct de vedere istoric de substanţe antispirochetice şi antiprotozoarice. Acest cîmp al chimioterapiei a căpătat un mare avînt în urma cercetărilor fundamentale ale lui Ehrlich şi colaboratorii, în prima decadă a acestui secol. În urma contribuţiilor lor şi a progreselor ulterioare, medicul are la îndemînă azi un număr de substanţe terapeutice foarte active. Pentru a le utiliza cu discernămînt, el trebuie să înţeleagă proprietăţile lor farmacologice, precum şi puterea lor toxică. O mare lipsă în utilizarea clinică a arsenicalelor organice este mica lor margine de siguranţă. Din fericire, antibioticele au înlocuit arsenicalele organice în tratamentul unui număr de boli, inclusiv sifilisul.

ARSFENAMINELE

Istoric. După mulţi ani de cercetări neobosite pentru descoperirea unui compus eficace clinic cu acţiune spirocheticidă şi tripanocidă, Ehrlich şi colaboratorii au descoperit, în fine, *arsfenamina* în 1907. Era al 606-lea produs din seria cercetată şi de aceea a fost popular numit „606". Numele german înregistrat a fost „salvarsan" care arăta speranţa pe care Ehrlich o punea în acest medicament şi anume, că acesta va deveni salvarea omenirii în lupta ei contra sifilisului. Termenul „arsfenamină" a intrat în uzul curent în timpul primului război mondial, cînd patentele germane au fost abrogate în Statele Unite. Arsfenamina a fost utilizată la început în terapia sifilisului, conform concepţiei lui Ehrlich de „therapia magna sterlisans", adică o sterilizare terapeutică a organismului prin cîteva doze mari de medicament. Din nefericire, aceasta nu s-a putut îndeplini prin arsfenamină, şi nu s-a înţeles decît cîţiva ani mai tîrziu că este nevoie de o perioadă de arsenoterapie continuă pentru a vindeca sau a combate luesul (cap. 54).

După descoperirea „salvarsanului", Ehrlich a întreprins cercetări pentru a găsi o arsfenamină solubilă, care să nu necesite alcalinizarea înainte de utilizare. Curînd după aceea s-a descoperit „neosalvarsanul", care în cîţiva ani a înlocuit

Scanned with OKEN Scanner

practic medicamentul anterior. În Statele Unite, el a fost numit neoarsfenamină. În 1918 a fost introdusă *arsfenamina de argint* sau salvarsanul de argint de către Kolle, succesorul lui Ehrlich. Acesta a devenit popular în multe locuri ca fiind un agent eficace şi relativ netoxic în terapia sifilisului. Voegtlin şi colaboratorii (1922) din Laboratorul de igienă al Serviciului de sănătate publică al S.U.A. au preparat *sulfarsfenamina*, un derivat sulfoxilat de formaldehidă al arsfenaminei, care se utilizează prin administrare intramusculară în tratamentul sifilisului. *Bismarsenul*, o arsfenamină care conţine bismut, a fost produsă de Raissis şi colaboratorii la începutul anului 1920. Dezvoltarea ulterioară în domeniul arsfenaminelor a fost împiedicată de apariţia arsenoxizilor şi de descoperirea ulterioară a antibioticelor eficace în infecţiile cu spirochete.

Arsfenamina. Chimia, preparatele, administrarea şi dozarea arsfenaminei sînt tratate în detaliu în prima ediţie a acestei cărţi. Medicamentul nu mai este oficial şi practic nu se mai utilizează în terapie. De aceea el nu va fi prezentat aici. Formula de constituţie este prezentată în tabelul 45.

Neoarsfenamina. Neoarsfenamina, un derivat apropiat de arsfenamină, este 3,3′-diamino-4,4′-dihidroxiarsenobenzen-N-metilen-sulfoxilat de sodiu. Chimia sa şi farmacologia sînt tratate în detaliu în prima ediţie a acestei cărţi. Deoarece medicamentul nu mai este oficial, şi este rar utilizat în Statele Unite ale Americii, nu mai este necesară o descriere a proprietăţilor sale. Oxofenarsina (vezi mai jos) îndeplineşte în totul şi în mod sigur toate scopurile terapeutice cerute altădată de la neoarsfenamină.

Sulfarsfenamina. Este 3,3′-diamino-4,4′-dihidroxiarsenobenzen-N,N′-dimetilensulfonat disodic. Chimia sa, administrarea şi întrebuinţările sînt tratate amănunţit în prima ediţie a acestei lucrări. Deoarece medicamentul nu mai este oficial, fiind foarte toxic, a fost complet înlocuit de oxofenarsină (vezi mai jos) şi nu este descris aci.

DERIVAŢII DE ACID ARSONIC

Triparsamida. Acest medicament derivă din arsanilatul de sodiu şi a fost preparat de Jakobs şi Heidelberger (1919). I s-au studiat apoi proprietăţile biologice de către Braun şi Pearce (1919) şi a fost apoi cercetat clinic de Lorenz şi Loevenhart (1923) care s-au preocupat în special de chimioterapia neurosifilisului. Triparsamida nu este o arsfenamină. Utilizarea sa principală este tripanosomiaza; s-a folosit mai de mult pe scară largă în tratamentul sifilisului tardiv al sistemului nervos central. S-au publicat referate generale amănunţite asupra triparsamidei de către Hinrichsen (1939), Potter (1943) şi Koteen (1947).

Chimie. Triparsamida, F.S.U., este N-carbamilmetil-*p*-aminobenzenarsonat de sodiu; este o pulbere albă, stabilă, cristalină. Conţine 25% arsen pentavalent. 1 g de substanţă se dizolvă în aproximativ 2 ml apă. O soluţie 1/20 este neutră la turnesol. Nu se oxidează prin expunere la aer, fie în fiole, fie în soluţie nefiolată. Formula de constituţie a triparsamidei este prezentată la pag. 804.

Preparare, administrare şi posologie. Doza dorită de *triparsamină* se dizolvă în 10 pînă la 20 ml apă distilată sterilă şi se injectează intravenos. La bolnavii cu vene inaccesibile, medicamentul poate fi administrat intramuscular în 3 ml apă. Doza medie unică pentru adulţi este de 1—3 g, cea din urmă fiind cantitatea obişnuită şi în acelaşi timp maximă. O serie de tratament constă din 12 sau mai multe doze săptămînale — dar s-au administrat în neurosifilis pînă la 100 de injecţii săptămînale consecutive.

Valoare. Triparsamida este uşor de administrat şi este relativ netoxică, putînd determina totuşi leziuni ale nervilor optici (vezi mai jos). Nu are valoare decît în sifilisul sistemului nervos central. Altădată triparsamida avea o mare importanţă în terapia acestei forme de lues, dar astăzi ea a fost înlocuită prin penicilină. Medicamentul este puternic tripanocid, furnizînd astfel o armă valoroasă în tratamentul tripanosomiazei (pag. 817).

Atoxilul. Acest medicament a fost primul compus arsenical organic încercat în tripanosomiaza experimentală. Cercetările lui Thomas (1905) au dovedit că acest compus este mai eficace decît arsenul anorganic. Această lucrare a stîrnit atenţia şi a stimulat interesul lui Ehrlich, ale cărui lucrări ulterioare au stabilit arsenoterapia sifilisului. Atoxilul este arsanilatul de sodiu, structura chimică a acestei substanţe fiind redată la pag. 804. Este un compus organic cu arsen pentavalent, foarte apropiat de triparsamidă şi de carbarsonă. Medicamentul nu este oficial şi nu este cuprins în M.N.N. Numele de „atoxil" aminteşte că acest medicament a fost socotit a fi netoxic; în afară de proprietăţile toxice generale ale tuturor derivaţilor organici de arsen, medicamentul este deosebit de periculos, deoarece în urma tratamentului pot apărea leziuni ale nervului optic şi orbire. Atoxilul era altădată întrebuinţat împotriva sifilisului, dar a fost abandonat ca fiind periculos şi ineficace. A fost utilizat pentru *boala somnului africană*, în care boală, medicamentul pare să fie un tripanocid destul de eficace. Atoxilul se administrează numai subcutanat. Doza este de 0,2 g la fiecare 2 zile şi poate fi crescută în mod treptat pînă la 0,6 g, dar cantitatea totală injectată într-o serie de tratament nu trebuie să depăşească 6 g. Vederea bolnavului trebuie să fie examinată cu regularitate la fel ca în cazul triparsamidei (vezi mai jos).

Acetarsona. Acetarsona, F.N., este un derivat organic de arsen pentavalent a cărei formulă de constituţie este redată la pag. 804. Faţă de ceilalţi derivaţi organici de arsen are avantajul că poate fi administrat pe cale bucală. Medicamentul a fost utilizat altădată ca antiluetic, îndeosebi la copii, dar s-a dovedit a fi mai toxic şi mai puţin activ decît celelalte substanţe. Literatura asupra acetarsonei ca antiluetic a fost revăzută amănunţit de Hinrichsen (1942). Rolul acetarsonei în *amibiază* şi *vaginita cu tricomonas* ca şi în alte infecţii este discutat în altă parte.

Sulfoxilatul de fenarsonă. Sulfoxilatul de fenarsonă *(aldarsona)*, M.N.N., este 3-amino-4-hidroxifenilarsonat-N-metilen-sulfoxilat. Este o pulbere albă, amorfă, hidrosolubilă, care conţine 18% arsen pentavalent. Medicamentul a dat rezultate dezamăgitoare în tratamentul neurosifilisului, iar utilizarea sa în acest scop a fost depăşită prin tratamentul cu penicilină. Este recomandat în *vaginita cu tricomonas*. Pulberea amestecată cu caolină este administrată prin insuflaţie vaginală sau se pot folosi supozitoare vaginale. Se găsesc în comerţ amîndouă formele farmaceutice ale acestui medicament.

Acidul paraarsenozofenilbutiric (butarsen). Acest compus organic de arsen trivalent este un tripanocid foarte eficace, spre deosebire de majoritatea fenilarsenoxizilor substituiţi. A fost sintetizat de Doak şi colaboratorii (1940), iar proprietăţile lui farmacologice şi paraziticide au fost studiate de Eagle şi colaboratorii (1940, 1944). Medicamentul este un compus alb, hidrosolubil, care se dizolvă în hidroxid de sodiu şi formează o soluţie galbenă a sării sale de sodiu care este foarte hidrosolubilă. Doza medie intravenoasă sau intramusculară este de 0,5 mg/kilocorp, administrată o dată pe zi sau de 2 sau 3 ori săptămînal, pînă la completarea a 12 pînă la 14 injecţii. Rezultate preliminare asupra cîtorva sute de cazuri de bolnavi cu boala somnului africană *(T. gambiense)* arată că medicamentul este foarte activ în infecţiile precoce

Scanned with OKEN Scanner

şi produce puţine accidente arsenicale (mai puţin de 1% în 4 000 de injecţii) (Eagle, 1946). Compusul nu este oficial şi nu este descris în M.N.N.

Alţi derivaţi pentavalenţi ai acidului arsonic. *Carbarsona* şi *treparsolul* sînt discutate la capitolul asupra amebicidelor.

COMPUŞI ARSENOZO (ARSENOXIZII)

Oxofenarsina. *Istoric.* „Arsenoxid" este un termen generic dat clasei de compuşi arsenicali organici cu structura $R{\cdot}C_6H_4AsO$ dar este utilizat adesea în literatura clinică pentru a denumi un anumit medicament azi cunoscut sub numele de „oxofenarsină". „Arsenoxidul" a fost prima dată cercetat de Ehrlich şi Hata (1910) dar aceştia l-au socotit mult prea toxic pentru utilizare clinică. I s-a recunoscut o mare proprietate tripanocidă, însă a fost considerat ca periculos. Substanţa a căpătat totuşi un mare interes teoretic, deoarece s-a socotit că ea reprezintă produsul de oxidare prin care arsfenaminele îşi manifestă acţiunea lor spirocheticidă în organism. Arsenoxidul a fost restudiat de Tatum şi Cooper în 1934; aceştia, după cîţiva ani de minuţioase cercetări clinice şi de laborator, s-au pronunţat cu rezervă asupra valorii sale în tratamentul sifilisului. Medicamentul a fost deferit pentru studiu Grupului clinic de cooperare[1], şi s-a stabilit curînd că este medicamentul arsenical de elecţie în tratamentul a foarte multe forme de sifilis. În momentul în care s-a descoperit penicilina şi acţiunile ei antisifilitice, oxofenarsina înlocuise aproape complet arsfenaminele din terapie.

Chimie. Oxofenarsina este metaaminoparahidroxifenilarsenoxid. Din primele litere ale părţilor componente ale acestui nume chimic a derivat numele de „mafarsen" sub care apare această substanţă în M.N.N. Compusul este un produs de oxidare parţială a arsfenaminei. Formula sa de constituţie este redată la pag. 804.

Clorhidratul de oxofenarsin, F.S.U. *(mafarsen*, M.N.N.*)*, conţine 31% arsen trivalent. Este o pulbere albă, higroscopică, destul de stabilă în stare uscată. Fiolele de oxofenarsină conţin substanţe tampon şi alţi componenţi (zaharoză anhidră şi carbonat de sodiu anhidru) pentru a face soluţiile sale izotonice şi compatibile cu sîngele uman. Fiecare lot este testat pentru puritatea chimică şi toxicitate. Fiolele închise se menţin indefinit. Fiolele cu doze individuale (40 pînă la 60 mg) nu trebuie confundate cu fiolele cu mai multe doze pentru utilizare în spitale (600 mg).

Preparare, administrare şi posologie. Pentru pregătirea dozelor individuale se adaugă 2 ml de apă sterilă la substanţa din fiolă. Soluţia este aspirată într-o seringă şi se adaugă apoi apă sterilă pentru a ajunge la un volum total de 10 ml. Pentru doze multiple se pot prepara soluţiile în pahare. pH amestecului este practic neutru. Pentru realizarea soluţiei este permisă şi recomandată agitarea. Expunerea la aer mai multe ore nici nu creşte toxicitatea, nici nu scade valoarea terapeutică a soluţiilor. Injecţia se face intravenos. Întreaga doză trebuie administrată repede, în interval de 15 pînă la 30 de secunde; aceasta micşorează durerea de-a lungul traiectului venei şi scade posibilităţile de tromboză venoasă.

Doza unică medie de oxofenarsină pentru adulţi este de 1 mg/kilocorp. Normele de dozaj depind de boala care va fi tratată. În sifilisul precoce s-a dat la început oxofenarsina, fie după o schemă de dozaj masiv şi de scurtă durată, fie prin metoda lui Eagle (sau metoda armatei) (cap. 54). De la apariţia penicilinei s-au adoptat noi norme de tratament în acele cazuri în care terapia arsenicală este socotită ca indicată (vezi mai jos). Cantitatea absolută de arsen administrată în cursul unei serii de tratament cu oxofenarsină este numai o zecime din acea administrată în cursul unei serii similare de tratament cu arsfenamină; aceasta este în acord cu faptul că numai aproximativ 10% din arsfenamină este transformat în arsenoxid în organism (Rosenthal, 1932).

Valoare. Oxofenarsina prezintă mai multe avantaje faţă de arsfenamină. Ea este uşor de administrat, nu necesită precauţii speciale de preparare, poate fi introdusă cu seringa, nu are nevoie să fie alcalinizată şi poate fi injectată repede de îndată ce s-a făcut soluţia. Pot fi preparate cantităţi mari pentru tratarea simultană în masă, deoarece soluţia e stabilă mai multe ore, şi chiar devine mai puţin toxică prin şedere. Proprietăţile sale terapeutice şi toxice sînt constante şi nu apar accidentele produse de natura coloidală a soluţiilor de arsfenamină. Judecîndu-se după capacitatea de a produce dispariţia treponemelor de la suprafaţa leziunilor, de a vindeca leziunile superficiale şi de a negativa reacţia Wassermann, medicamentul este tot atît de activ ca treponemicid, ca şi vechea arsfenamină. El este un spirocheticid în adevăratul sens al cuvîntului şi nu se bazează pentru activitatea sa pe produşii săi intermediari de degradare. Excreţia oxofenarsinei este mai rapidă decît cea a arsfenaminelor şi de aceea ea poate fi administrată la 2 zile interval sau chiar după norme de tratament masiv de scurtă durată (vezi mai jos).

Oxofenarsina este de obicei bine tolerată. Se produc tulburări gastro-intestinale puţine şi nu se produc crize nitritoide. Ea poate fi deseori utilizată în doze complete la bolnavii care nu tolerau arsfenaminele şi reacţiile cutanate şi viscerale grave survin mai rar. Faptul că nu s-a comunicat nici un caz fatal în timpul primelor 3 milioane de injecţii arată relativa sa inocuitate. Cifrele obişnuite prezentate pentru cazurile fatale în urma arsfenaminelor sînt de 1 la aproximativ 42 000 de injecţii de arsfenamină şi 1 la aproximativ 28 000 de neoarsfenamină. Oxofenarsina produce dermatită la aproximativ 1/6 000 de injecţii şi icter la 1/20 000 de injecţii. Medicamentul este de asemenea bine tolerat de către bolnavii în vîrstă. De aceea oxofenarsina este în toate privinţele medicamentul arsenical organic trivalent de elecţie pentru acele boli care beneficiază de terapia cu arsfenamine.

Diclorofenarsina. Acest compus este un înlocuitor convenabil de oxofenarsină. Din punct de vedere chimic el este 3-amino-4-hidroxifenildiclorarsina, diferind astfel de oxofenarsină numai prin aceea că atomul de oxigen legat de arsen este înlocuit în acest din urmă compus prin 2 atomi de clor. În soluţie, substanţa se oxidează în oxofenarsină, care este produsul activ. Motivul pentru care s-a preparat diclorofenarsina este acela că în stare uscată ea este mai stabilă decît oxofenarsina. În experimentarea clinică mai veche, diclorofenarsina nu a prezentat decît o valoare mică antisifilitică, dar s-a observat mai tîrziu că lipsa de succes era din cauză că se utiliza medicamentul în soluţie apoasă netamponată la un pH scăzut.

Preparatul disponibil este *clorhidratul de diclorfenarsină*, F.N., pulbere albă hidrosolubilă, care conţine 26% arsen trivalent. Este livrat în fiole fără aer, cu substanţe pentru tamponare şi pentru acţiune antioxidantă (citrat de sodiu, ascorbat de sodiu sau carbonat de sodiu anhidru, clorură de sodiu şi zaharoză) pentru a face soluţia sa compatibilă cu sîngele uman. Fiecare fiolă avînd o doză individuală conţine

[1] Grupul clinic de cooperare era constituit din conducătorii clinicilor sifiligrafice ale Universităţii Johns Hopkins, Clinicii Mayo, Universităţii din Michigan, Universităţii din Pennsylvania, Universităţii Rezervaţiei de Vest şi reprezentanţi ai Serviciului Sănătăţii Publice al S. U. A. Înainte de apariţia penicilinoterapiei, acest grup era însărcinat, în mare parte, cu testarea noilor medicamente antiluetice şi stabilirea normelor de tratament, precum şi cu difuzarea datelor stabilite în comun asupra diagnosticului, combaterii şi celor mai potrivite metode de tratare a sifilisului.

45 sau 68 mg medicament şi fiecare fiolă cu doze multiple conţine 0,45 sau 0,68 g medicament. Nu trebuie confundate cele 2 tipuri de fiole. Compusul se pregăteşte pentru injecţie intravenoasă în acelaşi fel cu acela descris mai sus pentru oxofenarsină. Cînd se adaugă apă substanţei, soluţia obţinută devine galbenă, pe măsură ce se formează prin oxidare oxofenarsina. Doza individuală pentru adulţi este de obicei 68 mg. Aceasta este de asemenea doza maximă. Pentru copii, doza obişnuită şi maximă este de 1 mg/kilocorp. Ca şi oxofenarsina, s-a administrat în tratamente masive de scurtă durată în sifilis.

Valoare. Diclorofenarsina se aseamănă ca eficacitate clinică şi toxicitate cu oxofenarsina. De cîte ori se va menţiona în text acest din urmă compus, cititorul trebuie să presupună că pentru scopuri practice, diclorofenarsina poate fi denumită oxofenarsină, fără să se modifice sensul contextului.

Oxidul de melarsen. Acest compus este 2-(4′-arsenozoanilino)-4,6-diamino-s-triazindihidrat. Este o substanţă albă cristalină conţinînd 23% arsen trivalent. Este puţin solubilă în apă, dar solubilă în propilenglicol. Medicamentul nu este oficial şi nu este inclus în M.N.N. Melarsenul (analogul pentavalent) şi oxidul său au fost sintetizaţi de Friedheim şi s-a descoperit că sînt de mare valoare în tripanosomiaza umană şi experimentală (Friedheim, 1944, 1948; Weinman, 1946; Williamson şi Lourie, 1948; Eagle şi Doak, 1951 şi alţii). În tripanosomiaza experimentală, oxidul de melarsen are un index terapeutic mult mai mare decît triparsamida şi este eficace contra paraziţilor triparsamidorezistenţi. Medicamentul este absorbit după administrare pe cale bucală. O serie de tratament pe cale bucală la om se compune din 3 mg/kilocorp zilnic, timp de o săptămînă. Medicamentul poate fi administrat de asemenea pe cale intravenoasă în doza de 1 mg/kilocorp zilnic, timp de o săptămînă. Oxidul de melarsen este tolerat foarte bine. Este foarte eficace, atît în forma cerebrală, cît şi în primele stadii ale tripanosomiazei africane produsă de *T. gambiense*. Sînt motive să se creadă că are efecte curative şi în infecţiile umane datorite *T. rhodesiense*. *Mel B* un derivat de BAL al oxidului de melarsen a dat speranţe mari în încercările terapeutice preliminare din tripanosomiaza umană (Friedheim, 1949, 1951).

FARMACOLOGIA COMPUŞILOR ARSENICALI ORGANICI

Farmacologia diverşilor compuşi arsenicali organici este destul de asemănătoare, astfel că compuşii arsenozo, arseno şi ai acidului arsonic pot fi trataţi împreună. Deosebirile mai mari dintre aceştia vor fi descrise pe măsură ce se prezintă ocazia.

Raportul dintre structură şi activitate în cazul compuşilor arsenicali organici. Acest subiect atît de important şi atrăgător este prea complex pentru a fi discutat pe scurt, astfel că se pot prezenta aci numai cîteva exemple din multiplele cercetări întreprinse în acest domeniu. Eagle şi Doak (1951) au trecut în revistă în mod larg şi critic raportul dintre structură şi activitate pentru compuşii arsenicali organici, proprietăţile lor fizico-chimice, metabolismul lor intermediar în organism, reactivitatea lor cu tioli şi cu grupările SH enzimatice, activitatea paraziticidă şi specificitatea, relaţia dintre timp şi doză, rezistenţa la arsen a paraziţilor, toxicitatea şi mecanismul de acţiune. O dată cu apariţia fenilarsenoxizilor a pălit mult interesul asupra compuşilor arseno (arsfenaminele) şi asupra derivaţilor acidului arsonic. Cercetările din acest domeniu sînt încă în plină dezvoltare, în ciuda descoperirii antibioticelor şi a revoluţiei produse în sifiloterapie, deoarece printre arsenoxizi se găsesc amebicide, filaricide şi tripanocide. Oxofenarsina poate fi socotită ca reprezentantul cel mai bun al agenţilor treponemicizi, dar împotriva filariei, tripanosomelor şi altor paraziţi sînt mai specifici alţi compuşi ai grupului arsenozo. Eagle şi colaboratorii (1940 şi următorii) au sintetizat şi studiat mai multe serii de derivaţi monosubstituiţi şi disubstituiţi ai fenilarsenoxidului, ca şi o serie de tioarseniţi (compuşi formaţi prin condensarea fenilarsenoxizilor cu diverse grupe tiol) şi au cercetat diversele aspecte enumerate mai sus. Dintre derivaţii disubstituiţi, cei care au ca substituenţi gruparea amino la carbonul 3 în combinaţie cu gruparea hidroxid la carbonul 4 (oxofenarsina) au fost găsiţi că posedă cea mai bună activitate treponemicidă şi toxicitatea cea mai scăzută. Compuşii cu un substituent acid blocat prin formarea unei amide posedau în general o mare potenţă şi o toxicitate scăzută. Derivatul 4-$CONH_2$ prezenta, atît activitate filaricidă, cît şi amebicidă. Derivatul 4-$(CH_2)COOH_3$ al fenilarsenoxidului s-a demonstrat a fi foarte tripanocid [vezi mai sus discuţia asupra acidului paraarsenofenilbutiric-(butarsen)]. În fiecare serie de compuşi s-a observat că grupele substituente conferau activitate paraziticidă şi toxicitate de diverse grade, care nu mergeau totdeauna paralel. Eficacitatea era dependentă de măsura în care un anumit compus se leagă de parazitul respectiv, în timp ce toxicitatea s-a descoperit a fi legată de gradul în care enzimele esenţiale cu grupări SH activate ale ţesuturilor gazdă sînt legate cu medicamentul.

Absorbţia, metabolismul intermediar şi excreţia arsenicalelor organice. *Absorbţia.* Majoritatea arsenicalelor organice trivalente sînt greu absorbite din tractul intestinal şi de aceea trebuie administrate pe cale parenterală; acelea care irită ţesuturile trebuie injectate intravenos. Nici o arsfenamină nu este activă atunci cînd este administrată pe cale bucală. Din derivaţii acidului arsonic pentavalent, acetarsona, carbarsona şi treparsolul pot fi administrate pe cale bucală; dintre fenilarsenoxizi poate fi administrat pe cale bucală numai oxidul de melarsen.

Distribuţia şi metabolismul intermediar. După injecţia intravenoasă compuşii organici arsenicali dispar adesea din circulaţie după cîteva minute. Arsenul este legat într-o oarecare măsură de proteinele plasmatice şi în special de eritrocite. Oxofenarsina poate fi identificată ca atare în circulaţie timp de 3 pînă la 6 ore.

Arsenicalele organice sînt depozitate în ţesuturi şi în special în rinichi şi ficat. Capacitatea diverselor ţesuturi de a lega arsenul este probabil strîns legată de conţinutul lor în grupe tiol. Ficatul este foarte important pentru oxidarea arsfenaminelor în arsenoxizi şi pentru oxidarea arsenoxizilor în compuşi pentavalenţi; probabil că el participă şi la reducerea triparsamidei la arsenoxid, care este forma activă a medicamentului. Acea fracţiune de arsen organic care nu este eliminată imediat, se depozitează sub o formă neparaziticidă în organism, pînă ce, în fine, este excretată; totuşi, aceasta este încă toxică şi capabilă să producă intoxicaţie arsenicală cumulativă. Arsenul este distribuit în toate ţesuturile şi lichidele organismului (pag. 80). Pielea şi scheletul pot să reţină mici cantităţi timp foarte îndelungat. Ţesutul nervos conţine cantităţi foarte mici de arsen.

Raportul dintre distribuţie şi metabolismul derivaţilor organici arsenicali faţă de structura lor chimică şi proprietăţile lor fizico-chimice au fost studiate pe larg (Rodman şi Wright, 1943; Hogan şi Eagle, 1944; Eagle şi Doak, 1951). Eagle şi Hogan au arătat pe serii mari de derivaţi ai fenilarsenoxizilor că compuşii netoxici erau excretaţi ca atare imediat, pe cînd ceilalţi erau legaţi şi blocau grupările funcţionale esenţiale ale ţesuturilor. Într-adevăr, marile variaţii ale toxicităţii puteau fi explicate prin gradul în care arsenicalele erau fixate de organele vitale. Transformarea arsfenaminelor şi a arsenicalelor pentavalente în arsenoxizi şi a arsenoxizilor

Scanned with OKEN Scanner

în derivaţi pentavalenţi ai acidului arsonic a mai fost menţionată. În ceea ce priveşte oxofenarsina, Maren (1949) a arătat că detoxificarea se face nu numai prin legarea cu grupe SH din ţesuturi, dar cel puţin la cîine şi prin scindarea legăturilor carbon-arsen, cu eliberarea unui o-aminofenol şi un compus arsenical anorganic (As_2O_3 şi As_2O_5).

Excreţia. După injecţia parenterală, arsenicalele organice sînt excretate în mare cantitate prin urină şi fecale. Mici cantităţi sînt de asemenea eliminate prin salivă, lapte şi sudoare. Excreţia este maximă în primele 24 de ore după injecţie. După aceea se elimină cantităţi din ce în ce mai mici. Prin urină se excretă o proporţie mai mare din doza administrată de oxofenarsină decît se excretă prin fecale. Oxofenarsina este excretată mai repede decît arsfenaminele (75% din doza administrată în primele 45 de ore) şi poate fi de aceea administrată mai frecvent, chiar după normele tratamentului masiv şi de scurtă durată. Epurarea renală rapidă a oxofenarsinei poate fi datorită în parte transformării sale în derivaţi pentavalenţi ai acidului arsonic. O caracteristică importantă a tuturor arsenicalelor organice este excreţia prin bilă. Modificările chimice ale arsenicalelor organice în ficat sînt de aşa natură că substanţa excretată prin bilă nu mai este probabil reabsorbită în intestin; de aceea nu există o circulaţie entero-hepatică importantă a arsenicalelor organice. Triparsamida este slab legată de ţesuturi şi este repede excretată în urină, în mare parte nemodificată; aproape jumătate din doza administrată este eliminată în prima oră după injecţie, şi aproape tot restul în primele 24 de ore.

Mecanismul acţiunii paraziticide a arsenicalelor organice. Mecanismul prin care arsenicalele organice omoară tripanosomele şi spirochetele a fost foarte mult studiat. Literatura mai veche de specialitate a fost trecută în revistă de Voegtlin (1925); Rosenthal (1932) şi Eagle (1938); literatura ulterioară de către Eagle şi Doak (1951). Ehrlich credea că arsfenamina are o acţiune letală directă asupra paraziţilor. Totuşi, s-au acumulat treptat date care arată că ţesuturile gazdei erau necesare într-o anumită măsură pentru activitatea chimioterapeutică a arsfenaminelor. Natura reacţiei dintre ţesuturile gazdei şi medicament a fost lămurită mai ales de Voegtlin, Smith, Rosenthal şi colaboratorii lor care au arătat că arsfenaminele trebuie întîi transformate în arsenoxid înainte ca paraziţii să fie ucişi. Concentraţii foarte scăzute de arsenoxizi au acţiune paraziticidă foarte rapidă, atît *in vitro* cît şi *in vivo*. Cînd se administrează o arsfenamină la animale infectate cu spirochete sau tripanosome, trebuie să se scurgă cîteva ore înainte ca paraziţii să dispară din circulaţie; dar o arsfenamină, care a suferit o oxidare parţială înaintea injecţiei, distruge microorganismele foarte repede. Aceste fapte indică cu multă probabilitate că arsfenaminele sînt transformate prin oxidare în corpul gazdei şi produc substanţe cu puternică acţiune paraziticidă. Teoria arsenoxidului referitoare la acţiunea arsenicalelor organice a fost mult întărită de observaţiile lui Eagle (1938, 1939) asupra treponemelor. *In vitro*, activitatea antispirochetică a oxofenarsinei nu era micşorată prin îndepărtarea oxigenului molecular, în timp ce neoarsfenamina era practic inactivă în condiţii anaerobe. Eagle a constatat, de asemenea, că majoritatea activităţii arsfenaminei *in vitro* era datorită formării produselor de oxidare şi restul putea fi pus pe socoteala unor impurităţi de tipul arsenoxidului.

In vitro paraziţii sînt protejaţi împotriva efectelor letale ale arsenoxidului sau chiar reanimaţi, dacă se adaugă în lichidul de suspensie substanţe care conţin grupări SH. Acelaşi efect de protecţie poate fi demonstrat şi *in vivo*. De exemplu, BAL neutralizează efectul curativ al oxofenarsinei la şoareci infectaţi cu tripanosome şi întîrzie mult dispariţia treponemelor de pe suprafaţa umedă a leziunilor la bolnavii care sînt trataţi de sifilis primar cu oxofenarsină. Paraziţii sensibili la arsenoxid conţin sisteme enzimatice respiratorii cu grupări SH activate. BAL şi tiolii înrudiţi se combină cu arsenoxidul şi protejează astfel parazitul faţă de medicament. Este evident că afinitatea arsenoxidului faţă de BAL şi de compuşii înrudiţi este mai mare decît aceea pentru grupările sulfhidrilice conţinute de spirochete şi tripanosome. Arsenicalele pentavalente, ca de pildă triparsamida, nu inhibează enzimele care conţin grupări SH dacă nu sînt reduse în condiţii biologice la derivaţi de tipul arsenoxidului.

Toxicitatea arsenicalelor organice faţă de ţesuturile gazdei este explicată prin acelaşi mecanism prin care ele sînt letale pentru paraziţi. Prin cuplarea grupărilor SH esenţiale proceselor metabolice intracelulare, arsenoxidul produce leziuni celulare şi chiar citonecroză, iar BAL şi compuşii similari pot apăra animalele şi omul faţă de dozele de arsenoxid care altfel ar fi fatale (vezi mai sus). Se naşte întrebarea, de ce gazda este mai rezistentă faţă de arsenoxid decît paraziţii? Probabil că grupările sulfhidrilice ale sistemelor respiratorii ale tripanosomelor şi spirochetelor sînt mult mai susceptibile să se cupleze cu arsenoxidul. De asemenea ţesuturile mamiferelor pot să oxideze mai repede arsenoxidul în compuşi pentavalenţi netoxici şi uşor excretabili decît microorganismele unicelulare. În fine, arsenoxidul poate să pătrundă în parazit mai uşor decît în celulele ţesutului mamiferelor. E posibil ca aşa-numiţii paraziţi „arsenorezistenţi" să se asemene cu celulele gazdei prin faptul că ei devin mai puţin permeabili la arsenicalele organice, care sînt în mod normal foarte active (Eagle şi Doak, 1951).

In vitro arsenoxidul are o acţiune antispirocheticidă categorică la o concentraţie de 1 la 4 milioane; pentru arsfenamină o necesară cam de 4—10 ori această concentraţie (Eagle, 1939). Pe bază ponderală, oxofenarsina este cam jumătate pînă la un sfert mai puţin activă decît penicilina în sifilisul uman şi este de 10—20 ori mai puţin activă în sifilisul iepurelui (Eagle şi alţii, 1946). Efectele sinergice ale oxofenarsinei şi penicilinei în sifilisul experimental al iepurelui sînt descrise în cap. 54. Oxofenarsina şi bismutul prezintă numai efecte de însumare, cînd sînt utilizate împreună în tratamentul sifilisului la iepure, dar efectele toxice par să nu se însumeze complet. Febra provocată măreşte de asemenea acţiunea paraziticidă a arsenicalelor organice.

Indicii eficacităţii terapeutice a arsenicalelor organice. Eficacitatea terapeutică a arsenicalelor organice poate fi măsurată, fie *in vitro*, faţă de spirochete şi tripanosome, fie faţă de sifilisul şi tripanosomiaza experimentală. Datele experimentale asupra efectelor curative ale arsenicalelor organice în diferite infecţii ale animalelor pot fi aplicate numai parţial la om. Pentru acest motiv, eficacitatea arsenicalelor organice trebuie să fie determinată, în ultimă instanţă, chiar prin experiment clinic. De exemplu, în domeniul sifilisului, vindecarea biologică ar fi cea mai bună măsură, dar aceasta nu poate fi apreciată imediat. Vindecarea clinică definitivă poate fi deseori stabilită, dar aceasta necesită ani de observaţie. Se pot obţine probe mai rapide asupra eficacităţii terapeutice a medicamentelor evaluînd capacitatea lor de a produce: 1) dispariţia spirochetelor de la suprafaţa corpului; 2) vindecarea leziunilor vizibile; 3) inactivarea serologică a sifilisului primar şi secundar. Examenul ultramicroscopic al leziunilor umede superficiale din sifilisul primar şi secundar arată că dozele convenabile de arsenoxizi sau de oricare din arsfenamine, în afară de bismarsen, provoacă dispariţia treponemelor în interval de 24 de ore (de obicei 4 pînă la 12 ore). Leziunile cutanate şi mucoase din sifilisul secundar se vindecă de obicei în 2 pînă la 3 săptămîni. Triparsamida este aproape total ineficace. La sfîrşitul primei serii de injecţii cu arsenoxid sau arsfenamină, în sifilisul seropozitiv primar

Scanned with OKEN Scanner

sau secundar, aproximativ 75% din bolnavi vor avea testele serologice negative. Cu toate acestea, viteza de negativare serologică printr-un medicament antisifilitic este indicele clinic cel mai puţin important pentru evaluarea definitivă a acelui medicament. Efectele penicilinei asupra celor 3 indici amintiţi mai sus sînt discutate în capitolul 54.

TOXICOLOGIA CLINICĂ A ARSENICALELOR ORGANICE

Arsenicalele organice produc un mare număr de reacţii secundare nedorite. Unele din reacţiile toxice sînt asemănătoare acelora produse de arsenicalele anorganice; altele sînt specifice arsenicalelor organice ca atare; în fine, altele sînt în funcţie de boala care este tratată, ca de pildă sifilisul. Efectele toxice pot fi uşoare şi trecătoare sau grave, prelungite şi chiar fatale. Neajunsul principal al întrebuinţării clinice a arsenicalelor organice este incidenţa relativ mare a accidentelor. Această incidenţă este considerabil crescută cînd medicamentele sînt utilizate pentru o arsenoterapie masivă de scurtă durată. Din fericire BAL pune la dispoziţie mijloacele unei contraacţiuni rapide asupra multor efecte toxice grave.

Accidente locale după arsfenamine. De obicei arsfenaminele produc *durere şi necroză* masivă, cînd sînt injectate în ţesuturi. Ele pot să producă o sfacelare care necesită mai multe luni pentru vindecare. Oxofenarsina este mai puţin nocivă în această privinţă. Este necesară o tehnică foarte atentă şi încetarea injecţiei la primul semn de durere. Triparsamida nu produce iritarea ţesuturilor. Soluţia de oxofenarsină poate să producă o jenă locală, dacă nu este injectată repede.

Reacţii generale. Reacţiile generale la arsenicalele organice sînt clasificate în diferite feluri, fapt care poate duce la neînţelegeri. S-a urmat aci clasificarea utilizată de Moore (1933) (modificată după Kerl).

Reacţia Jarisch-Herxheimer (şocul terapeutic. Această reacţie la arsenicale se observă numai în sifiloterapie. Ea se produce numai după prima şi nu după următoarele injecţii ale unui medicament antisifilitic. Incidenţa este mai scăzută după arsenicale decît după penicilină. Reacţia este descrisă *in extenso* în altă parte (cap. 54).

Reacţiile la arsfenamina acidă. Injecţia intravenoasă de 0,2 g sau mai mult de arsfenamină acidă nealcalinizată produce aproape totdeauna moarte subită. Catastrofa se produce de obicei din cauza confundării arsfenaminei cu neoarsfenamina, care nu necesită alcalinizare. Moartea este provocată de mici embolii multiple pulmonare datorită precipitării intravasculare a proteinelor plasmatice şi a aglutinării hematiilor de către soluţia acidă. Din fericire, arsfenaminele nu mai sînt astăzi utilizate decît rar sau de loc în terapie.

Reacţiile datorite injectării pe cale intravenoasă. Unele reacţii după injectarea arsenicalelor organice nu au un caracter specific şi sînt în legătură cu calea de administrare intravenoasă. După injecţia intravenoasă de oxofenarsină se produce o senzaţie de miros de eter. Mirosul este asemănător cu acela al eterului sau al usturoiului şi apare în primele secunde. Senzaţia de miros pe care o are bolnavul este deseori micşorată, dacă acesta se ţine de nas şi respiră pe gură, dizolvă o pastilă cu esenţă de brad sau cuişoare pe limbă, mestecă gumă parfumată sau inhalează parfum în timpul injecţiei. Reacţiile gastro-intestinale reprezintă tipul cel mai frecvent de reacţie la injecţia intravenoasă de arsenicale organice. După 4—12 ore apar greţuri, vărsături, diaree, cefalee şi stare de indispoziţie, care dispar după cîteva ore, dar cîteodată pot să persiste cîteva zile. Incidenţa lor este de aproximativ 20% după oxofenarsină; triparsamida pe cale intravenoasă produce rareori astfel de fenomene.

Sindroamele angioneurotice. Crizele nitritoide. Tipul cel mai obişnuit de reacţie angioneurotică observat după administrarea de arsfenamine este criza nitritoidă, numită astfel din cauza asemănării ei cu simptomele produse prin inhalare de nitrit de amil. Din fericire, crizele nitritoide nu apar după oxofenarsină; de asemenea sînt rare după triparsamidă. Tabloul este acela al unui şoc care se dezvoltă rapid. În plus, pot apărea fenomene angioneurotice. O reacţie nitritoidă gravă poate să devină fatală. Terapia constă în injecţia intramusculară de 0,5—1,0 mg adrenalină. Aceasta suprimă de obicei în mod eficace toate simptomele.

Dermatita. Arsenicalele organice pot produce aproape toate formele cunoscute de erupţie cutanată. Dermatitele pot varia de la eriteme uşoare sau urticarie pînă la erupţii exfoliative grave şi deseori fatale. Distribuţia topografică poate fi generalizată sau localizată ca în cazul leziunilor herpetiforme şi celor arsenicale fixe. Erupţia tinde să apară în cursul primei serii de injecţii; ea poate să apară rar după prima injecţie.

Incidenţă. Afară de reacţia Jarisch-Herxheimer, dermatita este cel mai frecvent accident toxic la arsenicalele organice şi e responsabilă de o mare parte din reacţiile grave. Incidenţa dermatitei după arsfenamină este de aproximativ 3—7%. Oxofenarsina este mult mai puţin capabilă să producă erupţii cutanate şi are în această privinţă numai pe jumătate sau pînă la a cincea parte toxicitatea neoarsfenaminei. Tratamentul masiv de scurtă durată cu oxofenarsină produce o incidenţă de 5 ori mai mare de dermatite decît tratamentul de lungă durată cu acest medicament. Aproximativ jumătate din toate cazurile de dermatită arsenicală au un caracter grav.

Diagnostic. Diagnosticul dermatitelor arsenicale şi diferenţierea lor faţă de alte dermatite este deseori dificil şi poate să pună în încurcătură chiar experţii. Este extrem de important să se stabilească pe cît posibil dacă dermatita este datorită medicamentului arsenical. Anumite forme de erupţii arsenicale arată că bolnavul are o sensibilitate şi o intoleranţă faţă de medicament. Continuarea tratamentului ar putea să provoace, în acest caz, tulburări grave sau moarte. Dacă leziunile nu sînt datorite arsenului sau nu sînt în legătură cu vreo leziune viscerală (îndeosebi renală, hepatică sau a măduvei oaselor) sau nu trădează o sensibilizare permanentă faţă de arsenicale, medicamentul poate fi întrebuinţat ulterior fără pericole. Dacă nu se poate exclude imediat faptul că dermatita este produsă de arsen, atitudinea cea mai sigură este să se întrerupă imediat tratamentul, mai ales dacă erupţia este pruriginoasă, veziculoasă sau exfoliativă.

Prognostic şi prevenire. Cele mai multe dermatite după arsenicalele organice sînt datorite sensibilizării la medicament şi deseori necesită părăsirea definitivă a terapiei arsenicale. Formele grave de erupţie arsenicală sînt: leziunile maculare, maculo-papulare, papulo-veziculoase, veziculoase, exfoliative, lichenoide şi purpurice. Aceste leziuni sînt expresii ale unei sensibilizări permanente şi sînt deseori întovărăşite de leziuni viscerale. Dermatita arsenicală exfoliativă este unul din sindroamele extrem de grave. Proporţia de mortalitate, fără tratamentul cu BAL poate fi de 25%. De aceea este importantă cercetarea simptomelor precoce ale manifestărilor cutanate sau mucoase la fiecare bolnav care primeşte arsenicale organice. Pacientul trebuie să fie interogat înaintea fiecărei injecţii, mai ales în ceea ce priveşte pruritul, febra, starea de rău general şi erupţiile trecătoare sau uşoare, iar suprafaţa corpului său trebuie să fie examinată cu atenţie. Totuşi, în ciuda tuturor precauţiilor se poate produce în mod brusc un proces grav sau fatal de dermatită exfoliativă.

Scanned with OKEN Scanner

Sensibilizarea cutanată la arsenicalele organice poate să dureze mulți ani, uneori toată viața. Cantități mici de substanță arsenicală nocivă sau un produs înrudit, introdus după ani de zile, poate produce reapariția erupției. Sensibilizarea se extinde de obicei și la celalți membri ai seriei arsfenaminelor și ai grupului arsfenoxizilor ca și la arsenicalele organice pentavalente, ca triparsamida; dar se crede că ea nu cuprinde și arsenicalele anorganice. Transferul pasiv și alte teste cutanate pentru acest tip de sensibilizare față de medicament nu dau deseori nici un rezultat sau pot fi periculoase și nu au nici o valoare practică; desensibilizarea este imposibilă. Dacă este nevoie urgentă să se folosească din nou un arsenical organic la un bolnav care a prezentat dermatită și dacă este nesigur că dermatita inițială a fost determinată de sensibilizarea arsenicală, se poate injecta intravenos o foarte mică cantitate de medicament, cîteva luni după ce a încetat erupția. Apariția de prurit-erupție, stare generală rea, febră sau leucopenie, indică sigur că sensibilizarea există și, în această situație, trebuie abandonată definitiv terapia ulterioară. Bolnavul trebuie să fie prevenit că injectarea medicamentului poate să fie fatală. Oxofenarsina s-a întrebuințat fără accidente la bolnavii care se vindecaseră de dermatite mai puțin grave, după neoarsfenamină; doza inițială nu trebuie să depășească 1 mg. Dacă erupțiile inițiale au avut un caracter exfoliativ, nu trebuie utilizată nici chiar oxofenarsina. Dacă un bolnav a prezentat „erupția de a 9-a zi" (sindromul Milian: febră, eritem, conjunctivită, edem al feței), reluarea prematură a arsenoterapiei poate duce la leziuni foarte grave ale măduvei oaselor, ficatului sau ale rinichiului. Trebuie evitată pe cît posibil utilizarea ulterioară a arsenicalelor.

Tratament. Cele mai multe dermatite arsenicale necesită spitalizare. BAL a revoluționat terapia lor (pag. 808). Celelalte tratamente utilizate au numai un caracter simptomatic și paliativ și au ca scop ca bolnavul să se simtă mai bine (băi coloidale, frecții cu ulei de măsline și substanțe antipruriginoase) și să se prevină infecția (antibiotice).

Reacțiile sistemului nervos. Neurorecidiva este o reacție nedorită, observată numai în tratamentul sifilisului. Aceasta este descrisă la terapia cu penicilină a acestei infecții (cap. 54). Nu e o reacție directă la arsenicale sau la alte medicamente antisifilitice, ci provine din cauza utilizării lor nepotrivite. O sechelă toxică rară a arsenicalelor organice este polinevrita. Întrebuințarea continuă a arsenicalelor poate produce leziuni nervoase întinse, care se vindecă lent și incomplet. Tratamentul este același ca pentru celelalte forme de polinevrită, cu excepția că se poate utiliza BAL cu bune rezultate (vezi mai sus). Mielita este o reacție toxică neobișnuită la arsenicalele organice. Se datorește de obicei acțiunii medicamentului asupra măduvei spinării, dar unele cazuri pot fi de asemenea datorite unor leziuni vasculare produse de arsen. Mielopatia arsenicală este una dintre tulburările cele mai grave și în cazurile nefatale se observă o leziune reziduală permanentă a măduvei. Trebuie utilizat BAL în tratamentul fazei acute. Tipul cel mai obișnuit de reacție toxică este encefalopatia. Din fericire, incidența sa este scăzută, dar din nefericire, mortalitatea este extrem de mare. Se produce la aproximativ 1 din 5 000 de bolnavi tratați cu oxofenarsină (un caz la aproximativ 30 000 de injecții). Totuși, în tratamentul masiv de scurtă durată cu oxofenarsină al sifilisului, incidența encefalopatiei este considerabil mai mare (0,7—2,1%) și aceasta reprezintă un mare neajuns al acestei terapii. Înainte de apariția BAL, frecvența cazurilor mortale de encefalită arsenicală varia între 25 și 80% la diferitele serii. Nu există nici o modalitate să se prevadă apariția encefolapatiei arsenicale. În lipsa simptomelor de encefalită, se pot lua ca criterii de întrerupere a tratamentului semnele premonitoare de laborator care constau în creșterea elementelor din lichidul cefalorahidian și a concentrației proteinelor. Simptomele constau în cefalee, febră mare, convulsii și comă. Leziunile cerebrale sînt mai ales de origine vasculară și se produc, atît în substanța cenușie, cît și în cea albă; s-au descris focare simetrice multiple, caracteristice, de necroză hemoragică. În afară de BAL, tratamentul este pur simptomatic și constă în sedație, terapie anticonvulsivantă și măsuri destinate să reducă edemul cerebral, cum ar fi puncția lombară și injecția intravenoasă de soluție hipertonică de glucoză.

Reacțiile măduvei oaselor. Tulburările sîngelui și ale măduvei oaselor produse de arsenicalele organice sînt extrem de grave. Dar, din fericire sînt rare chiar după un tratament masiv și de scurtă durată cu oxofenarsină. Nu s-au comunicat pînă acum accidente ale țesutului hematopoetic produse de triparsamidă. Pot fi lezate toate elementele măduvei oaselor; poate să se ajungă la anemie aplastică sau pot să fie lezate în mod selectiv, fie trombocitele, fie leucocitele și precursorii lor. O tulburare gravă sanguină produsă de arsen interzice în mod permanent reluarea ulterioară a oricărei terapii arsenicale. *Trombocitopenia* dă naștere unui sindrom caracterizat prin toate semnele clinice și de laborator de purpură simptomatică. Hemoragiile din piele și mucoase durează 2 sau 3 zile și apoi retrocedează. De obicei urmează vindecarea. Cazurile mortale sînt rare și cu toate că ar putea fi indicată terapia cu BAL și cu transfuzii de sînge, totuși bolnavii netratați, de obicei se vindecă repede. Agranulocitoza este datorită inhibiției selective a precursorilor granulocitelor din măduva oaselor. Faringita și gingivita din timpul tratamentului cu arsenicale impun examinarea, atît a numărului, cît și a formulei leucocitare. Caracteristicile clinice și de laborator sînt asemănătoare cu cele ale altor leucopenii maligne, produse prin medicamente. În unele cazuri, atît numărul leucocitelor, cît și cel al trombocitelor poate să scadă în același timp. În afară de BAL trebuie să fie instituită prompt o terapie cu antibiotice. *Anemia aplastică* este un sindrom cu o foarte mare mortalitate și reprezintă mai mult de jumătate din tulburările de origine arsenicală ale măduvei oaselor. Simptomele pot apărea după 1 zi sau 2 de la injecția unui medicament arsenical sau poate să fie întîrziate pînă la 1 lună. Caracteristicile clinice și hematologice nu diferă de acelea ale anemiei aplastice produse prin alte substanțe. Sînt afectate toate elementele măduvei oaselor. În afară de anemie se adaugă și fenomenele granulocitopenice și hemoragice. Înainte de introducerea BAL, anemia aplastică produsă prin arsen evolua către o scădere progresivă a numărului de eritrocite pînă ce survenea moartea la aproximativ 80% din cazuri, în ciuda transfuziilor repetate. Terapia cu BAL oferă noi speranțe în această boală. S-a observat că tratamentul masiv și de scurtă durată cu oxofenarsină produce o descreștere importantă a concentrației *protrombinei plasmatice*. S-a înregistrat numai o singură dată un caz de *anemie hemolitică* acută după neoarsfenamină.

Leziunile hepatice. Lezarea ficatului în timpul tratamentului cu arsenicale organice nu este datorită totdeauna medicamentului, ci poate să fie provocată de către orice cauze, inclusiv sifilisul. Arsenoterapia masivă nu pare să crească probabilitatea leziunilor hepatice. Oxofenarsina este mai puțin aptă decît neoarsfenamina să producă leziuni hepatice. Mai rar și triparsamida poate fi o cauză. Icterul poate să apară, fie în timpul tratamentului arsenical, fie luni de zile mai tîrziu și nu are nici o legătură cu cantitatatea totală de medicament întrebuințat nici cu stadiul sifilisului. Interesarea hepatică poate să fie ușoară sau atît de gravă, încît să urmeze o atrofie acută galbenă și moarte. Se pare că sarcina predispune la forme mai grave de hepatită. Datele de laborator și tabloul clinic nu diferă de acelea din alte cazuri

Scanned with OKEN Scanner

de icter de origine hepatică. Nu se cunoaşte cauza icterului postarsenical; poate să fie unul sau o combinaţie a următorilor factori: medicamentul, boala care este tratată şi o infecţie intercurentă. Sînt probe destul de convingătoare că multe cazuri reprezintă episoade de icter cataral nespecific la pacienţi al căror ficat este supus în acelaşi timp acţiunii nocive a unei infecţii (sifilis) şi medicamentului arsenical. De asemenea, este foarte posibil ca multe cazuri să reprezinte infecţii cu hepatită de ser omolog, prin utilizarea de ace, seringi sau soluţii contaminate. Icterul, datorită arsenicalelor organice, este de obicei rezultatul unei leziuni a parenchimului hepatic. Totuşi, în unele cazuri el poate să aibă caracterul de icter mecanic şi tabloul clinic poate să semene destul de mult cu obstrucţia canalului biliar, leziunile principale fiind periangiocolită şi trombi biliari în canaliculele biliare mai fine. Experimentele pe animale arată că epuizarea depozitelor proteice face ca ficatul să fie mai susceptibil la arsenicalele organice. Acest aspect al acţiunii hepatotoxice a medicamentelor este tratat în altă parte (cap.50). Tratamentul cazurilor obişnuite de icter postarsenical nu diferă de acela al icterului prin hepatită sau al leziunilor hepatice de altă natură. Prognosticul este foarte bun, dar pot persista unele probe de funcţie hepatică insuficientă, chiar mai mulţi ani. Regimul trebuie să fie bogat în proteine şi hidraţi de carbon şi sărac în grăsimi. Se poate indica utilizarea metioninei în cazurile grave. Întrebuinţarea BAL în intoxicaţia arsenicală este discutată în altă parte. Cu toate că nu apar recrudescenţe ale simptomelor hepatice, cînd se reia tratamentul cu arsenic, este totuşi mai prudent să se evite acest tratament pe cît posibil.

Leziunile renale. Leziunile renale din cauza arsenicalelor organice sînt rare. Tratamentul arsenical prudent al bolnavilor cu nefrite preexistente (nesifilitice) nu pare să producă leziuni suplimentare ale rinichilor. Uneori nefrita hemoragică poate să însoţească dermatita şi discraziile sanguine produse de arsenicalele organice. Arsenoterapia masivă combinată cu piretoterapie este aptă să producă nefroză acută. Rareori idiosincrazia la arsenicale poate să producă leziuni acute renale.

Toxicitatea triparsamidei. Triparsamida produce mult mai puţine reacţii grave decît arsfenaminele. Totuşi se pot ivi unele reacţii toxice grave. Medicamentul poate produce leziuni hepatice; acestea sînt de obicei uşoare, dar pot fi şi grave, iar în unele cazuri chiar fatale. S-au înregistrat diferite forme de dermatite, tulburări gastro-intestinale, reacţii Jarisch-Herxheimer, crize grave nitritoide şi fenomene alergice, ca şi un caz de necroză bilaterală a suprarenalelor. Incidenţa globală a reacţiilor toxice la triparsamidă este de 15% sau mai mult. Tratamentul accidentelor include şi utilizarea BAL.

Cel mai important pericol care întovărăşeşte întrebuinţarea triparsamidei este *leziunea optică*. Incidenţa acestor leziuni este foarte mare. Woods şi Moore (1924) au comunicat că ea ar putea fi de peste 15%, dar Sloan şi Woods (1936), trecînd în revistă literatura, au menţionat 71 de reacţii obiective (3,4%) dintr-un total de 2 087 bolnavi trataţi cu acest medicament. Aproape 10% din indivizii cărora li se administrează triparsamida se plîng de tulburări subiective vizuale, constînd din fulguraţii sau întunecare a vederii; acestea persistă zile sau săptămîni. La aproximativ o treime din cazuri se pot descoperi probe obiective de diminuare concentrică a cîmpurilor vizuale. Aceasta poate să progreseze pînă la orbire dacă nu se întrerupe medicamentul. În unele cazuri poate să apară brusc orbirea, mai ales dacă sînt unele leziuni optice preexistente. De aceea atrofia optică este o contraindicaţie a întrebuinţării triparsamidei. Dacă accidentele nu apar în timpul administrării primelor 12 injecţii de triparsamidă, e mult mai puţin probabil că ele vor apărea mai tîrziu. Trebuie să se facă în mod preliminar determinarea cîmpului vizual şi acuităţii vizuale tuturor persoanelor care trebuie să primească un tratament cu acest medicament. Cînd rezultatele acestor examene sînt normale, se poate întrebuinţa acest medicament, cu condiţia ca medicaţia să fie întreruptă de îndată ce apare vreo tulburare vizuală. Bolnavul trebuie prevenit să anunţe cele mai mici şi cele mai precoce simptome de tulburare vizuală. Diminuarea viziunii centrale sau reducerea cîmpului vizual obligă la imediata şi definitiva încetare a tratamentului cu triparsamidă. Din fericire acuitatea vizuală centrală revine dar tulburările periferice persistă. Dacă sînt tratate precoce, nevritele optice produse prin triparsamidă răspund favorabil la BAL.

Nu se cunoaşte pînă în prezent corelaţia dintre structura moleculară a compuşilor organici cu arsen şi proprietatea acestora de a produce leziuni optice. Mai de mult s-a crezut că toxicitatea specifică a triparsamidei faţă de nervul optic era direct legată de existenţa grupării amino în poziţia para faţă de arsen. Astăzi, se pare totuşi, în urma experienţelor făcute pe maimuţe, că leziunile nervului optic nu sînt direct legate de natura, poziţia sau chiar de prezenţa la nivelul inelului benzoic a unei catene laterale care conţine azot. Triparsamida accentuează degenerarea nervului optic produsă la şobolani prin regim deficitar în complex vitaminic B, dar nu şi pe aceea produsă prin carenţa de vitamină A.

TERAPIA CU BAL A INTOXICAŢIEI CU ARSENICALE ORGANICE

Acest subiect a fost deja discutat o dată cu prezentarea intoxicaţiei cronice cu arsen (pag. 807).

ÎNTREBUINŢĂRILE TERAPEUTICE ALE ARSENICALELOR ORGANICE

Arsenicalele organice sînt utilizate în tratamentul *sifilisului, framboeziei, febrei recurente, tripanosomiazei, amebiazei, vaginitei cu tricomonas, anginei Vincent* şi al unui mare număr de infecţii diferite.

Sifilisul. Arsenicalele organice — altă dată baza tratamentului sifilisului — au decăzut azi la un rol minor în terapia acestei infecţii, o dată cu apariţia penicilinei. Istoricul întrebuinţării arsenicalelor organice în sifiloterapie este prezentat în capitolul 54. Totuşi, în multe părţi pe glob, unde penicilina este rară sau valoarea ei în sifilis nu a fost acceptată în mod general, de către medici, arsenicalele organice sînt încă mult utilizate. În Statele Unite ele sînt de obicei întrebuinţate, numai în combinaţie cu penicilina, mai ales pentru retratarea bolnavilor care nu au prezentat răspunsuri favorabile la penicilina singură. De aceea, aci se va menţiona, pe scurt, numai întrebuinţarea lor fără penicilină. Se dă preferinţă oxofenarsinei (sau diclorofenarsinei); se preferă o schemă de tratament de scurtă durată (schema de 10 săptămîni a lui Eagle sau schema de 26 de săptămîni a armatei) faţă de arsenoterapia masivă ultrascurtă de 5 zile sau faţă de tratamentul de lungă durată (12—18 luni) al Grupului clinic de cooperaţie. Se asociază de obicei un preparat de bismut insolubil cu un arsenoxid. Istoricul, descrierea şi valoarea acestor scheme sînt prezentate în altă parte (cap. 54). Valoarea clinică a acestor scheme, stabilită în urma rezultatelor obţinute pe serii foarte mari de bolnavi cu sifilis primar şi secundar, a fost comentată mai ales de Eagle (1944), Thomas şi Wexler (1944), Serviciul de sănătate publică S.U.A. (1944), Dexter (1947) şi de Sternberg şi Leifer (1947).

Arsenicalele organice nu-şi mai au locul în tratamentul *sifilisului tardiv*. Aşa cum se discută la capitolul 54, trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentul cu penicilină al *sifilisului precoce* este așa de satisfăcător, că rareori se combină arsenoxizii sau bismutul cu acest antibiotic. Cu toate acestea, unii sifiligrafi preconizează tratamentul combinat și cred că el oferă unele avantaje, mai ales pentru diminuarea recăderilor la bolnavii la care tratamentul se începe după ce infecția a devenit seropozitivă. Dacă se preferă utilizarea unei astfel de terapii combinate, trebuie cumpănită incidența mai mare a reacțiilor toxice, în comparație cu penicilina singură (cap. 54), față de avantajele unei incidențe mai scăzute de insuccese terapeutice. S-au propus o diversitate de scheme de tratament, dintre care se poate menționa următoarea: se injectează oxofenarsina, indiferent de schema de penicilină utilizată, de 2 sau 3 ori pe săptămînă pînă s-au administrat 5—10 doze; dacă se utilizează și bismut, se administrează o injecție o dată sau de 2 ori pe săptămînă pînă ce s-au administrat 10 doze.

Dacă trebuie administrate metale în asociație cu penicilina, pentru *retratarea sifilisului primar și secundar*, rebel la penicilină singură, se poate folosi următoarea schemă; indiferent de dozajul de penicilină utilizat, se injectează intravenos la fiecare 2 zile oxofenarsină (60 mg) pînă ce s-au administrat 10 doze și se injectează intramuscular subsalicilat de bismut (200 mg) la fiecare 5 sau 7 zile, pînă ce s-au administrat 10 doze (Consilin, 1948). (Clasificația insuccesele de tratament în sifilisul primar este redată în cap. 54). Multe autorități cred că pentru a doua serie, penicilina singură este tot atît de eficace ca și penicilina asociată cu terapia cu metale; fără îndoială, ea este mai inofensivă din punctul de vedere al accidentelor toxice grave.

Framboezia. Această infecție cedează imediat la terapia cu arsenicale organice, dintre care oxofenarsina este substanța de elecție. Sînt necesare pentru vindecare 2—3 doze săptămînal, timp de 3—6 săptămîni. Penicilina este de asemenea foarte eficace în framboezie și are avantajul toxicității scăzute (vezi „Index").

Febra recurentă. Arsfenaminele și oxofenarsina sînt destul de eficace în tratamentul febrei recurente cu *Borrelia recurrentis*. Dacă este administrată precoce în timpul perioadei febrile, o singură doză este de obicei curativă. Forma asiatică a acestei boli răspunde de asemenea prompt la oxofenarsină. Valoarea comparativă a arsenicalelor organice și a penicilinei în febra recurentă rămîn să fie stabilite (Richardson și alții 1945; Wolff, 1946; Parsons, 1947 ș.a.).

Tripanosomiaza. În tratamentul *bolii africane a somnului* s-a întrebuințat multă vreme triparsamida (Pearce, 1939; Acres, 1950). Ea este eficace atît în cazurile noi, cît și în cele avansate, dar are dezavantajul că produce reacții toxice în special leziuni optice. O serie de triparsamidă constă de obicei din 12 injecții făcute la interval de o săptămînă și ea trebuie să fie repetată. Rezultatele încurajatoare preliminare obținute cu arsenicale organice trivalente ca *acidul para-arsenofenilbutiric (butarsen), melarsenoxidul* și *Mel-B* au fost menționate anterior, în legătură cu descrierea acestor preparate. Alte substanțe valoroase în tripanosomiază sînt suramina și stilbamidina (vezi „Index").

Amebiaza și infecțiile cu tricomonas. La capitolul 52 sînt discutate întrebuințările arsenicalelor organice pentavalente în amebiază (carbarsona, treparsol, acetarsona) și în *vaginita cu tricomonas* (acetarsona).

Utilizări diverse. Neoarsfenamina și oxofenarsina au fost utilizate pe cale intravenoasă cu succes în *angina Vincent*. Oxofenarsina poate fi de asemenea utilizată prin aplicații locale ca soluție 5—10% în glicerină sau în ser fiziologic. Mulți preferă penicilina dar ea nu are succes în toate cazurile. Poate să fie indicată și terapia combinată. S-au recomandat arsenicalele organice și în tratamentul diverselor *dermatoze*, în special *pemfigus* și *lupus eritematos*. Rezultatele sînt deseori îndoielnice, iar valoarea terapiei cu arsenicale este greu de stabilit. S-a propus oxofenarsina și în tratamentul malariei. Cu toate că poate fi stopat atacul acut de malarie cu *P. vivax*, medicamentul nu împiedică recăderile și este inferior substanțelor antimalarice consacrate. Unii fenilarsenoxizi substituiți au efecte curative în *filarioza experimentală* la cîini și șobolani, dar eficacitatea lor în boala analogă umană rămîne să fie stabilită. Sînt foarte eficace un număr de fenilarsenoxizi amidosubstituiți, în *profilaxia sifilisului experimental la iepuri*, atunci cînd sînt aplicați local, la locul de inoculare cutanată a spirochetelor (Eagle și alții, 1944, 1947). Rămîne de cercetat valoarea potențială a acestor compuși de a substitui preparatele de mercur în profilaxia sifilisului uman. Arsenicalele organice au dat rezultate neconcludente la testarea lor pe o serie de infecții bacteriene, dar antibioticele au făcut utilizarea lor inutilă. Totuși, într-o formă de infecție urinară denumită „piuria infecțioasă abacteriană", neoarsfenamina și oxofenarsina au dat rezultatele rapide în cazuri în care celelalte mijloace de tratament nu reușiseră (Cook, 1944; Solomon, 1948). Neoarsfenamina a fost semnalată ca valoroasă și în tratamentul *pneumopatiei cu eozinofile*.

BIBLIOGRAFIE

Acres, I. S. A study of sleeping sickness in an endemic area of the Belgian Congo over a period of ten years. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 1950, **44**, 77—92.

Barron, E. S. G., Miller, Z. B., Barlett, G. N., Meyer, J., T. P. Singer. Reactivation by dithiols of enzymes inhibited by lewisite. *Biochem. J.*, 1947 **41**, 69—74.

Brown, W. H., L. Pearce. Chemotherapy of trypanosome and spirochete infections. Biological series IV. The action of N-phenylglycineamide p-arsonic acid upon spirochete infections. *J. Exper. Med.*, 1919, **30**, 483—496.

Cannon, A. B. Chronic arsenical poisoning; symptoms and sources. *New York State J. Med.*, 1936, **36**, 219—241.

Carleton, A. B., Peters, R. A., Stocken, L. A., Thompson, R. H. S. Williams, D. I., Storey, I. D. E., Levvy, G. A., A. C. Chance. Clinical use of 2,3-dimercaptopropanol (BAL); treatment of complications of arseno-therapy with BAL (British anti-lewisite), with appendix upon excretion of arsenic. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 497—527.

Carleton, A. B., Peters, R. A., R. H. S. Thompson. The treatment of arsenical dermatitis with dimercaptopropanol. *Quart. J. Med.*, 1948, **17**, 47—79.

Chance, A. C., G. A. Levvy. The effect of BAL on the excretion of arsenoxides. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 1947, 34, 79—82.

Cook, E. N.— Infections of the urinary tract without demonstrable organisms. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1944, **19**, 377—380.

Council on Pharmacy and Chemistry. Syphilis Study Section, National Institute of Health. The status of penicillin in the treatment of syphilis. *J. Am. M. A.*, 1948, **136**, 873—879.

Dattner, B., Distelheim, I., L. Meltzer. BAL (2,3-dimercaptopropanol) in arsenical optic neuritis. *New York State J. Med.*, 1949, **49**, 190—192.

Dexter, D. D. The intensive treatment of early syphilis. *Am. J. Syph., Gonor. & Ven. Dis.*, 1947, **31**, 533—541

Scanned with OKEN Scanner

Maren, T. H. The fate of two arsenoxides in the dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **96**, 250—257.
Muir, Kathleen B., Stenhouse, Evangeline, S. W. Becker. Action of sulfur-containing compounds in arsenical and mercurial poisoning. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1940, **41**, 308—330.
Norris, E. R., H. W. Elliott. Tolerance to arsenoxide in the albino rat. *Am. J. Physiol.*, 1945, **143**, 635—638.
Parsons, L. Relapsing fever at Lake Tahoe, California-Nevada. *Am. J. Clin. Path.*, 1947, **17**, 388—392.
Pascher, Frances, J. Wolf. Cutaneous sequelae following treatment of bronchial asthma with inorganic arsenic. Report of 2 cases. *J. Am. M. A.*, 1952, **148**, 734—736.
Pearce, Louise. Tryparsamide in the control of African sleeping sickness. *Science*, 1939, **90**, 39—40.
Pelner, L., S. Waldman. Toxic hepatitis caused by prolonged inorganic arsenic intake: studies on liver dysfunction. *New York J. Med.*, 1951, **51**, 2511—2514.
Peters, R. A., Sinclair, H. M., R. H. S. Thompson. An analysis of the inhibition of pyruvate oxidation by arsenicals in relation to the enzyme theory of vesication. *Biochem. J.*, 1946, **40**, 516—524.
Potter, W. B. Visual impairment during tryparsamide therapy. *Arch. Ophth.*, 1943, **30**, 669—687.
Richardson, A. P., Walker, H. A., Loeb, Prudence, I. Miller. The experimental basis for the quantitative chemotherapy of *B. novyi* in mice with a comparison of action of penicillin and dichlorophenarsine hydrochloride. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **85**, 23—35.
Rodman, F. B., H. N. Wright. Physico-chemical properties of the arsphenamines in relation to distribution and retention in the tissues. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **79**, 140—163.
Rosenthal, S. M. The formation of arsenoxide from the arsphenamines in the living animal and in test-tube oxidations, *Pub. Health Rep.*, 1932, **47**, 933—950.
Schmitt, F. O., R. K. Skow. Mechanism of arsenite action on medullated nerve. *Am. J. Physiol.*, 1935, **111**, 711—719.
Sloan, L. L., A. C. Woods. Effect of tryparsamide on eye; clinical study of objective ocular reaction. *Am. J. Syph., Gonor. & Ven. Dis.*, 1936, **20**, 583—613.
Solomon, A. A. Effect of arsenotherapy on upper urinary tract changes in infectious abacterial pyuria. *J. Urol.*, 1948, **59**, 252—257.
Stenberg, T. H., W. Leifer. The treatment of early syphilis by the twenty-six-week mapharsen-bismuth schedule. *Am. J. Syph., Gonor. & Ven. Dis.*, 1947, **31**, 124—134.
Stocken, L. A., R. H. S. Thompson. Arsenic and thiol excretion in animals after treatment of lewisite burns. *Biochem. J.*, 1946, **40**, 548—554.
Tatum, A. L., G. A. Cooper. Experimental study of mapharsen (meta-amino para-hydroxy phenyl arsine oxide) as antisyphilitic agent. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1934, **50**, 198—215.
Thomas, E. W., Gertrude Wexler. Review of 2,144 courses of rapid treatment for early syphilis. *Am. J. Syph., Gonor. & Ven. Dis.*, 1944, **28**, 529—552.
U.S. Public Health Service. Evaluation of massive arsenotherapy for syphilis: cooperating clinics of New York and midwestern groups. *Ven. Dis. Inform.*, 1944, **25**, 323—331.
Wade, H. J., E. S. Frazer. Toxipathic hepatitis due to Fowler's solution. A case treated with dimercaprol. *Lancet*, 1953, **1**, 269—271.
Weinman, D. The treatment of African sleeping sickness with two new trivalent arsenical preparations (melarsen oxide and 70A). *Am. J. Trop. Med.*, 1946, **26**, 95—105.
Wexler, J., Eagle, H., Tatum, H. J., Magnuson, H. J., E. B. Watson. Clinical use of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) II. The effect of BAL on the excretion of arsenic in normal subjects and after minimal exposure to arsenical smoke. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 467—473.
Williamson, J., E. M. Lourie. „Melarsen" and „melarsen oxide." *Nature*, 1948, **161**, 103—104.
Wolff, B. P. Asiatic relapsing fever; report of 134 cases treated with mapharsen. *Ann. Int. Med.*, 1946, **24**, 203—216.
Woods, A. C., J. E. Moore. Visual disturbances produced by tryparsamide. *J. Am. M. A.*, 1924, **82**, 2105—2111.
Woody, N. C., J. T. Kometani. BAL in the treatment of arsenic ingestion of children. *Pediatrics*, 1948, **1**, 372—378.

Monografii și reviste

Eagle, H., G. O. Doak. The biological activity of arsenosobenzenes in relation to their structure. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 107—143.
Ehrlich, P., S. Hata. Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Julius Springer, Berlin, 1910.
Larson, E. British anti-lewisite, BAL. *Confinia neurol.*, 1950, **10**, 108—126.
Stocken, L. A., R. H. S. Thompson. Reactions of British anti-lewisite with arsenic and other metals in living systems. *Physiol. Rev.*, 1949, **29**, 168—194.
Voegtlin, C. The pharmacology of arsphenamine (salvarsan) and related arsenicals, *Physiol. Rev.*, 1925, **5**, 63—94.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 43

MERCURUL, ANTIMONIUL, AURUL ŞI ALTE METALE

MERCURUL

Compuşii mercuriali au o importanţă mare farmacologică şi toxicologică. Elementul, în diferite combinaţii anorganice şi organice, are multe aplicaţii terapeutice. De exemplu, compuşii de mercur sînt întrebuinţaţi ca germicizi, substanţe purgative, antisifilitice, diuretice etc. În plus, mercurul este deseori cauza unor intoxicaţii industriale sau accidentale. Acţiunile farmacologice, preparatele şi aplicaţiile terapeutice ale fiecărui compus mercurial sînt discutate în altă parte, în legătură cu utilizările lor cele mai importante. În capitolul de faţă va fi prezentată comportarea lor generală în organism ca şi semnele, simptomele şi tratamentul intoxicaţiei cu mercur.

Mecanism de acţiune. Există motive să se creadă că toţi compuşii mercuriali disociabili acţionează printr-un singur mecanism fundamental. Ionul mercuric reacţionează foarte uşor cu grupările sulfhidril pentru a forma mercaptide. De aceea mercurialele, chiar în concentraţie foarte mică, sînt capabile să inactiveze enzimele sulfhidrilice şi în acest fel să împiedice metabolismul şi funcţiile celulare (Hellermann, 1937; Barron şi Kalnitsky, 1947). Efectele biologice ale mercurialelor pot fi rapid combătute prin BAL şi anumiţi alţi tioli. Ditiolii sînt mai eficace decît monotiolii. Semnificaţia acestui fenomen a fost discutată în amănunt la capitolul BAL (pag. 797).

Diversele acţiuni terapeutice ale mercurialelor sînt direct legate de modificările configuraţiei chimice a compuşilor cu mercur care le influenţează solubilitatea, disociaţia, afinitatea relativă pentru diferiţii receptori celulari, distribuţia şi excreţia. De exemplu, diureticele mercuriale organice au constante de disociere foarte scăzute şi sînt foarte repede excretate de către rinichi. De aceea se ajunge la o concentraţie eficace a ionilor mercuriali numai la nivelul rinichiului; în acest loc, enzimele sulfhidrilice esenţiale reabsorbţiei tubulare sînt inhibate reversibil de către mercur (pag. 717). Pe de altă parte, atunci cînd este ingerat un compus de mercur insolubil, cum este clorura mercuroasă, se ajunge la o concentraţie remarcabilă a ionului de mercur numai în intestin. Inhibiţia proceselor active de absorbţie la acest nivel va produce purgaţie. Atunci cînd sînt aplicate local anumite mercuriale organice, pe suprafeţe infectate, receptorii SH ai microorganismelor par să fie mai sensibili decît aceia ai gazdei. Se poate realiza astfel o activitate bacteriostatică, fără lezare locală a ţesuturilor. Dimpotrivă, concentraţiile mari de ioni mercurici, care se pot întîlni în soluţiile de clorură mercurică, reacţionează cu diverse alte părţi ale moleculei proteice producînd denaturarea şi precipitarea lor şi de aceea, în această situaţie, nu se observă nici o acţiune selectivă.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Mercurul poate fi absorbit din diverse regiuni. Sărurile solubile pătrund uşor în circulaţie, atunci cînd sînt ingerate. Compuşii de mercur în excipiente potrivite sînt absorbiţi, de asemenea, în mod intens prin pielea intactă (Laug şi alţii, 1947). Mercurul elemental se evaporă suficient de mult pentru a permite inhalarea de cantităţi toxice şi poate fi periculos în industrie sau în laboratoarele de cercetări (Giese, 1940), iar în unele ocazii mai rare chiar în casele de locuit (Campbell, 1948). Mercurul elemental este cîteodată pus în libertate în intestine din cauză că el poate scăpa din tuburile de decompresiune intestinală, care conţin mercur. Cu toate că elementul devine fin dispersat, nu sînt dovezi că s-ar produce absorbţia lui. Totuşi, rareori este posibil ca el să fie prins într-un traiect fistulos şi să producă reacţii de corp străin (Cantor, 1951).

O dată ce mercurul ajunge în circulaţie, el este repede captat de către ţesuturi. Nu se cunoaşte forma

în care ionul mercuric circulă şi este depozitat în ţesuturi. După administrare, mercurul se găseşte în ţesuturi în următoarea ordine descrescîndă de concentrare: rinichi, ficat, splină, perete intestinal, inimă, muşchi scheletali şi plămîni (Sollmann şi Schreiber, 1936). În plus, există probe că mercurul poate fi stocat în oase (Young şi alţii, 1930).

Excreţia mercurului începe imediat după administrare. Căile importante de excreţie sînt rinichii şi colonul. Apar totuşi urme ale acestui metal în toate lichidele organismului, iar saliva conţine cantităţi apreciabile. Substanţa atinge concentraţii maxime la locurile de excreţie, explicînd astfel multe din efectele sale toxice. Majoritatea mercurului este excretată într-un interval de 6 zile după administrare, dar se mai pot identifica încă urme ale metalului cîteva luni după ce medicamentul a fost administrat (Sollmann şi alţii, 1935). Excreţia urinară a mercurului este mult accelerată prin BAL (Adam, 1951).

INTOXICAŢIA CU MERCUR

Intoxicaţia cu mercur poate îmbrăca o formă acută sau o formă cronică. Intoxicaţia acută este de obicei rezultatul ingerării unui compus anorganic puternic disociat. De regulă, intoxicaţia cronică este consecinţa expunerii industriale sau a utilizării medicale.

Intoxicaţia acută cu mercur. Intoxicaţia acută este de obicei produsă prin ingerarea de clorură mercurică, fie în scopuri de sinucidere, fie accidental. Tabletele de clorură mercurică sînt de obicei colorate în albastru, făcute în formă de sicriu şi etichetate „otravă". Ionul mercuric este un precipitant puternic al proteinelor. De aceea, atunci cînd se ingerează clorură mercurică, primele semne ale acţiunii toxice sînt aspectul cenuşiu al gurii şi faringelui produs prin precipitarea protoplasmei mucoaselor. Aceasta duce la dureri foarte marcate. În mod asemănător este lezată mucoasa stomacală, avînd ca efect dureri gastrice şi vărsături. Vărsăturile sînt de obicei factorul determinant al evoluţiei ulterioare a otrăvirii, deoarece, dacă stomacul este repede şi complet golit, şansele de supravieţuire ale bolnavului sînt mult mai mari. Este important ca medicul să stabilească cît de multă otravă a fost înghiţită, cît timp s-a scurs pînă ce au apărut vărsăturile şi cît de complet a fost vomitat mercurul. Se poate ca să ajungă la epiteliul intestinului subţire o concentraţie mare din acest toxic. Efectele locale asupra intestinului au ca urmare imediată o diaree gravă şi profuză, sanguinolentă. În scaun pot fi identificate fîşii de mucoasă intestinală. Reacţia locală intestinală poate fi atît de gravă, încît să producă un şoc profund şi moartea în cîteva ore, din cauza colapsului circulator.

Simptomele locale se amendează de obicei, mai ales dacă vărsăturile au fost intense sau dacă s-au administrat antidoturi chimice. Acţiunile generale ale toxicului încep la cîteva ore şi pot dura mai multe zile; evoluţia poate fi fatală. Stadiul de generalizare a intoxicaţiei este caracterizat prin acţiunea ionului mercuric asupra pereţilor capilari şi mai ales la locurile de excreţie — rinichi, colon şi gură. Mercurul împrumută salivei un gust puternic metalic. După 24—36 de ore apare o stomatită caracterizată prin halenă fetidă, inflamaţia gingiilor şi salivaţie abundentă. Mai tîrziu apare un lizereu gingival asemănător cu lizereul de plumb; pot urma infecţii locale, paradentoze şi procese de necroză alveolară.

Acţiunea toxică a mercurului asupra rinichilor este cauza cea mai obişnuită a morţii. La acest nivel, mercurul ajunge la concentraţia cea mai mare şi rinichiul poate să dea semne de tulburări funcţionale în cîteva minute după ce toxicul a ajuns în circulaţie. Dacă acţiunea locală pe care o produce substanţa nu este urmată de un şoc profund şi dacă circulaţia rămîne neafectată, primul răspuns al rinichiului poate să fie o diureză mare, datorită blocării funcţiilor tubulare de reabsorbţie. Curînd însă, leziunile renale devin atît de întinse, încît se produce oligurie şi la urmă anurie. Factorii extrarenali pot de asemenea să contribuie în mare măsură la această anurie. Leziunile renale produse de mercur sînt în mare măsură cantonate la nivelul epiteliului tubular, dar sînt lezaţi de asemenea şi glomerulii. Fenomenele descrise se asociază pentru a produce o alterare a echilibrului electrolitic şi a distribuţiei lichidelor din organism. Volumul lichidului extracelular este mult scăzut ca rezultat al vărsăturilor, diareei şi diurezei iniţiale. Diareea este cel mai important factor şi tinde să producă o acidoză care se agravează prin imposibilitatea de a înghiţi hrană. În cazurile grave, leziunile întinse capilare produc o dilatare capilară şi şoc. Prin pereţii vaselor se pierd proteine şi lichide, iar volumul circulator se micşorează mult. Proteinele plasmatice pot fi de asemenea reduse ca rezultat al albuminuriei şi al inaniţiei. Excreţia de mercur prin colon duce la colită care agravează şi prelungeşte diareea.

Tratament. Tratamentul intoxicaţiei cu mercur se centrează în jurul a 3 obiective: 1) inactivarea şi îndepărtarea mercurului care se găseşte încă în tractul gastro-intestinal; 2) inactivarea mercurului care a fost deja absorbit, prin administrare de BAL; 3) tratament parenteral pentru menţinerea volumului şi compoziţiei lichidelor organismului.

Inactivarea şi îndepărtarea mercurului din tractul alimentar se realizează prin spălătura gastrică cu un antidot chimic adecvat. Se introduce în stomac o proteină, de preferinţă sub formă de lapte sau ou crud şi se face o spălătură abundentă. Sulfoxilatul de sodiu al formaldehidei, dacă există, reprezintă un antidot local excelent. Compusul a fost introdus în tratamentul intoxicaţiei cu mercur de Rosenthal (1933, 1935). El reduce ionul mercuric bivalent în ion mercuros mult mai puţin solubil. Stomacul este spălat cu 250 ml dintr-o soluţie 5% de sulfoxilat; în plus, se lasă încă 250 ml în tractul gastro-intestinal.

În timp ce se efectuează spălătura, se administrează BAL prin injecţie intramusculară pentru a inactiva mercurul deja absorbit. Înaintea apariţiei BAL se utiliza în acest scop formaldehidsulfoxilatul de sodiu, dar eficacitatea sa era îndoielnică. Dimpotrivă, atît studiile experimentale, cît şi clinice confirmă proprietatea remarcabilă a BAL de a îndepărta mercurul de pe receptorii biologici şi de a facilita excreţia sa sub forma unui complex de BAL (Gilman şi alţii, 1946; Longcope şi Luetscher, 1946; Braun şi alţii, 1946; Graham şi Hood, 1948). BAL are eficacitatea maximă atunci cînd este administrat devreme, la începutul intoxicaţiei. De exemplu, iepurii sînt aproape complet protejaţi de efectele nocive ale dozelor intravenoase letale de mercur, dacă li se administrează BAL în primele 5 minute, iar dacă tratamentul este întîrziat numai cu o oră, numai întîmplător mai poate supravieţui vreun animal. BAL îşi manifestă efectele salutare şi asupra cîinilor, dacă este administrat pînă la 2 ore după administrarea intravenoasă sau pînă la 5 ore după administrarea bucală de mercur (Gilman şi alţii, 1947). De asemenea şi oamenii par să beneficieze de administrarea de BAL chiar pînă la 5 ore după ingerarea de mercur (Longcope şi Luetscher, 1946).

Scanned with OKEN Scanner

Din motive discutate în altă parte (pag. 798) BAL trebuie administrat în serii, pentru a avea o eficacitate maximă. Dozajul şi durata unei serii trebuie ajustate de la caz la caz. Un model de tratament este prezentat la capitolul despre BAL (pag. 799). Tratamentul trebuie prelungit peste 2 sau 3 zile numai în cazuri rare.

Înainte ca BAL să fie disponibil, cea mai raţională terapie a intoxicaţiei cu mercur era administrarea parenterală de soluţii cu electroliţii necesari (Peters şi alţii, 1933). Se perfuzează soluţie cloruro-sodică izotonică în cantităţi de pînă la 10 l/zi, pentru a produce o diureză abundentă cu scopul de a proteja rinichii de concentraţii mari de mercur şi de a înlocui lichidele şi electroliţii pierduţi prin tractul gastro-intestinal. Dacă există la dispoziţie BAL, această terapie eroică e cu totul inutilă. Cu toate acestea, bolnavii trebuie să primească un tratament adjuvant, planificat cît mai cu grijă. Atunci cînd se prezintă în stare de şoc, ei trebuie imediat să primească transfuzii cu sînge total sau plasmă şi de asemenea este indicată administrarea intravenoasă de soluţii cu clorură de sodiu şi glucoză. Din cauză că BAL protejează aproape complet rinichii faţă de efectele toxice ale mercurului, rareori este necesară corectarea tulburărilor grave ale echilibrului acido-bazic; mecanismele renale compensatoare sînt suficiente pentru a menţine compoziţia lichidelor organismului. Principiile generale subliniate în capitolul 32 reprezintă baza tratamentului de susţinere.

Prognostic. În intoxicaţia cu mercur, prognosticul depinde în întregime de eficacitatea tratamentului. Înainte să existe metode eficace, era în mod general cunoscut că majoritatea bolnavilor mureau, dacă păstrau 1 g de clorură mercurică în organism timp de 15 minute fără să vomite. Experienţele lui Longcope şi Luetscher (1946) cu tratament cu BAL permit azi o apreciere mult mai optimistă. Ei au tratat 42 de bolnavi, dintre care 27 ingeraseră 1 g sau mai mult de clorură mercurică. În grupul de 27 au fost 2 decese. La aceşti 2 bolnavi, începerea tratamentului întîrziase timp de 6 şi respectiv 42 de ore după ingerarea mercurului. Dintre cei trataţi mai devreme de 4 ore, nici un bolnav nu a sucombat, indiferent de cantitatea de mercur ingerată; într-un caz, această cantitate era de 20 g. În contrast, înainte de apariţia BAL, gradul de mortalitate a bolnavilor care ingerau 1 g sau mai mult de clorură mercurică şi erau trataţi înainte de 4 ore, era de 23%.

Datele de laborator cu valoare prognostică, în intoxicaţia cu mercur, sînt leucocitoza şi albuminuria. Dacă acestea sînt absente, rareori va surveni sfîrşitul fatal. Pe de altă parte, un grad mare de albuminurie sau o leucocitoză de peste 20 000/mm³ arată o evoluţie nefavorabilă, dacă nu se instituie un tratament precoce cu BAL (Longcope şi Luetscher, 1946).

Intoxicaţia cronică cu mercur. Intoxicaţia cronică cu mercur se produce în urma expunerii timp îndelungat la cantităţi mici de mercur. Ea se întîlneşte în industrii care utilizează mercurul sau sărurile sale şi poate fi de asemenea produsă prin medicaţie mercurială. Semnele şi simptomele caracteristice pentru această stare patologică sînt stomatita, colita, leziunile renale progresive, pierderea poftei de mîncare, tulburările stării de nutriţie, anemia şi nevrita periferică. Este interesat şi sistemul nervos central, aşa cum o arată modificările de comportament, depresiunea mintală, insomnia şi cîteodată halucinaţiile.

Tratamentul intoxicaţiei cronice este pur simptomatic. Desigur, bolnavul trebuie să părăsească contactul cu mercurul, apoi eforturile trebuie îndreptate asupra ameliorării stării sale de nutriţie. Intoxicaţia cronică cu mercur răspunde greu la tratament şi bolnavul poate să rămînă debilitat ani de zile. Nu există lucrări clinice asupra eficacităţii BAL în intoxicaţia cronică cu mercur. Desigur, ditiolul merită să fie încercat. Bazele teoretice arată că el trebuie să fie administrat în serii lungi, cu doze individuale relativ mici.

Există o formă de intoxicaţie mercurială denumită subacută. Ea se produce de obicei din cauza unei medicaţii nepotrivite. Simptomele sînt aceleaşi ca în intoxicaţia cronică, cu excepţia că sistemul nervos şi starea generală de nutriţie a bolnavului nu sînt într-o măsură atît de mare tulburate. Tratamentul constă în înlăturarea expunerii şi un tratament de susţinere. În aceste cazuri, BAL ar putea să se dovedească valoros.

Hipersensibilitate. Hipersensibilitatea la mercur este destul de rară. Ea trece deseori neobservată. Reacţiile neobişnuite la diureticele mercuriale sînt discutate în altă parte (pag. 719). Reacţiile la preparate anorganice de mercur pot da naştere la sindroame clinice curioase. Ele sînt deseori întîlnite la copiii trataţi cu unguente sau pulberi care conţin mercur, pentru creşterea dinţilor (Williams şi Beatch, 1950). Reacţia la de obicei aspectul unui accident cutanat. Acesta poate să varieze de la un eritem uşor, interesînd numai zona de aplicaţie, pînă la erupţii grave generalizate, care pot fi morbiliforme, punctate sau urticariene. Eventual pot apărea vezicule şi bule. Reacţiile cutanate pot fi însoţite de febră şi prostraţie. S-au comunicat cazuri în care indivizii sensibili la mercur au suferit reacţii generale în urma plombelor dentare cu amalgam (Bass, 1943). Tratamentul constă în îndepărtarea contactului cu mercur, tratarea adecvată a leziunilor cutanate şi măsuri de susţinere. Valoarea tratamentului cu BAL rămîne să fie stabilită.

Există dovezi interesante că sindromul de *acrodinie* la copiii mici şi sugari ar putea fi manifestarea unei sensibilizări la mercur. În 18 din 20 de cazuri de acrodinie, studiate de Warkany şi Hubbard (1948), s-au găsit excreţii de mercur în urină, crescute anormal. În multe din aceste cazuri s-a putut stabili în antecedente o expunere la mercur. Bivings şi Lewis (1948, 1949), Elmore (1948) au observat ameliorări spectaculare în urma tratamentului cu BAL al acrodiniei. În fiecare caz există un istoric de expunere la mercur (calomel). Elmore a întrebuinţat 2,5 mg BAL/kilocorp la intervale de 4 ore, timp de 2 zile, la intervale de 6 ore următoarele 2 zile şi la intervale de 12 ore pentru următoarele 8 zile. După 6 zile de tratament se producea o mare ameliorare a semnelor şi simptomelor.

ACŢIUNI FARMACOLOGICE ŞI ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Acţiunile specifice ale mercurului sînt prezentate în alt capitol, în legătură cu diversele întrebuinţări terapeutice ale compuşilor de mercur. Sărurile anorganice de mercur, ca şi anumiţi compuşi organici de mercur, sînt întrebuinţaţi, mai ales ca antiseptice (pag. 926). De asemenea, anumite săruri de mercur aplicate local sînt paraziticide şi fungicide eficace. Anumiţi complecşi organici ai mercurului suprimă activitatea de resorbţie a tubilor renali şi sînt întrebuinţaţi ca diuretice (pag. 716). Clorura mercuroasă este întrebuinţată ca purgativ (pag. 887). Metalul nu prezintă decît interes istoric în terapia sifilisului (pag. 1027).

ANTIMONIUL

Istoric. Elementul stibiu (Sb) sau antimoniu era probabil cunoscut încă cu 4 000 de ani î.e.n. A fost întrebuinţat de cei vechi ca medicament şi drept substanţă cosmetică. În biblie pot fi găsite cîteva referinţe asupra întrebuinţărilor sale cosmetice. Atît Dioscorides cît şi Pliniu au comentat întrebuinţarea antimoniului ca medicament.

Scanned with OKEN Scanner

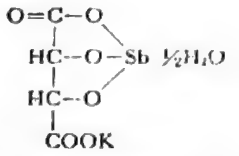
Proveniența cuvîntului „antimoniu" din cuvîntul „stibium" a fost subiectul unor discuții aprinse. Etimologiștii consideră că termenul grec *stimmi* s-a transformat prin intermediul termenului arab *isthimmi* și *athmud* în latinescul *antimonium*. Menționăm aceasta, deoarece există o explicație interesantă a derivării cuvîntului *antimoniu*, care are o bază farmacologică. În timpul lui Paracelsus exista un grup de practicieni numiți *chimiatri*, care întrebuințau substanțele chimice în mod intens în medicină. Unul dintre aceștia era Johann Tholde, care scria sub pseudonimul de Basilius Valentinus. În cartea sa *Triumphwagen Antimonii* publicată la Leipzig în 1602, Valentinus își descria multiplele experiențe cu stibiu. El a observat că porcii, care mîncaseră hrană conținînd acest mineral, deveneau foarte grași. Era interesant de aceea ca să încerce substanța asupra călugărilor care deveniseră emaciați din cauza postului prelungit. El a încercat experiențe și toți călugării au murit. De aci numele de antimoniu, derivat din termenul francez *anti-moine*, care înseamnă „împotriva călugărilor". Marele etimologist francez Berthelot denumește acest concept de derivare a cuvîntului „etimologie puerilă". El are fără îndoială dreptate, deoarece termenul „antimoniu" era întrebuințat mult înainte ca aceste experiențe să fi fost efectuate. Totuși această poveste interesantă atrage atenția asupra toxicității antimoniului, una din proprietățile sale cele mai importante.

Antimoniul a fost întrebuințat pe scară largă în timpul secolelor al XV-lea și începutul secolului al XVI-lea, iar profesiunea medicală din acea vreme putea fi împărțită în 2 grupe, după atitudinea pe care o aveau față de acest medicament. Pînă la urmă, efectele toxice ale antimoniului au apărut atît de evidente, încît Facultatea medicilor din Paris a decretat că nici un membru nu trebuie să folosească sau să prescrie antimoniul. Acest oprobiu a fost retras după o sută de ani pentru un motiv care era tipic pentru gîndirea medicală din acea vreme. În 1657, regele Ludovic al XIV-lea s-a îmbolnăvit. În timpul bolii sale s-au încercat multe medicamente. Ameliorarea s-a produs curînd după ce un șarlatan administrase antimoniu. Acest fapt a fost suficient ca să producă suspendarea decretului contra utilizării antimoniului și să asigure medicamentului o situație de invidiat printre mijloacele terapeutice, pînă în secolul al XIX-lea cînd acesta a căzut din nou în disgrație.

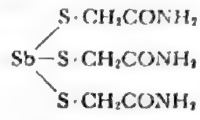
La începutul secolului al XX-lea, compușii de antimoniu au fost introduși în terapeutică ca paraziticizi. Întrebuințarea medicamentelor cu antimoniu în tratamentul leishmaniozei a fost socotită unul dintre cele mai importante progrese ale chimioterapiei. Compușii de antimoniu sînt de asemenea specifici în combaterea anumitor parazitoze mai ales schistosomiază și filarioza. Ei au mai fost întrebuințați în tripanosomiază și limfogranulomatoza inghinală benignă.

Chimie și preparate. Chimia compușilor de antimoniu este în multe privințe asemănătoare cu aceea a arsenicalelor. Amîndouă elementele formează atît compuși trivalenți, cît și compuși pentavalenți și, atît combinații anorganice, cît și organice. Compușii anorganici de antimoniu pot fi ignorați pentru că ei nu se întrebuințează niciodată ca medicamente. Oxidul și clorura de antimoniu au fost încercate ca substanțe terapeutice, dar proprietățile lor nocive sînt prea pronunțate. Antimonialele organice pot fi grupate în compuși tri- și pentavalenți. Compușii de antimoniu trivalenți sînt mai toxici decît cei pentavalenți, atît în ceea ce privește gazda, cît și parazitul. Toxicitatea este probabil în legătură cu eliberarea antimoniului anorganic trivalent.

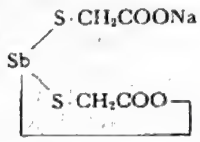
Numele și formulele de constituție ale compușilor organici de antimoniu trivalent care au un interes mai mare sînt următoarele:



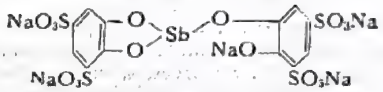
Tartratul de antimoniu și potasiu
(tartar emetic)



Tioglicolamida de antimoniu



Tioglicolatul de antimoniu și sodiu



Stibofenul (fuadinul)

Tartratul de antimoniu și potasiu (tartar emetic), F.S.U., se prezintă ca o pulbere albă granulară sau ca cristale transparente, incolore și inodore. Are un gust dulceag și este solubil 1:12 în apă. Medicamentul se livrează în formă cristalină sau ca soluție sterilă în fiole pentru administrare intravenoasă.

Tartratul de antimoniu și sodiu are proprietăți fizice asemănătoare sării dublu de potasiu, dar este mai solubil în apă. Nu este un preparat oficial.

Tioglicolatul de sodiu și antimoniu, F.N., este o pulbere albă sau ușor trandafirie, inodoră, foarte solubilă în apă. Se livrează în fiole conținînd 10 sau 20 ml, soluție 0,5%.

Tioglicolamida de antimoniu, M.N.N., este o pulbere albă cristalină, inodoră, solubilă în apă în proporție de 1 : 200. Este livrată în fiole, conținînd 10 sau 20 ml soluție 0,4%.

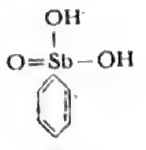
Stibofenul (fuadin), F.S.U., este o pulbere albă, cristalină, inodoră, sensibilă la lumină, foarte solubilă în apă. Se difuzează în fiole conținînd 3,5 sau 5 ml de soluție 6,3% (fiecare ml reprezintă 8,5 mg antimoniu).

Unii cercetători consideră tartratul dublu de sodiu și antimoniu mai puțin toxic decît sarea corespunzătoare de potasiu; dar e probabil că, dacă se utilizează preparate pure ale ambelor substanțe, ele vor avea o acțiune identică. Tartrații sînt prea iritanți spre a fi administrați pe cale bucală sau intramusculară și trebuie introduși în organism prin injecții intravenoase.

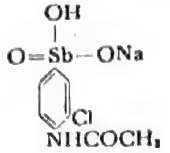
Scanned with OKEN Scanner

Pentru a evita aceste dificultăţi au fost introduse în terapeutică celelalte preparate organice trivalente; ele pot fi administrate intramuscular şi sînt socotite mai puţin toxice.

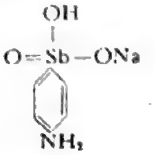
Compuşii organici de antimoniu pentavalent sînt derivaţi ai acidului fenilstibinic. Numele şi formulele structurale ale unora dintre membrii acestui grup sînt redate precum urmează:



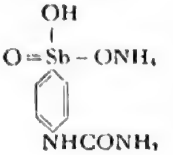
Acidul fenilstibinic



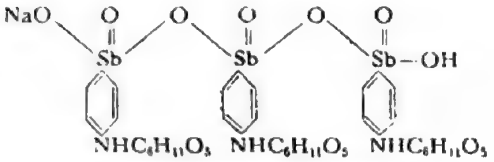
Stibosanul



Stibamina



Stibaminureea



Glicozidul de stibamină

În M.N.N. figurează numai un singur antimonial pentavalent şi nu există preparate oficiale.

Glicozidul stibaminei, M.N.N., este preparat prin condensarea stibaminei cu glucoza. Formula sa de constituţie probabilă este prezentată mai sus. Se prezintă ca o pulbere inodoră, colorată galben-deschis, amorfă şi hidrosolubilă. Este livrat în fiole de 0,1, 0,2 şi 0,5 g umplute cu azot. pH unei soluţii 6% este între 8,5 şi 9.

Etilstibamina (neostibosan) este un amestec complex care constă din tetramerul acidului *p*-aminofenilstibonic, dimerul acidului *p*-acetilaminofenilstibonic, acidul antimonic şi dietilamină în următoarele proporţii molare aproximative: 1:2:1:3. Se găseşte sub formă de pulbere galbenă-deschis, inodoră, care se dizolvă uşor în apă pentru a forma o soluţie aproape neutră. Este livrat în fiole conţinînd 0,3 g.

Acţiuni farmacologice. Acţiunile antimoniului sînt foarte asemănătoare cu cele ale arsenului.

Acţiunile locale. Aplicat local, antimoniul este mai caustic decît arsenul. Compuşii care eliberează antimoniul sînt foarte iritanţi pentru piele şi produc erupţii papulare care mai tîrziu devin veziculare şi pustuloase. Leziunile interesează orificiile glandelor cutanate şi este probabil că în acest loc antimoniul poate să pătrundă suficient ca să producă aceste reacţii tisulare. Compuşii de antimoniu au fost întrebuinţaţi ca iritanţi sau revulsivi, dar sînt mult prea toxici pentru a fi recomandaţi în acest scop.

Acţiunea emetică. Sărurile de antimoniu, mai ales tartraţii, sînt emetice puternice, în special din cauza acţiunii lor iritante asupra mucoasei gastro-intestinale. Totuşi, dozele toxice sînt emetice şi din cauza unei acţiuni centrale asupra bulbului.

Dacă se administrează o doză subemetizantă, antimoniul produce greaţă şi are acţiune expectorantă. Glandele salivare şi bronşice sînt stimulate în mod reflex. Antimoniul este mult prea toxic pentru a fi utilizat ca expectorant, mai ales dacă tratamentul este continuat o perioadă de timp, deoarece se pot produce efecte de acumulare. Cu toate acestea, el este un ingredient al multor mixturi expectorante, dintre care cele mai importante sînt *mixtura de licviriţia şi opium compusă*, F.N. şi *siropul de Scilla compus*, F.N. (pag. 898).

Acţiunea împotriva protozoarelor. Mecanismul acţiunii antiprotozoarice a medicamentelor antimoniale nu a fost încă destul de lămurit. Atît compuşii trivalenţi, cît şi cei pentavalenţi suprimă *in vitro* metabolismul glucidic al suspensiilor de *Tripanosoma equiperdum* (Chen şi Geiling, 1945). Această acţiune poate fi imediat oprită de către cisteină (Chen şi Geiling, 1948). Mai mult, cisteina scade atît toxicitatea, cît şi activitatea tripanocidă a antimonialelor trivalente *in vivo*, dar nu are nici un efect asupra compuşilor pentavalenţi (Chen şi alţii, 1945). S-a arătat de asemenea că antimonialele trivalente inhibează enzimele sulfhidrilice, ca de pildă oxidaza piruvică. Antimonialele pentavalente sînt mult mai puţin active. Inhibiţia poate fi preîntîmpinată sau anulată prin BAL (Thompson şi Whittacker, 1947). De aceea există probe care ar indica, mai ales în cazul antimonialelor trivalente, că activitatea lor depinde de inactivarea enzimelor sulfhidrilice esenţiale metabolismului tripanosomelor.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Întrebuinţarea crescută a compuşilor organici de antimoniu în timpul celui de-al doilea război mondial a stimulat cercetările asupra distribuţiei şi excreţiei diferitelor preparate existente. Rezultatele nu sînt în complet acord şi se pot trage numai concluzii de ordin general. Compuşii de antimoniu nu sînt absorbiţi decît foarte încet din tractul gastro-intestinal. Mai mult, ei produc o iritare pronunţată a mucoasei intestinale. De aceea ei se administrează pe cale parenterală, în afară de cazurile rare cînd este de dorit o acţiune expectorantă sau emetizantă.

Distribuţia şi excreţia antimonialelor trivalente diferă mult de cea a celor pentavalente. Compuşii trivalenţi au o mare afinitate pentru celule. În consecinţă, ei vor părăsi rapid plasma sanguină, dar rămîn în circulaţie legaţi într-un anumit mod de hematii (Gellhorn şi alţii, 1947; Lippincott şi alţii, 1947; Otto şi alţii, 1947). Totuşi fiecare antimonial trivalent diferă în ceea ce priveşte afinitatea pentru hematii. De exemplu, în studiul lui Lippincott şi colaboratorii (1947), antimoniul, administrat ca tartru emetic, era fixat de eritrocite mult mai repede decît dacă era administrat ca stibofen. La oameni, antimonialele trivalente sînt excretate în cea mai mare parte prin rinichi; la hamster, un animal care a fost mult întrebuinţat în studiile chimioterapice asupra antimonialelor, o mare parte se excretă prin intestin (Gellhorn şi alţii, 1946). Excreţia renală este lentă, probabil din cauza concentraţiilor mici plasmatice. De aceea, după o doză unică terapeutică de antimonial trivalent, se recuperează în urină numai aproximativ 10% în următoarele 24 de ore şi numai 30% în următoarea săptămînă (Bartter şi alţii, 1947). În consecinţă, atunci cînd se administrează antimoniale în serii de tratament, bolnavii sînt în bilanţ pozitiv de antimoniu; concentraţiile din plasmă şi eritrocite ca şi excreţia urinară cresc progresiv, astfel că se pot excreta în cursul următoarelor 48 de ore pînă

la 50% din doza precedentă de antimoniu. Cînd injecţiile sînt întrerupte, concentraţiile din plasmă şi eritrocite scad treptat şi se poate încă indentifica antimoniu în urină după 100 de zile (Lippincott şi alţii , 1947).

Se cunosc date relativ puţine asupra distribuţiei antimoniului trivalent în ţesuturile omului. La animale, s-au găsit concentraţii neobişnuit de mari în ficat şi tiroidă (Brady şi alţii, 1945; Gellhorn şi alţii, 1946).

Antimonialele pentavalente nu sînt fixate de eritrocite şi ating o concentraţie plasmatică mult mai mare decît compuşii trivalenţi. Prin urmare, ele sînt excretate mult mai repede prin rinichi. Excreţia prin scaun este neglijabilă. După o singură injecţie poate apărea în urina de 24 de ore pînă la 50% din antimoniul pentavalent. Cînd substanţa este administrată în serii, cresc, atît concentraţia plasmatică, cît şi excreţia urinară (Otto şi alţii, 1947; Gellhorn şi alţii, 1947), dar bolnavii rămîn într-un bilanţ pozitiv de antimoniu. Fiecare antimonial pentavalent este excretat într-un ritm propriu, dar nu s-au făcut studii suficient de aprofundate pentru a clasifica compuşii pe această bază. Aşa cum s-a arătat şi pentru compuşii trivalenţi, antimonialele pentavalente se găsesc în cantităţi mari în ficatul hamsterului. De asemenea se găsesc şi concentraţii semnificativ de mari în splină. Gellhorn şi Van Dyke (1946) au sugerat că este necesar să existe o concentraţie splenică mare pentru ca tratamentul leishmaniozei experimentale să poată avea succes.

Goodwin şi Page (1943) au dovedit că antimoniul pentavalent poate fi redus într-o mică măsură în ficat la antimoniu trivalent. Totuşi cantitatea redusă este foarte mică şi de aceea distribuţia şi excreţia caracteristică compuşilor pentavalenţi rămîn neschimbate.

Simptomele intoxicaţiei. Simptomele intoxicaţiei acute şi cronice cu antimoniu sînt atît de asemănătoare cu acelea produse de arsenic, că nu au nevoie să fie repetate. Antimoniul produce iritaţia intestinului mai repede şi de aceea vărsăturile sînt pe primul plan. Vasele sanguine sînt grav lezate şi sindromul de şoc este o caracteristică principală a intoxicaţiei acute cu antimoniu. Tratamentul nepotrivit cu oricare din compuşii de antimoniu poate produce intoxicaţia cronică. Intoxicaţia cu antimoniu este rară în Statele Unite, deoarece elementul nu se întrebuinţează pe scară mare în medicină sau industrie.

Întrebuinţarea terapeutică a compuşilor de antimoniu este întovărăşită de anumite reacţii secundare importante. Ele sînt produse mult mai frecvent de compuşii trivalenţi decît de cei pentavalenţi şi apar cel mai des în timpul tratamentului cu tartru emetic. După injecţia intravenoasă este posibil să se producă imediat o tuse severă, uneori întovărăşită de vărsături. Pneumonia este o complicaţie destul de obişnuită în cursul unei serii de tratament cu tartru emetic. Este cu siguranţă o reacţie la medicament şi nu o complicaţie a bolii care este tratată. Ea nu a fost întîlnită în tratamentul cu compuşii pentavalenţi. Complicaţii obişnuite mai pot fi durerile articulare şi musculare. Ele nu apar totuşi decît aproape de sfîrşitul seriei de tratament. Mult mai puţin obişnuită este artrita acută. Ea cuprinde de obicei articulaţia pumnului, genunchiului şi gleznei. O complicaţie întîlnită mai tardiv în cursul tratamentului cu antimoniu este bradicardia marcată. Ea obligă la întreruperea tratamentului. Studiile electrocardiografice asupra bolnavilor care primesc medicaţie cu antimoniale trivalente au descoperit la un procent ridicat de indivizi modificări semnificative în timpul tratamentului. Acestea cuprind o creştere a amplitudinii undei P, o contopire a segmentului ST cu unda T, o creştere a intervalului $Q — T$ şi o descreştere a voltajului undei T (Braser şi Rodriguez-Molina, 1946; Schroeder şi alţii, 1946; Tarr, 1947). Modificările nu sînt în legătură cu nici un simptom cardio-vascular şi electrocardiograma revine la normal în 30—60 de zile după încetarea tratamentului. Alte reacţii secundare nedorite sînt cefaleea, leşinul, dispneea, apneea, edemele faciale, durerile abdominale, colapsul vascular şi uşoare erupţii. Funcţia hepatică poate fi inhibată în oarecare măsură în cursul tratamentului şi timp de cîteva luni după încetarea lui (Lippincott şi alţii, 1947).

Hepatita este un accident rar, dar grav, şi necesită încetarea imediată a tratamentului. Se poate întîlni cîteodată după a 6-a sau a 7-a injecţie, dintr-o serie de tratament, un accident analifactoid, caracterizat printr-o erupţie urticariană, voce răguşită şi, în cazurile grave, colaps.

Observaţiile experimentale asupra eficacităţii BAL ca antidot al acţiunii toxice a compuşilor de antimoniu sînt contradictorii. Braun şi colaboratorii (1946) şi Eagle şi colaboratorii (1947) au găsit că BAL protejează iepurii de efectele letale ale antimonialelor atît tri- cît şi pentavalente. Pe de altă parte, Gammil şi colaboratorii (1947) au observat că şobolanii erau protejaţi numai împotriva tartrului emetic şi că acţiunile toxice ale celorlalţi antimoniali trivalenţi şi pentavalenţi nu numai că erau neatenuate, dar chiar accentuate; aceste date sînt în concordanţă cu observaţiile *in vitro* că antimoniul sub formă de tartru emetic este un inhibitor mult mai activ al enzimelor sulfhidrilice decît este antimoniul din alte combinaţii organice. Puţinele observaţii clinice indică că BAL este eficace în ameliorarea reacţiilor nedorite la stibofen (Stevenson şi alţii, 1948).

Principalele contraindicaţii la tratamentul cu antimoniale sînt miocardita, hepatita şi nefrita.

Căi de administrare şi posologie. Atît antimonialele trivalente, cît şi cele pentavalente pot fi administrate intramuscular sau intravenos, cu excepţia tartratului dublu de potasiu şi antimoniu, care este iritant pentru ţesuturi şi trebuie administrat pe cale intravenoasă. Ca regulă, compuşii trivalenţi trebuie administraţi intramuscular, pentru a reduce gravitatea şi incidenţa accidentelor. Dacă se întrebuinţează calea intravenoasă, soluţiile trebuie mult diluate şi injectate încet. Pe de altă parte, compuşii pentavalenţi trebuie administraţi pe cale intravenoasă, în afară de cazul cînd venele sînt inaccesibile. Antimonialele se administrează de obicei o dată pe zi, în serii de tratament. Dacă reacţiile sînt grave, intervalul dintre injecţii se măreşte la 48 de ore. Mărimea dozei individuale ca şi durata seriei de tratament sînt determinate, în mare măsură, de preparatul întrebuinţat, de natura bolii tratate şi de reacţia individuală a bolnavului. De aceea, detalii asupra dozajului vor fi prezentate la discuţia aplicaţiilor terapeutice.

Aplicaţii terapeutice. Aci vor fi discutate toate aplicaţiile terapeutice ale compuşilor de antimoniu, pentru ca să poată fi posibilă o comparaţie uşoară cu privire la preparat, dozaj, eficacitate terapeutică etc. Este de remarcat că, pentru tratamentul majorităţii bolilor, pot să existe multe medicamente la dispoziţie şi că în multe cazuri tratamentul optim rămîne să fie stabilit de la caz la caz.

Leishmanioza. Antimonialele pentavalente sînt medicamentele de elecţie în tratamentul leishmaniozei viscerale, mucocutanate şi cutanate. Compuşii trivalenţi sînt mai puţin eficace şi mai toxici. Cu toate că este dificilă o comparaţie exactă între eficacitatea diferiţilor compuşi pentavalenţi, etilstibamina pare să fie preparatul preferat. Medicamentul este administrat în serii de injecţii intravenoase la intervale de 24 sau 48 de ore. Doza iniţială este de 0,2 g administrată

Scanned with OKEN Scanner

ca soluţie 5%; apoi doza individuală este de 0,3 g. Doza totală pe serie este 5 g; răspunsul la tratament este deseori spectacular. Febra poate să dispară în următoarele 3 zile după prima doză de medicament, majoritatea bolnavilor avînd temperatura normală cînd s-a administrat jumătate din cantitatea totală de substanţă. Se observă o creştere în greutate foarte promptă, o restabilire a elementelor figurate din sînge în cursul de 1—2 luni, o revenire a concentraţiei proteinelor plasmatice la normal în 3—6 luni şi o regresare a splinei şi ficatului deasupra marginilor costale în 1—6 luni.

Cînd etilstibamina se administrează în dozaj complet, recidivele sînt rare; dacă se produc, ele sînt observate, de obicei, în primele 2 luni. Aceşti bolnavi trebuie să fie retrataţi în mod intens cu o doză totală de 10 g etilstibamină (0,5 g/zi, timp de 20 de zile. Insuccesul repetat se produce rar şi probabil indică o rezistenţă faţă de antimoniu. Numai în aceste situaţii trebuie să recurgem la tratamentul cu diamidine (pag. 1024); recomandările de mai sus sînt acelea ale lui Most şi Lavietes (1947), care au publicat o descriere excelentă a leishmaniozei viscerale şi tratamentului ei.

Schistosomiaza. În tratamentul schistosomiazei, medicamentele de elecţie sînt antimonialele. Tratamentul nu este complet eficace, din cauză că un număr variabil de cazuri recidivează în unele serii pînă la 50%. Experienţa clinică arată că antimonialele trivalente sînt mai eficace decît cele pentavalente, cu toate că studiile foarte amănunţite de chimioterapie ale schistosomiazei experimentale au arătat că există compuşi foarte activi în ambele grupuri (Schubert, 1948). În unele studii comparative, tartratul dublu de potasiu şi antimoniu s-a dovedit a fi mult mai eficace decît antimonialele trivalente mai complexe, ca de pildă stibofenul. Totuşi acesta din urmă este mai puţin toxic. La bolnavii care pot fi ţinuţi sub supraveghere, o atitudine înţeleaptă este de a administra o serie iniţială de stibofen şi apoi a recurge la tartratul dublu de potasiu şi antimoniu în cazul unei recidive. Seria obişnuită de stibofen totalizează de obicei aproximativ 90 ml de preparat comercial medicamentos (soluţie 6,3%). Se întrebuinţează calea intramusculară. Primele 3 doze de respectiv 1,5, 3,5 şi 5 ml sînt administrate în zile consecutive apoi se administrează cîte 5 ml la 2 zile pînă la completarea unei serii. O altă schemă de tratament este de a administra 2 serii de injecţii, totalizînd fiecare cîte 45 ml. Între cele 2 serii se permite o perioadă de repaus de una pînă la 2 săptămîni. După încheierea seriei a doua se administrează cîteva doze individuale de 5 ml săptămînal sau la două săptămîni o dată, pentru a împiedica recidiva. Tartratul dublu de potasiu şi antimoniu poate fi administrat în mod convenabil ca soluţie 0,5%. El trebuie administrat foarte încet pe cale intravenoasă; doza iniţială este de 8 ml. Dacă aceasta este bine tolerată, se administrează dozele următoare la fiecare 2 zile, fiecare doză fiind crescută cu 4 ml pînă cînd se ajunge la doza maximă unică de 28 ml. O serie constă dintr-un maximum de 360 ml. Detalii suplimentare pot fi găsite în publicaţiile de specialitate ale lui Johnson şi Berry (1945); Mason şi colaboratorii (1946); Marconis (1946); Kirk şi Sati (1947); Rodriguez-Molina şi Schwachman (1947) şi Carroll şi Hunninen (1948).

Filarioza. O scurtă vreme, antimonialele au fost preparatele de elecţie în tratamentul filariozei. Studiile amănunţite ale lui Culbertson şi colaboratorii (1947) au descoperit că o diversitate de antimoniale pentavalente şi trivalente pot modifica evoluţia acestei infestaţii. Compusul cel mai eficace era etilstibamina. Tratamentul intens cu acest preparat eradica paraziţii în 65% din cazuri şi reducea mult numărul lor în restul grupului. Medicamentul era administrat în doze mari (aproximativ 1 g/zi), timp de 12—14 zile. Interesul faţă de acţiunea antimonialelor în filarioză a scăzut o dată cu apariţia derivaţilor de piperazină, cu eficacitate mai mare şi toxicitate mai mică în acest tip de infestaţie (pag. 960).

Limfogranulomatoza inghinală benignă. Antimonialele trivalente sînt eficace în tratamentul limfogranulomatozei inghinale benigne. Seria de tratament trebuia adaptată de la caz la caz. Dacă se întrebuinţează stibofen, procedeul general adoptat este de a administra medicamentul în acelaşi mod ca şi în tratamentul schistosomiazei, cu excepţia că doza maximă de 5 ml se administrează numai de 2 ori pe săptămînă pînă ce se obţine vindecarea, după care se administrează o injecţie unică săptămînală, o perioadă de 6 luni. Dacă nu se obţine un efect favorabil la stibofen în 6 săptămîni, trebuie folosit tartru emetic.

Micozisul fungoid. Tratamentul cu antimoniu merită să fie încercat în micozisul fungoid. Un mic procent de bolnavi arată ameliorări pronunţate (Garb, 1949). Preparatul de elecţie pare să fie tartrul emetic. Este administrat de 3 ori pe săptămînă în soluţie de 1%. Primele 2 doze sînt de 2,5 şi respectiv 3,5 ml, iar dozele următoare sînt de cîte 5 ml.

AURUL

Aurul a fost întrebuinţat, ca element, timp de secole pentru ameliorarea pruritului palmar. În timpurile moderne, interesul asupra întrebuinţării medicale a aurului a fost stimulat de observaţia lui Robert Koch că bacilul tuberculos era influenţat nefavorabil de către sărurile de aur în concentraţie foarte mică. Într-adevăr, această observaţie a dus la întrebuinţarea sporadică a aurului în tratamentul tuberculozei. În ciuda rezultatelor dezamăgitoare, studiile asupra valorii terapeutice a aurului s-au extins şi asupra artritelor, probabil din cauză că se credea de către unii că poliartrita cronică evolutivă ar fi o formă a tuberculozei articulare. În scurt timp au apărut o serie de comunicări asupra întrebuinţării sărurilor de aur în tratamentul artritei (Cecil şi alţii, 1942), dar se admite în mod general că observaţiile favorabile ale lui Forestier (1929) au fost în mare parte răspunzătoare de interesul crescînd asupra acestui tip de tratament. În prezent, cu toate că nu toţi cercetătorii sînt de acord în ceea ce priveşte eficacitatea sa, aurul este întrebuinţat pe scară largă în tratamentul poliartritei cronice evolutive. Sărurile de aur sînt întrebuinţate şi în tratamentul lupusului eritematos nediseminat.

Mecanismul de acţiune asupra poliartritei cronice evolutive. S-a declarat că în terapia poliartritei cronice evolutive cu aur se tratează o boală cu etiologie necunoscută printr-un medicament cu acţiune necunoscută (Tegner, 1939). Sînt date care arată că aurul inhibează enzimele care conţin grupări sulfhidril. De exemplu, consumul de oxigen al ţesuturilor *in vitro* poate fi inhibat prin săruri de aur, cu toate că sînt necesare concentraţii destul de mari (Block şi Knapp,1945). Mai sigur este faptul că oxidaza piruvică poate fi inhibată de concentraţii scăzute ale compuşilor de aur, iar inhibiţia poate fi anulată de către tioli (Thompson şi Whittacker, 1947). Mai mult, acţiunile toxice ale aurului pot fi atenuate prin ditiolul BAL (vezi mai jos). Totuşi lipsesc multe dovezi în favoarea vreunei teorii anumite asupra mecanismului fun-

Scanned with OKEN Scanner

damental de acţiune a aurului asupra sistemelor biologice, aşa cum există pentru arsenicale. Cu toate acestea nu au lipsit teorii asupra mecanismului de acţiune a aurului în artrită. De exemplu, s-a emis ipoteza că acţiunea bacteriostatică a aurului, exercitată asupra anumitor tulpini de streptococi hemolitici, ar fi cauza eficacităţii sale terapeutice. Într-adevăr plasma bolnavilor care primesc tratament cu aur manifestă o acţiune bacteriostatică de acest fel (Hartung şi Cotter, 1941). O explicaţie de acest fel admite în mod tacit o etiologie bacteriană a poliartritei cronice evolutive. S-a mai sugerat de asemenea că depunerea aurului în celulele reticulo-endoteliale stimulează mecanismele de apărare (Kling şi alţii, 1939). Faptul că icterul prin hepatită apărut în mod intercurent producea o remisiune a poliartritei cronice evolutive, a dus la ideea că aurul ar putea să-şi exercite efectele sale paleative, producînd leziuni hepatice (Short şi alţii, 1946). În acelaşi sens s-a mai enunţat ipoteza că acţiunea aurului ar fi în legătură cu un „şoc proteic" benign, aşa cum se produce prin vaccinul antitific folosit în tratamentul poliartritei cronice evolutive. Ragan şi Tyson (1946) au emis ipoteza că aurul inhibează în mod reversibil un proces sau un sistem activ, probabil din cauza proprietăţilor sale de a inhiba enzimele. O astfel de teorie ar putea explica recăderile care se produc aproape totdeauna după încetarea tratamentului (vezi mai jos). Nu există aproape de loc sau doar puţine probe experimentale în favoarea oricăreia din teoriile de mai sus.

Acţiuni farmacologice. Aurul nu manifestă nici o acţiune farmacodinamică mai deosebită în dozele întrebuinţate clinic. Totuşi reacţii toxice la aur sînt frecvente. Ele sînt discutate mai jos.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Absorbţia, distribuţia şi excreţia aurului la bolnavi sau la animalele de experienţă au fost studiate în mod intens de Freyberg şi colaboratorii (Freyberg şi alţii 1941, 1942; Block şi alţii, 1941 şi alţii). După injecţia intramusculară, sărurile hidrosolubile de aur, de exemplu tiosulfatul de sodiu şi aur şi tiomalatul de sodiu şi aur sînt absorbite repede din soluţiile apoase. Concentraţiile plasmatice ajung la maximum în cîteva ore, după care ele se menţin la un nivel puţin mai scăzut, o perioadă îndelungată. Cînd se injectează săruri de aur hidrosolubile, la intervale de 7 zile, concentraţiile plasmatice se menţin practic constante, cu excepţia unei creşteri de scurtă durată, imediat după injecţie. Nivelul plasmatic de întreţinere este corelat, dar nu în mod direct, cu doza săptămînală injectată. De exemplu, după injecţiile intramusculare săptămînale de 50, 25 şi 12,5 mg aur, sub forma unei soluţii apoase de tiomalat de sodiu şi aur, nivelurile medii plasmatice de întreţinere erau respectiv 0,44, 0,33 şi 0,26 mg aur/100 ml plasmă. Cînd se injectează intravenos săruri hidrosolubile, concentraţiile plasmatice sînt în linii mari aceleaşi cu cele obţinute după injecţia intramusculară. Dacă sărurile de aur hidrosolubile sînt suspendate în ulei şi injectate intramuscular, se realizează concentraţii plasmatice ceva mai scăzute. Se pot obţine concentraţii sanguine minime cînd se administrează în injecţii intramusculare preparate insolubile în apă, suspendate în ulei. Din tractul gastro-intestinal se absoarbe foarte puţin aur şi administrarea pe cale bucală de compuşi de aur nu este recomandată.

Aurul este *excretat* mai ales prin rinichi, dar cantităţi mici apar şi în fecale. Imediat după injecţia intramusculară a unui compus hidrosolubil, viteza de excreţie renală este maximă. De exemplu, un bolnav care primeşte o injecţie de compuşi de aur săptămînal excretă aproximativ 5% din doza unică în următoarele 24 de ore după injecţie; după aceea, excreţia renală scade, astfel că în următoarele 7 zile după injecţie se reţin aproximativ 85% în organism. De aceea este evident că bolnavul, care primeşte doze săptămînale de aur, rămîne într-un bilanţ pozitiv de aur în timpul perioadei tratamentului şi că depozitele din organism cresc în mod progresiv. Dacă s-a administrat în prealabil o doză totală mare (500—1 000 mg), elementul poate fi identificat în urină şi după un an de la încetarea administrării aurului. Excreţia urinară de aur este crescută prin administrarea de BAL. Efectul este foarte pronunţat la animalele cărora li s-a administrat deodată o cantitate mare de aur (Kuzell şi alţii, 1947), dar este mai puţin apreciabil dar evident la bolnavii care primesc un tratament cronic cu aur (Ragan şi Boots, 1947). În această privinţă, efectul BAL asupra excreţiei de aur seamănă cu acela asupra excreţiei de arsen.

Distribuţia aurului a fost studiată mult la animalele de experienţă. Aurul din circulaţie se găseşte aproape în întregime în plasmă. Distribuţia în ţesuturi depinde în oarecare măsură de tipul de compus administrat. Cînd se injectează compuşi hidrosolubili, concentraţiile cele mai mari se găsesc în rinichi. Cantităţi apreciabile pot fi găsite şi în ficat şi splină; celelalte organe conţin numai urme. Pe de altă parte, compuşii insolubili sînt captaţi de fagocite şi pot fi găsite cantităţi mai mari în ficat şi în splină decît în rinichi (Block şi alţii, 1941, 1942; Elftman şi alţii, 1946; Sheppard şi alţii, 1947).

Preparate. Se găsesc diferiţi compuşi de aur pentru întrebuinţarea terapeutică. Aceşti compuşi diferă ca proprietăţi fizice şi eficacitate clinică. Toţi compuşii hidrosolubili conţin aurul monovalent legat la un atom de sulf *Tiosulfatul de sodiu şi aur*, F.N., care are formula $Na_3[Au(S_2O_3)_2],^1/_2\ H_2O$ este sarea complexă sodiu-ditiosulfato-aurat I. Este un compus alb cristalin, foarte solubil în apă şi conţinînd aproximativ 37,4% aur. Se livrează în fiole conţinînd de la 10—100 mg. *Tiomalatul de sodiu şi aur, miocrizina*, F.N., este o sare de aur formată prin interacţiunea dintre tiomalatul de sodiu şi o halogenură de aur. Conţine aproximativ 50% aur. Este un compus alb cristalin foarte solubil în apă. Este difuzat în fiole de 1 ml care conţin în soluţie apoasă 10, 25, 50 sau 100 mg sare/ml. *Aurotioglucoza*, F.N., este un compus hidrosolubil conţinînd aproximativ 50% aur; este livrat în formă

de suspensie uleioasă *(solganal în ulei)* şi se găseşte în fiole conţinînd 10, 50 sau 100 mg de sare/ml. În afară de sărurile hidrosolubile se livrează soluţii coloidale de sulfură de aur şi suspensii coloidale de aur elemental pentru administrare pe cale bucală sau parenterală. În sfîrşit, se găsesc suspensii uleioase de compuşi organici de aur insolubili în apă.

Alegerea preparatului. Se admite în mod general că compuşii de aur hidrosolubili au o activitate terapeutică mai mare decît compuşii insolubili. Cu toate că toţi reprezentanţii acestei clase conţin aurul legat de atomul de sulf, sulful nu contribuie la acţiunea terapeutică, ci mai degrabă conferă proprietăţile fizice necesare. Se pot întrebuinţa, fie soluţiile apoase, fie suspensiile uleioase, ale compuşilor hidrosolubili; acestea sînt absorbite ceva mai lent. S-a susţinut că tiosulfatul de sodiu şi aur produce o incidenţă mai mare de accidente toxice decît ceilalţi compuşi solubili, dar probele nu sînt convingătoare.

Toxicitate clinică. Marele dezavantaj al întrebuinţării terapeutice a sărurilor de aur este marea incidenţă de accidente. S-a calculat că 1 bolnav din 4 prezintă reacţii secundare, 1 din 30 are o reacţie gravă şi 1 din 200 moare prin terapia cu aur (Short şi alţii, 1946). Reacţiile se pot produce în timpul primei serii de tratament sau pot să apară numai în timpul celei de-a doua sau a treia serii sau ele pot să devină evidente numai după ce s-a terminat întreg tratamentul. Majoritatea reacţiilor apar totuşi relativ precoce, în timpul primei serii. Reacţiile par să se producă mai frecvent la acei bolnavi reumatici, care suferă de peste 10 ani (Ragan şi Tyson, 1946). Incidenţa reacţiilor toxice pare să nu fie legată de concentraţia plasmatică a aurului (Freyberg şi alţii 1942). Totuşi, compuşii de aur coloidal, care nu pot ajunge la niveluri măsurabile sanguine, sînt relativ netoxici. Din păcate, aceştia sînt ineficace din punct de vedere terapeutic.

Cele mai obişnuite efecte toxice sînt acelea care interesează pielea şi mucoasele, mai ales mucoasa bucală. Reacţiile cutanate pot să varieze ca gravitate de la *eritemul simplu* pînă la *dermatita gravă exfoliativă*. Ele sînt deseori precedate de *prurit*. Leziunile mucoaselor cuprind *stomatita, faringita, gastrita, colita* şi *vaginita*.

Compuşii de aur pot fi toxici faţă de organele hematopoetice; pot apărea în urma utilizării lor *discrazii sanguine* grave. *Trombocitopenia* este destul de frecventă şi e răspunzătoare de multe dintre cazurile fatale apărute în cursul terapiei cu aur. Pot de asemenea să apară *leucopenie, agranulocitoză* şi *anemie aplastică*.

Aurul este toxic faţă de rinichi. Animalele de experienţă, cărora li s-au administrat doze letale de săruri de aur, mor de obicei prin insuficienţă renală. Aproximativ 50% dintre bolnavii care sînt supuşi tratamentului cu aur prezintă urme de albumină în urină, cel puţin o dată în timpul tratamentului. Cîteodată se pot produce albuminurii grave şi hematurii microscopice.

Aurul poate să producă o diversitate de leziuni toxice grave ca de pildă, *encefalită, nevrită periferică* şi *hepatită*. Din fericire, incidenţa lor este mică.

Tratament. Este necesar să se ia toate precauţiile pentru a evita accidentele din cursul tratamentului cu aur. Cum efectele toxice apar cu multă probabilitate la începutul seriei de tratament şi cum gravitatea şi durata reacţiei par să fie proporţionale cu cantitatea totală de aur din organism, în multe clinici reumatologice există practica de a se începe tratamentul cu doze mici de aur şi de a creşte doza în mod gradat. Cu toate că reacţiile secundare nu sînt eliminate prin acest procedeu, se reduce într-o anumită măsură gravitatea acelor reacţii care se produc mai devreme. Bolnavii trebuie urmăriţi cu atenţie. Pe lîngă efectuarea hemogramei complete şi a analizei de urină, ei trebuie examinaţi şi interogaţi cu grijă, pentru orice semn de dermatită. Dacă se produce o reacţie nedorită, tratamentul trebuie întrerupt pînă ce ea dispare complet. Dacă reacţia nu îmbracă o formă prea gravă, injecţiile se pot relua cu multă prudenţă. Aproape 10% din bolnavi nu pot tolera seria completă de auroterapie.

Dacă se produce o reacţie toxică gravă la aur, trebuie instituit tratamentul cu BAL. S-a demonstrat pe deplin că administrarea de BAL protejează animalele împotriva unor doze letale de compuşi de aur (Kuzell şi alţii, 1947; Levey şi Smyth, 1947; Swanson şi alţii, 1947). De asemenea, la om, reacţiile toxice faţă de aur sînt influenţate favorabil de BAL (Ragan şi Boots, 1947; Cohen şi alţii, 1947; Margolis şi Caplan, 1947; Strauss şi alţii, 1952). Cu toate că majoritatea cazurilor comunicate au fost de dermatită şi de stomatită, au fost influenţate de asemenea favorabil şi reacţiile toxice interesînd ficatul şi măduva oaselor. În tratamentul accidentelor din cursul tratamentului cu aur trebuie administrate doze moderate de BAL, pentru perioade destul de lungi. Poate fi luat ca bază de conduită pentru atitudinea terapeutică tratamentul recomandat în terapia reacţiilor arsenicale (pag. 799). Seria de BAL poate fi scurtată sau prelungită, în funcţie de răspunsul bolnavului. Există unele probe că administrarea de BAL ar putea scurta remisiunea terapeutică produsă de către aur (Ragan şi Boots, 1947).

Întrebuinţări terapeutice. Compuşii de aur îşi găsesc aplicarea lor principală în tratamentul poliartritei cronice evolutive. În ciuda posibilităţilor spectaculare ale cortizonului şi ACTH de a produce ameliorări

simptomatice în *poliatrita cronică evolutivă*, terapia cu aur joacă un rol important în tratamentul acestei boli (Ragan, 1951; Batterman, 1953). Majoritatea reumatologilor sînt de acord că numai cazurile de poliartrită cronică evolutivă în plin puseu răspund favorabil. În general, majoritatea răspunsurilor favorabile pare să se producă la începutul evoluției bolii. Totuși, Short și colaboratorii (1946) remarcă faptul că tocmai în această perioadă se produce și majoritatea remisiunilor spontane; de aceea nu trebuie să i se impute medicului că se abține de la tratamentul cu aur în prima perioadă a bolii, deoarece medicamentul este în mod potențial periculos. Mai mult, sărurile de aur nu trebuie utilizate dacă diagnosticul nu s-a stabilit pe deplin și aceasta poate să nu fie posibil în primele stadii ale bolii.

În poliartrita cronică evolutivă în plin puseu, aurul pare să producă o remisiune parțială sau completă într-un mare procent de cazuri. Cu toate că se poate observa o incidență similară de remisiuni și cu tratamente mai benigne, majoritatea observatorilor cred că terapia cu aur poate să-și ajungă obiectivele mai rapid. Este totuși de observat, că s-ar putea ca toți bolnavii să aibă o recidivă. De aceea, s-a afirmat că, dacă nu se produce o recidivă, trebuie pusă la îndoială corectitudinea diagnosticului. Doza optimă de aur în tratamentul poliartritei cronice evolutive face încă obiectul unor cercetări active. Tendința obișnuită este de a da doze individuale mai mici. Se crede că ele prezintă o eficacitate terapeutică suficientă și o probabilitate mai mică de a produce reacții toxice grave decît dozele mai mari. Se obișnuiește să se exprime dozajul în termeni de compus de aur și nu în termeni de conținut de aur. Majoritatea compușilor de aur conțin cam aceeași cantitate (40—50%) aur și de aceea, limitele dozelor pentru toți compușii sînt aproximativ aceleași. Compușii de aur se administrează la intervale săptămînale. Se întrebuințează calea intramusculară pentru toate tipurile de preparate. Doza inițială este, de obicei, în jurul a 25 mg compus de aur. Ea este crescută treptat pînă la maximum 50—100 mg pe injecție. Terapeuții mai prudenți întrebuințează doza de 50 mg. Injecțiile se continuă pînă ce se ajunge la o cantitate totală de 750—1 000 mg. Aceasta constituie o serie. Dacă nu se obține nici un efect terapeutic în urma administrării unei cantități totale de 1 000 mg de compus de aur, se poate continua tratamentul; totuși Ragan și Tyson (1946) susțin că, dacă un bolnav nu a răspuns la 2 000 mg de medicament, o terapie ulterioară cu aur e probabil infructuoasă.

Nu există o unanimitate de păreri în ceea ce privește atitudinea terapeutică de urmat după terminarea seriei. Unii reumatologi nu repetă administrarea de aur pînă ce nu apare o recidivă. Alții administrează o a doua serie sau chiar o a treia la bolnavii în remisiune, cu pauze de 6 săptămîni între serii. S-a recomandat ca în urma unei serii inițiale să se continue tratamentul indefinit printr-o injecție intramusculară de 50 mg de compus de aur la fiecare 3 săptămîni, pentru a menține remisiunea (Ragan și Tyson, 1947). Totuși este greu de convins bolnavii să continue tratamentul perioade atît de lungi și deseori reacțiile toxice pot întrerupe această terapie.

Durata remisiunilor produse prin aur este extrem de variabilă. De exemplu, într-un studiu amplu pe 142 de cazuri de poliartrită cronică evolutivă, Ragan și Tyson (1946) au putut să producă remisiuni la 89% dintre bolnavi. La bolnavii la care remisiunea a fost mai completă, media duratei era de 11 luni. Recidivele pot apărea pînă într-o lună de la încetarea terapiei. Cu toate acestea, recidiva nu mai este de obicei tot atît de gravă ca boala inițială și un procent mare de bolnavi reacționează favorabil la o a doua serie de auroterapie, în special în cazul cînd ei au fost ameliorați la prima serie. La bolnavii care primesc aur în mod continuu mai mulți ani și care reacționează favorabil, este sigur că remisiunile vor putea fi menținute perioade lungi de timp. Cu toate acestea, cînd auroterapia este eventual întreruptă și se compară stadiul final al acestor bolnavi, cu al acelora la care nu s-a făcut auroterapia, nu se poate vedea decît o mică diferență. Deci, aurul poate să ofere o ușurare simptomatică în poliartrita cronică evolutivă, dar evoluția bolii nu pare să fie modificată. Detalii suplimentare asupra auroterapiei în poliartrita cronică evolutivă pot fi găsite în literatura de specialitate (Cecil și alții 1942; Freyberg și alții 1942; Hartung, 1943; Rawls, și alții 1944; Cohen și alții 1945; Short și alții 1946; Ragan și Tyson, 1946; Brownig și alții 1947; Brugsch și Manning, 1947).

Compușii de aur sînt de asemenea întrebuințați în tratamentul *lupusului eritematos nediseminat*. Se administrează serii de tratament în același fel ca și în poliartrita cronică evolutivă.

Contraindicații. Marea toxicitate a compușilor de aur necesită precauții în utilizarea lor; pentru a diminua incidența mare de reacții secundare, trebuie să avem în vedere anumite contraindicații. Din cauza efectelor toxice importante ale aurului asupra rinichiului, prezența oricărei *boli renale* interzice utilizarea acestui metal. Compușii de aur nu trebuie administrați la bolnavii cu antecedente de *hepatită infecțioasă*. Bolnavii cu *hemopatii* sau cei care au fost supuși de curînd la *roentgenterapie*, nu trebuie să primească aur din cauza acțiunii sale inhibante asupra țesutului hematopoetic. Sînt socotite contraindicații *urticaria*, *eczema* și *colita*. În fine, aurul nu este bine tolerat de indivizii în vîrstă.

BISMUTUL

În terapie, preparatele de bismut au o serie de întrebuințări locale; de exemplu, unele săruri de bismut sînt valoroase pentru acțiunile lor emoliente, protectoare și antidiareice (vezi „Index"). Alte preparate de bismut sînt întrebuințate cîteodată pentru efectele lor generale care apar după absorbție. În capitolul acesta ne propunem să discutăm pe scurt acțiunea antispirochetică a bismutului, absorbția, metabolismul, excreția și toxicitatea acestui metal, precum și preparatele existente pentru o administrare generală, ca și utilizările bismutului în sifiloterapie și în diverse alte tulburări.

Acțiunea antispirochetică. Cu toate că bismutul a fost încercat în tratamentul sifilisului uman încă din 1889, totuși abia mulți ani mai tîrziu Sazerac și Levaditi (1921) au stabilit cu precizie folosirea sa în tratamentul sifilisului. Levaditi și colaboratorii (1924) au demonstrat că, cel puțin în sifilisul iepurilor, bismutul exercită o acțiune puternică directă treponemicidă. Comparîndu-se pe bază molară eficacitatea curativă a unor doze unice în sifilisul iepurelui, compușii bismutului s-au dovedit a avea pe jumătate pînă la 2/3 din activitatea oxofenarsinei și o limită superioară de siguranță (Eagle,

1946). În sifilisul experimental la iepuri, bismutul acţionează sinergic nu numai cu arsenicalele, dar şi cu penicilina. Acţiunea combinată a bismutului şi oxofenarsinei este numai aditivă, pe cînd în cazul terapiei penicilino-bismutice intervine în mod cert o potenţare. Totuşi, sifilisul uman este destul de diferit de sifilisul experimental al iepurilor. Treponemele nu dispar de pe suprafeţele umede ale leziunilor omului timp de zile sau săptămîni, după ce s-a instituit terapia cu bismut. Bismutul pare să împiedice înmulţirea şi dispersarea treponemelor şi să reducă infecţia pînă la nivelul la care mecanismele de apărare imunologică ale organismului pot stăvili boala. Din punct de vedere clinic, bismutul nu se poate compara cu penicilina sau cu arsenicalele ca potenţă treponemicidă.

Mecanismul acţiunii antispirochetice. Eagle (1938—1939) a cercetat *in vitro* activitatea cîtorva preparate de bismut hidrosolubil împotriva *S. pallida* patogenă şi a găsit că metalul imobiliza spirocheta, o făcea neinfecţioasă pentru iepuri şi probabil o omora. Comparaţi *in vitro* pe bază de molaritate, compuşii bismutului erau de 4 pînă la 28 de ori mai puţin activi ca oxofenarsina. Nu există nici o indicaţie că substanţele de origine tisulară ar contribui într-un fel oarecare la activitatea antispirochetică a bismutului *in vitro*. Eagle a dedus că bismutul nu acţionează ca inhibitor, catalizator sau ca substanţă precursoare, ci acţionează direct asupra paraziţilor, în acelaşi fel ca şi oxofenarsina. Nu are nevoie de oxigen molecular pentru acţiunea sa treponemicidă, iar compuşii cu grupări sulfhidril îi scad în mod pronunţat activitatea. Rezultatele confirmă ipoteza că metalele antiluetice sînt terapeutic active din cauza capacităţii lor de a se combina cu grupările SH din corpul spirochetelor. Antagonismul dintre BAL şi bismut vine în sprijinul acestui punct de vedere.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Importanţa literaturii enorme asupra acestui subiect a scăzut foarte mult din cauză că penicilina a făcut ca tratamentul sifilisului cu bismut să fie aproape demodat. Vom prezenta numai un rezumat al acelor fapte care privesc utilizarea generală a bismutului. Cu toate că există la îndemînă un material clinic informativ considerabil, semnificaţia sa nu este înţeleasă încă pe deplin, mai ales datorită faptului că nu există certitudinea că concentraţia tisulară de bismut ar constitui un indiciu fidel pentru acţiunea sa, fie antitreponemică, fie de altă natură.

Absorbţie. Absorbţia intramusculară a bismutului injectat depinde de mai mulţi factori, din care fac parte doza şi solubilitatea tisulară a substanţei, precum şi numărul şi frecvenţa injecţiilor. Chiar preparatele de bismut hidrosolubile pot precipita local în zona de injecţie. Compuşii care sînt atît hidrosolubili cît şi solubili în ţesuturi, de exemplu tioglicolatul, sînt absorbiţi repede şi nu precipită local. Bismutul precipitat este transformat treptat într-o formă solubilă în ţesuturi şi apoi absorbit. Viteza de absorbţie este mult mai mare pentru soluţiile apoase sau miscibile cu apa; urmează apoi în ordine compuşii bismutului solubili în uleiuri şi apoi suspensiile uleioase ale substanţelor hidrosolubile care conţin bismut; preparatele cel mai lent absorbite sînt suspensiile uleioase ale sărurilor insolubile de bismut (de exemplu subsalicilatul). Compuşii hidrosolubili pot fi absorbiţi complet din muşchi de la cîteva ore pînă la 1 zi sau 2; în contrast cu aceştia, suspensiile uleioase ale compuşilor insolubili pot avea nevoie de mai multe zile sau săptămîni pentru absorbţie şi pot suferi în parte o încapsulare locală. Majoritatea sărurilor de bismut sînt puţin absorbite din tractul gastro-intestinal. Totuşi unele preparate (de exemplu triglicolamatul de sodiu şi bismut) sînt suficient de bine absorbite după administrarea pe cale bucală, pentru a asigura o concentraţie suficientă a metalului în ţesuturi şi a fi un medicament eficace. Excreţia renală a bismutului, absorbit pe cale bucală, este atît de rapidă, încît substanţa trebuie administrată de 2 sau 3 ori pe zi pentru a asigura concentraţii suficient de constante.

Distribuţia în ţesuturi. Bismutul administrat se poate identifica în toate ţesuturile şi lichidele organismului. Concentraţiile bismutului din sînge sînt în medie de 5—10 μg% la bolnavii cărora li se administrează un tratament intramuscular obişnuit cu un preparat hidrosolubil. Nu s-a descoperit legătura dintre distribuţia în ţesuturi şi eficacitatea clinică a diferiţilor compuşi. Reţinerea bismutului de către ţesuturi continuă săptămîni sau luni de zile după ce excreţia urinară a metalului a atins un nivel constant scăzut; această fracţie de bismut reţinută se pare că are o importanţă mai mult toxică decît terapeutică. Valori deosebit de crescute se găsesc în rinichi şi ficat. Viscerele reţin bismutul cu multă aviditate, chiar şi o perioadă de timp nelimitată după ce s-a întrerupt administrarea substanţei. Bismutul trece uşor prin placentă pentru a fi distribuit în ţesuturile fetale, inclusiv oasele. Metalul este de asemenea depus în metafizele oaselor copiilor, unde poate fi depistat radiografic. Această depunere nu împiedică creşterea normală a oaselor.

Excreţie. Bismutul este excretat mai ales prin urină. Viteza excreţiei renale este determinată în mare măsură de rapiditatea intrării bismutului în circulaţie din depozitele musculare. Mai important este faptul că bismutul urinar reprezintă bismutul activ, difuzibil din plasmă şi ţesuturi, de care depinde probabil eficacitatea clinică, deoarece nivelul bismutului din urină depinde direct de concentraţia lui din sînge. O mică cantitate de metal (10%) este eliminată prin intestinul gros. Fecalele sînt cîteodată colorate în negru după medicaţia orală cu bismut.

În general, *viteza de excreţie* a diferiţilor compuşi de bismut întrebuinţaţi în clinică este de acelaşi ordin de mărime cu aceea redată mai sus drept viteza lui de absorbţie. Astfel, se ajunge la maximul excreţiei urinare de bismut după o singură doză de compus solubil în apă şi în lichidul tisular, chiar în ziua injecţiei, pe cînd maximul de excreţie a unei suspensii uleioase de compuşi insolubili de bismut este atins în 5 sau mai multe zile. Excreţia continuă la un nivel scăzut, timp de mai multe săptămîni, datorită mobilizării metalului din depozitele viscerale şi din alte ţesuturi. Datele clinice şi experimentale arată că acidoza produsă prin administrarea de clorură de amoniu măreşte mobilizarea bismutului din depozitele tisulare şi accelerează astfel excreţia sa renală: în această privinţă, bismutul se aseamănă cu plumbul. O caracteristică importantă care a devenit din ce în ce mai evidentă în urma numeroaselor cercetări clinice asupra eliminării bismutului este marea variaţie de la om la om. În tratamentul luesului pare să fie satisfăcător un preparat care produce o excreţie urinară zilnică mai mult sau mai puţin continuă de 2—4 sau mai multe mg de metal în cursul unei serii de tratament cu bismut.

Toxicitate clinică. Cînd se administrează corect pe cale intramusculară un compus convenabil de bismut, se întîlnesc rareori efecte toxice. S-au administrat pînă la 100 de injecţii cu subsalicilat de bismut (în total 20 g) timp de 2 sau 3 ani, fără să se observe vreo intoxicaţie cu bismut. Moartea în urma tratamentului cu bismut este rară şi se datoreşte de obicei unei injecţii intravenoase accidentale. Totuşi, după administrare pe cale bucală, precum şi după injecţii intramusculare cu acest metal, pot exista reacţii toxice grave.

Reacţii locale. După injecţiile intramusculare de bismut, se observă *reacţii dureroase*, deseori datorite unei tehnici defectuoase. Injectarea a 1 ml de aer în muşchi, înainte de a extrage acul şi masajul obişnuit al locului, sînt 2 căi de a deosebi mult această senzaţie neplăcută care întovărăşeşte tratamentul intramuscular cu bismut. Unii compuşi produc mai multă durere decît alţii şi deseori factorul

determinant este solventul; astfel, subsalicilatul de bismut suspendat în ulei de măsline este foarte iritant, dar atunci cînd este suspendat în ulei de arahide este destul de inofensiv. *Abcesele sterile* nu sînt frecvente. *Miozita sclerozantă* este aproape necunoscută după tratamentul cu bismut. Adăugarea unui anestezic local la preparatele de bismut este nelogică deoarece senzaţia dureroasă de la locul injecţiei se prelungeşte mult după ce anestezia a dispărut.

Embolii. Dacă se injectează un preparat uleios de bismut într-o venă, se poate produce o embolie uleioasă a plămînilor, care este întovărăşită de un şoc grav sau chiar moarte. Emboliile arteriale au ca rezultat o indurare dureroasă a zonei cu modificări caracteristice cutanate la nivelul zonei respective şi cu necroze tisulare şi sfacelare. Introducerea unui ac suficient de gros în ţesuturi (numărul 19) urmată de adaptarea seringii şi de retragerea pistonului cîteva secunde, pentru a vedea dacă se aspiră sînge, sînt de obicei precauţii suficiente pentru a preîntîmpina astfel de accidente.

Reacţii generale. Pigmentare. Aceasta constă într-o pigmentare albăstruie a marginilor gingivale şi a mucoasei bucale. *Lizereul bismutic* gingival nu are importanţa gravă a lizereului de plumb. După aproximativ 25 de injecţii, majoritatea bolnavilor prezintă o pigmentare a mucoasei palatine şi a mucoaselor jugale. Coloraţia este datorită depunerii de sulfură de bismut în celulele ţesutului fibros al vîrfurilor papilelor din mucoase. Pigmentarea prin ea însăşi nu are nici o semnificaţie gravă, dar poate să fie nedorită din punct de vedere cosmetic. Este rezistentă la orice încercare de a o îndepărta şi persistă ani de zile fără să pălească prea mult (Robinson, 1952). Rareori se pot produce colorări generalizate permanente ale pielii (bismutism), care se aseamănă cu argirismul, din cauza unui tratament anormal de prelungit cu acest metal. S-a observat de asemenea o pigmentaţie cu bismut a mucoasei vaginului şi a vezicii urinare şi uneori a mucoasei colonului.

Stomatita. Stomatita ulceroasă necesită o întrerupere imediată a tratamentului cu bismut. Se observă rareori, atunci cînd doza de bismut nu depăşeşte valoarea medie şi cînd igiena bucală este bună. Este necesar să se facă o profilaxie dentară pentru a asigura o igienă bucală, dar aceasta nu se poate realiza totdeauna.

Icterul. În timpul unui tratament cu bismut se poate produce un icter de tip mecanic, cu mărirea ficatului. Icterul este rareori grav şi de obicei nu interzice întrebuinţarea ulterioară a medicamentului. Deseori este foarte greu să se stabilească dacă simptomele sînt datorite unei hepatite epidemice intercurente, unui efect al arsenicalelor, atunci cînd sînt asociate, sau altor factori. Incidenţa este de aproximativ 0,25%. Cazurile fatale sînt rare, dar se pot produce la sugari, cărora li se administrează bismut pentru stomatită infecţioasă.

Nefrita. Cu toate că acumularea bismutului la nivelul organului de excreţie ar favoriza leziunile renale, metalul produce rareori insuficienţa funcţiei renale sau semne urinare de leziuni parenchimatoase chiar la pacienţi cu nefrită preexistentă. Totuşi, s-au înregistrat un număr de cazuri de *nefroză bismutică* şi anurii, care au avut sfîrşit fatal. Acţiunea nefrotoxică este localizată în mod caracteristic la nivelul tubilor, în special în partea contortă. La sugari, chiar o singură injecţie a putut produce anurie şi moarte. De aceea, este prudent să se examineze urina în mod curent în timpul tratamentului cu bismut; dacă apar albumină sau cilindri, medicamentul trebuie întrerupt. De asemenea, este cel mai sigur să nu se întrebuinţeze acest metal la bolnavi la care se cunoaşte existenţa unei boli renale. Există unele indicaţi, atît experimentale, cît şi clinice că BAL poate să aibă valoare terapeutică în intoxicaţia gravă cu bismut, întovărăşită de nefroză.

Dermatita. S-au semnalat diferite tipuri de erupţii cutanate în urma tratamentului cu bismut, totuşi dermatita nu este un fenomen comun. Fapt destul de curios, leziunile simulează deseori *pitiriazis* rozat. Dacă se produce o erupţie gravă, mai ales o dermatită exfoliativă, trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu metal. După injecţiile de bismut a apărut rareori o erupţie de a noua zi.

Reacţii generale diverse. În urma tratamentului cu bismut au apărut în mod sporadic *tulburări gastro-intestinale* şi diarei sanguinolente. S-a produs rareori enterită gangrenoasă cu sfîrşit letal. De asemenea, un alt incident rar este *nevrita periferică*. La bolnavii luetici, după tratamentul cu bismut poate să apară o *reacţie Jarisch-Herxheimer* (pag. 1030). Deşi deseori benignă, reacţia poate să fie severă şi chiar fatală, mai ales în cazurile de lues cardio-vascular. Cîteodată un bolnav reacţionează la fiecare injecţie cu bismut prin *indispoziţie, febră, cefalee şi dureri articulare şi osoase.*

Preparate, posologie şi căi de administrare. Din fericire, marele număr de preparate de bismut existente altădată s-a redus în ultima vreme numai la cîteva. Medicul va proceda cel mai potrivit alegînd numai compuşii oficiali sau aceia incluşi în M.N.N. Există preparate de bismut, atît pentru injecţii intramusculare, cît şi pentru administrare pe cale bucală. Ele conţin bismutul sub formă cationică. Preparatele pentru uz intramuscular, care se absorb încet, se injectează numai o dată pe săptămînă. Preparatele pentru uz intramuscular, care se absorb şi se excretă repede, se administrează de 2 sau de 3 ori pe săptămînă. Preparatele bucale trebuie să se administreze de 2 ori sau de 3 ori pe zi. În tratamentul luesului, o singură serie de bismut se întinde un timp de 5 pînă la 10 săptămîni.

Subsalicilatul de bismut, F.S.U., este o pulbere albă, microcristalină, practic insolubilă în apă. Preparatul pentru uz intramuscular este *subsalicilatul de bismut injectabil*, F.S.U., o suspensie uleioasă sterilă 10% (de obicei în ulei de arahide). Fiecare mililitru conţine 100 mg de subsalicilat de bismut (57 mg bismut metalic). Doza medie pentru adult este 2 ml (0,2 g) injectate o dată pe săptămînă.

Tartratul dublu de potasiu şi bismut (bismutiltartratul de potasiu), F.N., este o pulbere albă granulară, solubilă 1:2 în apă. Preparatul pentru uz intramuscular este *tartratul de potasiu şi bismut, injectabil*, F.N., care este, fie o soluţie sterilă apoasă, fie o suspensie sterilă uleioasă. Preparatul apos conţine, fie 30, fie 50 mg de sare în 2 ml. Suspensia uleioasă conţine 100 sau 200 mg de sare în 2 ml. Doza medie pentru adult din oricare din aceste preparate este 0,2 g sare de 3 ori pe săptămînă.

Triglicolamatul de sodiu şi bismut (bistrimat), M.N.N., este un complex de sodiu şi bismut al acidului nitrilotriacetic — o sare dublă a triglicolamatului de sodiu şi bismut şi a triglicolamatului disodic. Sarea este o pulbere albă, cristalină, foarte solubilă în apă. Se găseşte pentru administrare pe cale bucală în tablete conţinînd 0,41 g substanţă (76 mg bismut metalic). Doza medie pentru adult este o tabletă de 2 sau 3 ori pe zi, după mese.

Alegerea preparatului pentru tratamentul asociat al luesului. Distribuţia în ţesuturi şi excreţia diferiţilor compuşi de bismut diferă atît de mult şi este atît de puţin lămurită legătura dintre concentraţia tisulară şi acţiunea antitreponemică, încît alegerea unui preparat se bazează numai pe experienţa clinică. Marea problemă este dacă se întrebuinţează un compus solubil sau insolubil de bismut. Majoritatea sifiligrafilor preferă preparatele de bismut insolubile. Efectele toxice nu sînt mai mari după preparatele insolubile decît după cele solubile şi rezultatele clinice justifică utilizarea lor. Ele necesită injectarea numai o dată pe săptămînă, un avantaj

Scanned with OKEN Scanner

net în ceea ce priveşte cheltuiala şi comoditatea. Cînd se urmăreşte o acţiune lentă, dar relativ constantă şi susţinută a bismutului, trebuie să se injecteze o dată pe săptămînă o suspensie uleioasă de subsalicilat de bismut sau de tartrat dublu de potasiu şi bismut; cînd e de dorit o acţiune mai rapidă a bismutului, se injectează o soluţie apoasă de tartrat dublu de potasiu şi bismut de 2 sau 3 ori pe săptămînă.

Căi de administrare. Calea cea mai întrebuinţată pentru administrarea bismutului este *injecţia intramusculară* profundă, în regiunea fesieră. *Injecţia intravenoasă* de bismut este periculoasă şi a produs accidente mortale. Bismutul în unguente nu are nici o valoare; absorbţia cutanată a bismutului nu s-a putut demonstra niciodată. *Administrarea* bismutului *pe cale bucală* a suscitat o deosebită atenţie. Majoritatea compuşilor de bismut nu sînt absorbiţi suficient din tractul intestinal pentru a permite elementului să ajungă la o concentraţie eficace în ţesuturi. Totuşi, anumiţi compuşi de bismut în solvenţi speciali şi anumite săruri ale acestui element ca triglicolamatul de sodiu şi bismut sînt absorbiţi suficient din tractul intestinal. Indicaţiile speciale ca şi precauţiile, pericolele şi contraindicaţiile utilizării bismutului pe cale bucală au fost rezumate de către Consiliu (1939).

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Întrebuinţări şi valoare terapeutică în lues. Curînd după introducerea sa în sifiloterapie, la începutul anului 1920, bismutul a înlocuit complet mercurul ca metal greu de electie, pentru terapia de asociaţie pe lîngă arsenicale. Tratamentul numai cu bismut este inferior arsenoterapiei; de exemplu, în sifilisul primar şi secundar treponemele dispar încet de pe suprafeţele umede ale leziunilor şi de aceea contagiozitatea nu poate fi jugulată suficient de repede; leziunile vizibile necesită săptămîni pentru vindecare, iar testele serologice de sifilis devin negative în mod lent. Din aceste motive, rolul bismutului a fost în mare măsură acela de auxiliar, cu excepţia cazurilor în care bolnavii erau hipersensibili la arsenic şi în care bismutul devenea în mod obligatoriu baza tratamentului. Bismutul era administrat în serii care durau 5—10 săptămîni, alternînd cu serii de arsenicale (pag.1027). Apariţia penicilinei a scoborît bismutul ca şi arsenicalele pe o treaptă minoră, dacă nu inutilă, în tratamentul sifilisului. Cu toate că unii medici încă mai întrebuinţează un *tratament combinat cu metale şi penicilină*, acesta este rareori necesar şi creşte incidenţa reacţiilor secundare. S-a recomandat să se utilizeze bismutul înaintea penicilinei pentru a preîntîmpina *reacţiile grave Jarisch-Herxheimer* în unele cazuri de lues al aparatului cardio-vascular şi al sistemului nervos central (pag.1030). Schema uzuală este de 0,2 g de subsalicilat de bismut uleios, injectat intramuscular la intervale de 5 zile, în număr de 3—5 doze. Totuşi, unele autorităţi în specialitate cred că acest sistem nu îşi îndeplineşte scopul şi că se pot produce reacţii grave Herxheimer şi la doze mici de bismut. Bismutul se întrebuinţează de asemenea în asociaţie cu arsenicul şi penicilina pentru retratarea bolnavilor cu lues incipient, care nu au răspuns la o serie de penicilină. S-a propus o diversitate de scheme de tratament; una dintre acestea, mult întrebuinţată, este administrarea de penicilină de depozit în dozele figurate în tabelul 52, combinate cu 60 mg de oxofenarsină hidroclorică administrate intravenos la fiecare 2 zile, un număr de 10 doze (600 mg în 19 zile) şi cu 0,2 g de subsalicilat de bismut uleios, administrat intramuscular la fiecare 5 sau 7 zile un număr de 10 doze (2 g în 50—70 de zile). Riscul suplimentar al unui astfel de tratament faţă de retratarea numai cu penicilină se discută la pag. 1035.

Întrebuinţări în dermatoze. Administrarea generală a bismutului a fost utilizată în tratamentul a diverse *dermatoze* cuprinzînd *lichenul plan, sclerodermia* localizată, *lupusul eritematos, vitiligo*-ul, *sarcoidoza Boeck* şi *verucile*. În lichenul plan s-au semnalat rezultate favorabile la majoritatea cazurilor incipiente. Erupţiile cronice, leziunile hipertrofice şi leziunile mucoaselor nu beneficiază în mod apreciabil. Se poate obţine în *sclerodermie* o ameliorare simptomatică în urma tratamentului cu bismut; rezultate deosebit de promiţătoare s-au observat la forma localizată (morphea). S-au observat ameliorări după tratament îndelungat cu bismut în *lupus eritematos*, mai ales în forma discoidă şi în cazurile incipiente, dar rezultatele sînt variabile; ACTH şi cortizonul par să promită mai mult. Bismutul poate reprezenta o terapie utilă în verucile de diverse tipuri şi în *condilomata acuminata*, întrebuinţat, fie singur, fie ca auxiliar pe lîngă alte metode de tratament. Bismutul pe cale bucală este tot atît de eficace ca şi pe cale parenterală în bolile dermatologice menţionate mai sus. Totuşi, tratamentul pe cale bucală nu este lipsit de pericole şi s-au semnalat reacţii toxice care obligă întreruperea medicaţiei; acestea cuprind cefaleea, edemele palpebrale, inflamaţia şi sîngerarea gingiilor, aftele limbii şi gurii, pigmentaţia bucală şi tulburările gastrice.

Întrebuinţări diverse. Bismutul a fost întrebuinţat, atît pentru aplicări locale, cît şi în injecţii intramusculare pentru tratamentul anginei Vincent; cu toate că răspunsul este de obicei rapid şi satisfăcător, se preferă tratamentul cu antibiotice. S-a întrebuinţat cîteodată bismutul pentru a *reduce frecvenţa crizelor de malarie* la bolnavii cu neurosifilis, care suferă un tratament de piretoterapie; metalul inhibează creşterea schizonţilor semimaturi de *P. vivax*. Bismutul s-a întrebuinţat într-o serie de infecţii bacteriene cuprinzînd *bruceloza* şi *tularemia*, dar apariţia antibioticelor a făcut ca acest tratament să fie părăsit. Bismutul are proprietăţi diuretice, dar sărurile lui nu se întrebuinţează ca diuretice în clinică.

Acţiunile lui asupra mecanismelor tubulare renale de reabsorbţie a apei şi electroliţilor sînt asemănătoare cu acelea ale mercurului. Întrebuinţările pur locale ale bismutului sînt discutate în alt capitol (vezi „Index").

ARGINTUL

Argintul a fost unul dintre primele metale extrase. Cu toate că a fost întrebuinţat în medicină mai multe mii de ani, argintul a apărut pe primul plan numai după ce Paracelsus i-a recomandat întrebuinţarea pentru bolile sistemului nervos. Motivul acestei recomandări era legătura care se credea că există între argint şi lună şi credinţa că indivizii nebuni (lunaticii) erau sub influenţa lunei (zeiţa Luna). Pînă tîrziu, în cel de al XIX-lea secol, nitratul de argint (causticul lunar) era încă întrebuinţat în tratamentul epilepsiei.

În prezent, argintul este întrebuinţat numai pentru acţiunile sale locale. Ionul de argint este un antiseptic şi germicid puternic. În acest scop el este întrebuinţat sub forma sărurilor sale anorganice, de obicei nitratul, sau sub forma de combinaţii organice cu proteinele. Acţiunea antiseptică a compuşilor de argint e discutată în amănunt în alt capitol (pag. 926). Argintul se combină de asemenea cu arsfenamina pentru a da un compus numit arsfenamina de argint.

Acţiuni generale. Acţiunile generale ale argintului nu sînt prea întinse, deoarece argintul se absoarbe în mod lent. Nitratul de argint este foarte solubil, dar argintul precipită foarte repede în organism, fie la clorură, fie la proteinat. De aceea este greu să ajungem la concentraţii apreciabile ale acestui metal în circulaţie. Totuşi, cantităţi mici de argint pătrund în organism prin mucoase şi sînt reţinute în mare parte.

Intoxicaţia cu argint. Ingerarea unei sări solubile de argint în concentraţie suficientă produce preci-

Scanned with OKEN Scanner

pitarea protoplasmei mucoaselor tractului digestiv. Dacă aceste fenomene sînt întinse, se poate produce moartea prin traume locale, gastro-enterite hemoragice şi şoc. Doza orală mortală de nitrat de argint este de aproximativ 10 g, dar s-au comunicat cazuri de vindecare şi după doze mult mai mari. Tratamentul constă în administrarea de clorură de sodiu şi de emoliente, precum şi o terapie a şocului. Simptomele generale după injecţiile parenterale de compuşi de argint s-au observat numai la animalele de experienţă. Ionul de argint pare să influenţeze mai ales bulbul care la început este stimulat şi apoi inhibat. Excitarea vasomotorilor centrali duce la o creştere a tensiunii arteriale. În acelaşi timp se produce o bradicardie, datorită stimulării centrale vagale. Se poate produce eventual moartea din cauza inhibiţiei respiratorii. Se ingerează zilnic cantităţi minime de argint, datorită răspîndirii acestui metal pentru ustensilele alimentare, din care se absoarbe o anumită porţiune. S-a demonstrat că argintul se acumulează treptat în organism şi că în ultimele decade ale vieţii realizează concentraţii apreciabile (Gaul şi Staud, 1935). Totuşi, în ţesuturi apar concentraţii mari de argint numai după o administrare necontrolată de medicamente care conţin argint. Argintul absorbit are o distribuţie întinsă în organism (Olcott, 1948), mai ales în regiunile subepiteliale ale pielii, iar cantităţile mari pot să dea pielii o pigmentare caracteristică, albăstruie. Această stare este cunoscută sub denumirea de *„argirism"*. Ea poate fi imediat diagnosticată şi diferenţiată de alte tipuri de pigmentaţie prin examinarea la iluminare directă şi prin ultramicroscopie a porţiunilor de piele prelevate prin biopsie. Argintul este stocat intracelular şi poate fi văzut în fibrele elastice ale pielii, în membrana proprie a glandelor sudoripare, în învelişul conjunctiv din jurul glandelor sebacee şi al foliculilor piloşi ca şi în vasele cutanate, muşchi şi nervi (Hill şi Montgomery, 1941).

La începutul secolului al nouăsprezecelea, argirismul era destul de obişnuit din cauza întrebuinţării pe scară mare a compuşilor de argint în tratamentul bolilor nervoase. Cînd s-a abandonat această terapie, incidenţa argirismului a scăzut simţitor, dar în urma introducerii preparatelor de argint coloidal ca antiseptice şi a întrebuinţării arsfenaminei de argint, a crescut din nou numărul cazurilor de argirism.

Argirismul poate să fie rezultatul, fie al expunerii industriale fie al unui tratament necontrolat. Cu toate reclamele fabricanţilor că preparatele de argint coloidal sînt inofensive şi pot fi administrate pe cale bucală fără pericol, s-au produs multe cazuri de argirism din cauza utilizării lor. Chiar aplicarea continuă de compuşi de argint pe mucoasa nazală poate să ducă la înghiţirea de cantităţi suficiente de metal pentru a produce pigmentaţia cutanată (Bryant, 1940). Arsfenamina de argint a fost de asemenea una din cauzele de argirism.

Primele semne de argirism pot fi lizereuri de argint de o culoare albastră-cenuşie pe marginile gingivale, în zona de implantare a dinţilor. Din păcate, chiar dacă se întrerupe imediat tratamentul, cînd s-a observat apariţia, nu există nici o siguranţă că pigmentarea nu va mai progresa; mai ales acele regiuni ale pielii expuse luminii devin colorate şi nuanţa poate să varieze de la cenuşiu pînă la aceea care seamănă cu cianoza puternică. De aceea, cazurile de argirism au putut fi confundate şi diagnosticate în mod greşit ca boli cardiace (Levine şi Smith, 1942). Vestitul „om albastru" de la Circul Barnum şi Bailey avea argirism. Această pigmentare nu este întovărăşită de nici un fenomen general. Singurul neajuns care se menţine este acela cosmetic, dar acesta rămîne pe tot restul vieţii. Pigmentul de argint este solubil în tiosulfat de sodiu, dar acest reactiv este eficace numai în concentraţii mari. Tratamentul argirismului are rareori succes şi necesită injecţii laborioase intradermice ale zonelor interesate, cu soluţie 6% de tiosulfat de sodiu şi soluţie 1% de ferocianură de potasiu (Stillians, 1937); BAL s-a dovedit a fi ineficace (Rosenthal şi Ollswang, 1948; Gerbasi şi Robinson, 1949).

Cel mai susceptibil de a manifesta pigmentaţia cu argint este ochiul, culoarea sa variind de la un cenuşiu-albăstrui deschis pînă la un negru-brun. Distribuţia oculară a argintului a fost studiată numai la cîteva cazuri umane. După administrare la şobolani, metalul are concentraţia cea mai mare în anumite porţiuni ale coroidei şi ale corpilor ciliari. Numai cîteva granule apar în conjunctivă, cornee şi sclerotică şi nu se găseşte de loc în cristalin, iris sau retină (Olcott, 1947). Colorafia poate să se producă după administrarea locală sau generală şi deseori este primul semn al argirismului. În cazul cînd compuşii de argint sînt aplicaţi local, ulcerarea corneii măreşte posibilitatea de pigmentare. În mod experimental este posibil să se producă modificări ale culorii ochilor într-un interval de 3 săptămîni prin instilarea locală de 0,25% nitrat de argint. S-au observat cazuri clinice la care a apărut pigmentaţia în decurs de 10 zile.

Problema argirismului şi a farmacologiei argintului a fost trecută în revistă în mod aprofundat de către Hill şi Pilsbury (1939).

SELENIUL

Seleniul, un element înrudit chimic cu sulful, a fost socotit de multă vreme ca fiind toxic. Totuşi acest fapt a avut numai un interes teoretic, pînă cînd s-a descoperit că seleniul poate să se concentreze în plantele care cresc pe terenuri bogate în acest element şi că animalele care se hrănesc cu aceste plante pot să sufere intoxicaţii.

Intoxicaţia cu seleniu la animale s-a numit înainte „boală de alcali", a fost descrisă prima dată în 1856 de Madison, un medic militar la Fort Randall, unde este acum Dakota de Sud. S-a semnalat destul de frecvent această boală în Dakota de Sud, Wyoming, Dakota de Nord, Kansas, Montana, Nebraska, Colorado şi New-Mexico. Simptomele nu erau puse pe seama consumului de grăunţe contaminate cu seleniu pînă cînd Franke (1934) nu a demonstrat această relaţie. Deoarece seleniul contaminează cerealele şi legumele consumate de oameni ca şi de vite, aspectele de sănătate publică ale acestui element au fost foarte activ studiate. În plus întrebuinţarea seleniului în industrie a crescut mult şi Serviciul de Sănătate Publică al S.U.A., sezisat de pericolele întrebuinţării mari industriale a seleniului, a cercetat pe scară întinsă aspectul toxicologiei sale. Chimia compuşilor de seleniu a fost trecută în revistă de către Painter (1941).

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Seleniul ingerat ca sare pură sau sub formă de grăunţe contaminate, în care el este probabil prezent în combinaţii organice, este absorbit foarte uşor din tractul gastro-intestinal. De asemenea, soluţiile sărurilor anorganice pătrund în sînge din zonele parenterale de administrare. Fumurile şi prafurile de seleniu şi hidrogen seleniat sînt de asemenea absorbite prin căile respiratorii.

După absorbţie, seleniul este transportat pe cale sanguină. Cea mai mare parte se găseşte în hematii, probabil în combinaţie organică cu proteinele (Dudley, 1936). El părăseşte totuşi repede circulaţia şi se depune în multe regiuni ale organismului, concentraţiile cele mai mari fiind găsite în ficat, rinichi şi splină (Smith şi alţii, 1938; Rosenfeld şi Beath, 1945). Se găsesc de asemenea cantităţi apreciabile în copitele animalelor. După ce se îndepărtează seleniul din raţia animalelor de experienţă, cea mai mare parte a elementului stocat se excretă în interval de 2 săptămîni, cu toate că rămîn încă urme mai mult de o lună de zile.

Scanned with OKEN Scanner

Seleniul se excretă prin rinichi şi prin tractul intestinal. 50 pînă la 80% apare în urină şi 18% în fecale (Smith şi alţii, 1937). O parte din acesta este transformat în selenit de metil, volatil, care are un miros de hrean învechit şi se poate recunoaşte în respiraţie.

Mecanismul acţiunii toxice. Mecanismul exact al acţiunii toxice a seleniului este necunoscut. Enzimele sulfhidrilice sînt sensibile la inactivarea prin sărurile de seleniu şi aceasta, probabil, explică toxicitatea elementului. Studiile *in vitro* au demonstrat că selenitul inhibează consumul de oxigen al ţesuturilor într-o măsură mult mai mare decît o fac seleniaţii. Desigur s-a sugerat că seleniaţii sînt transformaţi întîi în seleniţi în organism, înainte ca să se manifeste acţiunile toxice. Transformarea poate fi realizată destul de repede de anumite ţesuturi, *in vitro* (Rosenfeld şi Beath, 1948). Seleniatul inhibează creşterea drojdiei, o acţiune care poate fi neutralizată prin metionină (Fels şi Cheldelin, 1948). S-a susţinut de asemenea că metionina are un efect protector asupra şobolanilor intoxicaţi cu seleniaţi. Un fapt interesant, dar care nu poate să ajute la lămurirea mecanismului de toxicitate a seleniului, este acela că arsenitul — de asemenea un inhibitor puternic al enzimelor sulfhidrilice — protejează animalele de dozele toxice de seleniu (Rhian şi Moxon, 1943).

Intoxicaţia prin seleniu produsă în mod natural. Aceasta se observă la animalele hrănite cu grăunţe contaminate. Incidenţa ei este suficient de mare ca să capete o importanţă economică. Animalele care suferă de această intoxicaţie naturală sînt bovinele, caii, porcii, oile şi păsările de curte. Există 2 feluri de intoxicaţie cu seleniu la bovine: „cecitate ebrioasă" şi „boala de alcali". Se crede că factorul critic în determinarea tipului de boală ar fi forma în care compuşii de seleniu organic sînt ingeraţi (Rosenfeld şi Beath, 1946). În „cecitatea ebrioasă" animalele se izolează de turmă şi arată semne de tulburări ale vederii. Pleoapele sînt edematiate şi apare o lăcrimare profuză. Părul este aspru şi zbîrlit. Epifizele oaselor lungi prezintă eroziuni şi de aceea mersul este dificil, dispare pofta de mîncare şi sînt semne de dureri puternice abdominale; moartea se produce în urma unei insuficienţe respiratorii. „Boala de alcali" este caracterizată mai ales prin oprirea creşterii şi incapacitatea de reproducere. Copitele se alungesc şi iau forme atît de neobişnuite că animalele deseori trebuie să se tîrască pe genunchi. S-a sugerat că această diformitate se produce din cauza înlocuirii sulfului care se găseşte în concentraţii mari în copite, prin seleniu. De asemenea se observă o pierdere apreciabilă a părului de pe corp; la păsările bolnave, ouăle sînt, fie sterile, fie produc un procent foarte mare de monstruozităţi. Autopsiile animalelor care sucombă prin intoxicaţie cu seleniu arată gastroenterită hemoragică, leziuni mari hepatice, degenerarea tubilor renali, o splină atrofică, atrofia miocardului, hidropericard, congestie pulmonară cu pereţi alveolari îngroşaţi şi un foarte mare procent de ascite (Moxon şi Rhian, 1943; Rosenfeld şi Beath, 1946).

Intoxicaţia experimentală cu seleniu. Semnele care se observă după administrarea intravenoasă de seleniu sînt: congestia, hemoragia şi edemul plămînilor, astenie musculară, respiraţie laborioasă şi convulsii asfixice. Moartea se produce în 18 pînă la 24 de ore, dar poate fi întîrziată 6 pînă la 9 zile (Smith şi alţii, 1937).

Intoxicaţia experimentală cronică cu seleniu diferă puţin de cea care se produce în mod natural. Fără îndoială că efectele seleniului sînt cumulative, deoarece administrarea zilnică de cantităţi numai 10% din doza acută toxică vor produce moartea în aproximativ 3 luni de zile. Nu există nici o dovadă că s-ar dezvolta o toleranţă la seleniu (Smith şi alţii, 1937). Alimentarea şobolanilor cu grăunţe conţinînd 10 părţi la milion seleniu produce moartea în 8 săptămîni (Fitzhugh şi alţii, 1944). Examinarea animalelor intoxicate cronic cu seleniu arată leziuni asemănătoare cu acelea care au fost descrise. În plus, sînt lezate şi organele hematopoetice. Măduva oaselor este hipoplastică, prezentînd o metaplazie mieloidă generalizată.

Seleniul ca noxă industrială. Cu toate că există puţine comunicări asupra intoxicaţiei cu seleniu în industrie, creşterea enormă a consumului industrial al acestui element a dus la concluzia că seleniul poate fi o noxă industrială (Dudley, 1938). Seleniul se absoarbe repede prin plămîni; în puţinele cazuri de intoxicaţie industrială care s-au comunicat, simptomele erau paloare, tulburări gastro-intestinale, un miros de usturoi al respiraţiei şi al transpiraţiei, iritaţie nazo-faringiană, limbă saburală, gust metalic în gură, nervozitate, ameţeală, oboseală şi stare de prostraţie (Dudley, 1938; Buchan, 1947).

Oxiclorura de seleniu, un lichid cu proprietăţi speciale, poate avea de asemenea o importanţă toxicologică. Este un vezicant puternic. Cînd se aplică pe pielea unui iepure 0,01 ml se produce moartea în mai puţin de 24 de ore. O cantitate de 0,005 ml aplicată pe pielea unui om produce o ulceraţie dureroasă, care nu se vindecă timp de mai multe săptămîni.

Seleniul ca noxă de sănătate publică. Marea concentraţie de seleniu în solul anumitor regiuni geografice a ridicat problema unei intoxicaţii posibile la om. Smith şi Westfall (1937) au cercetat locuitorii unor zone foarte selenifere din Dakota de Sud şi Nebraska, găsind că mulţi indivizi excretă o cantitate semnificativă de seleniu prin urină (20 pînă la 198 μg la 100 ml). În aceste zone s-a găsit o incidenţă crescîndă de simptome gastro-intestinale şi cîteva cazuri de tulburări hepatice, care s-a crezut că ar putea fi produse de ingestia de seleniu. Lemley (1948) a comunicat un caz de dermatită extensivă datorită ingerării de seleniu. Sursele cele mai constante de seleniu s-au dovedit a fi carnea, ouăle laptele şi legumele.

Preparate şi aplicaţii terapeutice. Sulfura de seleniu are aplicaţie terapeutică ca agent local în tratamentul dermatitei seboreice. *Sulfura de seleniu (sulfură de selsun)*, M.N.N., este un amestec de monosulfură de seleniu cristalină şi de soluţii solide de seleniu şi sulf în formă amorfă. Se livrează sub formă de şampoane, în concentraţie de 2,5%. Cînd se aplică cu grijă, absorbţia este neglijabilă, nu există iritare locală şi nu apar decît rareori sensibilizări. Aplicarea săptămînală combate cu succes 95% din cazurile de *seboreea sicca* (mătreaţa) şi un mare procent de cazuri medii sau grave de dermatită seboreică (Slinger şi Hubbard, 1951). Este mai puţin utilă în tratamentul *seboreei psoriaziforme*, *seboreei oleosa*, *acneei vulgaris şi eczemei atopice*. Atunci cînd se prescrie sulfura de seleniu trebuie informat bolnavul de toxicitatea sa bucală şi făcut atent să nu îşi ţină preparatul la îndemîna copiilor.

TALIUL

Taliul este unul dintre cele mai toxice metale. Intoxicaţia este produsă de întrebuinţările sale terapeutice, ca depilator, de ingerarea accidentală a unor otrăvuri raticide conţinînd taliu sau din cauza expunerii industriale.

Istoric. Taliul a fost descoperit independent de Crookes (1862) şi de Lamy (1862). Ultimul a izolat elementul în stare pură şi a demonstrat proprietăţile lui toxice. Mai tîrziu, el a fost introdus în terapeutică pentru combaterea transpiraţiei nocturne din tuberculoză, în legătură cu care Combemale (1898) a observat că taliul producea o pierdere rapidă şi completă a părului. Medicamentul a căpătat atunci o valoare clinică ca depilator şi în ciuda toxicităţii sale marcate,

Scanned with OKEN Scanner

se continuă şi azi întrebuinţarea sa în mod sporadic, ceea ce a dus la majoritatea intoxicaţiilor.

Acţiuni farmacologice. Toate acţiunile taliului pot fi considerate toxice. Metalul este un depilator puternic, iar pierderea părului se produce în 2 săptămîni de la administrarea sa generală. Mecanismul acestui fenomen este necunoscut. S-a sugerat că taliul ar avea o acţiune puternică asupra sistemului nervos simpatic, crescînd mult răspunsurile normale la stimuli (Dixon, 1927). Depilaţia prin taliu ocoleşte o fişie de păr, deasupra frunţii, care este socotită de unii că-şi primeşte inervaţia direct din trunchiul cerebro-spinal, şi nu din sistemul simpatic. Aceste date vin să întărească ipoteza că efectul medicamentului asupra sistemului nervos vegetativ ar fi cauza depilaţiei. Examinarea histologică a firelor de păr arată că acestea sînt despicate şi foliculii măriţi. Această acţiune a taliului este reversibilă şi creşterea normală a părului revine numai dacă administrarea medicamentului nu s-a prelungit peste măsură.

S-a susţinut că taliul ar avea o acţiune selectivă asupra glandelor endocrine, mai ales asupra gonadelor, tiroidei şi suprarenalelor. S-a afirmat că în intoxicaţia cu taliu, funcţia ovariană este mult întîrziată şi că metabolismul bazal scade. Totuşi, Cox şi Rodgerson (1935) prin experimente asupra şobolanilor n-au putut să găsească nici o dovadă că taliul ar avea o astfel de acţiune selectivă. Celelalte locuri de acţiune ale taliului sînt asupra sistemului nervos central şi a circulaţiei. În această privinţă, elementul este asemănător arsenicului. Natura acestei acţiuni va fi prezentată în discuţia asupra intoxicaţiei cu taliu.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Taliul se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal. Atunci cînd este aplicat pe piele ca unguent depilator el pătrunde de asemenea repede în circulaţie. Taliul se distribuie în mod general în toate organele şi este parţial depozitat în tot organismul. El este excretat lent, atît prin rinichi, cît şi prin intestin, timp de săptămîni sau luni (Heyroth, 1947).

Intoxicaţia cu taliu. Se poate cunoaşte incidenţa intoxicaţiilor cu taliu din referatul general publicat de Munch (1934) care a găsit 778 de cazuri publicate în literatură, din care 46 (6%) erau fatale. Dacă se consideră că multe cazuri au rămas probabil nediagnosticate sau nepublicate, aceste cifre devin şi mai semnificative.

Simptomele intoxicaţiei acute cu taliu apar în 12 pînă la 24 de ore după ingestia unei cantităţi toxice. Ele sînt în special de natură nervoasă şi gastro-intestinală. Simptomele gastro-intestinale nu sînt datorite acţiunii locale a substanţei ci sînt produse probabil în urma absorbţiei, prin efectul toxic asupra capilarelor. Bolnavul suferă de dureri abdominale paroxistice grave, vărsături şi diaree. Se produc hemoragii şi descuamaţii ale mucoasei intestinale. Stomatita este frecventă şi ea poate fi ulcerativă. Se poate observa un lizereu gingival similar cu acela observat în intoxicaţiile cu alte metale grele. În intoxicaţia cronică simptomele gastro-intestinale sînt mai puţin grave.

Primele semne ale tulburărilor nervoase sînt parestezia mîinilor şi picioarelor, iar sindromul progresează pînă la o polinevrită francă periferică. Membrele inferioare sînt mai interesate decît cele superioare. Leziunile nu sînt limitate numai la nervii periferici. O caracteristică obişnuită a intoxicaţiei cronice cu taliu este nevrita retrobulbară, iar leziunea poate avea un caracter permanent. Pot apărea de asemenea şi ptoză, strabism, midriază şi paralizie facială; simptomele cuprind şi delir, convulsii şi chiar moarte prin insuficienţă respiratorie. În intoxicaţia cronică, complicaţiile caracteristice sînt necroza centrolobulară a ficatului, leziuni ale glomerulilor şi tubilor renali. Apar modificări caracteristice ale pielii cu erupţii de diverse tipuri şi o keratinizare a epiteliilor. Se observă de asemenea echimoze şi peteşii (Gettler şi Weiss, 1943; Heyroth, 1947).

Tratament. Pentru tratarea intoxicaţiei acute s-a recomandat tiosulfatul de sodiu, dar nu sînt dovezi ale eficacităţii sale. S-a utilizat o injecţie zilnică de 20 ml dintr-o soluţie apoasă 3%. S-a recomandat administrarea zilnică intravenoasă de 0,3—1 g iodură de sodiu din cauză că iodura de taliu este insolubilă. În intoxicaţia cronică este esenţial întîi să se îndepărteze expunerea în continuare a bolnavului, iar apoi să se instituie tratamentul simptomatic. Gross şi colaboratorii (1948) au găsit că administrarea de aminoacizi sulfuraţi ca cistina sau metionina descreşte mortalitatea intoxicaţilor acuţi şi creşte perioada de supravieţuire la şobolanii intoxicaţi cronic. Nu au fost comunicate pînă acum studii asupra efectului BAL în intoxicaţia cu taliu, clinică sau experimentală. Se poate suspecta intoxicaţia cu taliu în orice caz de polinevrită neexplicată şi nu trebuie îndepărtată posibilitatea sa pînă ce un interogatoriu amănunţit nu a eliminat întrebuinţarea elementului ca preparat depilator. După expunere îndelungată, vindecarea este încetă şi incompletă.

Aplicaţii terapeutice. Acetatul de taliu s-a întrebuinţat local ca depilator în tratamentul tricofiţiei pielii capului la copii. Se socotea altă dată că medicamentul poate fi administrat fără pericole înaintea vîrstei de pubertate, dar chiar la copii el a produs intoxicaţii frecvente. Taliul este un medicament pe cît de inutil, pe atît de periculos şi întrebuinţarea sa nu poate fi decît respinsă. Doza eficientă este mult prea apropiată de cea toxică. Bolile în care a fost utilizat taliul nu sînt periculoase şi pot beneficia prompt de alte măsuri. Metalul acesta nu este oficial.

Taliul a fost încorporat în preparate comerciale depilatoare, dintre care unul a conţinut mai mult de 5% taliu; astfel de creme depilatoare au produs multe cazuri de intoxicaţii.

ALUMINIUL

Aluminiul este întrebuinţat în scopuri terapeutice numai pentru efectele sale locale. Sărurile solubile de aluminiu au o acţiune astringentă şi antiseptică. Compuşii insolubili, ca hidroxidul de aluminiu, sînt adsorbanţi puternici şi au un cîmp vast de aplicare ca antiacizi gastrici şi în tratamentul urolitiazei ce însoţeşte hipercalciuria. Cu toate că aluminiul nu se întrebuinţează niciodată pentru acţiunile sale generale, acestea au o importanţă practică, deoarece aluminiul se întrebuinţează pe scară mare în ustensilele de bucătărie.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Nu se poate stabili cu vreun grad oarecare de certitudine, în ce măsură este absorbit aluminiul. În ciuda faptului că această problemă a preocupat atenţia multor cercetători, rezultatele nu sînt concordante. Mackenzie (1931, 1932) nu a putut să descopere vreo absorbţie apreciabilă a aluminiului din tractul gastro-intestinal al şobolanului sau iepurelui; pe de altă parte, Underhill şi Peterman (1929) au demonstrat absorbţia lui la cîini, iar Lewis (1931) a arătat acelaşi lucru la om. Se poate afirma totuşi că absorbţia sa se face într-o măsură limitată.

Aluminiul absorbit din tractul gastro-intestinal sau injectat pe cale intravenoasă părăseşte repede circulaţia şi este în parte depozitat, în parte excretat. Organele care conţin cantităţile cele mai mari din acest metal sînt ficatul, rinichii, splina, tiroida şi creierul. Excreţia se face pe cale urinară şi biliară.

Toxicitate. În ciuda faptului că o oarecare cantitate de aluminiu pare să pătrundă în circulaţie, nu există nici o probă că el ar fi nociv, chiar în cantităţi mai mari decît cele obişnuit

Scanned with OKEN Scanner

întîlnite. Mackenzie (1932) nu a putut observa nici un efect asupra creşterii sau reproducerii şobolanilor hrăniţi cu cantităţi chiar mari de aluminiu. Examenele făcute asupra lucrătorilor expuşi prafului de aluminiu, în industrie, nu au depistat nici o boală profesională caracteristică. Nici nu s-au observat efecte generale nedorite la indivizii care primesc pe cale bucală doze mari de compuşi insolubili de aluminiu, în ciuda faptului că sînt probabil solubilizate de către sucul gastric cantităţi apreciabile. Avînd în vedere aceste fapte, este greşit să se creadă că s-ar putea ajunge în organism la cantităţi toxice de aluminiu provenind din ustensilele de bucătărie. Cantitatea de aluminiu dizolvată prin prepararea alimentelor este atît de mică, că ea aproape scapă identificării. Concentraţii mult mai mari se găsesc în anumite alimente nepreparate (Underhill şi Peterman, 1929).

S-au făcut comunicări izolate asupra unor decese prin ingestia de cantităţi mari de compuşi solubili de aluminiu. Simptomele sînt datorite acţiunii locale asupra mucoasei gastro-intestinale şi nu diferă de acelea produse de alte substanţe astringente.

Doza unică parenterală de clorură de aluminiu sau sulfat de aluminiu, care este toxică pentru animalele de experienţă, este foarte mare, anume peste 5 g/kilocorp (Underhill şi Peterman, 1929). Moartea se produce în 2 pînă la 11 zile. Modificările principale patologice sînt leziunile renale tubulare şi necroza centrolobulară a ficatului.

Preparate şi întrebuinţări terapeutice. Acestea sînt prezentate la discuţiile asupra *astringenţilor* şi *antiacizilor gastrici*. Totuşi, aici este de menţionat întrebuinţarea pudrei de aluminiu în *tratamentul silicozei*. Dovezi experimentale în favoarea eficacităţii acestui fel de tratament au fost prezentate prima dată de Denny şi colaboratorii (1937, 1939). Acestea au fost confirmate de Gardner şi colaboratorii, în 1944. În urma studiilor pe animale, s-a întreprins testarea clinică a eficacităţii aluminiului în tratamentul silicozei şi în profilaxia sa. Rezultatelele sînt contradictorii. Astfel, Hannon (1944) a comunicat o ameliorare pînă la aproape 100% din pacienţii săi, pe cînd Berry (1948) nu a putut să observe nici o dovadă obiectivă a unei ameliorări pe baza testelor funcţionale pulmonare. Desigur, trebuie întreprinse studii de lungă durată şi controlate cu grijă pe un număr mare de bolnavi înainte ca să se poată face o evaluare finală (Brown şi van Winkle, 1949).

Se susţine că în silicoză, aluminiul acţionează prin formarea unui strat insolubil de hidroxid de aluminiu gelatinos, în jurul particulelor de silice; de aceea silicea nu poate să se dizolve, iar prin aceasta se împiedică progresarea silicozei. Aluminiul se administrează prin inhalaţii sub forma unei pudre foarte fine. În acest scop, se pot întrebuinţa atît praful de aluminiu (80% oxid de aluminiu, 20% aluminiu metalic), cît şi hidroxidul amorf de aluminiu hidratat. Schemele de dozaj au variat mult. În diverse studii, aluminiul a fost inhalat zilnic perioade de pînă la 30 de minute, în serii de 100—300 inhalaţii. Nu s-a semnalat nici un efect secundar al aluminiului.

ZINCUL

Zincul se întrebuinţează în terapeutică exclusiv pentru acţiunile sale locale. Unele săruri de zinc sînt astringente şi antiseptice de valoare. Farmacologia şi toxicologia acestui metal au fost trecute în revistă în mod amănunţit de Hegsted şi colaboratorii (1945).

Cu toate că acţiunile generale ale zincului nu au nici o aplicare terapeutică, se pare că metalul are o importanţă esenţială în nutriţie. Zincul este un constituent al majorităţii alimentelor şi este necesar pentru creşterea normală, atît a plantelor, cît şi a animalelor. La oameni, ingerarea normală de zinc variază de la 5 la 30 mg pe zi, depinzînd de regim. Şobolanii hrăniţi cu raţii sărace în zinc au prezentat repede un sindrom caracteristic de carenţă: creşterea este întîrziată, nutriţia este deficitară, apar alopecii şi poate surveni moartea în decursul a 4 săptămîni (Todd şi alţii 1934; Hove şi alţii, 1937; Day şi McCollum, 1940). Singurele modificări importante sînt hiperkeratinizarea pielii şi o parakeratoză extremă a esofagului (Follis şi alţii, 1941). Activitatea enzimatică a ţesuturilor şobolanilor cu carenţă de zinc este semnificativ redusă. Enzimele afectate sînt fosfatazele intestinală şi sanguină, anhidraza carbonică şi catalaza hepatică şi renală (Hove şi alţii, 1937; Day şi McCollum, 1940; Day şi Skidmore, 1947).

De asemenea, un exces de zinc în regim poate duce la reacţii nedorite. Sutton şi Nelson (1937) au arătat că şobolanii hrăniţi cu regimuri conţinînd 0,1% zinc rămîneau asimptomatici, dar dacă concentraţia era crescută pînă la 0,5%, fenomenele de reproducere erau influenţate. Animalele care ingerau 1% zinc deveneau sterile, nu mai creşteau şi prezentau o anemie gravă, iar o parte din şobolani mureau. Suprimarea zincului ducea la o ameliorare rapidă a simptomelor.

În organismul animal concentraţia cea mai mare de zinc se găseşte în pancreas. Scott şi Fischer (1935) au comunicat că zincul este prezent în mod invariabil în toate probele de insulină cristalizată. De fapt este imposibil să se cristalizeze insulina în lipsa zincului sau a altor metale similare. Zincul de asemenea măreşte stabilitatea suspensiilor de protamin-insulină şi prelungeşte mult durata de acţiune a acestui complex de insulină. Scott şi Fischer au hrănit timp îndelungat pisici cu zinc, încercînd să stabilească o corelaţie între acest metal şi producerea de insulină. Ei au observat că se depozitează în pancreas cantităţi mari; acesta devine fibros şi îşi reduce dimensiunile. Totuşi, conţinutul total în insulină rămîne neschimbat.

S-a mai descoperit că zincul măreşte activitatea anumitor preparate hormonale, ca de pildă extractul de hipofiză anterioară. Cu toate acestea, se crede că aici metalul nu are alt efect decît de a întîrzia viteza de absorbţie parenterală prin efectele sale astringente, prelungind astfel durata de acţiune a extractului.

Metabolismul zincului. Metabolismul zincului s-a studiat cu ajutorul izotopului radioactiv Zn^{65}. În astfel de experienţe se introduc în organism numai cantităţi minime de zinc putîndu-se urmări metabolismul acestui metal. Radio-zincul, injectat intravenos, părăseşte repede plasma şi apare curînd în hematii. El este repede captat de ficat, pancreas, rinichi şi hipofiză, dar nu este fixat în aceste ţesuturi. Din contra, zincul este fixat mai stabil în hematii, creier, muşchii scheletali şi piele (Sheine şi alţii, 1943). Majoritatea zincului se excretă prin fecale; numai o mică parte apare în urină. Zincul administrat parenteral ajunge în tractul digestiv pe calea secreţiilor intestinale şi pancreatice şi, într-o mică măsură, prin bilă (Montgomery şi alţii, 1943). Este interesant că albuminuria creşte mult cantitatea de zinc excretată din urină (McCance şi Widdowson, 1942).

Intoxicaţia cu zinc. Intoxicaţia cu zinc rezultă, fie din cauza ingestiei sărurilor sale, fie din cauza inhalării pulberilor de zinc. Simptomele diferă, în funcţie de calea de acces. Astfel, după ingestie de săruri solubile, există o acţiune locală asupra tractului gastro-intestinal datorită precipitării protoplasmei din mucoase. Simptomele obişnuite sînt greţurile, vărsăturile, diareea şi durerile abdominale. Se pot produce vărsături fără leziuni tisulare, prin doze controlate de zinc, şi de aceea, sulfatul de zinc a fost întrebuinţat, în oarecare măsură, ca emetic.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţiile acide pot să dizolve suficient zinc din ustensilele făcute din fier galvanizat pentru a produce intoxicaţii. Callender şi Gentzkow (1937) au semnalat intoxicaţii accidentale cu zinc la un mare număr de soldaţi care beau limonadă preparată în vase de fier galvanizat. Inhalarea de fumuri de zinc produce un sindrom altă dată denumit ca „frigurile turnătorilor de bronz" şi care astăzi se numeşte „febra de fum metalic". Caracteristicile principale sînt: frisoane, febră şi leucocitoză mare. Febra scade repede şi bolnavul se vindecă în 24 de ore. S-a emis ipoteza că zincul precipită proteinele din epiteliul bronşic şi că simptomele sînt produse din cauza absorbţiei produselor toxice proteice.

Existenţa intoxicaţiei cronice cu zinc este controversată. Batchelor şi colaboratorii (1926) au studiat lucrători expuşi la zinc timp îndelungat şi cu toate că s-a găsit o cantitate de zinc anormal de crescută în sînge şi urină, nu s-a observat nici un semn de intoxicaţie cronică. Aceşti cercetători cred că simptomele puse pe socoteala expunerii cronice la zinc sînt datorite altor impurităţi metalice, de natură mai toxică, ca de pildă plumbul sau arsenicul.

Administrarea parenterală. Administrarea parenterală de cantităţi mari de zinc la animalele de experienţă a determinat simptome grave. Metalul este în parte excretat prin tractul intestinal şi prin bilă şi aceasta produce vărsături, diaree şi enterită hemoragică. Se observă de asemenea inhibiţia sistemului nervos central cu tremurături şi paralizii ale extremităţilor. Presiunea arterială este influenţată numai în faza terminală. După administrarea pe cale bucală a compuşilor de zinc, viteza de absorbţie este prea mică pentru ca să se dezvolte acest sindrom.

Preparate şi aplicaţii terapeutice. Preparatele şi întrebuinţările terapeutice ale compuşilor de zinc, astringenţi şi antiseptici, sînt prezentate în altă parte (vezi „Index").

MANGANUL

Manganul este unul din elementele oligodinamice care par a fi esenţiale pentru nutriţia, atît a plantelor, cît şi a animalelor şi se găseşte în toate ţesuturile vegetale şi animale. Se crede că funcţia manganului ar fi în legătură cu metabolismul oxigenului. Funcţiile sale în ţesuturile animale sînt necunoscute.

Manganul se întrebuinţează rar în terapeutică. Permanganatul de potasiu, o substanţă puternic oxidantă, se întrebuinţează ca antiseptic şi ca antidot chimic. În afară de aceasta, interesul principal farmacologic asupra manganului provine din faptul că acest metal este cauza unor intoxicaţii industriale.

Rolul fiziologic al manganului. Şobolanii hrăniţi cu raţii sărace în mangan fac anumite tulburări bine definite. Acestea cuprind: întîrzierea creşterii, o slăbire a forţei musculare a membrelor, năpîrlirea blănii, nervozitate, malformaţii osoase, uşoară anemie, pierderea funcţiei genitale la masculi şi naşterea de pui anormali la femele (Orent şi McCollum, 1931; Kemmerer şi alţii, 1931; Wachtel şi alţii, 1943). Gallup şi Norris (1939) au arătat că manganul este esenţial pentru dezvoltarea normală a oaselor la puii de găină, absenţa elementului producînd o osteoporoză. Manganul a mai fost de asemenea studiat în legătură cu proprietatea sa de a stimula hematopoeza la animalele anemiate printr-un regim lactat. Cu toate că a fost bine stabilită eficacitatea combinaţiilor de fier şi cupru în stimularea hematopoezei la astfel de anemii de nutriţie, s-a discutat mult posibilitatea înlocuirii cuprului prin mangan. Probele prezentate arată totuşi că cuprul este mai specific în această privinţă.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Manganul nu se absoarbe decît încet din tractul gastro-intestinal şi o mare parte din acesta se elimină prin fecale. Porţiunea absorbită dispare repede din torentul circulator şi se depozitează mai ales în ficat şi rinichi. Metalul este excretat în mare parte prin colon şi prin bilă. O mică parte se elimină pe cale urinară.

Intoxicaţia cu mangan. În afară de intoxicaţia experimentală la animale, această stare nu s-a semnalat decît în legătură cu expunerea industrială la mangan. În Statele Unite, elementul este întrebuinţat în fabricarea oţelurilor de mangan şi a bateriilor uscate ca şi în multe industrii chimice. Metalul este absorbit prin plămîni din cauza inhalării de praf sau fum de mangan. Tabloul clinic al intoxicaţiei simulează deseori o degenerare hepatolenticulară progresivă, asemănătoare cu aceea care se observă în boala Wilson. Manganul este unic prin proprietatea sa de a leza într-un mod aşa de selectiv o regiune atît de limitată din sistemul nervos central. În unele privinţe, sindromul neurologic seamănă cu boala Parkinson. Faţa bolnavului are un aspect de mască şi vocea îi este scăzută şi monotonă. Aproape totdeauna este prezentă tremurătura intenţională de diverse grade. Bolnavii se plîng de obicei de dureri musculare, care cresc după exerciţiu. Rigiditatea musculară conduce la un mers spastic, cu retropulsie şi propulsie. Reflexele tendinoase sînt crescute; există clonus al piciorului şi al rotulei. Tulburările psihice nu sînt marcate, cu toate că uneori unii bolnavi pot să prezinte rîs sau plîns involuntar. În afară de leziunea neurologică, multe cazuri de intoxicaţie cu mangan prezintă ciroză hepatică. Totuşi, leziunea hepatică nu se dezvoltă în mod necesar, cum o dovedeşte proba normală la galactoză făcută la o serie de cazuri studiate de Flinn şi colaboratorii (1940). Atît leziunile hepatice, cît şi cele ale sistemului nervos observate în clinică pot fi reproduse experimental la animale cu cantităţi toxice de mangan (Oettingen, 1935).

Intoxicaţia cu mangan prezintă o evoluţie progresivă, care nu poate fi oprită. Pacientul devine un infirm dar viaţa nu este pusă direct în pericol. Nu există nici un tratament specific împotriva intoxicaţiei cu mangan.

Preparate şi întrebuinţări. Preparatele de mangan au fost utilizate pentru multe boli cutanate şi infecţioase, dar rezultatele nu sînt promiţătoare (Sullivan, 1940; Raportul Consiliului, 1940). Preparatele oficiale sînt: *citratul solubil de mangan*, F.N., *glicerofosfatul de mangan*, F. N. şi *hipofosfitul de mangan*, F.N. Întrebuinţările antiseptice ale permanganatului de potasiu şi de zinc sînt descrise în alt capitol.

CADMIUL

Cadmiul este un metal foarte toxic, care se întrebuinţează destul de mult ca strat antioroziv pentru fier şi articole de oţel, drept constituent în diverse aliaje şi pentru numeroase alte scopuri industriale. Cu toate că în trecut au apărut rare comunicări asupra aplicaţiilor terapeutice ale sărurilor de cadmiu în tratamentul sifilisului şi tuberculozei, metalul nu este întrebuinţat în terapia modernă. Cu toate acestea, este citeodată cauza unor intoxicaţii industriale sau menajere. Literatura mai veche asupra cadmiului a fost rezumată de Prodan (1932) şi de Secţia de igienă industrială a Institutului naţional de sănătate (1942).

Mecanismul acţiunii toxice. Ionul de cadmiu este un inhibitor puternic al enzimelor sulfhidrilice, iar semnele şi simptomele de intoxicaţie confirmă teoria că efectele sale toxice sînt datorite acestei proprietăţi. Efectele cadmiului asupra siste-

melor enzimatice, *in vitro*, pot fi suprimate imediat prin BAL. Dar tratamentul intoxicaţiei generale cu cadmiu, cu ajutorul diverşilor ditioli, este complicat din cauza acţiunii nefrotoxice a complexului cadmiu-BAL. Aceasta se va discuta ulterior.

Absorbţie, distribuţie şi excreţie. Din tractul gastro-intestinal se absorb cantităţi apreciabile de cadmiu. De asemenea, după inhalare, pătrund în circulaţie cantităţi importante. După administrarea intravenoasă de compuşi de cadmiu, el se găseşte în concentraţie mare în ficat, rinichi şi intestine (Tepperman, 1947). După inhalarea acestui metal, se găsesc concentraţii mari în plămîni, dar o parte importantă părăseşte plămînii imediat, pentru a fi distribuită în alte ţesuturi. Restul de cadmiu care rămîne în ţesutul pulmonar este puternic fixat şi concentraţia sa scade numai în mod lent (Tobias şi alţii, 1946; Harrison şi alţii, 1947). La iepuri se excretă în urină doar cantităţi mici de cadmiu, mai ales în primele 24 de ore după administrare. Excreţia prin scaun este mult mai mare şi ajunge, în timpul unei perioade de 5 zile, la aproximativ 10% dintr-o doză unică neletală. Evident, ţesuturile leagă ferm cantităţi mari de cadmiu. Administrarea de BAL creşte excreţia urinară şi, într-o măsură mai mare, excreţia prin scaun (Tepperman, 1947). Conţinutul în cadmiu al ţesuturilor intestinal şi hepatic scade, acela al rinichiului creşte. În ciuda eficacităţii terapeutice, BAL are un slab efect asupra distribuţiei tisulare a cadmiului inhalat (Tobias şi alţii, 1946; Harrison şi alţii, 1947).

Intoxicaţia acută. Intoxicaţia acută cu cadmiu se produce din cauza inhalării prafurilor de cadmiu sau a oxidului de cadmiu sau din cauza ingerării sărurilor de cadmiu. În urma inhalării, acţiunea principală a cadmiului se manifestă asupra plămînilor şi moartea este datorită în primul rînd leziunii pulmonare. La cîini, inhalarea de aerosoli de clorură de cadmiu produce edem pulmonar masiv şi necroza epiteliului şi a muşchilor netezi ai bronhiolelor. Animalele care supravieţuiesc edemului acut iniţial prezintă o exsudaţie polimorfonucleară urmată de o organizare obstructivă (Harrison şi alţii, 1947). Paterson (1947) a descris la cîinii care inhalează aerosoli de clorură de cadmiu sau particule de oxid de cadmiu 3 stadii de modificări pulmonare, precum urmează: 1) edem pulmonar acut, care se dezvoltă în 24 de ore şi ajunge la maximum în 3 zile; 2) pneumonie proliferativă interstiţială, care ţine de la a treia pînă la a zecea zi şi 3) leziuni pulmonare permanente de forma fibrozei perivasculare şi peribronşice. Examenul necroptic al indivizilor care au sucombat prin intoxicaţie cu cadmiu arată că se produce o succesiune asemănătoare de fenomene. S-a calculat că la om inhalarea de 40 mg cadmiu, din care aproximativ 10% se reţine de către plămîni, ar fi letală (Barret şi alţii, 1947).

Intoxicaţia generală. Intoxicaţia generală acută cu cadmiu s-a studiat la numeroase specii. Doza letală intravenoasă este numai de cîteva mg pe kilocorp. De exemplu, DL_{50} intravenoasă la iepuri este de aproximativ 3 mg/kilocorp (Gilman şi alţii, 1946). Semnele importante sînt diareea şi şocul. Moartea se produce de obicei în următoarele 24 de ore; dacă moartea survine mai tîrziu, cele mai importante leziuni sînt cele renale şi hepatice. La om, intoxicaţia generală este produsă de ingerarea băuturilor acide sau alimentelor care au fost în contact cu recipiente avînd un strat de cadmiu, ca de exemplu tăviţele pentru cuburi de gheaţă, cănile metalice. Simptomele sînt de obicei localizate la tractul gastro-intestinal şi sînt constituite din greţuri, crampe abdominale, vărsături şi diaree. Nu s-a semnalat nici un caz fatal la oameni în urma ingestiei de cadmiu, dar incidenţa intoxicaţiei alimentare nefatale cu cadmiu este probabil mai crescută decît se crede, judecînd după raportul lui Frant şi Kleeman (1941).

Tratament. S-a întrebuinţat BAL în tratamentul intoxicaţiei acute experimentale cu cadmiu. În intoxicaţia generalizată la iepuri, semnele acute şi simptomele de intoxicaţie sînt ameliorate, dar moartea nu poate fi împiedicată, deoarece animalele mor mai tîrziu din cauza insuficienţei renale. Se pare că complexul cadmiu-BAL are o constantă de disociere destul de scăzută, astfel că elementul este îndepărtat din legăturile sale cu enzimele tisulare. Totuşi, complexul este excretat într-o cantitate apreciabilă prin rinichi şi în cursul excreţiei sale se ajunge la o concentraţie suficient de mare de cadmiu la nivelul tubilor pentru a-şi manifesta acţiunea nefrotoxică (Gilman şi alţii, 1947). Pe de altă parte, tratamentul cu BAL protejează o proporţie semnificativă de animale care au inhalat cadmiu şi la care cantitatea de metal mobilizat din plămîni este insuficientă pentru a leza rinichii (Tobias şi alţii, 1946; Harrison şi alţii, 1947). De aceea BAL se recomandă pentru tratamentul complicaţiilor pulmonare care întovărăşesc inhalarea de cadmiu, dar nu pentru tratamentul intoxicaţiei generalizate.

Intoxicaţia cronică. Intoxicaţia cronică cu cadmiu poate fi realizată uşor la animale prin administrarea alimentară zilnică (Prodan, 1932; Wilson şi alţii, 1941). De exemplu, efectele principale la şobolani cuprind modificări degenerative ale ficatului, rinichiului şi pancreasului, anemia gravă şi decolorarea dinţilor incisivi. Ultimele 2 manifestări au fost atribuite de Pindborg şi colaboratorii (1946) unei interferări cu metabolismul fierului.

Problema dacă se produce o intoxicaţie cronică industrială cu cadmiu este controversată. Princi (1947) a examinat un număr de lucrători expuşi la pulberea şi fumul de cadmiu, care excretau cantităţi apreciabile din acest element prin urină. În afară de lizereul caracteristic galben de pe dinţi la acei care fuseseră expuşi un număr de mai mulţi ani, nu era evident nici un efect general care ar fi putut fi atribuit cadmiului. Pe de altă parte, Hardy şi Skinner (1947) au observat simptome gastro-intestinale şi respiratorii, o mare frecvenţă de carii dentare şi o concentraţie scăzută a hemoglobinei la lucrătorii expuşi la cadmiu. Mai mult, Friberg (1948) a descris o alterare a funcţiilor pulmonare şi renale şi o incidenţă mare de albuminurii la indivizii expuşi la pulberi de cadmiu şi nichel perioade lungi de timp. De aceea, posibilitatea unei intoxicaţii cronice industriale cu cadmiu nu poate să fie ignorată.

BERILIUL

Beriliul nu are nici o aplicaţie terapeutică. Totuşi, proprietăţile sale toxice au produs boli invalidizante şi moarte, deoarece elementul este din ce în ce mai întrebuinţat în industrie. Intoxicaţia cu beriliu a fost descrisă prima dată în Europa în 1933 şi ulterior semnalată în mod sporadic (Hardy, 1948). În Statele Unite, elementul nu s-a întrebuinţat în industrie, decît din 1938, şi primele comunicări americane asupra beriliului ca noxă industrială au apărut 5 ani mai tîrziu (Van Ordstrand şi alţii, 1943). De la această dată întrebuinţarea crescîndă a beriliului a dus la o recunoaştere mai largă a posibilităţilor sale toxice (Shilen şi alţii, 1944; Kress şi Crispell, 1944; Van Ordstrand şi alţii, 1945; Hardy şi alţii, 1946 şi următorii; Martland şi alţii, 1948; Grier şi alţii, 1948; Aub şi Grier, 1949; MacMahon şi Olken, 1950; De Nardi şi alţii, 1953).

Beriliul este întrebuinţat în industrie pentru producerea de diferite aliaje din cauza proprietăţilor sale de a rezista la

Scanned with OKEN Scanner

coroziune şi solicitare mecanică şi de a creşte rezistenţa la întindere. Totuşi, utilizarea sa cea mai mare este în fabricarea lămpilor de fluorescenţă, care sînt acoperite cu un amestec de silicaţi de zinc, mangan şi beriliu. Intoxicaţia provine din inhalarea pulberilor şi a fumului conţinînd beriliu; semnele şi simptomele sînt în mare parte rezultatul leziunilor pulmonare. S-au descris 2 feluri de intoxicaţii profesionale cu beriliu: una are un debut acut, ca se produce în industriile de extracţie a beriliului, unde lucrătorii sînt expuşi la fumul conţinînd concentraţii relativ mari ale elementului şi este cunoscută sub numele de „pneumonia acută a lucrătorilor în beriliu"; cealaltă este caracterizată printr-o instalare tardivă şi o evoluţie prelungită. Ea se produce mai ales la lucrătorii din industria lămpilor de fluorescenţă şi este cunoscută ca „pneumonia chimică tardivă" sau „granulomatoza pulmonară a lucrătorilor în beriliu".

Intoxicaţia acută cu beriliu prezintă semnele şi simptomele de iritaţie nazo-faringiană şi traheo-bronşică, care de obicei precedă instalarea pneumoniei. Între aceste semne, cele mai importante sînt tusea uscată şi durerea retrosternală. Cu toate că durerea tinde să dispară, tusea devine din ce în ce mai severă şi mai productivă. Dispneea apare şi devine atît de gravă încît face din bolnav un infirm. Se produc anorexie şi pierdere în greutate. Aproximativ 10% din bolnavi mor în urma pneumoniei acute, restul se restabilesc din punct de vedere simptomatic în decursul a 5 săptămîni pînă la 4 luni, cu toate că mai pot rămîne uşoare fibroze pulmonare reziduale.

În pneumonia chimică tardivă a lucrătorilor în beriliu, simptomele pot să apară luni sau chiar ani după ce expunerea a încetat. Simptomele iniţiale sînt pierderea în greutate, anorexia, tusea şi slăbirea, astenia şi dispneea de efort. Dispneea progresează, apare cianoza, se produce o fibroză pulmonară şi mulţi bolnavi prezintă semnele clasice ale unui cord pulmonar. În cazurile foarte grave, proporţia de mortalitate se apropie de 50%. În cazurile moderat de grave, vindecarea este lentă şi bolnavii pot să rămînă invalizi pe o perioadă de mai mulţi ani. Atît în intoxicaţia cronică, cît şi în cea acută tratamentul este numai simptomatic.

Grier şi colaboratorii (1948) au descris leziuni cutanate la indivizi care au fost expuşi la compuşii de beriliu. Acestea pot proveni din cauza tăieturilor produse de lămpile fluorescente care se sparg sau apar uneori o dată cu granulomatoza pulmonară. Leziunile au o asemănare izbitoare cu acelea care se observă în sarcoidoză.

Incidenţa intoxicaţiei cu beriliu este mică, dacă se consideră numărul mare de lucrători expuşi la acest element. În intoxicaţia acută pare să existe o legătură între gravitatea bolii şi gradul de expunere. Pe de altă parte în intoxicaţia tardivă pare să fie doar o legătură redusă între durata şi intensitatea expunerii, pe de o parte, şi timpul de instalare şi gravitatea bolii pe de alta. Probabil, aci există anumiţi factori predispozanţi. Problema este şi mai mult complicată prin faptul că nici administrarea sistematică de compuşi de beriliu, nici inhalarea lor nu duce la o intoxicaţie caracteristică la animalele de experienţă (Hyslop şi alţii, 1943).

NICHELUL

Nichelul este un metal fără importanţă terapeutică, dar care adesea este cauza unei dermatite plictisitoare, cunoscută sub numele de „eczema de nichel". Aceasta este deseori întîlnită la lucrători lucrînd în nichelaj, dar poate de asemenea să fie produsă prin purtarea de obiecte nichelate, ca ceasuri de mînă şi rame de ochelari. În intoxicaţia profesională, erupţia cutanată începe de obicei pe mîini, şi dacă expunerea continuă, ea se poate întinde şi la alte porţiuni ale corpului. Leziunea constă dintr-un exantem edematos foarte pruriginos cu vezicule miliare. Apariţia eczemei de nichel este favorizată de transpiraţie. De asemenea sînt probe că intoxicaţia de debut sensibilizează pielea la acest metal, astfel că expunerile următoare vor produce simptome mai rapide şi cu o evoluţie mai gravă (Foster şi Ball, 1935).

Nichelcarbonilul este o altă sursă de intoxicaţie industrială. Este un gaz format prin reacţia nichelului metalic cu monooxidul de carbon, care stă la baza procesului Mond pentru purificarea nichelului. Inhalarea de nichelcarbonil duce la depunerea nichelului în stare fin divizată pe suprafeţele epiteliale ale tractului respirator, de unde acesta este absorbit lent. Urmează reacţii generale grave, caracterizate prin edem pulmonar şi leziuni capilare întinse. Se produc hemoragii multiple, care sînt deosebit de grave în creier, plămîni şi suprarenale. Simptomul iniţial consecutiv inhalării acestui gaz toxic este o stare de rău generală. Aceasta se ameliorează prin aer proaspăt, dar apar în timp de 12 pînă la 36 de ore fenomenele generale şi moartea poate urma în 4—11 zile (Brandes, 1934).

Injecţiile parenterale de compuşi de nichel la animalele de experienţă duc la leziuni întinse capilare cu o scădere mare a tensiunii arteriale, efecte toxice asupra intestinelor, rinichilor şi suprarenalelor, precum şi la o excitaţie a sistemului nervos central, caracterizată prin tremurături musculare şi tetanie, urmată de paralizii.

TELURUL

Telurul este din punct de vedere medical un element relativ neimportant. Compuşii săi nu sînt întrebuinţaţi în terapeutică, iar întrebuinţarea telurului în industrie este atît de limitată, încît intervenţia sa ca factor toxic în industrie este rară.

Sărurile de telur sînt greu absorbite din tractul gastro-intestinal. Distribuţia şi excreţia teluritului de sodiu radioactiv administrat în cantităţi mici pe cale bucală şi intravenoasă au fost studiate de DeMeio şi Henriques (1947). Cele mai mari concentraţii de telur au fost găsite în rinichi şi erau de 3 pînă la 10 ori mai mari decît cele din cord, plămîni şi splină. Concentraţia hepatică era şi mai scăzută, dar superioară celei din creier. La cîini, aproximativ 20% din doza injectată şi 3% din cea ingerată erau excretate de rinichi în 6 zile. În prima oră după administrarea intravenoasă şi în timpul celei de a 7-a pînă la a 24-a oră după administrarea bucală, se ajunge la viteza maximă de excreţie urinară. Excreţia fecală este mai mică decît cea renală. Aşadar, o mare proporţie din element este depozitată timp relativ îndelungat. Cantităţi foarte mici de telur sînt excretate prin plămîni, probabil sub forma de telurit de metil. Acesta conferă respiraţiei un miros puternic de usturoi.

După administrarea parenterală, la animalele de experienţă, telurul produce gastro-enterită hemoragică, tremurături musculare, paralizii, sincopă respiratorie, convulsii asfixice şi moarte.

Intoxicaţia industrială. S-au menţionat numai puţine cazuri de intoxicaţie industrială prin telur. Metalul se găseşte ca impuritate în plumb şi constituie o noxă în purificarea electrolitică a plumbului. Calea de pătrundere este prin plămîni. Simptomele observate sînt: uscăciunea gurii, gustul metalic, respiraţia cu miros de usturoi, inhibarea transpiraţiei, mîncărimea şi usturimea pielii, anorexia, greaţa, vărsăturile şi somnolenţa.

Scanned with OKEN Scanner

STANIUL

Staniul este un metal relativ inofensiv. În ciuda întrebuinţării sale mari, nu s-au semnalat efecte nocive din cauza acestui element. Absorbţia staniului din tractul gastro-intestinal la om este foarte mică. Administrarea parenterală de staniu la animalele de experienţă duce la o excitaţie cu inhibiţie consecutivă a sistemului nervos central. Se observă de asemenea diareea şi vărsăturile.

Tetraclorura de staniu se întrebuinţează pentru îngreunarea mătăsii şi, în unele cazuri izolate, inhalarea acestui compus poate să producă efecte toxice. El este iritant pentru căile respiratorii în concentraţii de 8,5 părţi la milion.

Staniul nu are întrebuinţări terapeutice. Administrarea sa pe cale bucală ca tratament al furunculozei nu are nici o bază raţională.

BIBLIOGRAFIE

Adam, K. R. The effects of dithiols on the distribution of mercury in rabbits. *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, **6**, 483—491.

Aub, J. C., R. S. Grier. Acute pneumonitis in workers exposed to beryllium oxide and beryllium metal. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1949, **31**, 123—133.

Barret, H. M., Irwin, D. A., E. Semmons. The acute toxicity of cadmium oxide by inhalation. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1947, **29**, 279—285.

Barron, E. S. G., G. Kalnitsky. The inhibition of succinoxidase by heavy metals and its reactivation with dithiols. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 346—351.

Bartter, F. C., Cowie, D. B., Most, H., Ness, A. T., S. Forbush. The fate of radioactive tartar emetic administered to human subjects. *J. Trop. Med.*, 1947, **27**, 403—416.

Bass, M. H. Idiosyncrasy to metallic mercury, with special reference to amalgam fillings in the teeth. *J. Pediat.*, 1943, **23**, 215—218.

Batchelor, R. F., Fehnel, J. W., Thomson, R. M., K. R. Drinker. A clinical and laboratory investigation of the effect of metallic zinc, of zinc oxide, and of zinc sulphide upon the health of workmen. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1926, **8**, 322—363.

Batterman, R. C. Treatment of rheumatoid arthritis with aurothioglycanide. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 1013—1018.

Beaser, S. B., R. Rodriguez-Molina. Electrocardiographic changes occuring during treatment with fuadin solution. *Am. Heart J.*, 1946, **32**, 634—644.

Berry, J. W. Aluminium therapy in advanced silicosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1948, **57**, 557—573.

Bivings, L. Acrodynia: a summary of BAL therapy reports and a case report of calomel disease. *J. Pediat.*, 1949, **34**, 322—324.

Bivings, L., G. Lewis. Acrodynia — new treatment with BAL. *J. Pediat.*, 1948, **32**, 63—65.

Block, W. D., Buchanan, O. H., R. H. Freyberg. A comparative study of the distribution and excretion of gold following the intramuscular injection of five different gold compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **73**, 200—204.

———. Studies on the absorption, distribution and excretion of gold following the intramuscular injection of gold thioglucose and gold calcium thiomalate. *Ibid.*, 1942, **76**, 355—357.

———. A comparative study of the rate of absorption, the retention, and the rate of excretion of gold administered in different compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 391—398.

Block, W. D., Elizabeth L. Knapp. The effect of various gold compounds on the oxygen consumption of rat tissues. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **83**, 275—278.

Brady, F. J., Lawton, A. H., Cowie, D. B., Andrews, H. L., Ness, A. T., G. E. Ogden. Localization of trivalent radioactive antimony following intravenous administration to dogs infected with Dirofilaria immitis. *Am. J. Trop. Med.*, 1945, **25**, 103—107.

Brandes, W. W. Nickel carbonyl poisoning, report of case. *J. Am. M. A.*, 1934, **102**, 1204—1206.

Braun, H. A., Lusky, L. M., H. O. Calvery. The effect of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) in the therapy of poisoning by compounds of antimony, bismuth, chromium, mercury and nickel. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87** (Suppl.), 119—125.

Brown, E. W., W. Van Winkle. Present statuts of aluminum in the control and prophylaxis of silicosis. *J. Am. M. A.*, 1949, **140**, 1024—1029.

Browning, J. S., Rice, R. M., Lee, W. V., L. M. Baker. Gold therapy in rheumatoid arthritis. *New England J. Med.*, 1947, **237**, 428—431.

Brugsch, H. G., R. A. Manning. Gold therapy at the arthritis clinic, Boston Dispensary. *Bull. New England M. Center*, 1947, **9**, 248—254.

Bryant, B. L. Argyria resulting from intranasal medication. *Arch. Otolaryng.*, 1940, **31**, 127—139.

Buchan, R. F. Industrial selenosis. *Occup. Med.*, 1947, **3**, 439—456.

Callender, G. R., C. J. Gentzkow. Acute poisoning by zinc and antimony content of limeade prepared in galvanized iron can. *Mil. Surgeon.*, 1937, **80**, 67—71.

Campbell, J. S. Acute mercurial poisoning by inhalation of metallic vapour in an infant. *Canad. M. A. J.*, 1948, **56**, 72—75.

Cantor, M. O. Mercury lost in the gastrointestinal tract. Report of an unusual case. *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 560—561.

Carroll, D., A. V. Hunninen. Studies on schistosomiasis japonica in the Philippine Islands. 3. A clinical study of 72 cases treated with tartar emetic. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1948, **82**, 366—372.

Cecil, R. L., Kammerer, W. H., F. J. DePrume. Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis; a study of 245 cases. *Ann. Int. Med.*, 1942, **16**, 811—827.

Chen, G., E. M. K. Geiling. The determination of antitrypanosome effect of antimonials in vitro. *J. Infect. Dis.*, 1945, **77**, 139—143.

———. The effect of cysteine on the antitrypanosome activity of antimonials. *Ibid.*, 1948, **82**, 131—132.

Chen, G., Geiling, E. M. K., R. M. MacHatton. The effect of cysteine on the trypanocidal activity and toxicity of antimonials. *J. Infect. Dis.*, 1945, **76**, 152—154.

Cohen, A., Goldman, J., A. Dubbs. The treatment of rheumatoid arthritis with 417 courses of gold. *New England J. Med.*, 1945, **233**, 199—203.

———. The treatment of acute gold and arsenic poisoning. Use of BAL. *J. Am. M. A.*, 1947, **133**, 749—752.

Council on Pharmacy and Chemistry. Report of the Council, Sobisminol mass and sobisminol solution. *J. Am. M. A.*, 1939, **113**, 2235—2238.

Cox, A. J., Jr., E. B. Rodgerson. Action of thallium in experimental animals. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1935, **32**, 653—655.

Scanned with OKEN Scanner

Culbertson, J. T., Rose, H. M., Hernandez-Morales, F., Oliver-Gonzales, J., Ortiz, L. F., Reyes, F. R., R. Nettel. Experimental chemotherapy of filariasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 1947, **41**, 18–43.

Day, H. G., E. V. McCollum. Effects of acute dietary zinc deficiency in the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, **45**, 282—285.

Day, H. G., Blanche E. Skidmore. Some effects of dietary zinc deficiency in the mouse. *J. Nutrition*, 1947, **33**, 27—38.

DeMeio, R. H., F. C. Henriques, Jr., Tellurium. IV. Excretion and distribution in tissues studied with a radioactive isotope. *J. Biol. Chem.*, 1947, **169**, 609—623.

DeNardi, J. M., Van Ordstrand, H. S., Curtis, G. H., J. Zielinsky. Berylliosis: summary and survey of all clinical types observed in twelve-year period. *A.M.A. Arch. Ind. Hyg.*, 1953, **8**, 1—24.

Denny, J. J., Robson, W. D., D. A. Irwin. The prevention of silicosis by metallic aluminium. *Canad M.A.J.*, 1937, **37**, 1—11; 1939, **40**, 213—228.

Division of Industrial Hygiene. Cadmium poisoning. *U.S. Pub. Health Rep.*, 1942, **57**, 601—612.

Dixon, W. E. Thallium. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1927, **20**, 77—80.

Dudley, H. C. Toxicology of selenium; study of distribution of selenium in acute and chronic cases of selenium poisoning. *Am. J. Hyg.*, 1936, **23**, 169—180.

———. Selenium as potential industrial hazard. *U.S. Pub. Health Rep.*, 1938, **53**, 281—292.

Dudley, H. C., J. W. Miller. Toxicology of selenium; effects of exposure to hydrogen selenide. *U.S. Pub. Health Rep.*, 1937, **52**, 1217—1231.

Eagle, H. On the spirocheticidal action of bismuth compounds on pathogenic Spirocheta pallida in vitro. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1938, **63**, 305—317.

———. The effects of molecular oxygen and sulfhydryl compounds on the antispirochetal action of arsenic, bismuth, and mercury compounds in vitro. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **66**, 10—11.

———. The effect of sulfhydryl compounds on the antispirochetal action of arsenic, bismuth and mercury compounds in vitro. *Ibid.*, 1939, **66**, 436—448.

———. The minimal effective concentrations of arsenic and bismuth compounds on T. pallidum in vitro in relation to the therapeutic dose. *Am. J. Syph., Gonor. & Ven. Dis.*, 1939, **23**, 310—318.

———. The relative toxicity and therapeutic activity in experimental syphilis of bismuth subsalicylate, bismosol, and biliposol. *Ibid.*, 1946, **30**, 549—554.

Eagle, H., Germuth, F. G., Jr., Magnuson, H. J., R. Fleischman. The protective action of BAL in experimental antimony poisoning. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **89**, 196—204.

Elftman, H., Elftman, Alice G., R. L. Zwemer. Histochemical distribution of gold after administration of gold chloride. *Anat. Rec.*, 1946, **96**, 341—353.

Elmore, S. E. Ingestion of mercury as a probable cause of acrodynia and its treatment with dimercaprol (BAL): report of two cases. *Pediatrics*, 1948, **1**, 643—647.

Fels, I. G., V. H. Cheldelin. Methionine in selenium poisoning. *J. Biol. Chem.*, 1948, **176**, 719—828.

Fitzhugh, O. G., Nelson, A. A., C. I. Bliss. The chronic oral toxicity of selenium. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **80**, 289—299.

Flinn, R. H., Neal, P. A., Reinhart, W. H., Dallavale, J. M., Fulton, W. B., A. E. Dooley. Chronic manganese poisoning in an ore-crushing mill. *U.S. Pub. Health Service*, 1940, Bulletin, **247**.

Follis, R. H., Day, H. G., E. V. McCollum. Histological studies of the tissues of rats fed a diet extremely low in zinc. *J. Nutrition*, 1941, **22**, 223—237.

Forestier, J., L'aurothérapie dans les rhumatismes chroniques. *Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris*, 1929, **53**, 323—327.

Foster, P. D., F. I. Ball. Sources of nickel eczema: report of two examples and review of pertinent literature. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1935, **31**, 461—469.

Franke, K. W. New toxicant occurring naturally in certain samples of plant foodstuffs; results obtained in preliminary feeding trials. *J. Nutrition*, 1934, **8**, 597—608.

———. New toxicant occurring naturally in certain samples of plant foodstuffs; occurrence of toxicant in portein fraction. *Ibid.*, 1934, **8**, 609—613.

Franke, K. W., A. L. Moxon. New toxicant occurring naturally in certain samples of plant foodstuffs; effect of proteins on yeast fermentation. *J. Nutrition*, 1934, **8**, 625—632.

Franke, K. W., V. Potter. New toxicant occurring naturaly in certain samples of foodstuffs; hemoglobin levels observed in white rats which were fed toxic wheat. *J. Nutrition*, 1934, **8**, 615—624.

Frant, S., I. Kleeman. Cadmium „food poisoning." *J. Am. M. A.*, 1941, **117**, 86—89.

Freyberg, R. H., Block, W. D., S. Levey. Human plasma and synovial fluid concentration and urinary excretion of gold during and following treatment with gold sodium thiomalate, gold sodium thiosulfate and colloidal gold sulfide. *J. Clin. Investigation*, 1941, **20**, 401—412.

Freyberg, R. H., Block, W. D., G. S. Wells. Gold therapy for rheumatoid arthritis: considerations based upon studies of the metabolism of gold. *Clinics*, 1942, **1**, 537—570.

Friberg, L. Proteinuria and kidney injury among workmen exposed to cadmium and nickel dust. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1948, **30**, 32—36.

Gallup, W. D., L. C. Norris. The amount of manganese required to prevent perosis in the chick. *Poultry Sc.*, 1939, **18**, 76—82.

———. The effect of a deficiency of manganese in the diet of the hen. *Ibid.*, 1939, **18**, 83—88.

Gammill, J. F., Southam, C. M., H. B. van Dyke. Effect of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) on acute poisoning by trivalent and quinquevalent antimonial drugs. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1947, **64**, 13—16.

Garb, J. Antimony preparations in the treatment of mycosis fungoides. *J. Invest. Dermat.*, 1949, **13**, 295—308.

Gardner, L. U., Dworski, M., A. B. Delahant. Aluminium therapy in silicosis — an experimental study. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1944, **26**, 211—223.

Gaul, L. E., A. H. Staud. Clinical spectroscopy; quantitative distribution of silver in the body or its physiopathologic retention as reciprocal of capillary system. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1935, **32**, 775—780.

Gellhorn A., Rose, H. M., J. T. Culbertson. The plasma antimony concentration and urinary antimony excretion in man during therapy with organic antimony compounds. *J. Trop. Med.*, 1947, **50**, 27—31.

Gellhorn, A., Tupikova, N. A., H. B. van Dyke. The tissue distribution and excretion of four organic antimonials after single or repeated injections to normal hamsters. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87**, 169—180.

Gellhorn, A., H. B. van Dyke. The correlation between distribution of antimony in tissues and chemotherapeutic effect in experimental leishmaniasis. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 162—172.

Gerbasi, F. S., A. R. Robinson. Excretion of silver in a patient with argyrosis. *Am. J. Clin. Path.*, 1949, **7**, 668—675.

Scanned with OKEN Scanner

Montgomery, M. L., Sheline, G. E., I. L. Chaikoff. The elimination of administered zinc in pancreatic juice, duodenal juice, and bile of the dog as measured by its radioactive isotope. *J. Exper. Med.*, 1943, **78**, 151—159.

Most, H., P. H. Lavietes. Kala azar in American military personnel. *Medicine*, 1947, **26**, 221—284.

Moxon, A. L., M. Rhian. Selenium poisoning. *Physiol. Rev.*, 1943, **23**, 305—337.

Munch, J. C. Human thallotoxicosis. *J. Am. M. A.*, 1934, **102**, 1929—1934.

Oettingen, W. F., von. Manganese: its distribution, pharmacology and healt hazards. *Physiol. Rev.*, 1935, **15**, 175—201.

Olcott, C. T. Experimental argyrosis. III. Pigmentation of the eyes of rats following ingestion of silver during long periods of time. *Am. J. Path.*, 1947, **23**, 783—791. IV. Morphological changes in the experimental animal. *Ibid.*, 1948, **24**, 813—833.

Orent, E. R., E. V. McCollum. Effects of deprivation of manganese in rat. *J. Biol. Chem.*, 1931, **92**, 651—678.

Otto, G. F., Maren, T. H., H. W. Brown. Blood levels and excretion rates of antimony in persons receiving trivalent and pentavalent antimonials. *Am. J. Hyg.*, 1947, **46**, 193—211.

Painter, E. P. The chemistry and toxicity of selenium compounds with special reference to the selenium problem. *Chem. Rev.*, 1941, **28**, 179—213.

Paterson, J. C. The pathology of cadmium smoke poisoning in man and experimental animals. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1947, **29**, 294—301.

Peters, J. P., Eisenman, A. J., D. M. Kydd. Mercury poisoning. *Am. J. M. Sc.*, 1933, **185**, 149—171.

Pindborg, E. V., Pindborg, J. J., C. M. Plum. Cadmium poisoning and iron metabolism. *Acta. pharmacol. et. toxicol.*, 1946, **2**, 302—306.

Princi, F. A study of industrial exposures to cadmium. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1947, **29**, 315—320.

Prodan, L. Cadmium poisoning. I. The history of cadmium poisoning and uses of cadmium. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1932, **14**, 132—155. II. Experimental cadmium poisoning. *Ibid.*, 1932, **14**, 174—196.

Ragan, C. Rheumatoid arthritis. *Bull. New York Acad. Med.*, 1951, **27**, 63—74.

Ragan, C., R. H. Boots. The treatment of gold dermatides. Use of BAL. *J. Am. M. A.*, 1947, **133**, 752—754.

Ragan, C., T. L. Tyson. Chrysotherapy in rheumatoid arthritis. A three-year study of 142 cases. *Am. J. Med.*, 1946, **1**, 252—256.

Rawls, W. B., Gruskin, B. J., Ressa, A. A., Dworzan, H. J., D. Schreiber. Analysis of results obtained with small doses of gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am. J. M. Sc.*, 1944, **207**, 528—533.

Report of the Council. Manganese compounds for cutaneous diseases, coccigenic infections and blood formation not acceptable for New and Nonofficial Remedies. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 248—249.

Rhian, M., A. L. Moxon. Chronic selenium poisoning in dogs and its prevention by arsenic. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **78**, 249—264.

Robinson, H. M. An evalution of the bismuth blue line. *J. Invest. Dermat.*, 1952, **18**, 341—363.

Rodriguez-Molina, R., H. Schwachman. Fuadin therapy in 150 cases of *schistosomiasis mansoni* with a follow-up study of 70 cases. *Am. J. Trop. Med.*, 1947, **27**, 117—127.

Rosenfeld, Irene, O. A. Beath. The elimination and distribution of selenium in the tissues in experimental selenium poisoning. *J. Nutrition*, 1945, **30**, 443—449.

———. Pathology of selenium poisoning. *Univ. Wyoming Agr. Exper. Sta.*, 1946, Bulletin 275, 1—27.

———. Metabolism of sodium selenate and selenite by the tissues. *J. Biol. Chem.*, 1948, **172**, 333—341.

Rosenthal, S. M. Experimental studies on acute mercurial poisoning. *Pub. Health Rep.*, 1933, **48**, 1543—1560.

———. Use of sodium formaldehyde sulphoxylate in acute mercury poisoning. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1935, **54**, 34—41.

Rosenthal, T., A. Ollswang. Failure of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) in treatment of argyria. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1948, **57**, 743—745.

Sazerac, R., C. Levaditi. Traitement de la syphilis par le bismuth. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 1921, **173**, 338—340.

———. Action de certains dérivés du bismuth sur la syphilis. *Ibid.*, 1921, **173**, 1201—1204.

Schubert, M. Screening of drugs in experimental schistosomiasis in mice. *Am. J. Trop. Med.*, 1948, **28**, 137—156.

Scott, D. A., A. M. Fisher. Effect of zinc salts on action of insulin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1935, **55**, 206—221.

———. Studies on pancreas and liver of normal and zinc-fed cats. *Am. J. Physiol.*, 1938, **121**, 253—260.

Sheline, G. E., Chaikoff, I. L., Jones, H. B., M. L. Montgomery. Studies on the metabolism of zinc with the aid of its radioactive isotope. I. The excretion of administered zinc in urine and feces. *J. Biol. Chem.*, 1943, **147**, 409—414. II. The distribution of radioactive zinc in the tissues of mice and dogs. *Ibid.*, 1943, **149**, 139—151.

Sheppard, C. W., Wells, E. B., Hahn, P. F., J. P. B. Goodell. Studies of the distribution of intravenously administered colloidal sols of manganese dioxide and gold in human beings and dogs using radioactive isotopes. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1947, **32**, 274—286.

Shilen, J., Galloway, A. E., J. F. Mellor, Jr. Beryllium oxide from beryl; health hazards incident to extraction. *Indust. Med.*, 1944, **13**, 464—469.

Short, C. L., Beckan, W. W., W. Bauer. Gold therapy in rheumatoid arthritis. *New England J. Med.*, 1946, **235**, 362—368.

Shroeder, E. F., Rose, F. A., H. Most. Effect of antimony on the electrocardiogram. *Am. J. M. Sc.*, 1946, **212**,697—706.

Slinger, W. N., D. M. Hubbard. Treatment of seborrheic dermatitis with a shampoo contaning selenium disulfide. *Arch. Dermat. & Shyph*, 1951, **64**, 41—48.

Smith, M. I., Stohlman, E. F., Jr., R. D. Lillie. Toxicity and pathology of selenium. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1937, **60**, 449—471.

Smith, M. I., B. B. Westfall. Further field studies on selenium problem in relation to public health. *Pub. Healt Rep.*, 1937, **52**, 1375—1384.

Smith, M. I., Westfall, B. B., E. F. Stohlman, Jr. Elimination of selenium and its distribution in the tissues. *Pub. Health Rep.*, 1937, **52**, 1171—1177.

———. Studies on the fate of selenium in the organism. *Ibid.*, 1938, **53**, 1199—1216.

Sollmann, T., N. E. Schreiber. Chemical studies of acute poisoning from mercury bichloride. *Arch. Int. Med.*, 1936, **57**, 46—62.

Sollmann, T., Schreiber, N. E., H. N. Cole. Excretion of mercury after clinical intramuscular and intravenous injections. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1935, **32**, 1—48.

Stevenson, D. S., Suarez, R. M., Jr., E. J. Marchand. The use of BAL in heavy metal poisoning with particular reference to antimonial intoxication. *Puerto Rico J. Pub. Health & Trop. Med.*, 1948, **23**, 533—553.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 44

PLUMBUL

Importanţa plumbului se datoreşte în cea mai mare parte proprietăţilor sale toxice. Acţiunea toxică a plumbului a fost recunoscută de Hippocrat care a descris o criză gravă de colici abdominale la un om care se ocupa cu extracţia metalelor. În secolul al II-lea î.e.n., Nicandru a considerat constipaţia, durerile abdominale şi paloarea ca efectele acestui metal în organism. În primul secol (e.n.), intoxicaţia cu plumb era o entitate clinică bine recunoscută şi Dioscorides a descris pe larg acest sindrom. Primele descrieri se referă la indivizi care au fost în mod evident expuşi la cantităţi mari de plumb. Abia în secolul al XVII-lea s-au recunoscut formele insidioase ale intoxicaţiei cu plumb. Prima dare de seamă în legătură cu cercetările experimentale asupra plumbului poate fi găsită într-un tratat de toxicologie de Orfila (1814).

Plumbul este o substanţă toxică cu acţiune lentă şi insidioasă, dar puternică. Intoxicaţia cu plumb a fost asemănată cu sifilisul, deoarece în ambele boli pot fi interesate o mare parte din ţesuturile corpului, iar simptomele sînt variate. Analogia poate fi extinsă mai departe. Primele simptome sînt de obicei puţin grave şi dacă nu este descoperită şi tratată, intoxicaţia poate evolua către o boală gravă care duce la infirmitate. O dată diagnosticul pus, este de datoria medicului să constate cauza intoxicaţiei, astfel ca ceilalţi oameni să poată fi apăraţi. Aceeaşi cauză poate constitui un pericol potenţial pentru un număr mare de indivizi.

Intoxicaţia cu plumb este de obicei o boală cronică cu debut lent şi insidios. Dacă expunerea la plumb este mică, simptomele se pot dezvolta în decurs de ani. Dacă 2 persoane sînt expuse în aceeaşi măsură, una poate să facă o intoxicaţie gravă, pe cînd cealaltă poate să nu prezinte nici un fel de simptom. După cum arată aceste fapte, cunoaşterea comportării biochimice a elementului în organism este importantă din cauză că absorbţia, distribuţia şi excreţia plumbului joacă cele mai importante roluri, atît în instalarea intoxicaţiei, cît şi în tratamentul ei.

Compuşii plumbului au o valoare terapeutică neglijabilă. *Soluţia de subacetat de plumb*, F.N., a fost utilizată ca astringent, dar există astringente mai eficace, şi mai puţin periculoase. *Soluţia de opiu şi plumb* este un amestec întrebuinţat mult înainte în tratamentul intoxicaţiei cu iederă, dar azi nu mai este folosit deoarece nu are nici o bază raţională. Alte preparate existente în F.N. sînt *monoxidul de plumb şi acetatul de plumb.*

Absorbţie. Plumbul este absorbit foarte încet. Totuşi, o absorbţie înceată, dar constantă, este suficientă pentru a produce intoxicaţia. Acumularea gradată a elementului în corp formează substratul aspectelor clinice ale intoxicaţiei progresive.

Absorbţia prin piele. Este important de ştiut dacă pielea poate absorbi plumbul, deoarece mulţi indivizi, ca de exemplu pictorii, vin adesea în contact cu substanţe care conţin plumb. Se socotea înainte că metalul poate intra în cantităţi apreciabile pe această cale în corp, dar studii experimentale au infirmat acest lucru. Este greu să se mărească apreciabil excreţia urinară de plumb, la un animal, prin aplicaţie locală de săruri anorganice de plumb. Totuşi sînt ocazii în care pielea poate fi o cale de intrare. O eroziune a epiteliului cutanat permite trecerea elementului în circulaţia generală. Compuşii organici, cum ar fi tetraetilul de plumb, pot pătrunde rapid prin pielea intactă. Desigur, plumbul de pe mîini poate fi adesea dus la gură şi în acest fel este posibil să se facă absorbţia.

Absorbţia subcutanată şi intramusculară. Absorbţia subcutanată sau intramusculară prezintă interes numai în acele rare cazuri în care gloanţele sau alicele de plumb sînt implîntate în ţesuturi. Sînt multe cazuri autentice de intoxicaţie care au luat naştere în asemenea împrejurări (Machle, 1940). Împuşcătura cu alice de plumb este deosebit de periculoasă din cauza marii suprafeţe a acestora care permite o mare dizolvare şi absorbţie a plumbului. Într-adevăr, s-a comunicat că intoxicaţia a apărut la mai puţin de o lună după ce alicele de plumb au fost implîntate în ţesuturi.

Absorbţia prin tractul gastro-intestinal. Absorbţia plumbului prin tractul gastro-intestinal prezintă mare importanţă. Majoritatea cazurilor de intoxicaţie menajeră cu plumb provin din ingerarea plumbului. Chiar şi regimul alimentar normal conţine cantităţi apreciabile din acest element. S-au făcut numeroase cercetări asupra absorbţiei plumbului din tractul digestiv (Cantarow şi Trumper, 1944). Totuşi dificultăţile tehnice întîlnite în evaluarea exactă a absorbţiei plumbului din tractul intestinal sînt atît de mari, încît numai cercetările controlate cu meticulozitate sînt valabile. În ultimă analiză, întrebările practice la care trebuie să se răspundă sînt: cît plumb se absoarbe din tractul gastro-intestinal al oamenilor expuşi la contacte zilnice obişnuite şi cît se absoarbe la oameni expuşi la contacte industriale. Răspunsul este complicat de variaţiile în ingerarea plumbului alimentar, de necesitatea de a face cercetări exacte de bilanţ, timp prelungit, de greutatea de a face o distincţie între excreţia intestinală pe de o parte şi diminuarea absorbţiei pe de altă parte, de greutăţile tehnice analitice etc.

Într-un studiu foarte amplu, Kehoe şi colaboratorii (1933 şi ulterior) au urmărit în mod continuu timp de mai bine de 3 ani metabolismul plumbului la indivizi normali. În acest timp s-au cercetat cu grijă ingestia şi excreţia de plumb pe baza analizelor repetate ale conţinutului în plumb, din porţiuni luate în duplicat, pe deoparte din toate alimentele şi băuturile consumate, pe de altă parte din excreţii. Indivizii cercetaţi erau supuşi la diferite aporturi de plumb, pînă la 3 mg zilnic. Rezultatele acestui studiu vor fi discutate mai tîrziu, la paragrafele privind distribuţia, excreţia şi bilanţul plumbului. Fap-

Scanned with OKEN Scanner

tul că numai 8% din plumbul ingerat este absorbit, chiar atunci cînd se ingerează plumb sub forma unei sări solubile, este edificator pentru problema absorbţiei gastro-intestinale. Acest fapt este îmbucurător, deoarece excreţia plumbului este atît de limitată, încît absorbţia completă a cantităţii întregi de plumb conţinută într-un regim normal ar putea să ducă curînd la acumularea de cantităţi toxice.

Unele studii auxiliare ale lui Kehoe şi colaboratorii (1943) sînt de asemenea foarte importante. Precum se va arăta pe larg, mai tîrziu, comportarea plumbului în corp seamănă în multe privinţe cu aceea a calciului. Astfel s-a acceptat în mod general că absorbţia plumbului poate fi modificată în mod semnificativ, prin schimbări făcute în conţinutul de calciu şi fosfaţi din regim. Unele experienţe pe animale dovedesc acest punct de vedere. Totuşi, Kehoe şi colaboratorii nu au găsit diferenţe semnificative în absorbţia de plumb în timpul unei perioade de 28 de zile de bilanţ, în condiţiile dietetice de mai jos: 1) cantităţi mari de lapte; 2) cantităţi mari de pectină; 3) doze mari de acid ascorbic; 4) aport scăzut în calciu şi fosfor; 5) aport scăzut de calciu şi aport crescut de fosfor; 6) aport crescut de calciu şi aport scăzut de fosfor; 7) aport crescut de calciu ca şi de fosfor. S-a găsit că singurul factor care influenţează semnificativ absorbţia plumbului era activitatea motorie a intestinelor. O absorbţie de plumb crescută coincidea cu o descreştere a numărului de evacuări; cînd exista o creştere a frecvenţei evacuărilor, absorbţia plumbului era scăzută.

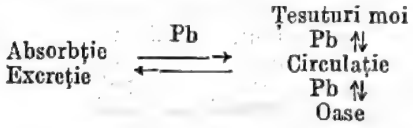
Absorbţia prin tractul respirator. Aceasta este o importantă cale de absorbţie a plumbului. Cele mai multe cazuri de intoxicaţii industriale rezultă din inhalarea prafului sau fumului de plumb. S-a recunoscut de mult timp că metalul poate pătrunde în organism prin căile respiratorii, dar s-a crezut că majoritatea plumbului din aer nu ajunge la plămîni, ci este înghiţit. Posibilitatea mucoasei respiratorii de a absorbi plumbul a fost demonstrată de Blumgart (1923) şi Minot (1924), care au arătat că plumbul poate fi absorbit din toate regiunile tractului respirator, inclusiv vestibulul nazal. Într-adevăr, absorbţia pe această cale este mult mai rapidă şi completă decît din tractul gastro-intestinal.

Mecanismul prin care pulberile insolubile de plumb sînt atît de bine absorbite de mucoasele tractului respirator poate fi doar presupus. Plumbul depus în căile respiratorii este în cele din urmă dizolvat, dar mecanismul prin care are loc această solubilizare nu poate fi afirmat cu siguranţă. S-ar putea forma complexe solubile de proteine şi plumb. Este de asemenea probabil că presiunea crescută de bioxid de carbon produce un mediu destul de acid pentru ca să favorizeze dizolvarea particulelor de plumb. În plus, particulele de plumb pot fi fagocitate şi pătrund astfel în circulaţie.

Distribuţie. Distribuţia plumbului în organism este deosebit de importantă, deoarece este un factor crucial în evoluţia intoxicaţiei cu plumb. Cum s-a mai menţionat deja, plumbul poate pătrunde în circulaţie printr-o mulţime de căi. Altă dată se credea că plumbul se găseşte în circulaţie sub formă de complecşi solubili, ca de exemplu difosfatul de plumb, difosfogliceratul de plumb, fosfatul de plumb şi calciu (Aub, 1935). Kety (1942), bazîndu-se pe considerente termodinamice, a afirmat că plumbul poate circula sub formă de citrat. Totuşi, date mai recente arată că mai bine de 90% din plumbul circulant este legat de eritrocite. Mai mult, cînd se adaugă *in vitro* plumb la o cantitate de sînge, acesta se combină repede cu constituenţii celulari şi este îndepărtat din plasmă. Numai cînd plumbul se găseşte în cantităţi relativ mari, rămîne o parte însemnată în plasmă (Bambach şi alţii, 1942; Mortensen şi Kellog, 1944; Mortensen, 1946). După absorbţie, plumbul este distribuit în diferite ţesuturi. Cele mai mari concentraţii sînt găsite în ficat şi rinichi, dar plumbul părăseşte repede ţesuturile moi, pentru a se depune în oase.

Depunerea plumbului în oase a constituit subiectul unor vaste cercetări (Cantarow şi Trumper, 1944) dar numai aspectele majore ale acestei probleme pot fi discutate. Comportarea plumbului în ceea ce priveşte depunerea lui în oase seamănă mult cu cea a calciului. Plumbul se depune în oase sub forma fosfatului terţiar de plumb insolubil. Locul de depunere a format un subiect de controverse, dar în general se crede că aceasta s-ar face în ţesutul trabecular şi în cel compact. Ca regulă generală, oasele lungi conţin mai mult plumb decît oasele late. La începutul perioadei de depunere, cea mai mare concentraţie de plumb se află în partea epifizară a oaselor lungi. Aceasta este în special adevărat pentru oasele în creştere, unde depozitele de plumb pot fi depistate roentgenografic sub formă de inele, de densitate crescută, în centrele de osificare ale cartilajelor epifizare şi ca o serie de linii transversale în diafize. Acestea pot servi ca metodă de diagnostic în stabilirea intoxicaţiei cu plumb la copii (Cooper, 1947).

În general, se crede că plumbul din schelet este inert din punct de vedere biologic, spre deosebire de plumbul din ţesuturile moi; tratamentul intoxicaţiei cu plumb se bazează pe principiul deviaţiei circuitului plumbului dinspre ţesuturile moi înspre schelet. Totuşi, aceasta nu înseamnă că plumbul scheletal este neapărat imobil. Există o mulţime de probe care dovedesc că plumbul părăseşte încet scheletul, spre a fi eventual excretat. Mai mult, există o posibilitate ca în unele situaţii metabolice, plumbul să fie brusc mobilizat. De aceea distribuţia plumbului trebuie privită ca un echilibru dinamic care poate fi reprezentat precum urmează:



Complexul de plumb din oase poate fi privit ca fiind forma cea mai puţin disociabilă, cea mai puţin activă şi cea mai stabilă dintre diversele forme ale plumbului din organism. Totuşi acesta se formează încet şi echilibrul e de aşa natură, încît permite concentraţii mari în circulaţie şi în ţesuturile moi, în condiţii de expunere severă. După expunere, plumbul migrează încet spre oase. După aceea, plumbul părăseşte încet oasele pentru a fi excretat,

Excreţie. Plumbul este excretat de rinichi şi intestine. Fecalele conţin mai mult plumb decît urina.

Totuşi, plumbul existent în scaun reprezintă în marea majoritate plumbul neabsorbit. Ritmul de excreţie a plumbului prin urină este legat de intensitatea expunerii şi de concentraţia din sînge. Individul normal, fără o meserie care să-l expună la plumb, are o concentraţie medie de plumb sanguin de 0,030 mg la suta de grame de sînge total şi o concentraţie medie urinară de 0,027 mg la litru. În aceste condiţii, numai aproximativ 100 ml de sînge sînt epuraţi de plumb în 24 de ore. Aceasta nu înseamnă neapărat că plumbul este reabsorbit în mare măsură de tubii renali. Mai curînd este în acord cu constatarea că cea mai mare parte din plumbul circulant este legată de eritrocite, neputînd astfel să pătrundă în filtratul glomerular. O creştere a concentraţiei plumbului din circulaţie este urmată de o creştere proporţional mai mare a excreţiei urinare. Aceasta ar putea fi rezultatul unei captări reduse de către eritrocite sau al unei reabsorbţii tubulare renale scăzute.

Concentraţia plumbului urinar este influenţată de debitul urinar. Cele mai precise date asupra plumbului urinar se obţin cu probe urinare de 24 de ore. Valoarea datelor obţinute prin analiza probelor de urină întîmplătoare poate fi

Scanned with OKEN Scanner

mărită făcîndu-se corecţia pentru densitate (Levine şi Fahy, 1945) sau pentru debitul urinar (Pinto şi alţii, 1941).

La individul normal, cantitatea de plumb din fecale este strîns legată de cantitatea de plumb ingerată şi este imposibil să se facă vreo distincţie între plumbul neabsorbit şi plumbul excretat prin intestine. Totuşi, dacă indivizii supuşi experimentului au prezentat un bilanţ pozitiv de plumb un timp mai prelungit, astfel încît s-a ajuns la o concentraţie crescută a plumbului din sînge, urină şi fecale şi ulterior prezintă un bilanţ negativ prin înlăturarea expunerii la plumb se poate stabili participarea renală şi intestinală la excreţia plumbului. Kehoe şi colaboratorii (1943) au găsit că plumbul excretat prin intestine era într-o cantitate atît de mică, încît nu ar fi putut fi decelat dacă ei nu ar fi făcut un studiu de bilanţ timp de 2 ani de zile.

Bilanţul plumbului. Excreţia plumbului este atît de limitată încît o expunere excesivă duce la un bilanţ pozitiv de plumb. După Kehoe şi colaboratorii (1943) un bilanţ de plumb pozitiv ar începe după o ingestie depăşind 0,6 mg zilnic. Kehoe şi colaboratorii (1943, 1947) au studiat indivizi normali, cărora li s-au dat doze zilnice de 1, 2 şi 3 mg de săruri solubile de plumb, perioade lungi de timp. La toţi a apărut un bilanţ pozitiv de plumb. Excreţia fecală a rămas remarcabil de constantă, fiind de aproximativ 90% din aport, în timp ce concentraţia plumbului din sînge şi urină a crescut încet şi într-un ritm relativ constant. După încetarea administrării de plumb, conţinutul de plumb din fecale a revenit la valori normale în decurs de cîteva zile. Pe de altă parte, concentraţiile din sînge şi excreţia urinară au rămas crescute timp de mai multe luni şi s-a calculat că ar fi necesari 3—4 ani pentru ca să se excrete plumbul reţinut de individul care ingerase 2 mg zilnic timp de 2 ani.

Experienţele de mai sus arată clar echilibrul dinamic al plumbului din organism. Cînd un individ rămîne în bilanţ pozitiv de plumb, concentraţia plumbului din toate ţesuturile corpului creşte încet. Dacă expunerea este suficient prelungită, se vor atinge probabil concentraţiile critice. Este evident că timpul necesar pentru atingerea acestor niveluri critice va depinde de gradul bilanţului pozitiv, adică de intensitatea expunerii. De asemenea este evident că plumbul inhalat este mult mai periculos decît cel ingerat, deoarece absorbţia din căile respiratorii este mai activă decît cea din tractul gastro-intestinal. Deoarece excreţia este limitată, se poate atinge repede un bilanţ pozitiv crescut.

Factorii care influenţează distribuţia plumbului. Dacă distribuţia şi depozitarea plumbului în organism ar putea fi controlate, acest control ar putea fi un factor important în prevenirea şi tratamentul intoxicaţiei cu plumb. Importante contribuţii în acest domeniu au fost aduse de Aub şi colaboratorii (1925). Faptul că plumbul şi calciul sînt la fel depozitate sub formă de fosfaţi în schelet, a dat naştere la ipoteza fundamentală că metabolismul plumbului este similar cu cel al calciului. Aceşti cercetători s-au gîndit că factorii care favorizează depunerea calciului în oase vor favoriza de asemenea depunerea plumbului în schelet. Invers, decalcificarea scheletului va elibera plumbul din oase şi-i va permite accesul în circulaţie şi apoi excreţia. Aub şi colaboratorii erau de părere că ionul calciu ar fi cel mai important ion care intervine în reglarea direcţiei „fluxului de plumb" spre şi de la schelet. Ei au arătat, atît la animale, cît şi la oameni că regimurile cu cantităţi mari de calciu şi factorii care favorizau depunerea calciului reduceau excreţia plumbului, pe cînd dietele cu puţin calciu şi procedeele care promovau o decalcificare osoasă, făceau să crească mult excreţia plumbului.

Shelling (1932, 1935), extinzînd progresele fundamentale din domeniul metabolismului calciului, făcute de McCollum şi colaboratorii a arătat că decalcificarea şi calcificarea oaselor sînt în strînsă legătură cu ingestia relativă a ionilor de fosfaţi şi de calciu. De aceea, dacă vrem să depunem plumb sub o formă insolubilă în schelet, trebuie să furnizăm o cantitate mare de fosfaţi. Cantităţi mari de calciu fără fosfaţi în cantitate suficientă vor epuiza fosfaţii din organism necesari excreţiei excesului de calciu şi astfel vor rămîne puţini ioni de fosfaţi care să formeze fosfatul insolubil de plumb. Shelling a arătat de asemenea că în scopul favorizării excreţiei de plumb ar trebui să se folosească un regim cu calciu scăzut şi bogat în fosfaţi. Astfel, un regim rahitogenic promovează îndepărtarea calciului şi a plumbului din oase şi excreţia acestora ca fosfaţi solubili. Datele experimentale obţinute de Shelling la animale concordă cu observaţiile clinice ale lui Gray (1935) şi anume că fosfaţii sînt importanţi în metabolismul plumbului.

Alţi factori care influenţează distribuţia plumbului. În afară de calciu şi fosfaţi, mai sînt şi alţi agenţi chimici care influenţează depozitarea şi excreţia plumbului. Unii dintre aceştia acţionează în mod evident prin influenţa lor asupra metabolismului calciului, dar s-a constatat în mod empiric că şi alte substanţe influenţează metabolismul plumbului prin mecanisme care nu au fost încă explicate în mod satisfăcător.

1. *Acizii simpli şi sărurile formatoare de acizi.* Este bine cunoscut faptul că o scădere a pH-ului sanguin favorizează solvarea calciului şi decalcifierea oaselor. Nu este surprinzător, prin urmare, să se constate că acizii sau compuşii potenţiali acizi măresc excreţia plumbului depozitat. Deosebit de activi sînt acidul clorhidric, clorura de amoniu şi acidul fosforic. Este interesant de notat că Aub şi colaboratorii (1925) au constatat că acidul fosforic, asociat cu un regim sărac în calciu, putea să favorizeze excreţia de plumb la om. Cu toate că ei au atribuit atunci acest efect aciditătii compusului, este probabil că ingerarea concomitentă de cantităţi scăzute de calciu şi cantităţi crescute de fosfaţi să constituie o cauză a promovării mobilizării plumbului din oase şi a excreţiei sale consecutive.

2. *Bicarbonatul de sodiu.* După Aub şi colaboratorii (1925) solubilitatea fosfatului terţiar de plumb, formă sub care se găseşte în oase, este mărită, atît în prezenţa unei reacţii alcaline cît şi a unei reacţii acide. De aceea, ei au determinat clinic efectul bicarbonatului de sodiu asupra vitezei de excreţie a plumbului. Cu toate că bicarbonatul de sodiu nu era atît de activ ca substanţele acidogene, totuşi el creştea în mod apreciabil excreţia plumbului. Efectul obţinut era de durată mai lungă decît acela obţinut după administrarea de acid. Totuşi, observaţia că alte substanţe potenţial alcaline, ca de exemplu lactatul de sodiu, nu determină o creştere a excreţiei plumbului, face ca mecanismul de acţiune a bicarbonatului de sodiu să fie obscur.

3. *Iodurile.* Iodura de potasiu a fost utilizată încă din 1840 în scopul măririi excreţiei plumbului. Cu toate că eficacitatea sa a fost un subiect de discuţie, Aub şi colaboratorii au găsit că iodura putea să dubleze viteza de excreţie a plumbului. Celelalte săruri de potasiu, în afara iodurilor, erau inactive, în timp ce iodura de amoniu s-a dovedit a fi la fel de activă ca iodura de potasiu. Din aceste observaţii ei au tras concluzii că ionul de iod, ca atare, favorizează excreţia plumbului. Mecanismul acţiunii este necunoscut.

4. *Hormonul paratiroidian.* Extractele de paratiroidă favorizează excreţia plumbului în intoxicaţiile cu plumb (Aub şi Hunter, 1927). Tendinţa cunoscută a acestui hormon de a provoca o migrare a calciului din oase în sînge constituie probabil baza mobilizării plumbului din schelet. Rezultate similare au fost obţinute şi cu dihidrotahisterol.

5. *Vitamina D.* Atunci cînd aportul de calciu şi fosfaţi este suficient, vitamina D favorizează depunerea fosfatului de

Scanned with OKEN Scanner

calciu şi fosfatului de plumb în oase. Totuşi, Shelling (1935) pe baza observaţiilor la animale, a sugerat posibilitatea că la oamenii care primesc vitamina D şi calciu, dar cantităţi insuficiente de fosfaţi, vitamina favorizează în aşa grad depunerea fosfatului de calciu în oase, încît cationul plumb este lipsit de anionul fosfat şi rămîne în circulaţie. Astfel, el este de părere că un regim bogat în calciu şi sărac în fosfaţi este şi mai nefavorabil depunerii plumbului în oase în prezenţa vitaminei D, decît în absenţa ei.

6. *BAL.* Administrarea de BAL este urmată de o creştere importantă a excreţiei urinare de plumb, atît la animalele intoxicate experimental, cît şi la bolnavii cu saturnism (Germuth şi Eagle, 1948; Ryder şi Kehoe, 1947). Cu toate acestea BAL nu protejează eficace animalele împotriva intoxicaţiei experimentale cu plumb (Braun şi alţii, 1946; Germuth şi Eagle, 1948; Graham şi Hood, 1948; Weatherall, 1948). De asemenea nici simptomele clinice nu sînt ameliorate de BAL. În ciuda faptului că BAL la început măreşte excreţia urinară de plumb, efectul se pierde repede atunci cînd se continuă administrarea sa. De aceea, cantitatea totală de plumb mobilizată este neglijabilă; o scădere concomitentă a concentraţiei plumbului din sînge arată că sîngele este acela care formează sursa metalului găsit în urină. Se pare că BAL poate să elibereze plumbul din eritrocite şi să favorizeze excreţia sa. Plumbul din ţesuturi pare să fie totuşi mai strîns legat şi nesusceptibil la combinarea cu BAL sau la inactivarea cu ajutorul acestuia (Ryder şi Kehoe, 1947).

7. *Acidul etilendiaminitetraacetic* (EDTA). Agenţii chelatizanţi sînt foarte activi în mobilizarea plumbului din ţesuturi şi în favorizarea excreţiei urinare a metalului. Complexul de calciu şi sodiu al EDTA (pag. 800) pare să fie o substanţă sigură şi folositoare în acest scop şi promite să fie valoroasă în tratamentul intoxicaţiei cu plumb (Rubin şi alţii, 1953).

8. *Rarefierea osoasă.* Există probe că leziunile de rarefiere osoasă eliberează plumbul din schelet. Dacă expunerea anterioară la plumb a fost de scurtă durată, chiar şi cele mai active procese de rarefiere pot să producă o creştere mică sau nulă a plumbului sanguin; totuşi, la indivizii care au fost expuşi în industrie sau au fost supuşi la o expunere menajeră anormal de crescută, se pot atinge concentraţii toxice (Brown, 1946). Într-adevăr, prin acest proces pot fi grăbite simptomele de intoxicaţie cu plumb (Brown şi Tomsett, 1945).

Etiologia intoxicaţiei cu plumb. Intoxicaţia cu plumb este aproape totdeauna cronică, deoarece absorbţia se face de obicei încet. Cazurile de intoxicaţie cu plumb pot fi grupate în 2 categorii principale: acelea care se produc prin expunerea în industrie şi acelea prin expunere menajeră.

Intoxicaţia cu plumb din industrii. Foarte mulţi muncitori din industrii sînt expuşi la plumb. Deosebit de periculoase sînt minele, topitoriile şi rafinăriile de plumb. Fabricarea produselor care conţin plumb, ca de exemplu sîrma de plumb, tabla de plumb, articole de instalaţii, gloanţele, acumulatorii electrici constituie o sursă potenţială de intoxicaţie. Tipografii, pictorii şi smălţuitorii obiectelor din ceramică sînt de asemenea expuşi la plumb. În plus mai sînt utilizate multiple forme de plumb în numeroase alte procese de fabricaţie.

În majoritatea cazurilor de intoxicaţii industriale, plumbul este inhalat sub formă de pulbere sau fum. Cercetări numeroase făcute în domeniul intoxicaţiilor cu plumb au dus la un control remarcabil de eficace al acestei substanţe toxice industriale. De exemplu, imediat ce s-a constatat că aerul contaminat cu plumb este o sursă potenţială de intoxicaţie, s-au luat măsuri sanitare de igienă care au redus mult acest risc. Măsurile igienice şi repetatele examene medicale au redus astăzi la minimum incidenţa cazurilor grave de intoxicaţie cu plumb.

Intoxicaţiile menajere. Intoxicaţiile cu plumb datorite altor surse în afara celor industriale nu sînt rare. În gospodării metalul este de multe ori ingerat în mod accidental şi sursele sînt de aşa fel încît pot avea loc expuneri repetate.

Cîteva exemple vor ilustra aceasta. În regiunile carbonifere din Anglia, în perioada dintre 1931 şi 1934 a fost mărită duritatea apei de băut pentru a împiedica solubilizarea plumbului care s-ar fi putut produce în ţevi. În acest timp, mortalitatea infantilă din aceste regiuni a scăzut cu aproape 67%. S-au semnalat diverse cazuri de intoxicaţie provenind din fabricarea berei, vinului şi a cidrului în vase acoperite cu un smalţ ceramic, care conţinea plumb. Reacţia acidă a băuturii fermentate dizolvă plumbul din smalţ. S-a semnalat o intoxicaţie la un individ care sifona de obicei vinul printr-un furtun de cauciuc care conţinea plumb. S-au depistat un număr de cazuri de intoxicaţii cu plumb în Austria, în 1931, din cauza unei contragreutăţi de plumb fixate pe piatra de măcinat a unei mori. Sugarii hrăniţi la sîn au fost intoxicaţi din cauza că mamele utilizau apărători de plumb pentru mamele (Rapoport şi Kenney, 1939). Au fost copii care s-au intoxicat din cauză că rodeau vopseaua de pe leagăn. În 1933 s-a depistat o mică epidemie de intoxicaţii cu plumb la Baltimore şi Nashville din cauză că se ardeau drept combustibil în sobe lădiţe de acumulatori de către familiile sărace. De atunci s-au mai semnalat multe cazuri asemănătoare (Cooper, 1947). S-a mai semnalat ca sursă de intoxicaţie şi tutunul de prizat, împachetat în foiţe de plumb. În spitalul din New Haven s-a internat un caz interesant de saturnism în 1937. Bolnavul era o persoană mai în vîrstă, care trăia într-o casă veche de ţară. Ceilalţi membri ai familiei nu sufereau de saturnism, totuşi s-a dovedit că pompa de alimentare cu apă era probabil sursa de plumb. Bolnavul era primul din casă care se scula de dimineaţă şi bea apă, de obicei imediat după ce se trezea. În timpul nopţii se dizolvase suficient plumb ca să ajungă la o concentraţie toxică. După ce apa stagnantă era scoasă, apa care curgea ulterior nu mai era periculoasă. Exemplele de mai sus dau o oarecare idee asupra surselor obscure de plumb în intoxicaţia accidentală. Este evident, că datoria medicului este ca atunci cînd a diagnosticat un caz de intoxicaţie cu plumb, să facă toate eforturile pentru a descoperi şi îndepărta originea substanţei toxice; în caz contrar, bolnavul ca şi cei din jur vor continua să ingereze metalul.

Semnificaţia concentraţiei plumbului în urină, fecale şi sînge. Deoarece plumbul este pretutindeni răspîndit, toate persoanele au cantităţi apreciabile în ţesuturi, urină şi fecale. De exemplu, Kehoe şi colaboratorii (1933) au arătat că pînă şi indienii din Mexic, care duc cea mai simplă existenţă, departe de orice contact cu oraşul şi hrănindu-se cu vegetale şi produse animale de pe domeniile lor, au o concentraţie medie de 0,02 mg la 100 g sînge. Este important, prin urmare, să se stabilească valorile „normale de plumb" pentru a putea interpreta corect dozările de plumb făcute în cazurile de expunere. Astfel de date au fost obţinute de către cîţiva cercetători şi, în general, se potrivesc între ele (Cantarow şi Trumper, 1944). Cifrele reprezentative ale lui Cholak şi Bambach (1943) sînt redate în tabelul 46; precum se poate constata din abaterile standard, există o dispersare considerabilă a valorilor normale, datorită variaţiilor zilnice din regimul alimentar.

În cazurile de expuneri în industrie, concentraţia plumbului din sînge şi excreţii creşte (tabelul 46) deseori pînă la valori de cîteva ori mai mari decît cele normale. Trebuie menţionat că în general valorile plumbului din fecale dau numai o idee aproximativă a intensităţii expunerii. Totuşi, în situaţiile în care expunerea se datoreşte în cea mai mare parte vaporilor de plumb, concentraţia plumbului din fecale nu este un indice fidel de expunere. Mai mult, trebuie reamintit că valo-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 46

Valorile medii pentru plumbul din urină, sînge şi fecale la grupuri de persoane supuse la diferite condiţii de expunere la plumb[1]

Ocupaţia	Valori medii					
	Urină		Fecale		Sînge	
	Numărul de persoane sau de probe	mg Pb/litru	Numărul de persoane sau de probe	mg Pb/24 ore	Numărul de persoane sau de probe	mg Pb/100 g
Fără expunere profesională la plumb..	1 052	0,027 ±0,014 *	859	0,280 ±0,145 *	188	0,030 ±0,009 *
Instalare de izolaţii.....	23	0,037			27	0,037
Mecanică de garaj.....	654	0,050	463	0,486	145	0,039
Fabricarea vopselelor	20	0,067	20	0,505	20	0,048
Sudură	74	0,074			15	0,050
Reparaţii la pompe de gazolină.....	17	0,074			17	0,041
Fabricarea insecticidelor	27	0,079	26	0,546		
Fabricarea tetraetilului de plumb.....	762	0,093	750	0,458	136	0,045
Fabricarea alicelor de plumb.....	38	0,124	38	1,421	13	0,062
Fabricarea coloranţilor.....	12	0,124	6	0,500	7	0,086
Topitorii de alamă	60	0,161	55	0,592		
Fabricarea acumulatorilor.....	69	0,182	71	2,530		
Fabricarea albului (carbonatului) de plumb, expunere moderată	86	0,241	85	3,760	21	0,086
Fabricarea albului (carbonatului) de plumb, expunere pronunţată.....	10	0,336	10	7,600		

1 După Cholak şi Bambach, 1943. Prin amabilitatea redacţiei revistei *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*.

* ± Abaterea standard.

rile plumbului din fecale revin la normal în cîteva zile după terminarea expunerii.

Nivelurile plumbului din sînge şi urină constituie un indice al gradului de absorbţie, direct legat de expunere. Valorile sînt lipsite de semnificaţie, dacă nu se iau măsuri pentru împiedicarea contaminării probelor şi dacă determinările nu sînt făcute de o persoană competentă. Concentraţia plumbului din sînge constituie o indicaţie valoroasă asupra intensităţii unei expuneri recente la plumb. Concentraţiile superioare valorii de 0,07 mg la 100 g sînge total indică o expunere la plumb de dată recentă; cele mai ridicate de 0,10 mg la 100 g arată că expunerea a fost gravă. Valorile care ating aproximativ 0,50 mg la 100 g sînt neobişnuite, dar pot să aibă loc atunci cînd expunerea a fost foarte gravă; concentraţii mai crescute se întîlnesc numai în ocazii foarte rare de expunere accidentală excepţională; valorile mai crescute de 1,0 mg la 100 g trebuie privite ca dovadă de contaminare a probelor (Comitetul de intoxicaţie cu plumb, 1943). După încetarea expunerii, concentraţia plumbului din sînge scade. Ritmul de descreştere este, la început, destul de rapid. Timpul necesar pentru revenirea la niveluri normale depinde de amploarea şi durata expunerii la plumb. Interpretarea datelor găsite în sînge trebuie prin urmare să fie bazată pe un istoric exact al expunerii.

Dozările de plumb din urină sînt şi mai valoroase decît acelea din sînge deoarece conţinutul în plumb al urinii creşte mult mai repede decît acela din sînge, în urma expunerii (tabelul 46). Probele din urină, dacă sînt recoltate corect, în condiţii normale fiziologice, constituie cea mai bună mărturie pentru gradul de severitate al expunerii. Trebuie măsurat, atît volumul urinar, cît şi greutatea specifică. Probele multiple sau cele din 24 de ore sînt preferabile probelor recoltate întîmplător. Limita superioară a concentraţiei normale de plumb urinar este de 0,08 mg/l. Expunerile accidentale la plumb produc de obicei o creştere a excreţiei care depăşeşte 0,15 mg/l şi majoritatea cazurilor de intoxicaţie cu plumb, examinate în timpul unei perioade de intoxicaţii, indică concentraţii între 0,15 şi 0,30 mg/l. Concentraţiile mai crescute de 0,50 mg/l sînt rar întîlnite şi necesită o verificare (Comitetul de intoxicaţii cu plumb, 1943). Concentraţia plumbului din urină ca şi în sînge scade foarte repede, imediat după încetarea expunerii. Mai tîrziu ca scade destul de lent. Pot trece ani de zile pînă ce se revine la niveluri normale, depinzînd de durata şi gravitatea expunerii la plumb, adică de cantitatea de plumb care a fost absorbită în organism.

Concentraţiile de plumb din urină şi sînge constituie doar un ajutor limitat în stabilirea diagnosticului de intoxicaţie cu plumb, mai ales din cauză că o expunere puternică poate să dea naştere la valori ridicate, care scad repede, pe măsură ce plumbul este repartizat în ţesuturile moi şi schelet. Prin urmare, niveluri anormal de mari pot să fie neînsoţite de simptome de intoxicaţie. Din contră, diagnosticul de intoxicaţie cu plumb nu poate fi susţinut în faţa unor valori normale urinare şi sanguine. Rolul probelor chimice în diagnosticul intoxicaţiei cu plumb a fost rezumat pe scurt de Kehoe şi colaboratorii (1933) precum urmează: „Diagnosticul intoxicaţiei cu plumb trebuie să continue să se bazeze pe pricepere şi raţionament în evidenţierea şi interpretarea fenomenelor clinice. Valoarea datelor de laborator constă în faptul că dacă sînt destul de devreme obţinute, ele constituie un mijloc de apreciere a expunerii la plumb a bolnavului. Astfel, din cauza lipsei de specificitate a semnelor clinice în intoxicaţia cu plumb, sîntem rareori justificaţi să concludem că aceste semne se datoresc plumbului, fără să ne asigurăm că a avut loc o expunere semnificativă. Pe de altă parte, nu trebuie să se supraaprecieze importanţa unei probe concludente care arată absorbţia anormală de plumb. Absorbţia de plumb nu este sinonimă cu intoxicaţia de plumb şi nici nu înseamnă, în alte cazuri, că lucrătorul care lucrează cu plumb nu face boala. De aceea nu trebuie abandonate observaţiile clinice făcute cu grijă, necesare deseori în stabilirea diagnosticului diferenţial, în favoarea investigaţiilor de laborator".

Scanned with OKEN Scanner

Definirea limitelor de siguranţă a expunerii profesionale la plumb, pe baza dozărilor de plumb. Pericolele unei expuneri profesionale la plumb pot fi definite, cu destulă precizie, cu ajutorul analizelor periodice de plumb din sînge şi excreţii. Totuşi, trebuie să se ştie că în cazul expunerilor-limită, trebuie să treacă mai mulţi ani pînă să se ajungă la un echilibru al plumbului şi să se atingă concentraţii maxime tisulare. Precum s-a menţionat deja, aportul de peste 0,6 mg plumb zilnic produce o balanţă de plumb pozitivă. Valorile medii ale plumbului din fecale, mult crescute peste 1,1 mg în 24 de ore la muncitorii supuşi inhalării compuşilor de plumb sub formă de particule, sînt asociate cu intoxicaţia cu plumb. Aceasta arată probabil că există şi o absorbţie din tractul respirator. Dacă concentraţia medie urinară este menţinută sub 0,10 mg/l şi dacă expunerea este micşorată atît de susţinut încît orice determinare izolată nu întrece 0,15 mg/l, intoxicaţia cu plumb se produce rareori şi atunci sub forma cea mai uşoară. Limitele de siguranţă din sînge au fost definite cu mai puţină exactitate dar s-a încercat să se situieze limita superioară la 0,07 mg la 100 g sînge total. În intoxicaţia evidentă cu plumb, valorile se situează de obicei de la 0,09 la 0,3 mg la 100 g.

Simptomatologia intoxicaţiei cu plumb. Simptomele şi semnele intoxicaţiei cu plumb sînt atît de numeroase şi unele sînt atît de patognomonice, încît diagnosticul acestei stări pare la prima vedere o chestiune simplă. De fapt, un bolnav poate prezenta numai cîteva din semnele caracteristice. De asemenea este foarte important să se pună un diagnostic precoce al intoxicaţiei cu plumb, dar în stadiul incipient această boală este greu de deosebit de multe alte afecţiuni greu de definit. Cu cît intoxicaţia este mai gravă, cu atît diagnosticul este mai evident. Totuşi, în ultima fază a intoxicaţiei, leziunile suferite de bolnav pot fi ireversibile.

Tabelul 47, compilat de Jones (1935), enumeră cele mai importante probe clinice şi de laborator de saturnism.

Aspectul general. Aspectul bolnavului şi dispoziţia generală sînt deoseori sugestive pentru intoxicaţia cu plumb. Chiar în primele faze de saturnism, bolnavul este prost dispus, recalcitrant şi irascibil. Această modificare a personalităţii este mai uşor constatată de cei din imediata apropiere a bolnavului decît de medic.

Paloarea pielii este unul din cele mai constante semne precoce. Faţa este de culoare cenuşie şi buzele sînt palide. Cauza acestei palori este necunoscută. Ea are loc înaintea oricărei modificări însemnate din sînge şi nu poate fi pusă în legătură cu anemia. Se crede în general, că paloarea este expresia unei circulaţii periferice neadecvate.

Lizereul de plumb, denumit şi lizereul Burton, este sugestiv dar nu patognomonic pentru saturnism. El apare ca o linie neagră, lîngă marginea liberă a gingiilor. Aceasta indică doar că s-a absorbit plumb. O pigmentare aproape similară a gingiilor poate fi observată după absorbţia de mercur, bismut, argint, taliu şi fier. Aproximativ 50% dintre indivizii expuşi fac un lizereu de plumb, dar mulţi dintre aceştia nu prezintă simptome de intoxicaţie. Pe de altă parte, pot exista intoxicaţii grave fără pigmentare gingivală. Natura „lizereului de plumb" nu este bine cunoscută. Majoritatea cercetătorilor sînt de părere că reprezintă sulfură de plumb precipitată prin reacţia hidrogenului sulfurat, care ia naştere din putrefacţia bucală, cu compuşii de plumb care circulă în capilarele gingiilor. Faptul că lizereul Burton se dezvoltă rareori într-o gură curată sau edentată, susţine această concepţie. Lizereul poate persista pînă la 7 luni după ce bolnavul a fost îndepărtat de la expunerea de plumb.

Icterul, care apare tîrziu în intoxicaţie, este probabil rezultatul unei distrugeri crescute de hematii, deoarece nu există modificări patologice în ficat care să explice această apariţie. Frecvenţa icterului nu este mare, deoarece distrugerea hematiilor se face încet.

Apariţia unei „îmbătrîniri premature" este de multe ori asociată cu intoxicaţia de plumb avansată. Bolnavii au o poziţie încovoiată, tonus muscular slab şi sînt deseori emaciaţi. Comportarea generală poate rămîne anormală mult timp după încetarea expunerii.

Tractul gastro-intestinal. Lipsa poftei de mîncare şi o uşoară *constipaţie* apar precoce în evoluţia saturnismului. Bolnavii se plîng deseori de un *gust metalic* persistent. Acesta este un simptom comun intoxicaţiei cu diferite metale grele şi se datoreşte probabil excreţiei unor cantităţi mici de metal în salivă. O dată cu avansarea intoxicaţiei, pierderea poftei de mîncare şi constipaţia devin şi mai marcate. *Limba devine saburală* şi bolnavul poate să se plîngă de *colici* abdominale. În saturnismul avansat, constipaţia este de obicei gravă şi fecalele pot fi colorate cu sînge. Deseori se produc *greţuri* şi *vărsături*. Unul din cele mai caracteristice simptome este „colica saturnină". Aceasta este paroxistică şi sfîşietoare. În timpul unui atac, muşchii abdominali devin rigizi, bolnavul este de obicei îndoit şi cu pumnii presaţi adînc în abdomen, deoarece presiunea produce o oarecare uşurare. În unele cazuri, abdomenul este totuşi suplu. Colicile de plumb sînt în mod invariabil precedate de constipaţie şi există probe că dacă se poate înlătura constipaţia, colicile nu au loc. Ambele rezultă probabil din acţiunea plumbului asupra muşchilor netezi din tractul intestinal. Se crede în mod general că în timpul colicilor musculatura intestinală este în spasm, dar nu se ştie cum produce plumbul acest spasm. Unii sînt de părere că spasmul este declanşat prin stimulare nervoasă. Mai probabil este totuşi ca plumbul să acţioneze direct asupra musculaturii, cu toate că alţii cred că colicile pot fi datorite anoxiei produsă de spasmul vascular. De obicei există şi alte simptome care însoţesc colicile saturnine. Presiunea sanguină este deseori crescută şi pulsul este lent şi puternic. Pielea este palidă şi temperatura corpului poate să scadă la adulţi, dar la copii este de obicei crescută.

Sistemul neuro-muscular. Paralizia datorită plumbului cunoscută sub numele de „paralizie saturnină" este una dintre cele mai importante manifestări ale intoxicaţiei cu plumb. Din fericire are loc numai în cazurile avansate, cu toate că semnele prodromice de slăbiciune musculară pot fi depistate mult mai devreme. Locul leziunilor care produc paralizia saturnină este controversat. Există numeroase descrieri de degenerări nervoase în intoxicaţia cu plumb cuprinzînd demielinizarea nervilor şi degenerarea celulelor din coarnele anterioare. Restabilirea nu este totdeauna completă. S-a emis ipoteza că paralizia saturnină ar putea rezulta mai curînd dintr-o deficienţă a sistemului muscular decît a sistemului nervos. Se ştie de mult că paralizia atacă în mod caracteristic muşchii solicitaţi mai des şi supuşi oboselii. Mai mult, grupele de muşchi interesate sînt acelea care prezintă legături funcţionale şi nu acelea care constituie teritoriul distribuţiei periferice a unui nerv anumit. În sfîrşit, observaţiile asupra tulburărilor metabolismului fosfaţilor din muşchi, descrise la început de Reznikoff şi Aub (1927), au fost completate şi confirmate de Steiman (1939). Steiman a arătat că conţinutul în fosfocreatină al muşchilor broaştelor intoxicate cu plumb era mai scăzut decît cel normal. De asemenea, după stimularea musculară, nu se produce aproape de loc resinteza fosfocreatinei, iar fosfaţii anorganici sînt pierduţi prin difuziune. Steiman este de părere că o astfel de tulburare metabolică ar putea să explice slăbirea forţei musculare generale, tendinţa la oboseală şi paralizia caracteristică intoxicaţiei cu plumb. Cu toate acestea, mărturiile că există o interesare a sistemului nervos sînt predominante.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 47

Semnele şi simptomele obişnuite, observate în cazurile de saturnism şi absorbţie excesivă de plumb *

Fenomene care sugerează absorbţie de plumb	Fenomene care sugerează intoxicaţie incipientă	Fenomene care sugerează saturnism avansat sau bine stabilit
	A. *Aspectul general*	
Recalcitranţă, proastă dispoziţie, iritabilitate, „agitaţie" Lizereu de plumb	Paloare Lizereu de plumb Icter	Anemie Lizereu de plumb Emaciere „Îmbătrînire precoce"
	B. *Aparatul digestiv*	
Gust metalic persistent Uşoară pierdere a poftei de mîncare Uşoară constipaţie	Gust metalic Pierdere categorică a poftei de mîncare Limbă saburală Uşoare colici abdominale Constipaţie	Gust metalic Anorexie Greţuri şi vărsături Limbă saburală Colici abdominale accentuate Abdomen rigid Constipaţie accentuată Sînge în scaun
	C. *Sistemul nervos*	
Iritabil Nesociabil	Cefalee uşoară Insomnie Ameţeli uşoare Palpitaţii Excitabilitate crescută Hiperreflexie	Cefalee mai gravă Insomnie mai gravă Ameţeli accentuate (ataxie) Stare confuzională Modificări accentuate ale reflexelor Tremurături Secuse fibrilare Nevrită Tulburări vizuale Encefalită (halucinaţii, convulsii, comă) Paralizie
	D. *Diferite modificări*	
Nici una	Dureri musculare Oboseală precoce Hipotensiune	Slăbiciune generală Dureri articulare Hipertensiune
	E. *Analiza urinii*	
Test pozitiv pentru plumb	Test pozitiv pentru plumb Urme de albumină Rari cilindri granuloşi	Test pozitiv pentru plumb Creşterea albuminuriei şi cilindruriei Hematoporfirinurie Hematurie
	F. *Modificări hematologice*	
Policitemie Policromatofilie Creşterea numărului de trombocite Procentul reticulocitelor aproape dublu	Numărul hematiilor normal şi hemoglobină normală Creşterea ulterioară a reticulocitelor Evidenţierea a 50 pînă la 100 de celule cu punctaţii bazofile la 100 000 de eritrocite	Scăderea hemoglobinei şi a numărului eritrocitelor Creşterea numărului de celule bazofile de forme diferite Creşterea procentului de celule mononucleare Anizocitoză şi poikilocitoză Hematii nucleate Scăderea numărului de trombocite

* După Jones, 1935.

Scanned with OKEN Scanner

Muşchii interesaţi în paralizia saturnină sînt de obicei cei ai extremităţilor superioare. Cel mai frecvent se observă paralizia muşchilor extensori ai antebraţului, ai carpului şi ai degetelor, ceea ce duce la aşa-numita „mînă căzută", caracteristică. Paralizia corespunzătoare a grupului de muşchi extensori de la picioare provocînd „piciorul căzut", este mult mai puţin întîlnită. Paralizia poate fi bilaterală sau unilaterală. Aceasta din urmă este în mod invariabil de partea utilizată mai des. Mai mult, cu cît este mai precisă activitatea musculară, cu atît este mai discretă leziunea. Un rezumat detailat asupra paraliziei saturnine a fost prezentat de Cantarow şi Trumper (1944).

Evoluţia paraliziei saturnine este greu de prevăzut, chiar după încetarea expunerii. În general, dacă există o paralizie completă şi de lungă durată, însoţită de o atrofie avansată, prognosticul este rezervat şi de multe ori se pot produce contracturi. Pe de altă parte, cazurile recente, care provin dintr-o expunere de o durată relativ scurtă, pot reveni prompt şi complet la o funcţie normală în decurs de cîteva săptămîni sau luni.

Sistemul nervos central. Interesarea creierului în intoxicaţia cu plumb dă naştere la un sindrom care a fost denumit encefalopatie saturnină. Forma cerebrală a intoxicaţiei cu plumb, cea mai gravă manifestare a intoxicaţiei cu plumb, este în acelaşi timp şi cea mai rară. Ea se produce la adulţi numai ca o consecinţă a unei absorbţii rapide şi masive de plumb. Totuşi, este cea mai obişnuită formă de intoxicaţie cu plumb la copii. La copilul mic, diagnosticul de encefalopatie saturnină trebuie totdeauna luat în consideraţie cînd simptomele de presiune intracraniană crescută apar fără semne precise de localizare şi în special cînd acestea sînt asociate cu fenomene convulsive sau semne de iritaţie meningiană. Diagnosticul poate fi coroborat cu un examen roentgenografic al metafizelor oaselor lungi pentru stabilirea liniilor caracteristice de opacitate. Poate fi indicată decompresiunea chirurgicală a creierului (Haverfield şi alţii, 1940).

Encefalopatia saturnină a fost atribuită diferitelor cauze: anemiei cerebrale, hemoragiilor, arteriosclerozei, uremiei şi degenerării celulelor corticale. Cu toate acestea există dovezi care vin în sprijinul teoriei că simptomele rezultă dintr-o meningită difuză. Bolnavii care ajung la autopsie prezintă în mod predominant o meningită proliferativă. Atacul encefalopatic este caracterizat prin următoarele simptome: modificări acute mintale; semne de presiune intracraniană crescută ca cefalee, vărsături, insomnie, agitaţie, iritabilitate, tulburări vizuale, delir, convulsii şi comă. Mortalitatea este mare, restabilirea este lentă şi există posibilitatea ca bolnavul să nu mai revină niciodată la normal. Se observă frecvent ca sechele tulburări mintale grave şi paralizii motorii (Byers şi Lord, 1943.)

Presiunea sanguină. Tensiunea arterială generală pare să nu fie serios influenţată în intoxicaţia cu plumb. Intoxicaţia cu plumb avansată poate să fie asociată cu hipertensiune, dar frecvenţa nu este suficient de mare ca să se poată crede că plumbul este factorul cauzal (Dreessen, 1943). Mai mult, intoxicaţia cu plumb experimentală nu produce hipertensiune arterială (Fonts şi Page, 1942). În timpul perioadei colicilor saturnine, presiunea sanguină este de obicei crescută, dar acesta este probabil un răspuns reflex la durere. Probabil că şi vasele mezenterice sînt contractate în acest timp. De fapt, anoxia datorită spasmelor vasculare a fost socotită ca o cauză posibilă a instalării colicilor saturnine.

Dureri musculare şi articulare. Bolnavii intoxicaţi cu plumb se plîng deseori de dureri nedefinite în muşchi. Cauza este necunoscută. De asemenea, se observă deseori şi dureri articulare. Există unele dovezi că expunerea la plumb poate produce într-un fel oarecare o depunere de uraţi şi să precipite un atac de gută.

Modificările urinare. Conţinutul în plumb al urinii poate să fie de mare ajutor în diagnosticul saturnismului. Semnificaţia plumbului urinar a fost discutată mai sus în întregime. Din păcate tehnica dozării plumbului este un procedeu complicat, această determinare neputînd fi executată în laboratoarele unui spital cu dotare medie. În urină se găsesc deseori albumină, glucoză, hematii şi cilindri şi acestea constituie o indicaţie a acţiunii toxice a plumbului asupra rinichilor.

În intoxicaţiile cu plumb se constată în mod constant o excreţie crescută de porfirine în urină. Compusul excretat în special este coproporfirina III. Coproporfirinuria nu este în nici un caz patognomonică pentru intoxicaţia cu plumb. Totuşi, există o legătură aproximativă între concentraţia plumbului şi coproporfirina din urina persoanelor expuse la plumb. Mai mult, coproporfirinuria este unul dintre primele semne de expunere anormală la plumb. Deoarece determinarea semicantitativă a coproporfirinei urinare cere o tehnică relativ simplă, poate fi utilizată în mod curent pentru examinarea lucrătorilor expuşi la plumb. În cazul cînd testul indică o excreţie de coproporfirine anormal de crescută, se poate cerceta mai amănunţit conţinutul în plumb al sîngelui şi al urinii (de Langen şi ten Berg, 1948; Maloof, 1950; Waldman şi Seideman, 1950.)

Modificările sanguine. Modificările tabloului sanguin în intoxicaţia cu plumb sînt destul de caracteristice şi de multe ori ajută la confirmarea diagnosticului. Metalul lezează măduva hematopoetică precum şi hematiile circulante. Jones (1935) a observat o policitemie tranzitorie la începutul expunerii la plumb. El atribuie aceasta unei acţiuni de stimulare a metalului asupra măduvei hematopoetice. Mai tipică însă este anemia secundară care caracterizează fazele mai tardive. Distrugerea hematiilor nu se face destul de repede pentru ca să se provoace o anemie profundă. De obicei se găsesc un număr de 4 000 000 eritrocite/mm³ cu o valoare a hemoglobinei de 70%. În unele cazuri neobişnuite, totuşi, poate să existe o anemie gravă. Aceasta rezultă probabil din acţiunea plumbului asupra membranelor celulare, făcîndu-le să-şi piardă elasticitatea. Celulele sînt apoi sparte prin traumatizare în timpul circulaţiei şi îndepărtate de către sistemul reticulo-endotelial. În legătură cu aceasta este interesant că BAL, care previne captarea plumbului de către hematii, poate să prevină anemia în intoxicaţia experimentală cu plumb (Watherall, 1948). Hemoliza este un stimul pentru o hiperfuncţie a măduvei hematopoetice, ceea ce se manifestă printr-o creştere a numărului de reticulocite. Reticulocitoza are importanţă diagnostică în intoxicaţia precoce cu plumb. Kark şi Meiklejohn (1942) au emis ipoteza că anemia din intoxicaţia cu plumb poate fi mai curînd de natură dishematopoetică decît hemolitică. Ei au injectat o soluţie de hemoglobină la 2 bolnavi anemici, intoxicaţi cu plumb şi prezentînd porfirinurie. Injecţia a fost urmată de o creştere a bilirubinei plasmatice şi de o creştere tranzitorie a excreţiei urinare de urobilinogen, dar nu s-a putut constata nici un fel de creştere a excreţiei coproporfirinei din urină sau fecale. Ei au tras concluzia că s-ar părea că nu există nici un fel de întrerupere în lanţul distrugerii hemoglobinei la indivizii cu intoxicaţie cu plumb; mai curînd porfirinuria poate să rezulte dintr-o sinteză defectuoasă a hemoglobinei.

Hematiile cu granulaţii bazofile constituie un alt caracter care, cu toate că nu este unic pentru intoxicaţia cu plumb, ajută considerabil la punerea diagnosticului. Nu se cunoaşte originea celulelor cu granulaţie bazofilă, dar se crede azi

Scanned with OKEN Scanner

că aceste celule se formează în măduva oaselor în urma unei hemoglobinizări defectuoase a precursorilor hematiilor (Mc Fadzean şi Davis, 1949). Whitby şi Britton (1933) au arătat că se poate obţine o reticulocitoză puternică printr-o injecţie intravenoasă cu plumb. Celulele cu granulaţii bazofile apar mai tîrziu şi numărul lor rămîne constant pînă ce o altă injecţie cu plumb produce o a doua invazie de reticulocite. Numai după aceasta numărul celulelor cu granulaţii bazofile creşte din nou.

Următoarele fapte trebuie luate în considerare la interpretarea semnificaţiei celulelor cu granulaţii bazofile, în cazurile suspecte de intoxicaţie. Celulele cu granulaţii bazofile pot fi găsite şi în sîngele indivizilor normali. Numărul lor este variabil şi poate varia considerabil chiar la acelaşi individ. Totuşi, numai rareori numărul lor este mai crescut de 1 000 celule granulate la 1 000 000 eritrocite, fără să existe însă vreun factor de predispoziţie: creşterea numărului de celule cu granulaţii bazofile este întîlnită şi în alte boli, în afară de intoxicaţia cu plumb. Printre acestea se numără anemiile hemolitice şi alte discrazii sanguine, în special leucemiile mieloide, expunerea la radiu şi expunerea la unii solvenţi volatili, ca benzolul şi gazolina.

Celulele cu granulaţii bazofile sînt uneori absente în intoxicaţiile cu plumb, dar aceste cazuri sînt extrem de rare şi caracteristice de obicei unei instalări bruşte a intoxicaţiei după o expunere masivă. Creşterea maximă a numărului de eritrocite granulate într-o intoxicaţie cu plumb coincide de obicei cu instalarea simptomelor, cînd numărul lor poate atinge 35 000 pînă la 40 000 la 1 000 000 celule. Nu există decît o mică corelaţie între numărul şi intensitatea expunerii. Cînd simptomele scad în intensitate, numărul de celule cu granulaţii scade repede. Numărătoarea celulelor cu granulaţii bazofile este semnificativă numai cînd este executată de cineva obişnuit să lucreze cu o tehnică acceptabilă şi cînd este interpretată în legătură cu limitele de valori normale întîlnite cu acea tehnică (pentru o discuţie mai amănunţită şi numeroase referinţe în legătură cu bazofilia: Sanders, 1943; Comitetul pentru intoxicaţiile cu plumb, 1943; Cantarow şi Trumper, 1944).

Tratamentul intoxicaţiei cu plumb. În orice discuţie în legătură cu tratamentul intoxicaţiei cu plumb se nasc nenumărate controverse. Acestea sînt în cea mai mare parte în legătură cu eficacitatea procedeelor menite să depoziteze plumbul în ţesutul osos şi în legătură cu dezideratul favorizării excreţiei plumbului din oase după încetarea atacului acut, cu condiţia să se poată creşte semnificativ excreţia plumbului depozitat. Discuţia următoare este bazată în cea mai mare parte pe recomandările Comitetului pentru intoxicaţiile cu plumb, al Asociaţiei americane pentru sănătatea publică (1943).

Tratamentul atacului acut este îndreptat în primul rînd asupra controlului simptomelor imediate. Colicile saturnine sînt tratate cel mai eficace prin injecţii lente intravenoase cu săruri de calciu (10 ml dintr-o soluţie de gluconat de calciu 20% sau 5 ml dintr-o soluţie de clorură de calciu 10%). Mecanismul acţiunii calciului de uşurare a colicilor saturnine este necunoscut. Se poate administra în plus o injecţie intramusculară cu gluconat de calciu pentru prelungirea efectului. Dacă simptomele nu sînt suficient de ameliorate, se pot administra antispasmodice ca atropină, nitriţi, adifenină sau papaverină. Aplicarea de căldură pe abdomen poate constitui o măsură de uşurare. Dacă durerile nu pot fi înlăturate altfel, se poate da morfină sau metadonă, cu condiţia ca să se fi stabilit diagnosticul corect. O dată colicile remise, trebuie administrat un purgativ salin pentru ca să se elimine plumbul neabsorbit din intestine, cu excepţia situaţiei cînd există vreo leziune inflamatoare sau obstructivă a intestinului. Simptomele cerebrale de excitaţie, manie sau convulsii, sînt cel mai bine influenţate prin administrarea de doze adecvate de barbiturat. Ar putea să fie necesare măsuri adecvate pentru împiedicarea edemului cerebral şi a hipertensiunii intracraniene, precum şi o terapie de susţinere sub formă de alimentare artificială.

O dată ce simptomele imediate au fost ameliorate, este evident că ar fi mai bine să se transfere plumbul din ţesuturile moi în oase. În general, se crede că acest fapt poate fi cel mai bine realizat printr-un regim bogat în calciu, fosfor şi vitamina D. La început, în decursul tratamentului, bolnavul poate tolera numai laptele. Imediat ce este posibilă o dietă bogată, trebuie suplimentată cu 1 500 ml lapte, precum şi cu lichide în plus pentru a se asigura o diureză mare. Trebuie luate toate măsurile necesare pentru a se asigura evacuarea plumbului excretat în tractul intestinal, chiar dacă această excreţie este mică (vezi mai sus). După stabilirea simptomelor saturnismului acut, se naşte întrebarea dacă este indicată o deplumbizare a organismului şi dacă aceasta este o măsură terapeutică realizabilă. Partizanii deplumbizării susţin această măsură pentru preîntîmpinarea revenirii intoxicaţiei cu plumb, care poate să se producă, după cum susţin ei, în timpul perioadei cînd conţinutul în plumb al organismului rămîne foarte ridicat, în special cînd intervine o acidoză. Aşadar, o tulburare de natură infecţioasă sau metabolică poate să precipite un atac de saturnism care s-ar adăuga la gravitatea acestei boli. Ei susţin, de aceea, că deplumbizarea trebuie făcută în condiţii bine studiate, în momentul cînd bolnavul poate să tolereze cel mai bine acest procedeu. În plus, ei sînt de părere că perioada de convalescenţă şi de invaliditate postsaturnină se scurtează mult prin deplumbizare şi că se accelerează reluarea ocupaţiei de către bolnav.

Adversarii deplumbizării au argumente la fel de serioase. Presupunînd că procedeul este eficace, ei se întreabă dacă este util să expui în mod deliberat un individ lipsit de simptome la acţiunea plumbului cu riscul unei intoxicaţii recurente (Gray şi Greenfield, 1938). Mai mult, Kehoe şi colaboratorii (1943) au prezentat dovezi că deplumbizarea se produce în mod spontan şi într-un ritm bine definit. Ei cred că metabolismul plumbului este atît de stabil încît nu poate fi influenţat de procedeele întrebuinţate în deplumbizare. Ei au analizat ţesuturile a 8 indivizi care au ajuns la autopsie la 2 ani după o expunere masivă la plumb şi la care nu s-a folosit nici un tratament de deplumbizare. În toate cazurile, conţinutul în plumb al organismului era în limite normale.

Dacă ne decidem să facem deplumbizarea, trebuie să respectăm anumite contraindicaţii şi precauţii. Nu trebuie început tratamentul pînă cînd nu au dispărut toate simptomele acute şi pînă cînd leziunile de nevrită, dacă există, nu mai evoluează. Deplumbizarea are o valoare mult mai mare în cazurile de expunere recentă decît la bolnavii care au suferit un contact prelungit de intensitate scăzută. Este nevoie de multă prudenţă la încercarea de deplumbizare a bolnavilor care au avut encefalopatie.

Bolnavul trebuie să fie în cea mai bună condiţie fizică şi spitalizat în cursul tratamentului. Următoarele date de laborator alcătuiesc condiţiile minimale pentru o deplumbizare fără pericol (Belknap, 1935): hemoglobina de peste 80%, numărul de eritrocite peste 4 000 000/mm³, numărul de celule granulate bazofile mai mic de 5 000 la 1 000 000 eritrocite şi o excreţie urinară de plumb sub 0,15 mg pe zi. Mobilizarea plumbului este declanşată prin administrarea unui regim sărac în calciu şi bogat în fosfaţi (proporţia 1/4). După 3 zile de asemenea regim se administrează o sare acidifiantă ca de exemplu clorură de amoniu, la început în doze de 1 g de

Scanned with OKEN Scanner

3 ori pe zi. Acestea sînt crescute după o săptămînă la un maximum de 8 g pe zi. Nu se poate face o afirmaţie sigură în privinţa duratei optime a tratamentului. Ar fi de dorit ca urina să fie des analizată şi să se continue terapia pînă ce plumbul nu mai este excretat în cantităţi anormale. O singură perioadă de deplumbizare nu trebuie să ţină prea mult timp, deoarece se poate produce o intoxicaţie cronică cu plumb. În cazul cînd continuă să fie excretate cantităţi mari de plumb după 3 săptămîni de tratament, tratamentul trebuie oprit şi reinstituit mai tîrziu. Dacă se iau aceste precauţii, accidentele survin rar.

Citeodată se folosesc injecţiile cu paratiroidă pentru a favoriza eliberarea plumbului din oase şi, în acest fel, excreţia sa. Doza este de 40—80 u. zilnic. Dacă se foloseşte acest hormon, bolnavul trebuie spitalizat şi concentraţiile calciului şi fosforului din sînge urmărite îndeaproape pentru a se elimina efectele secundare. Se întrebuinţează citeodată iodura de potasiu pentru a favoriza excreţia plumbului la bolnavii ambulatori. Se administrează de 2 ori pe zi, timp de 3—4 zile, 15 picături dintr-o soluţie saturată apoasă. Aceasta se repetă la 3—4 săptămîni, pînă cînd bolnavul nu mai excretă, ca răspuns la medicaţie, plumb suplimentar.

Descoperirea agenţilor de chelatizare, care pot să se combine cu plumbul şi să favorizeze mobilizarea şi excreţia sa urinară sub o formă inactivă, promite să revoluţioneze tratamentul intoxicaţiei cu plumb. Sarea disodică monocalcică a acidului etilendiamintetraacetic s-a dovedit a fi promiţătoare în scăderea concentraţiilor plumbului din sînge şi depozite, atît în intoxicaţia cronică, cît şi în cea acută. S-au comunicat cazuri de stăvilire rapidă a semnelor şi simptomelor de intoxicaţie cuprinzînd şi acelea de encefalopatie gravă saturnină (Conferinţa, 1953; Foreman şi alţii, 1953). Substanţa este de asemenea valoroasă ca agent profilactic împotriva exacerbărilor din intoxicaţia cronică cu plumb.

Complexul calcic al EDTA este dizolvat într-o soluţie izotonică de clorură de sodiu şi administrat printr-o injecţie intravenoasă, picătură cu picătură. Concentraţia întrebuinţată de obicei este de 0,25 — 0,5%. Doza obişnuită pentru adult este de 1 g de 2 ori pe zi pentru perioade de 5 zile. După aceea, tratamentul trebuie oprit 2 zile şi dacă se indică, este urmat de un tratament suplimentar de 5 zile. Următoarele date au fost recomandate ca fiind limitele superioare de dozaj: doza maximă pe oră nu trebuie să depăşească 0,5 g/13,5 kilocorp, doza maximă pe zi nu trebuie să depăşească 1,0 g/13,5 kilocorp, iar doza maximă pe săptămînă nu trebuie să depăşească 5 g/13,5 kilocorp.

Intoxicaţia acută cu plumb. Intoxicaţia acută cu plumb este destul de rară şi are loc după ingerarea accidentală a sărurilor de plumb, în special a acetatului de plumb (zahăr de plumb) şi a carbonatului de plumb (alb de plumb). Sindromul nu trebuie confundat cu fenomenele toxice acute care au loc în cursul intoxicaţiei cronice cu plumb. Acţiunile locale bucale provoacă un efect accentuat astringent, sete şi gust metalic. Urmează apoi greţuri, dureri abdominale şi vărsături şi acestea din urmă pot fi de aspect lăptos datorită prezenţei clorurii de plumb. Durerile abdominale pot fi serioase, dar nu se aseamănă cu colicile saturnine. Scaunele pot fi negre din cauza sulfurii de plumb. Se poate produce diree sau constipaţie. Dacă se absorb repede cantităţi mari de plumb, se pot produce fenomene de şoc. Simptomele acute ale sistemului nervos cuprind parestezii, dureri şi slăbirea forţei musculare. Citeodată are loc o criză acută hemolitică şi aceasta provoacă o anemie gravă şi hemoglobinurie. Rinichiul este lezat şi oliguria şi modificările urinare sînt evidente. Moartea poate să survină într-o zi sau două. Dacă bolnavul rezistă la efectele acute, pot să apară simptome caracteristice de intoxicaţie cronică cu plumb.

Tratamentul. Tratamentul de urgenţă cuprinde spălături gastrice abundente şi ca purgativ, sulfatul de magneziu, pentru a grăbi evacuarea plumbului ingerat din tractul intestinal. Morfina poate fi necesară pentru calmarea durerilor, dar pot fi încercate atropina sau alte antispastice. Trebuie instituit un tratament contra şocului dacă intervine sindromul de şoc. Folosirea de cantităţi mari de calciu şi fosfaţi, precum s-a arătat mai sus pentru intoxicaţia cronică cu plumb, ajută la depozitarea plumbului în oase şi preîntîmpină simptomele tardive. Un tratament definitiv constă în administrarea intravenoasă a complexului de calciu al EDTA, precum s-a menţionat mai sus.

Tetraetilul de plumb. Tetraetilul de plumb este o substanţă organică liposolubilă, întrebuinţată mult ca antidetonant în motoarele cu explozie. Tetraetilul de plumb pătrunde repede prin pielea intactă. Mai mult, este suficient de volatil pentru ca să se realizeze în aer concentraţii periculoase de vapori. S-au produs intoxicaţii cu tetraetil de plumb la muncitorii angajaţi la fabricarea şi manipularea compusului şi la acei angajaţi la curăţarea cisternelor, care conţineau gazolină cu plumb. Accidentele prin contact cu gazolină cu plumb sînt minime.

Absorbţia continuă a unor cantităţi mici de tetraetil de plumb poate să determine un sindrom clasic de intoxicaţie cronică cu plumb, deoarece plumbul este eliberat rapid în organism din combinaţia sa organică. Cum tetraetilul de plumb poate fi absorbit mult mai repede decît plumbul anorganic, instalarea intoxicaţiei este de obicei mult mai rapidă. Mai mult, din cauza solubilităţii sale crescute în lipide, cantităţi mari ajung la ţesutul nervos.

Primele simptome de intoxicaţie cu tetraetil de plumb sînt insomnia şi coşmarul. După aceea se pot produce anorexie, greţuri şi vărsături, diaree, cefalee şi slăbiciune musculară. Mai tîrziu sînt vizibile simptome nervoase subiective ca: irascibilitate, agitaţie, nervozitate şi anxietate. În această perioadă se produc de obicei hipotermie, bradicardie şi hipotensiune. În cazul cînd expunerea este prelungită sau cînd expunerea este intensă şi acută, manifestările nervoase centrale ajung la halucinaţii, ataxie, mişcări musculare exagerate şi, în sfîrşit, simptome acute maniacale sau convulsii.

Diagnosticul de intoxicaţie cu tetraetil de plumb este stabilit de obicei punîndu-se în legătură semnele şi simptomele de mai sus cu istoricul expunerii. Concentraţia plumbului urinar este crescută de obicei peste 0,15 mg/l. Aceasta este singura analiză de laborator importantă pentru diagnostic. Celulele cu granulaţii bazofile nu apar cu regularitate. Tratamentul de bază constă în administrarea complexului de calciu al EDTA. Altfel, tratamentul este în cea mai mare parte simptomatic. Morfina nu trebuie administrată pentru că exacerbează simptomele. Sedarea cu barbiturice şi tratamentul de susţinere parenteral constituie măsurile cele mai importante. Este necesară o supraveghere strictă medicală, deoarece mulţi bolnavi au tendinţă la sinucidere. În cazurile de expunere masivă, moartea poate să survină în cîteva ore sau poate fi întîrziată timp de cîteva săptămîni. Dacă moartea nu survine în acest timp, restabilirea este de obicei completă; s-au comunicat însă cazuri de leziuni reziduale ale sistemului nervos central (pentru alte amănunte în legătură cu intoxicaţia cu tetraetil de plumb: Kehoe şi Thamann, 1931; Kehoe şi alţii, 1934, 1936; Machle, 1941; Cantarow şi Trumper, 1944; Cassells şi Dodds, 1946).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Aub, J. C. Biochemical behavior of lead in the body. *J. Am. M. A.*, 1935, **104**, 87—90.

Aub, J. C., D. Hunter. Lead studies: effect of parathyroid hormone on excretion of lead and of calcium in patients suffering from lead poisoning. *Quart. J. Med.*, 1927, **20**, 123—140.

Bambach, K., Kehoe, R. A., M. A. Logan. The plasma-cell partition of blood lead. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1942, **76**, 326—337.

Belknap, E. L. Control of lead poisoning in the worker. *J. Am. M. A.*, 1935, **104**, 205—210.

Blumgart, H. L. Lead studies. VI. Absorption of lead by the upper respiratory passages. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1923, **5**, 153—158.

Braun, H. A., Lusky, L. M., H. O. Calvery. Efficacy of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) in therapy of poisoning by compounds of antimony, bismuth, chromium, mercury and nickel. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **87** (Suppl.), 119—125.

Brown, A. The lead content of the blood and its relation to rarefying processes in bone. *Quart. J. Med.*, 1946, **15**, 77—90.

Brown, A., S. L. Tomsett. Poisoning due to mobilization of lead from the skeleton by leukaemic hyperplasia of bone marrow. *Brit. M. J.*, 1945, **2**, 764—765.

Byers, R. K., E. E. Lord. Late effects of lead poisoning on mental development. *Am. J. Dis. Child.*, 1943, **66**, 471—494.

Cassells, D. A. K., E. C. Dodds. Tetra-ethyl lead poisoning. *Brit. M. J.*, 1946, **2**, 681—685.

Cholak, J.,K Bambach. Measurement of industrial lead exposure by analyses of blood and excreta of workmen. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1943, **25**, 47—54.

Conference. Use of calcium ethylenediaminetetraacetate in treating heavy-metal poisonind. *A.M.A. Arch. Ind. Hyg.*, 1953, **7**, 137—147.

Cooper, G., Jr. An epidemic of inhalation lead poisoning with characteristic skeletal changes in the children involved. *Am. J. Roentgenol.*, 1947, **58**, 129—141.

de Langen, C. D., J. A. G. ten Berg. Porphyrin in urine as the first symptom of lead poisoning. *Acta. med. Scandinav.*, 1948, **130**, 37—44.

Dreessen, W. C. Health of lead-exposed storage battery workers. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1943, **25**, 60—70.

Fonts, P. J., I. H. Page. The effect of chronic lead poisoning on arterial blood pressure in dogs. *Am. Heart. J.*, 1942, **24**, 329—331.

Foreman, H., Hardy, H. L., Shipman, T. L., E. L. Belknap. The use of calcium ethylenediaminetetraacetate in cases of lead intoxication. *A.M.A. Arch. Ind. Hyg.*, 1953, **7**, 148—151.

Germuth, F. G., Jr., H. Eagle. The efficacy of BAL (2,3-dimercaptopropanol) in the treatment of experimental lead poisoning in rabbits. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **92**, 397—410.

Graham, J. D. P., J. Hood. Actions of British antilewisite. *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, **3**, 84—90.

Gray, I. Recent progress in the treatment of plumbism. *J. Am. M. A.*, 1935, **104**, 200—205.

Gray, I., I. Greenfield. Lead poisoning. Newer concepts in treatment. *New York State J. Med.*, 1938, **38**, 1313—1319.

Haverfield, W. T., Bucy, P. C., Anna S. Elonen. The surgical treatment of lead encephalopathy. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 2432—2437.

Jones, R. R. Symptoms in early stages of industrial plumbism. *J. Am. M. A.*, 1935, **104**, 195—200.

Kark, R., A. P. Meiklejohn. The significance of porphyrinuria in lead poisoning. *J. Clin. Investigation*, 1942, **21**, 91—99.

Kehoe, R.A. Exposure to lead. *Occupat. Med.*, 1947, **3**, 156—171.

Kehoe, R. A., Cholak, J., Hubbard, D. H., Bambach, K., R. R. McNary. Experimental studies on lead absorption and excretion and their relation to the diagnosis and treatment of lead poisoning. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1943, **25**, 71—79.

Kehoe, R. A., Cholak, J., Hubbard, D. M., Bambach, K., McNary, R. R., R. V. Story. Experimental studies on the ingestion of lead compounds. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1948, **22**, 381—400.

Kehoe, R. A., F. Thamann. Behavior of lead in the animal organism; tetraethyl lead. *Am. J. Hyg.*, 1931, **13**, 478—498.

Kehoe, R. A., Thamann, F., J. Cholak. On normal absorption and excretion of lead; lead absorption and excretion in primitive life. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1933, **15**, 257—272.

———. On normal absorption and excretion of lead; lead absorption and excretion in modern American life. *Ibid.*, 1933, **15**, 273—288.

———. On normal absorption and excretion of lead; sources of normal lead absorption. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1933, **15**, 290—300.

———. On normal absorption and excretion of lead; lead absorption and excretion in infants and children. *Ibid.*, 1933, **15**, 301—305.

———. Lead absorption and excretion in certain lead trades. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1933, **15**, 306—319.

———. Lead absorption and excretion in relation to diagnosis of lead poisoning. *Ibid.*, 1933, **15**, 320—340.

———. Appraisal of lead hazards associated with distribution and use of gasoline containing tetraethyl lead. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1934, **16**, 100—128; 1936, **18**, 42—68.

———. Normal absorption and excretion of lead. *J. Am. M. A.*, 1935, **104**, 90—92.

Kety, S. S. The lead citrate complex ion and its rôle in the physiology and therapy of lead poisoning. *J. Biol. Chem.*, 1942, **142**, 181—192.

Kety, S. S., T. V. Letonoff. The treatment of lead poisoning by sodium citrate. *Am. J. M. Sc.*, 1943, **205**, 406—414.

Levine, L., J. P. Fahy. Evaluation of urinary lead determinations. I. The significance of the specific gravity. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1945, **27**, 217—223.

McFadzean, A. J. S., L. J. Davis. On the nature and significance of stippling in lead poisoning, with reference to the effect of splenectomy. *Quart. J. Med.*, 1949, **18**, 57—72.

Machle, W. Lead absorption from bullets lodged in tissues; report of two cases. *J. Am. M. A.*, 1940, **115**, 1536—1541.

———. Gasoline intoxication. *Ibid.*, 1941, **117**, 1965—1971.

Maloof, C. C. The role of porphyrins in occupational diseases. The significance of coproporphyrinuria in lead workers. *Arch. Indust. Hyg. & Occupat. Med.*, 1950, **1**, 296—307.

Minot, A. S. Lead studies .The distribution of lead in the organism after absorption by the gastro-intestinal tract. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1924, **6**, 125—136.

Mortensen, R. A. Effect of citrate on the reactions of lead with blood cells and plasma. *Am. J. M. Sc.*, 1946, **212**, 315—320.

Mortensen, R. A., K. E. Kellog. The uptake of lead by blood cells as measured by a radioactive isotope. *J. Cell. & Comp. Physiol.*, 1944, **23**, 11—20.

Pinto, S. S., Elkins, H. B., J. F. Ege, Jr. Renal excretion of industrial chemicals. I. Urinary-lead concentration and blood-lead clearance. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1941, **23**, 313—321.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTELE CU ACȚIUNE LOCALĂ

CAPITOLUL 46

DEMULCENTELE, EMOLIENTELE, PROTECTOARELE, ADSORBANTELE, HEMOSTATICELE, IRITANTELE, ASTRINGENTELE ȘI UNELE ENZIME

Numeroase medicamente acționează local în mod pur mecanic sau fizic. Deși au o utilizare, atît terapeutică, cît și farmaceutică, proprietățile lor farmacologice nu merită a fi discutate prea pe larg. Acțiunea lor se limitează la locul de aplicare, cînd substanța este folosită în doze corespunzătoare. Acțiunile acestea sînt indicate corect de numirile date grupurilor în care sînt incluse medicamentele respective, și anume: *demulcente*, *emoliente*, *protectoare*, *adsorbante și hemostatice*. Alte medicamente acționează inițial la locul de aplicare, dar au un mod de acțiune mai degrabă chimic decît, fizic; este vorba de *iritante*, *astringente* și unele *enzime*.

DEMULCENTELE

Demulcentele alcătuiesc un grup de substanțe cu greutate moleculară mare, care în soluții apoase au proprietăți demulcente. Din punct de vedere chimic, majoritatea componenților acestui grup este constituită din rezine, mucilagii și fecule. Aplicate local pe țesuturi iritate sau lezate, demulcentele tind să acopere suprafața respectivă și, printr-o acțiune mecanică, să apere celulele subiacente de stimulii rezultați din contactul cu aerul sau factorii iritanți din mediul înconjurător. Demulcentele se aplică pe piele sub formă de loțiuni, cataplasme sau pansamente umede, pe tractul gastro-intestinal sub formă de băuturi demulcente sau de clisme, iar pe faringe sub formă de pastile sau de gargarisme. Demulcentele au și proprietăți farmaceutice importante. Ele maschează gustul neplăcut al medicamentelor, soluțiile demulcente fiind folosite adesea în acest scop. Ele mai sînt întrebuințate la menținerea stabilității emulsiilor sau suspensiilor de medicamente nemiscibile cu apa sau insolubile în apă. Preparatele de mai jos reprezintă cele mai importante demulcente; vom descrie doar principalele lor proprietăți.

Acacia (guma arabică), F.S.U., este rezina uscată, care se extrage din trunchiul și ramurile de *Acacia senegal*. Sfărîmată, se prezintă ca o pulbere albă. Acacia se dizolvă ușor în apă, dar este insolubilă în alcool. *Mucilagiul de acacia*, F.S.U., reprezintă soluția 35% cu 0,2% acid benzoic, adăugat drept conservant. *Siropul de acacia*, F.S.U., este un sirop vanilat, conținînd 10% acacia. Acacia este folosită mai ales la prepararea produselor farmaceutice. Soluția coloidală care se formează constituie un mediu excelent pentru a obține suspensii sau emulsii. Ea este încorporată și în pastile. În trecut, soluția de acacia era folosită în mod curent ca diuretic sau ca substituent al plasmei.

Tragacanta (guma tragacanta), F.S.U., este rezina uscată, care se extrage din *Astragalus gummifer*. În pulbere, se prezintă sub forma unor particule albe, colțuroase. Tragacanta în contact cu o cantitate corespunzătoare de apă se umflă și formează o masă gelatinoasă tulbure, care depășește de 60 de ori volumul inițial al rezinei. Este folosită ca mijloc demulcent pentru medicația care se aplică pe piele, adesea sub forma *mucilagiului de tragacanta*, F.N., un amestec de tragacanta (6%) și glicerină (18%) în apă.

Gliciriția (licviriția, rădăcină de licviriția), F.S.U., este *rizomul și rădăcina uscată de Glycyrrhiza glabra*. Sfărîmată, se prezintă ca o pulbere galbenă-brună. Produsele obținute din substanța brută sînt extractul lichid, extractul și elixirul. Licviriția este folosită în aplicații locale, ca demulcent, și intern ca expectorant slab. Este utilizată larg și ca vehicul pentru medicamentele expectorante și este indicată pentru mascarea gustului neplăcut al unor medicamente. Se folosesc în acest scop următoarele derivate: *siropul de licviriție*, F.S.U., *extractul lichid de licviriție*, F.S.U., *și elixirul de licviriție*, F.N.

Chondrus (mușchiul de Irlanda), F.N., este planta *Chondrus crispus*, o specie de iarbă de mare uscată și decolorată, care conține pînă la 80% pectină. În soluție apoasă 3% ia o formă gelationoasă, *mucilagul de Chondrus*, F.N., care este un valoros vehicul demulcent pentru medicamente. E folosit și intern în tratamentul diareei. Chondrus are o reputație nejustificată de aliment.

Glicerina (glicerolul), F.S.U., este un alcool trihidric ($CH_2OHCHOHCH_2OH$), prezentîndu-se ca un lichid limpede, incolor și siropos, cu gust dulceag. Glicerina este miscibilă cu apa și alcoolul. Este insolubilă în cloroform, eter și în uleiurile fixe sau volatile. Glicerina este larg întrebuințată ca vehicul pentru numeroase medicamente care se aplică pe piele. Diluată cu apă de trandafiri dă o loțiune folosită la tratamentul mîinilor crăpate și aspre. În combinație cu amidonul formează o substanță gelatinoasă, cunoscută sub numele de *glicerolat de amidon*, F.S.U. Pe lîngă faptul că este un bun vehicul, preparatul se folosește deseori ca lubrefiant, așa cum este *glicerolatul de boroglicerină*, F. N., o soluție de acid boric în glicerină. Există numeroase alte soluții oficiale medicamentoase de glicerină, printre care pot fi amintite:

Scanned with OKEN Scanner

glicerolatul de acid tanic, F.N., *glicerina fenicală*, F.N., *glicerolatul iodat* și *zinco-iodal*, F.N.

Glicerina absoarbe apa și de aceea, în concentrație ridicată, este în oarecare măsură dehidratantă și iritantă pentru țesuturile cu care vine în contact. Pentru acest motiv, soluțiile concentrate sînt slab bactericide. Proprietățile iritante ale glicerinei explică acțiunea sa de declanșare a evacuării intestinale în aplicare rectală, sub formă de supozitoare *(supozitoare cu glicerină*, F.S.U.). Glicerolatul de acid tanic este folosit pentru badijonări în inflamațiile faringiene. Administrată pe gură, glicerina se absoarbe ușor, constituind o sursă de energie calorică. Poate fi folosită ca edulcerant sau vehicul, înlocuind siropurile.

Glicerina poate determina fenomene toxice cînd este introdusă parenteral în doze foarte mari (aproximativ 10 g/kilocorp). Proprietățile sale farmacologice au fost trecute în revistă de către Deichmann (1940, 1941). O doză orală unică, dar foarte mare, este și ea toxică. Totuși, substanța poate fi încorporată în rația alimentară a șobolanilor în proporție de pînă la 35% din totalul caloriilor ingerate, fără să determine o acțiune nocivă. Aplicațiile masive pe piele nu sînt urmate de reacții generale.

Diversele produse înrudite cu glicerina sînt mult mai toxice decît compusul de bază. Ele exercită o acțiune nefrotoxică și de asemenea pot leza ficatul. De pildă, *dietilenglicolmonoetileterul (carbitolul)*, o substanță larg folosită la fabricarea cosmeticelor, este letal pentru iepurii de casă cînd se aplică pe piele în doză zilnică de 0,3 g/kilocorp, timp de mai mult de o lună. Aceasta depășește cu mult cantitatea care ar putea fi aplicată pe pielea omului sub formă de creme cosmetice; totuși trebuie avută în vedere toxicitatea acestui grup de substanțe. Într-adevăr s-au înregistrat decese datorite ingerării de medicamente dizolvate în dietilenglicolmonoetileter.

Etilenglicolul este și el destul de nociv. În schimb, propilenglicolul este relativ netoxic. Farmacologia glicolilor, care este expusă amănunțit la capitolul antisepticelor (pag. 911), a fost amplu studiată de Hanzlik și colaboratorii (Hanzlik și alții, 1947; Luduena și alții, 1947).

Propilenglicolul, F.S.U., este un lichid limpede, incolor și viscos, cu un slab gust înțepător. El se amestecă perfect cu apa, acetona și cloroformul, dar nu se amestecă cu uleiurile fixe. Este solubil în eter și în multe uleiuri de esență. *Polietilenglicolii*, F.S.U. *(carbowax)*, glicoli cu diferite greutăți moleculare, care ca proprietăți fizice variază de la starea de lichide vîscoase pînă la cea de ceruri solide, sînt și ei foarte utilizați. Acești glicoli sînt folosiți la prepararea unguentelor solubile în apă.

EMOLIENTELE

Emolientele sînt grăsimi sau uleiuri întrebuințate pentru acțiunea lor locală asupra pielii și, eventual, asupra mucoaselor. Sînt folosite ca protectoare și ca mijloace de înmuiere a pielii, făcînd-o mai suplă, dar mai ales ca vehiculante ale unor substanțe mai active. Ele sînt utilizate pentru vehicularea, atît a medicamentelor cu acțiune locală, cît și a celor cu acțiune generală. Cînd se urmărește obținerea unor efecte generalizate cu ajutorul medicamentelor aplicate local în vehiculele emoliente, unguentul administrat trebuie bine întins pe piele, pentru a se asigura absorbția corespunzătoare prin intermediul glandelor sebacee. Unguentul mercurial, spre exemplu, este utilizat în acest mod. Emolientele cele mai des întrebuințate sînt:

Uleiuri vegetale. În categoria uleiurilor vegetale oficinale intră *uleiul de măsline*, F.S.U., *uleiul de bumbac*, F.S.U., *uleiul de porumb*, F.S.U., *uleiul de migdale*, F.S.U., *uleiul de arahide*, F.S.U., *uleiul de in*, F.N., *untul de cacao*, F.S.U. *(butyrum cacao)*. Cu excepția ultimului, toate sînt lichide. Administrate pe gură, au o acțiune catartică moderată și sînt protectoare ale mucoasei tractului gastro-intestinal, în cazurile de intoxicații cu substanțe corosive. Aplicate extern, sînt emoliente pentru piele și mucoase. Mai servesc ca vehicule pentru numeroase medicamente care se injectează în soluții sau suspensii uleioase. *Butyrum cacao* este o substanță solidă, care se topește la temperatura corpului. Este mult folosit ca ingredient de bază pentru supozitoare și unguente.

Grăsimi animale. Principalele grăsimi animale de interes farmaceutic sînt *untura de porc* și *lanolina (lanolinum anhydricum*, F.S.U.). Acestea se prezintă în stare solidă și sînt folosite, în special, drept ingrediente de bază ale unguentelor. Untura este întrebuințată adesea sub formă de *azungie benzoică*, F.N. Lanolina se utilizează, de obicei, amestecată cu 25 — 30% apă *(lanolină hidratată*, F.S.U.), formă sub care posedă proprietățile fizice cele mai adecvate, fiind foarte legată și aderentă.

Hidrocarburi. Emolientele hidrocarburice cele mai importante sînt: *parafina*, F.S.U., *vaselina*, F.S.U., *vaselina albă*, F.S.U., *vaselina lichidă*, F.S.U. *Vaselina hidrofilă*, F.S.U., este un unguent larg folosit, care conține colesterol, alcool stearic, ceară albă și lanolină, adăugate la vaselina albă. Parafina se întrebuințează îndeosebi pentru ridicarea punctului de topire a unguentelor. Vaselina este un ingredient folosit în mod obișnuit la prepararea unguentelor, fiind utilizată și ca emolient sau lubrefiant. Vaselina lichidă servește drept vehicul, în special la medicamentele aplicate pe mucoasele nazale, și drept catartic.

Ceruri. *Ceara albă (ceara de albine albită)*, F.S.U., și *ceara galbenă (ceara de albine)*, F.S.U., sînt folosite pentru mărirea consistenței unguentelor. Ingredientul format din untură de porc întărită cu ceară este cunoscut sub numele de *cerat*. *Spermacetul*, F.S.U., este o substanță ceroasă obținută din cavitățile pericraniene ale căsalotului. Amestecul de ulei și ceară este deseori întrebuințat ca vehicul pentru medicamente, cînd se urmărește o absorbție lentă și o acțiune persistentă. Medicamentele se află în suspensie în vehiculul oleo-cerat, această suspensie fiind injectată intramuscular.

Un emolient mult folosit este *unguentul cu apă de trandafiri*, F.S.U. Numeroase pomezi cosmetice reprezintă varietăți ale acestui produs fundamental. El are drept componente principale: spermacet, ceară albă, ulei de migdale, apă de roze și ulei de trandafiri.

PROTECTOARE ȘI ADSORBANTE

Unele substanțe insolubile și chimic inerte sînt folosite local, divizate sub o formă fină, ca *protectoare* mecanice. Cele care au o suprafață netedă acționează în special prin aceea că împiedică frecarea, iar cele cu structură poroasă acționează mai ales prin absorbirea lichidelor. Pudrele sicative reprezintă principalele substanțe din această categorie. Componenta de bază a *talcului*, F.S.U., este silicatul de magneziu. *Licopodiul*, F.N., constă din sporii de *Lycopodium clavatum*. Substanța este o pulbere sicativă aparte, fiind hidrofobă. În același timp, ea absoarbe substanțele uleioase. Printre celelalte corpuri folosite ca pulberi sicative se numără *oxidul de zinc*, *stearatul de zinc*, *acidul boric*, *amidonul*, *creta* și *sărurile insolubile de bismut*.

Cu toate că licopodiul și talcul nu sînt nocive la aplicarea lor pe piele, pot produce o gravă reacție granulomatoasă a

Scanned with OKEN Scanner

țesuturilor. Acest fapt prezintă o importanță practică deosebită, dată fiind larga utilizare a talcului ca substanță sicativă la păstrarea mănușilor chirurgicale. Antopol (1933) este primul care a semnalat complicațiile survenite prin contaminarea accidentală a cîmpului operator cu licopodiu și talc. Constatările sale au fost confirmate pe deplin. Frecvența granuloamelor produse de pudrele sicative după intervențiile chirurgicale este îndeajuns de ridicată pentru a contraindica folosirea substanțelor capabile să provoace o asemenea reacție (date concludente citate de Ramsey, 1942; German, 1943; Seelig și alții, 1943; Eiseman și alții, 1947). S-a propus folosirea a numeroși substituenți, printre care bitartratul de potasiu, diverse tipuri de amidon etc. (Lee și Lehman, 1947; Eberl și alții, 1948). *Pulberea sicativă*, derivat al amidonului *(bio-sorb)*, M.N.N., reprezintă un produs de acest tip. Problema este încă în studiu.

Numeroase pulberi chimic inerte sînt folosite intern ca protectoare și adsorbante. Acțiunea lor protectoare este utilizată la tratamentul ulcerațiilor tractului digestiv, preferindu-se în acest scop pulberile mai grele, ca sărurile insolubile de bismut. Ele sînt următoarele: *subnitratul de bismut*, F. N., *subcarbonatul de bismut*, F.S.U., și *subgalatul bazic de bismut*, F.N. (dermatolul). Se presupune că acești compuși acoperă craterul ulcerului, protejîndu-l astfel mecanic. Sărurile insolubile de bismut sînt folosite și la tratamentul *enteritelor, diareei, dizenteriei* și *colitei ulceroase*. Se administrează suspendate în apă sau sub forma unor tablete oficiale, în doze de 2—5 g la interval de 2—4 ore.

Multe pulberi posedă proprietăți adsorbante, ele formînd grupul cunoscut sub numele de *adsorbante*. Din nefericire, adsorbția nu este un fenomen specific; prin administrarea pe cale bucală a compușilor cu marcate proprietăți adsorbante sînt adsorbite la suprafața lor în aceeași măsură, atît substanțele nutritive și enzimele aflate în tractul digestiv, cît și substanțele nocive. Principalii adsorbanți sînt *cărbunele activ*, F.N., o pulbere fină, neagră, fără gust și fără miros, și *caolinul*, F.N., o argilă compusă în special din silicat de aluminiu hidratat. Un alt adsorbant este hidroxidul de aluminiu, care, dată fiind energia cu care adsoarbe acidul clorhidric, este prezentat printre antiacizi (pag. 872).

Adsorbantele servesc la tratamentul diferitelor tulburări intestinale, aplicațiile lor terapeutice fiind trecute în revistă de Emery (1937). Caolinul era recomandat de multă vreme în China la tratamentul *diareei* și *dizenteriei*; în medicina modernă este folosit în același scop. Caolinul se administrează suspendat în apă în doza de 50—100 g la 3 ore interval, pînă la obținerea rezultatului urmărit. Caolinul a mai fost utilizat în tratamentul *colitei ulceroase cronice* pentru adsorbirea bacteriilor și toxinelor din colon, dar este îndoielnic dacă atunci cînd ajunge în intestinul gros mai rămîne îndeajuns de activ. În tratamentul *diverticulitelor* de colon, caolinul și sulfatul de bariu au fost folosiți pentru umplerea diverticulilor cu o substanță inertă. Dar eficacitatea acestui procedeu este discutabilă, existînd primejdia de a se produce ocluzii și perforații. S-au descris granuloame ale stomacului în urma folosirii caolinului (Cohn și alții, 1941).

În tratamentul *fermentației intestinale anormale*, cărbunele și caolinul sînt întrebuințate la adsorbția gazelor, toxinelor și bacteriilor. Este discutabil dacă adsorbantele pot face, în mod real, să scadă conținutul gazos al intestinului destins. În stare uscată, cărbunele este însă unul dintre cei mai activi adsorbanți de gaze, fiind principalul element protector în măștile moderne de gaze. Cărbunele are efecte limitate ca antidot în *intoxicații*, adsorbind substanțele nocive și întîrziind prin aceasta absorbția lor pînă la efectuarea spălăturii gastrice.

Un compus larg folosit în tratamentul diareei este *pectina*, un produs purificat de natură hidrocarbonată, obținut prin extracție acidă din coajă de citrice sau din pulpă de mere. Din punct de vedere chimic, pectina este constituită în special din acid poligalacturonic, ale cărui grupe hidroxilice sînt în parte metilate. *Pectina*, F.N., este o pulbere grosolană sau fină, alb-gălbuie și inodoră, cu gust de mucilagiu. Se dizolvă în 20 de volume de apă; soluția coloidală obținută este vîscoasă și opalescentă și are reacție acidă. Pectina este comercializată sub diferite denumiri, adesea în combinație cu un adsorbant, ca de exemplu caolinul. Ea poate fi însă administrată simplu și eficace, sub formă de mere rase.

Mecanismul acțiunii pectinei în diaree nu este elucidat. Ingerată de indivizi sănătoși, este decelată în fecale numai în cantitate redusă. La bolnavii cu diaree pot fi însă eliminate cantități mult mai mari de substanță netransformată (Werch și Ivy, 1941). Molecula netransformată este capabilă să acționeze în intestin ca adsorbant și protector. Pectina este descompusă în colon datorită activității bacteriene. Produsele de descompunere nu au fost identificate, dar ar putea fi acizi, constituind un mediu defavorabil florei bacteriene anormale care produce diareea (Werch și Ivy, 1941).

HEMOSTATICELE ABSORBABILE

Una din contribuțiile cele mai însemnate ale programului de cercetări întreprinse în cursul celui de-al doilea război mondial asupra fracționării sîngelui uman a fost izolarea diferiților factori care intervin în mecanismul coagulării și aplicarea acestora în chirurgie. Substanțele care s-au dovedit a fi deosebit de importante sînt: *fibrina, fibrinogenul* și *trombina*.

Fibrina este folosită în chirurgie ca hemostatic local sub formă de *spumă de fibrină*. Spuma de fibrină a fost preparată de Bering (1944) din fibrinogenul uman și trombină. Uscată, se prezintă ca o masă poroasă, gălbuie și ușor friabilă, constituită din fibrele de fibrină, incluzînd spații macroscopice pline cu aer. Înainte de folosire este pusă într-o soluție de trombină, după care materialul se contractă ușor, căpătînd o consistență mai elastică. Poate fi astfel secționat și modelat corespunzător formei și dimensiunilor dorite, fiind apoi aplicat pe vasele care sîngerează sau pe suprafețele hemoragice.

Spuma de fibrină posedă numeroase aplicații utile. Ea acționează rapid. Reacțiile locale pe care le produce sînt neglijabile. Materialul poate fi lăsat pe loc, căci se absoarbe; fiind o proteină specifică plasmei umane, nu este antigenică. Substanța a căpătat o aplicație largă, atît în neurochirurgie, cît și în chirurgia generală (Ingraham și Bailey, 1944; Ingraham și alții, 1944; Bailey și alții, 1945). Este difuzată ca *spumă de fibrină* și *trombină* (umană), M.N.N. Se prezintă ambalată în flacoane de 250 mg spumă de fibrină, conținînd o fiolă de 200 u. trombină uscată umană și o fiolă de soluție de ser fiziologic steril.

Fibrina a mai fost întrebuințată sub formă de *pelicule*. Acestea sînt lame netede, translucide și elastice, care pot fi suturate. Au fost întrebuințate în neurochirurgie ca înlocuitoare ale durei mater și pentru împiedicarea formării de aderențe meningo-cerebrale (Ingraham și Bailey, 1944). Pe de altă parte, pentru anastomozele venoase au fost folosite tuburi de fibrină.

Alte substanțe care servesc ca hemostatice locale absorbabile sînt *buretele absorbabil de gelatină*, F.S.U. *(spuma de gelatină)*, folosit în combinație cu trombina în același mod ca și fibrina, și *celuloza oxidată*, F.S.U. *(oxycel, hemo-*

Scanned with OKEN Scanner

pak), care determină coagularea printr-o reacție între hemoglobină și acidul celulozic. Celuloza oxidată este difuzată sub formă de tampoane și fești. Nu trebuie folosită în combinație cu trombina, deoarece pH-ul scăzut împiedică acțiunea trombinei. Celuloza oxidată nu trebuie utilizată la pansamente prelungite sau la implantări în cazul fracturilor, întrucît întîrzie regenerarea osului și poate determina formarea de chisturi. Produsul inhibează de asemenea și epitelizarea, astfel că nu trebuie folosit ca pansament de suprafață, în afară de oprirea de urgență a hemoragiilor.

Fibrinogenul are o indicație specială în cazul extragerii chirurgicale a pietrelor din bazinetul renal. Simultan se injectează în bazinetul renal soluții de trombină umană și fibrinogen. Coagulul format încorporează toți calculii liberi aflați acolo, fiind apoi îndepărtat, cu traume minime, prin pielolitotomie (Dees, 1946).

Trombina, F.S.U., are multe aplicații în chirurgie. Utilizarea ei în combinație cu bureții absorbabili a fost descrisă mai sus. În plus, substanța poate fi folosită și singură, fie sub formă de pulbere, fie în soluție, pentru oprirea hemoragiilor capilare și pentru a favoriza aderarea. Astfel, ea este o substanță utilă la fixarea transplantelor de piele. Produsul trebuie folosit numai pentru aplicațiile locale. *Trombina*, F.S.U., este difuzată sub formă de pudră. Produsele în uz au, fie o origine umană, fie bovină. Trombina bovină nu pare a fi antigenică în aplicațiile clinice. Folosirea trombinei umane a prilejuit transmiterea hepatitei prin ser omolog (Porter și alții, 1953).

Substanțele tromboplastice *(tromboplastina*, F.S.U.) care favorizează transformarea protrombinei în trombină sînt și ele utilizate în chirurgie ca hemostatice locale. Tromboplastina se obține din diverse țesuturi animale.

IRITANTELE

Iritantele sînt medicamente cu acțiune locală asupra țesutului cutanat sau mucos, producînd o „inflamație". Deși mecanismul exact al acțiunii lor nu este precizat, studiul mijloacelor de purtare a războiului chimic a demonstrat că ele tulbură activitățile metabolice fundamentale ale celulei. La aplicațiile clinice ale medicamentelor iritante nu este urmărită acțiunea citotoxică, ci mecanismul compensator de protecție declanșat în vederea apărării țesuturilor. Prima reacție la iritația locală este o intensificare a circulației în regiunea lezată, mecanismul fundamental al vasodilatației locale fiind un reflex de axon. Vasodilatația se însoțește de o senzație de ușurare, căldură și uneori de mîncărime. Se produce cîteodată o hiperestezie localizată. Iritațiile slabe provoacă modificări care nu depășesc stadiul fenomenelor circulatorii din piele, dar dacă ele se prelungesc un interval suficient de îndelungat poate surveni descuamarea. Medicamentele care produc doar o hiperemie de reacție sînt cunoscute sub denumirea de *rubefiante*.

Dar dacă acțiunea iritantă se intensifică, capilarele se dilată larg și devin mai permeabile. Plasma invadează spațiile extracelulare, lichidul se adună sub epiderm, formîndu-se vezicule. La început, ele sînt mici și discrete, dar ulterior se contopesc. Medicamentele capabile să determine acest grad de iritare sînt cunoscute sub numele de *vezicante*. De fapt, deosebirea dintre rubefiante și vezicante este destul de mică, intensitatea iritației fiind determinată de obicei de concentrația medicamentului folosit și de timpul cît este el lăsat să acționeze.

Există o altă categorie de iritante care pătrund rapid prin orificiile glandelor sebacee și acționează local la acest nivel, practic fără să difuzeze. Aceasta duce la formarea unor multiple abcese mici, care pot fuziona dacă acțiunea iritantă continuă. Asemenea medicamente se numesc *pustulante*. Pustulantele au puține aplicații terapeutice.

Iritantele au fost întrebuințate în terapeutică în mod empiric timp de multe secole și sînt încă destul de larg folosite, mai ales de către profani. În general se utilizează pentru 2 scopuri și anume: pentru intensificarea circulației într-o regiune limitată a organismului și pentru calmarea durerii.

Suprafața influențată de acțiunea iritantului nu se limitează la porțiunea de piele expusă direct la medicament. Cînd un factor iritant este folosit cu altă intenție decît pentru efectele sale locale, el este denumit, în general, *revulsiv*. Mecanismul acțiunii revulsivelor este dublu; impulsurile nervului aferent al pielii sînt transmise în axul cerebro-spinal fibrelor vasomotorii eferente aflate în legătură cu organele interne. Astfel, creșterea circulației în piele își are corespondentul în formațiunile din straturile profunde și în organele a căror inervație provine dintr-un segment aflat în sistemul nervos central la același nivel. Mai mult încă, se crede că în cazul unei dureri provenite dintr-un organ intern, impulsurile senzitive sosite simultan de la piele în urma acțiunii unui iritant, fie că schimbă caracterul senzației viscerale, fie, mai probabil, că ocupă traiectul final comun, cu înlăturarea parțială sau totală a impulsurilor provenite din organe. De pildă, folosirea unui rubefiant poate potoli durerea produsă de un spasm intestinal, aceasta, fie prin efectul favorabil al creșterii circulației la nivelul intestinului spastic, fie prin blocarea impulsurilor viscerale aferente.

Iritația locală poate de asemenea stimula sistemul nervos central pe cale reflexă. Astfel, o senzație dureroasă poate stimula centrii medulari în mod reflex, producînd o creștere a ritmului respirator și a presiunii sanguine. De aceea, injectarea subcutanată a unor substanțe iritante (eter, camfor etc.) este uneori folosită pentru reanimare.

Medicamentele sînt mijloacele cele mai puțin indicate pentru producerea hiperemiei, iritației și revulsiei. Agenții fizici sînt utilizați mult mai des decît cei chimici. Căldura este de multe ori revulsivul de electție; sticla sau punga cu apă caldă, compresa umedă și lampa de raze infraroșii reprezintă mijloace simple de aplicare a căldurii. Diatermia cu raze ultrascurte este o metodă eficientă de producere a unei hiperemii localizate. Modificări circulatorii locale pot fi provocate și prin alte metode decît iritația chimică și terapia fizică. De exemplu, medicamentele vasodilatatoare se pot administra prin ionoterapie, cu scopul obținerii unei creșteri a fluxului sanguin pe o suprafață redusă.

Preparate. Multe medicamente, aplicate local, au o acțiune iritantă, dar aceasta reprezintă un aspect atît de secundar al proprietăților lor farmacologice, încît folosirea ca iritante este menționată în altă parte. Din această categorie fac parte *cloroformul*, *camforul*, *eucaliptolul*, *eterul*, *aconitul*, *terebentina* și *salicilatul de metil* (vezi „Index"). Cele 2 medicamente folosite îndeobște ca iritante sînt *muștarul* și *cantarida*.

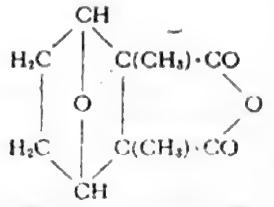
Muștarul negru, F.N., este sămînța coaptă uscată de *Brassica nigra* sau *juncea* și a altor varietăți ale acestor specii. În contact cu umezeala, produsul cedează cel puțin 0,6% ulei volatil de muștar, al cărui component activ este *izotiocianatul de alil* (C_3H_5NCS). Uleiul provine din hidroliza enzimatică a unui glicozid, în prezența apei. Muștarul este folosit în mod curent sub formă de pulbere. Uneori este administrat intern ca emetic, dar indicația lui majoră este aceea de iritant local.

Cataplasma sinapizată, F.N., se prepară prin răspîndirea unei mixturi omogene de pulbere de muștar negru (din care au fost extrase uleiurile fixe) și o soluție de substanță adezivă, pe hîrtie, pînză de bumbac sau pe orice alt material de susținere

Scanned with OKEN Scanner

corespunzător. Fiecare 100 cm³ de cataplasmă conţin cel puţin 2,5 g muştar. Înainte de aplicarea pe piele a cataplasmei sinapizate, aceasta este înmuiată complet în *apă călduţă*. Dacă apa este fierbinte, enzimele care eliberează uleiul volatil pot fi inactivate. După 5 minute, suprafaţa se înroşeşte, iar temperatura pielii creşte simţitor. Iritaţia se transformă în vezicaţie; de aceea, cataplasma nu poate rămîne în contact cu pielea mai mult de 15—30 de minute. Fenomenele locale persistă timp de 24—48 de ore.

Cantaridele (gîndăceii), F.N., reprezintă insectele uscate din specia *Cantharis vesicatoria*. Iritantul activ din substanţa brută este *cantaridina*, un corp alb cristalin, puţin solubil în apă, dar mai solubil în solvenţii organici. Ea are următoarea formulă chimică:



Cantaridina

Cantaridina exercită o acţiune rubefiantă şi vezicantă asupra pielii, dar se afirmă că produce mai puţină durere decît muştarul, din cauză că nu pătrunde atît de uşor în straturile profunde. Medicamentul are o acţiune puternic iritativă şi asupra mucoaselor, producînd la administrarea pe cale bucală vomă, purgaţie, dureri abdominale şi şoc. Medicamentul este absorbit prin tractul gastro-intestinal şi, într-o măsură redusă, prin piele. Este excretat prin rinichi, iritînd căile urinare. El este mai iritant în urina acidă decît în cea alcalină. Iritarea băşicii urinare provoacă nevoia imperioasă de a urina, iar iritarea uretrei duce la priapism. De aceea, cantarida este cunoscută în popor ca afrodisiac şi a fost, într-adevăr, folosită ca atare de vechii greci şi romani. Chiar şi astăzi profanii o întrebuinţează în acest scop. În caz că se ingerează o mare cantitate de substanţă, se produc leziuni renale întinse. Altă dată, cantarida era utilizată pe cale internă în tratamentul unor boli ale căilor urinare, dar actualmente este rar folosită. Ea se bucură încă totuşi de o anumită consideraţie ca rubefiant. *Ceratul de cantaridă (ceratul vezicant)* este compus din cantaridă 35% într-un ingredient ceros, fiind folosit la prepararea *plasturelui de cantaridă*, în trecut preparat oficial, care conţine 0,1 g substanţă/cm² cataplasmă. Plasturele de cantaridă trebuie să rămînă în contact cu pielea timp de aproximativ 4 ore. Fără îndoială că dispunem de metode mai sigure pentru obţinerea unor rezultate identice, astfel că scoaterea din uz a cantaridelor nu ar fi o pierdere prea mare. Medicamentul nu trebuie niciodată folosit la bolnavii cu afecţiuni renale.

Întrebuinţări terapeutice. Iritantele au fost întrebuinţate la tratamentul multor boli, printre care se numărau în trecut: pleurezia, pneumonia, nevralgia, reumatismul, tuberculoza, artrita şi numeroase alte afecţiuni. Apariţia serurilor imunizante, a antitoxinelor şi a agenţilor chimioterapici utilizaţi în tratamentul specific al bolilor infecţioase, ca şi progresul rapid al terapiei prin mijloace fizice, au făcut ca folosirea iritantelor locale să devină aproape perimată. Totuşi, bătrînul plasture de muştar îşi va menţine probabil poziţia sa privilegiată încă mulţi ani de aci înainte, iar compresa cu terebentină va fi de ajutor pentru mulţi bolnavi cu ocluzie intestinală postoperatorie, atunci cînd alte mijloace mai complicate, dar mai puţin benigne, dau greş. Lampa cu raze infraroşii şi împachetările calde uscate sau umede sînt de obicei tot atît de eficace ca plasturele şi soluţiile medicamentoase şi se dovedesc deosebit de indicate în infecţiile cutanate localizate sau în celulite, miozite, artrite, bursite, teno-sinovite şi alte asemenea afecţiuni. Ele aduc o oarecare ameliorare şi în colica renală sau intestinală.

AGENŢII SCLEROZANŢI

Unele medicamente iritante sînt folosite în terapeutică drept mijloace sclerozante şi fibrozante. Principala lor indicaţie este pentru injectarea venelor varicoase, fiind însă utilizate şi în alte diverse scopuri, ca: obstrurarea orificiilor herniale, fibrozarea hemoroizilor necomplicaţi, distrugerea negilor şi în alte împrejurări care necesită producerea de ţesut fibros. Substanţele care au fost folosite sînt prea numeroase pentru a fi enumerate. În ultimii ani s-au întrebuinţat pe scară largă 2 categorii de medicamente, şi anume: *săpunurile şi sulfaţii alchilici*.

Printre substanţele din prima categorie sînt *moruatul de sodiu, ricinoleatul de sodiu, linoleatul de sodiu, monoetanolaminoleatul, oleatul de potasiu şi psilatul de sodiu*. Numai moruatul de sodiu este un medicament oficinal. *Moruatul de sodiu*, F.S.U., injectabil se prezintă ca o soluţie apoasă 5%, conţinînd de obicei alcool de benzil 2%. Sulfaţii alcalini şi sulfaţii alchilici sînt cei mai recenţi agenţi sclerozanţi. Cei care conţin radicalii alchil cu lanţuri foarte ramificate sînt cei mai activi, cum s-a stabilit la animalele de experienţă (Reiner, 1946). *Sodiul tetradecilsulfat*, M.N.N., în soluţie 1—3%, a fost larg experimentat în clinică. Se consideră că acest produs este superior săpunurilor prin aceea că posedă excelente proprietăţi sclerozante, accidentele locale şi generale consecutive administrării lui fiind foarte rare (Cooper, 1946; Dingwall şi alţii, 1948; Cowett, 1948). Atît săpunurile, cît şi sodiul tetradecilsulfat sînt agenţi anionici cu acţiune de suprafaţă; proprietăţile lor farmacologice vor fi descrise în altă parte (pag. 929).

Tehnicile de utilizare a agenţilor sclerozanţi nu pot fi expuse aici. Celor care se interesează de problemă li se recomandă monografia lui Ochsner şi Mahorner (1939), a lui McPheeters şi Anderson (1946), care tratează pe larg acest subiect.

ASTRINGENTELE

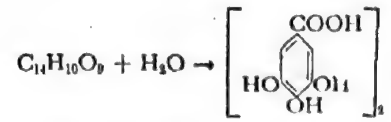
Astringentele sînt medicamente cu efect local, care posedă o acţiune precipitantă asupra proteinelor, dar a căror penetrabilitate este atît de mică, încît afectează numai suprafaţa celulelor. Ca urmare, permeabilitatea membranei celulare este mult redusă, celula însăşi rămînînd însă viabilă. Multe substanţe germicide cu proprietăţi precipitante manifestă în diluţii ridicate o acţiune astringentă. Anumiţi ioni metalici, ca de pildă cei de zinc şi aluminiu, sînt astringenţi prin excelenţă. Acţiunea astringentă a metalelor grele este expusă împreună cu celelalte proprietăţi farmacologice ale lor (vezi „Index"). Dintre astringenţii vegetali, cel mai important este incontestabil acidul tanic.

ACIDUL TANIC

Origine şi chimie. În natură se găsesc o serie de acizi tanici. Din punct de vedere chimic, aceşti acizi sînt polimeri ai diverşilor acizi hidroxibenzoici. Acidul desemnat în mod curent sub numele de acid tanic este *acidul galotanic*,

Scanned with OKEN Scanner

esterul intern al acidului galic. El se obține de obicei din *gogoșile de ristic*, excrescențe pe ramurile tinere ale diferitelor specii de *Quercus* (stejar). Raporturile chimice dintre acidul galic și acidul tanic pot fi exprimate prin formula următoare:



Acid galotanic Acid galic

Acizii tanici se obțin din glicozizii formați din mai multe molecule de acid tanic combinate cu glucoza. Glicozizii din care provine acidul tanic fac parte din clasa corect denumită *a taninilor*, dar cuvîntul „tanin" este folosit în mod obișnuit ca sinonim pentru acidul tanic. Există multe preparate vegetale brute avînd o acțiune astringentă datorită conținutului lor în tanin. Unele sînt incluse în farmacopee, dar nici unul nu prezintă suficientă importanță pentru a merita să fie descris aici.

Acțiuni farmacologice. Unica proprietate farmacologică importantă a acidului tanic este cea precipitantă. Acidul tanic nu numai că precipită proteinele, dar formează de asemenea complexe insolubile cu mulți ioni de metale grele, cu alcaloizii și glicozizii. De aceea, acidul tanic posedă o anumită valoare de antidot chimic în intoxicații. Acțiunea precipitantă a acidului tanic asupra proteinelor este puternic influențată de pH, astfel, încît tanatul de proteină se dizolvă din nou într-un mediu suficient de acid sau de alcalin.

Acidul tanic are o acțiune redusă asupra pielii intacte, dar își exercită efectele din plin atunci cînd lipsește epidermul protector. Aplicat pe țesutul lezat, formează prin precipitare o peliculă de tanat de proteină, care acționează ca un protector mecanic, fenomen care în trecut își găsea o largă aplicare în tratamentul arsurilor. Binecunoscutul procedeu de tanare a pielor de animale reprezintă una din utilizările industriale ale acțiunii precipitante exercitată de acidul tanic asupra proteinelor. În trecut, cernelurile se fabricau pe scară largă folosindu-se reacția acidului tanic cu sărurile ferice, ceea ce constituie un exemplu de combinare a acestui corp cu metalele grele. Marea reactivitate a taninilor din preparatele care conțin substanță brută este o cauză curentă a incompatibilităților manifestate la efectuarea rețetelor.

Acțiunea asupra tractului gastro-intestinal. Acidul tanic exercită o acțiune astringentă asupra mucoasei tractului gastro-intestinal. Administrate pe gură, soluțiile sale au un puternic gust „astringent", strîngînd mucoasa gurii și faringelui. De aceea, în tratamentele cu acid tanic pe cale bucală medicamentul trebuie dat totdeauna sub formă de capsule. În stomac, acidul tanic exercită o acțiune precipitantă asupra mucoasei. Dacă în stomac se dizolvă cantități mari din acest medicament, se produce iritație gastrică, cu greață și vomă. Pentru acest motiv, în terapeutică au fost introduși diferiți derivați ai acidului tanic relativ insolubili.

În duoden, pH este favorabil acțiunii precipitante a acidului tanic, dar pe măsură ce conținutul intestinal se alcalinizează, medicamentul devine tot mai puțin activ. Pelicula formată prin precipitarea proteinelor mucusului și a protoplasmei de la suprafața celulelor tractului intestinal acționează ca un protector mecanic. Ba mai mult, activitatea secretoare și transsudarea lichidelor sînt întîrziate, iar dacă în intestin sînt prezente substanțe iritante, acțiunea acestora asupra mucoasei intestinale este diminuată. Ca urmare, acidul tanic are un efect constipant, pentru care este indicat în tratamentul diareei.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Acidul tanic nu este absorbit ca atare din tractul gastro-intestinal, ci este hidrolizat în acid galic în timpul trecerii prin intestin. Acidul galic nu este astringent și se absoarbe ușor; se pare că este descompus în organism, o cantitate redusă putînd fi decelată în urină.

Preparate. *Acidul tanic (taninul, acidul galotanic)*, F.N, se prezintă sub formă de pulbere amorfă, de lamele strălucitoare sau de masă spongioasă cu o culoare variind între albgălbui și brun-deschis. Substanța este foarte solubilă în apă, glicerină și alcool. Soluțiile de acid tanic trebuie să fie proaspăt preparate sau cel puțin păstrate cu ajutorul unui conservant. *Glicerolatul de acid tanic*, F.N., este un amestec de 20% acid tanic și 1% citrat de sodiu în glicerină.

Datorită întensei sale solubilități, acidul tanic exercită în stomac o acțiune nefavorabilă la administrarea pe cale bucală, devenind inactiv mai înainte de a ajunge în porțiunea terminală a intestinului. Pentru aceasta au fost adoptați anumiți derivați relativ insolubili ai acidului tanic, cu acțiune neglijabilă asupra mucoasei gastrice. Prin eliberarea lentă de acid tanic, ei exercită o acțiune astringentă de-a lungul întregului tract intestinal. *Acidul acetiltanic (acidul diacetiltanic, acetatul de tanil, acetaninul)* este un produs obținut prin acetilarea acidului tanic. Se prezintă sub forma unei pulberi alb-gălbui sau alb-cenușii, care se închide la culoare prin expunerea la aer. Acidul acetiltanic este puțin solubil în apă și în sucul gastric. Nu este astringent înainte de a fi hidrolizat. În intestin, substanța este hidrolizată lent, cu formarea de acid tanic, care se presupune că acționează de-a lungul întregului intestin. *Tanatul de albumină (albulaninul)* este un compus de albumină și acid tanic. Se prezintă ca o pulbere alb-gălbuie, aproape insolubilă în apă, dar care se disociază în mediu alcalin. Tanatul de albumină este hidrolizat de enzimele digestive din stomac și intestin, producîndu-se acid tanic. Probabil că această substanță are o acțiune mai energică decît acidul acetiltanic asupra mucoasei gastrice și duodenale. Cei 2 derivați ai taninului au fost incluși în trecut, dar acum nu mai figurează, în Farmacopeea americană.

Întrebuințări terapeutice. Acidul tanic este administrat intern în tratamentul simptomatic al *diareei*, în special la copii. Derivații insolubili reprezintă preparatele cele mai utilizate pe cale bucală, avînd o acțiune redusă în stomac și o acțiune extinsă în tractul intestinal. Doza pentru copii este de 0,2 pînă la 1,0 gram pe zi, la intervale de cîteva ore. Nu trebuie pus prea mult temei pe acest fel de tratament; atenția noastră va fi mai degrabă concentrată asupra combaterii cauzei tulburării și asupra menținerii volumului și compoziției lichidelor extracelulare. În *dizenteria bacilară*, amebiană sau cea produsă de flagelate și în *colita ulceroasă cronică*, clismele cu soluție de acid tanic 2% pot contribui la ameliorarea simptomelor.

Ca *antidot chimic*, acidul tanic are oarecare eficacitate în *intoxicații*, precipitînd în stomac mulți alcaloizi, glicozizi și metale grele. Printre alcaloizii importanți pe care acidul tanic nu-i precipită se numără cocaina, nicotina, fizostigmina, atropina și morfina. Medicamentul nu constituie un precipitant eficace nici pentru arsenic, nici pentru stibiu și mercur. La folosirea lui ca antidot este recomandabil ca acidul tanic să fie administrat sub formă de ceai concentrat; stomacul trebuie spălat abundent ulterior, deoarece tanații se redizolvă ușor, punînd în libertate substanța toxică.

Acidul tanic este folosit ca astringent în aplicații locale la tratamentul unor afecțiuni, printre care *escarele de decubit*, *ulcerațiile supurative*, *dermatita eczematoasă* etc. Se recomandă să fie aplicat sub formă de unguent oficinal sau prin pulverizare cu o soluție 5—10%.

Tratamentul arsurilor. În trecut, acidul tanic era larg folosit la tratamentul arsurilor. Utilizarea acidului tanic în acest

scop a fost propusă de Davidson (1925) şi timp de aproape 20 de ani a rămas metoda de elecţie pentru tratamentul local al ţesuturilor lezate. Se urmărea împiedicarea absorbţiei toxinelor prin transformarea în tanaţi inerţi a proteinelor degradate şi formarea unei cruste solide de proteine precipitate, care apără ţesutul de infestarea bacteriană şi se opune pierderii masive de lichide. Întrucît acidul tanic nu este un bactericid energic, au fost propuşi diverşi substituenţi. Astfel, Bettman (1937) a recomandat folosirea unei combinaţii de acid tanic şi nitrat de argint, în timp ce Aldrich (1933, 1937) preferă germicidele din grupul coloranţilor.

Începînd cu cel de-al doilea război mondial au fost întreprinse studii cuprinzătoare experimentale şi clinice pentru a stabili procedeele cele mai recomandabile pentru tratamentul arsurilor. S-a relevat faptul neaşteptat că acidul tanic este un factor hepatotoxic, care provoacă grave necroze centrolobulare dacă este absorbit în cantităţi considerabile (Wells şi colaboratorii, 1942; Barnes şi Rossiter, 1943; Clark şi Rossiter, 1943). Faptul a fost pus imediat în legătură cu numeroasele date din literatură cu privire la leziunile hepatice întinse ale bolnavilor decedaţi în urma arsurilor şi care fuseseră trataţi cu acid tanic (McClure şi alţii, 1944). Mai mult încă, s-a demonstrat că orice agent capabil să formeze o escară determină necrozarea ţesutului viu din regiunea arsurii.

Criticile aduse agenţilor producători de escare şi în special acidului tanic, folosiţi în tratamentul arsurilor au coincis cu introducerea altor metode terapeutice. S-a demonstrat că aplicarea pansamentelor compresive de tifon parafinat împiedică pierderile de lichide, nu produce leziuni tisulare şi creează cele mai bune condiţii pentru grefările ulterioare de piele. Infecţiile sînt prevenite cu cea mai mare eficienţă prin administrarea parenterală sau orală de sulfamide şi antibiotice, cît şi prin aplicaţii locale de substanţe bactericide. În felul acesta, complicatul tratament medicamentos local al arsurilor a fost în general părăsit.

HIALURONIDAZA

Hialuronidaza este o enzimă mucolitică sau un amestec de enzime care pot hidroliza sau depolimeriza acidul hialuronic. Acidul hialuronic, care este un polizaharid, reprezintă unul dintre componenţii esenţiali ai substanţei fundamentale intercelulare. În clinică, hialuronidaza este folosită ca un adjuvant care asigură o administrare mai eficientă a celorlalte medicamente. Ca factor de difuziune, ea măreşte suprafaţa de dispersare a medicamentelor în spaţiile tisulare, înlesnind astfel absorbţia lor.

Istoric şi acţiune enzimatică. Lucrările lui Duran-Reynals asupra factorului de răspîndire (1929), izolarea şi identificarea acidului hialuronic de către Meyer şi colaboratorii săi (1937) şi stabilirea faptului că proprietăţile factorului de difuziune se datoresc hialuronidazei (Chain şi Guthie, 1940) au demonstrat existenţa unui sistem enzimă-substrat, format din hialuronidază şi acid hialuronic. Acţiunea enzimatică asupra acidului hialuronic duce la depolimerizarea şi hidroliza substratului. Se presupune că ambele fenomene se efectuează prin aceeaşi reacţie chimică, şi anume prin hidroliza acidului hialuronic la nivelul legăturilor glucozamidinice (Meyer şi Rapport, 1952). Prin ruperea unui mic număr de legături situate central se produce o scădere importantă a viscozităţii soluţiilor de acid hialuronic.

Acţiuni farmacologice. Acţiunea hialuronidazei este strict locală, limitîndu-se la substanţa fundamentală intercelulară cu care intră în contact. Utilizarea ei nu este însoţită de fenomene generale sau de reacţii secundare.

Preparate şi testare biologică. *Hialuronidaza*, M.N.N., este înregistrată în S.U.A. sub denumirea de *alidază şi vidază*. Testarea primului dintre aceste preparate se bazează pe proprietatea sa de a micşora viscozitatea unei soluţii de hialuronat. Este prezentată în fiole (de 500 u. viscozitate), sub formă de pulbere uscată. Cealaltă substanţă este testată, utilizîndu-se capacitatea sa de a face să descrească turbiditatea suspensiilor coloidale de acid hialuronic şi proteină. Este prezentată în fiole (de 150 u. de reducere a turbidităţii) şi flacoane (1 500 u.), sub formă de pulbere. Raportul dintre acţiunea unităţii de reducere a turbidităţii şi cea a unităţii de viscozitate este de aproximativ 150 la 500.

Întrebuinţări terapeutice. Toate aplicaţiile clinice curente ale hialuronidazei se bazează pe modificările fizice ale acidului hialuronic, care duc la o creştere a dispersiei lichidelor injectate local. Principalul rol al enzimei este de a înlesni administrarea lichidelor prin perfuzie subcutanată. Aceasta prezintă o deosebită utilitate la sugari şi copiii mici (Schwartzman, 1951). Doza de 150 u. turbiditate (500 u. viscozitate) este dizolvată în 1 ml ser fiziologic, fiind apoi sau adăugată la 1 000 ml lichid de perfuzie sau injectată la locul ales pentru perfuzia subcutanată. Acţiunea enzimatică produce o creştere a dispersiei subcutanate şi a vitezei de absorbţie a lichidului injectat, precum şi o scădere a distensiei tisulare şi a durerii. Datorită rapidităţii absorbţiei, viteza de administrare nu trebuie să depăşească pe cea folosită la perfuzia intravenoasă. Din motive tehnice, expuse în alt capitol (pag. 662), este contraindicată administrarea prin această tehnică a soluţiilor de glucoză sau aminoacizi la care nu s-au adăugat electroliţi.

Hialuronidaza poate fi injectată direct în revărsatele de transsudate sau sînge localizate, înlesnind dispersarea şi absorbţia acestora. Ea este un adjuvant util în unele tipuri de anestezie locală (pag. 328). Enzima grăbeşte şi viteza de absorbţie a soluţiilor de substanţe injectate pentru diagnostic, putîndu-se realiza la om pielograme reuşite după injectarea subcutanată a unor cantităţi inferioare dozelor standard de substanţă de contrast (Burket şi Gyorgy, 1950).

Hialuronidaza nu trebuie injectată în regiunile infectate, existînd pericolul de răspîndire a infecţiei.

Numeroase alte amănunte despre hialuronidază pot fi găsite în simpozionul consacrat acestei enzime (Simpozion, 1950).

STREPTOKINAZA ŞI STREPTODORNAZA

Streptokinaza şi streptodornaza sînt enzime obţinute prin cultivarea anumitor tulpini de streptococ hemolitic. Ambele substanţe sînt folosite la grăbirea resorbţiei cheagurilor şi a revărsatelor fibrinoase sau purulente consecutive rănirilor sau inflamaţiilor.

Streptokinaza. În 1933, Tillett şi Garner au descoperit că o tulpină de streptococ hemolitic produce o substanţă care accelerează fibrinoliza. Această fibrinolizină a fost purificată şi concentrată de către Christensen (1945), fiind cunoscută azi sub numele de streptokinază. Poate fi extrasă din corpul bacterian al streptococului hemolitic uman din grupul A şi din bacteriile nepatogene din grupul C Lancefield, tulpina H, 46 A. Streptokinaza nu poate provoca fibrinoliza în mod nemijlocit, ci mai degrabă, prin activarea unui factor prezent în plasma umană, denumit plasminogen (Christensen şi MacLeod, 1945). Plasminogenul se găseşte în exsudatele seroase, sanguine şi purulente, iar prin activarea lui de către streptokinază se formează o enzimă litică activă, plasmina. Procesul fibrinolitic catalizat de plasmină începe cu modifi-

Scanned with OKEN Scanner

carea stării fizice a fibrinei, care dintr-un gel solid se transformă într-o soluție limpede, culminînd prin scindarea moleculei de fibrină în polipeptizi de dimensiuni mari. Liza începe aproape imediat și se termină de la sine, cînd se dispersează componenții sistemului. Streptokinaza prezintă o activitate maximă între pH 7,3 și 7,6. Este inactivată reversibil la pH 5 și ireversibil la pH 9 sau peste această valoare.

Streptodornaza. Streptodornaza este o enzimă sau un grup de enzime produse în cursul fazei de creștere a streptococilor hemolitici (McCarty, 1948; Tillett și alții, 1948). Este o dezoxiribonuclează, care favorizează depolimerizarea dezoxiribonucleoproteinei și a acidului dezoxiribonucleic. Spre deosebire de streptokinază, acțiunea streptodornazei nu depinde de prezența nici unui factor plasmatic. Dezoxiribonucleoproteina și acidul dezoxiribonucleic provin din leucocitele degradate și din celulele țesuturilor lezate, constituind 30—70% din substanța aflată în exsudatele purulente. Ele conferă puroiului consistența lui filantă, noroioasă, vîscoasă și aspectul său grosolan specific. Streptodornaza produce o lizăimpresionantă a materialului purulent gros și viscos, transformîndu-l după cîteva minute într-un lichid purulent subțire (Sherry, 1952). Ea realizează aceasta prin desfacerea nucleoproteinelor în baze purinice și în nucleotizi pirimidinici liberi. Se produce o scădere brutală a numărului leucocitelor degenerate și o dispariție rapidă a dezoxinucleoproteinei extracelulare. Din fericire, streptodornaza nu are nici o acțiune asupra nucleilor și nucleoproteinelor celulelor vii. Enzima prezintă o activitate maximă la pH 7,0 pînă la 8,5 (valoarea optimă fiind 7,5), necesitînd prezența larg-răspînditului ion de magneziu. S-a constatat că citratul și heparina inhibează acțiunea streptodornazei. Enzima este antigenică, dar dacă este utilizată într-o doză îndeajuns de mare, anticorpul specific nu-i inhibează acțiunea.

Preparate. *Streptokinaza-streptodornaza*, M.N.N., este un amestec al celor 2 enzime și este difuzat sub numele de *varidază*. Puterea de acțiune a fiecărei enzime este determinată prin testare pe substraturi adecvate. Preparatele în uz conțin 100 000 u. streptokinază și 25 000 u. streptodornază sub formă de pulbere, cu tampon de fosfat. Acesta este raportul cel mai favorabil pentru o acțiune eficientă. Pulberea se dizolvă în ser fiziologic în concentrația dorită. Soluția se alterează la temperatura camerei, dar poate fi păstrată timp de 7 zile la 10°.

Întrebuințări terapeutice și posologie. Streptokinaza și streptodornaza se folosesc la resorbția cheagurilor și a exsudatelor fibrinoase sau purulente consecutive traumatismelor și inflamațiilor. Ele înlesnesc în acest mod acțiunea antibioticelor și procesul de refacere a țesuturilor. Au fost adoptate ca adjuvante în tratamentul hemotoraxului, al hematoamelor și al empiemului (Adie și Childress, 1951) și în tratamentul supurațiilor cronice care necesită drenarea sinusurilor, în osteomielite și în plăgile și ulcerațiile infectate (Sherry și Tillett, 1952). Ele trebuie considerate drept simple mijloace secundare la debridările și drenajele chirurgicale. Sînt lipsite de eficacitate în tratamentul inflamațiilor nesupurate și au o acțiune redusă în zonele hemoragice sau purulente gata organizate.

Enzimele respective sînt contraindicate în cazul hemoragiilor active, deoarece pot împiedica coagularea, precum și în celulita acută fără supurație, întrucît există pericolul răspîndirii unei infecții nelocalizate. În caz de tuberculoză activă, nu este exclusă eventualitatea redeschiderii fistulelor bronho-pleurale existente anterior. Deoarece streptokinaza și streptodornaza sînt antigenice trebuie avută în vedere posibilitatea unor reacții anafilactice, lucru de care vom ține seama mai ales la injectarea intrapleurală a enzimelor (Goehring și Grant, 1953).

Este foarte important ca enzimele să intre în contact intim cu substratul respectiv, dar în cazul colecțiilor delimitate trebuie luate măsuri în vederea evacuării puroiului care se acumulează în cantități sporite, ca urmare a acțiunii lichefiante a enzimelor.

Streptokinaza-streptodornaza se administrează prin injectarea în cavități și ca pansament local. Nu trebuie administrată intravenos. În tratamentul hemotoraxului sau al empiemului toracic, doza inițială este de 200 000 u. streptokinază și 50 000 u. streptodornază în cel puțin 10 ml. ser fiziologic. Doza inițială recomandabilă în empiemele sinusului maxilar este de 10 000—15 000 u. streptokinază și 2 500—3 750 u. streptodornază, în 2—3 ml soluție. Concentrații asemănătoare trebuie folosite la pansamentele umede dacă este necesară debridarea enzimatică. Cantitatea și caracterul lichidului aspirat sau drenat oferă indicații în ceea ce privește utilitatea repetării operației. În empiemul toracic, administrarea se face în mod obișnuit la intervale de 12—24 de ore. Streptokinaza determină rezultate evidente după o oră; streptodornaza, ceva mai rapid. Acțiunea maximă survine în 12—24 de ore și descrește în răstimp de 24—48 de ore.

BIBLIOGRAFIE

Adie, G. C., W. G. Childress. Experience with streptokinase and streptodornase. *Tr. Am. S. A.*, 1951, **69**, 371—383.

Aldrich, R. H. The role of infection in burns. *New England J. Med.*, 1933, **208**, 299—309.

———. The treatment of burns with a compound of aniline dyes. *Ibid.*, 1937, **217**, 911—914.

Antopol, W. Lycopodium granuloma. *Arch. Path.*, 1933, **16**, 326—331.

Bailey, O. T., Ingraham, F. D., Swenson, O., Lowrey, J. J., E. A. Bering. Human fibrin foam with thrombin as a hemostatic agent in general surgery. *Surgery*, 1945, **18**, 347—369.

Barnes, J. M., R. J. Rossiter. Toxicity of tannic acid. *Lancet*, 1943, **2**, 218—222.

Bering, E. A., Jr. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XX. The developement of fibrin foam as a hemostatic agent and for use in conjuction with human thrombin. *J. Clin. Investigation*, 1944, **23**, 586—590.

Bettman, A. G. The rationale of the tannic acid-silver nitrate treatment of burns. *J. Am. M. A.*, 1937, **108**, 1490—1494.

Burket, L. C., P. Gyorgy. Clinical observations on the use of hyaluronidase. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1950, **52**, 1171—1179.

Chain, E., E. S. Guthie. Identity of hyaluronidase and spreading factor. *Brit. J. Exper. Path.*, 1940, **21**, 324—338.

Christensen, L. R. Streptococcal fibrinolysis. A proteolytic reaction due to a serum enzyme activited by streptococcal fibrinolysin. *J. Gen. Physiol.*, 1945, **28**, 363—383.

Christensen, L. R., C. M. MacLeod. A proteolytic enzyme of serum. Characterization, activation and reaction with inhibitors. *J. Gen. Physiol.*, 1945, **28**, 559—583.

Clark, E. J., R. J. Rossiter. Liver function in rabbits after injection of tannic acid. *Lancet*, 1943, **2**, 222—223.

Cohn, A. L., White, A. S., H. B. Weyrauch. Kaolin granuloma of the stomach. *J. Am. M. A.*, 1941, **117**, 2225—2227.

Cooper, W. M. Clinical evaluation of sotradecol, a sodium alkyl sulfate solution in the injection therapy of varicose veins. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1946, **83**, 647—652.

Scanned with OKEN Scanner

Cowett, M. P. New sclerosing agent for hemorrhoids. *Am. J. Surg.*, 1948, **76**, 770—773.
Davidson, E. C. Tannic acid in the treatment of burns. *Surg., Gynec.,& Obst.*, 1925, **41**, 202—221.
Dees, J. E. The use of a fibrinogen coagulum in pyelolithotomy. *J. Urol.*, 1946, **56**, 271—283.
Deichmann, W. Glycerol—behavior in the animal organism (a review of the literature). *Indust. Med.*, 1940, **1**, 60—67.
———. Glycerol—effects upon rabbits and rats. *Ibid.*, 1941, **2**, 5—6.
Dingwall, J. A., Lim, D. T. W., J. A. Lyon. The use of sodium tetradecyl sulfate in the sclerosing treatment of varicose veins. *Surgery*, 1948, **23**, 599—601.
Duran-Reynals, F. Effects of extracts of certain organs from normal and immunized animals on infecting power of vaccine virus. *J. Exper. Med.*, 1929, **50**, 327—335.
Eberl, J. J., George, W. L., May, L. F., Jr., J. Henderson. Comparative evaluation of the effects of talcum and a new absorbable substitute on surgical gloves. *Am. J. Surg.*, 1948, **75**, 493—497.
Elseman, B., Seelig, M. G., N. A. Womack. Talcum powder granuloma: a frequent and serious postoperative complication. *Ann. Surg.*, 1947, **126**, 820—832.
Emery, S. E., Jr. The use of absorbents in gastro-intestinal diseases. *J. Am. M. A.*, 1937, **108**, 202—205.
German, W. M. Dusting powder granulomas following surgery. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1943, **76**, 501—507.
Goehring, W. O., J. J. Grant. Allergic reaction to streptokinase-streptodornase solution given intrapleurally. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 1429—1430.
Hanzlik, P. J., Lawrence, W. S., Fellows, Jean, K., Luduena, F. P., G. L. Laqueur. Epidermal application of diethylene glycol monoethyl ether (carbitol) and some other glycols. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1947, **29**, 325—341.
Hanzlik, P. J., Lawrence, W. S., G. L. Laqueur. Comparative chronic toxicity of diethylene glycol monoethyl ether (carbitol) and some related glycols: results of continued drinking and feeding. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1947, **29**, 233—241.
Hanzlik, P. J., Luduena, F. P., Lawrence, W. S., H. Hanzlik. Acute toxicity and general systemic actions of diethylene glycol monoethyl ether (carbitol). *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1947, **29**, 190—196.
Ingraham, F. D., O. T. Bailey. The use of products prepared from human fibrinogen and human thrombin in neurosurgery. *J. Neurosurg.*, 1944, **1**, 23—39.
———. The use of products of fibrinogen and thrombin in surgery. *J. Am. M. A.*, 1944, **126**, 680—685.
Ingraham, F. D., Bailey, O. T., F. E. Nulsen. Studies in fibrin foam as a hemostatic agent in neurosurgery, with special reference to its comparison with muscle. *J. Neurosurg.*, 1944, **1**, 171—181.
Lee, C. M., Jr., E. P. Lehman. Experiments with nonirritating glove powder. *Surg. Gynec. & Obst.*, 1947, **84**, 689—695.
Luduena, F. P., Lawrence, W. S., Fellows, Jean K., Clark, W. H., P. J. Hanzlik. Excretion and fate of diethylene glycol monoethyl ether (carbitol) after epidermal and other methods of administration. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1947, **75**, 1—18.
McCarty, M. Occurence of nucleases in culture filtrates of group A hemolytic streptococci. *J. Exper. Med.*, 1948, **88**, 181—188.
McClure, R. D., Lam, C. R., H. Romence. Tannic acid and the treatment of burns: an obsequy. *Ann. Surg.*, 1944, **120**, 387—405.
McPheeters, H. O., J. K. Anderson. Injection treatment of varicose veins and hemorrhoids. F. A. Davis Co., Philadelphia, 1946.
Meyer, K., Dubos, R., E. M. Smyth. The hydrolysis of the polysaccharide acids of vitreous humor, of umbilical cord, and of streptococcus by the autolytic enzyme of pneumococcus. *J. Biol. Chem.*, 1937, **118**, 71—78.
Meyer, K., M. Rapport. Hyaluronidases. *Advances Enzymol.*, 1952, **13**, 199—236.
Ochsner, A., H. Mahorner. Varicose veins. C. V. Mosby Co., St. Louis, 1939.
Porter, J. E., Shapiro, M., Maltby, G. L., Drake, M. E., Barondess, J. A., Bashe, J., Jr., Oliphant, J. W., Diefenbach, W. C. L., Murray, R., N. C. Leone. Human thrombin as vehicle of infection in homologous serum hepatitis. *J. Am. M. A.*, 1953, **153**, 17—19.
Ramsey, T. L. Magnesium silicate granuloma. *Am. J. Clin. Path.*, 1942, **12**, 553—558.
Reiner, L. The activity of anionic surface active compounds in producing vascular obliteration. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1946, **62**, 49—54.
Schwartzman, J. Hyaluronidase. A review of its therapeutic use in pediatrics. *J. Pediat.*, 1951, **39**, 491—502.
Seelig, M. G., Verda, D. J., F. H. Kidd. The talcum powder problem in surgery and its solution. *J. Am. M. A.*, 1943, **123**, 950—954.
Sherry, S. The action of streptococcal desoxyribonuclease (streptodornase) on purulent exsudates. *Tr. New York Acad. Sc.*, 1952, **14**, 138—140.
Sherry, S., W. S. Tillett. The local use of streptokinase-streptodornase in chronic refractory areas of suppuration with draining sinuses. *Ann. Surg.*, 1952, **135**, 479—488.
Symposium. Ground substance of mesenchyme and hyaluronidase. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1950, **52**, 945—1 195.
Tillett, W. S., R. L. Garner. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J. Exper. Med.*, 1933, **58**, 485—502.
Tillett, W. S., Sherry, S., L. R. Christensen. Streptococcal desoxyribonuclease. Significance in lysis of purulent exsudate, and production by strains of hemolytic streptococci. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1948, **68**, 184—188.
Wells, D. B., Humphrey, H. D., J. J. Coll. The relation of tannic acid to the liver necrosis occuring in burns. *New England J. Med.*, 1942, **226**, 629—635.
Werch, S. C., A. C. Ivy. A study of the metabolism of ingested pectin. *Am. J. Dis. Child.*, 1941, **62**, 499—511.
———. On the fate of ingested pectin. *Am. J. Digest. Dis.*, 1941, **8**, 101—105.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 46

MEDICAŢIA ANTIACIDĂ ŞI EUPEPTICĂ

SUBSTANŢELE ANTIACIDE GASTRICE

Substanţele antiacide gastrice sînt medicamente care fac să scadă aciditatea conţinutului gastric. Ele sînt folosite de medici, mai ales în tratamentul hiperclorhidriei şi al ulcerului peptic, iar de profani sub forma unor leacuri faimoase, aplicate în tratarea empirică a celor mai variate simptome.

Probabil că nici o categorie de medicamente nu este utilizată cu mai puţin discernămînt ca substanţele antiacide gastrice. Ele sînt considerate a fi substanţe fără nocivitate, a căror acţiune se limitează la stomac. Ca rezultat al unei intense reclame s-a înrădăcinat, atît în mintea publicului, cît şi a practicianului, convingerea că omul duce o continuă luptă împotriva acidităţii şi că dacă, într-un moment de neatenţie, întrerupem susţinerea alcalinităţii, se poate ajunge la urmări catastrofale. De fapt, utilizarea fără discernămînt a medicaţiei neutralizante poate duce la grave alcaloze decompensate, stări care adesea rămîn nedescoperite în ciuda faptului că, după toate probabilităţile, ele sînt foarte frecvente. În expunerea care urmează vom insista asupra proprietăţilor farmacologice ale neutralizantelor gastrice, cu scopul de a-i înarma pe medici cu cunoştinţele necesare alegerii raţionale a medicaţiei. Problemele legate de tratamentul bolii ulceroase sînt prea diverse şi controversate pentru a fi prezentate în mod corespunzător într-un tratat de farmacologie.

Clasificare. Substanţele antiacide gastrice pot fi clasificate după 2 criterii. Una din clasificări se bazează pe deosebirea dintre neutralizantele cu *acţiune generală* şi cele cu *acţiune locală*. Neutralizantul cu acţiune generală este solubil, uşor absorbit şi capabil să modifice pH lichidului extracelular şi să producă alcaloză. Compuşii de acest fel, chiar cînd sînt administraţi în doze care neutralizează doar parţial conţinutul gastric, afectează echilibrul acido-bazic al lichidelor organismului, obligînd rinichiul să restabilească acest echilibru. Neutralizantele cu acţiune locală formează compuşi care nu se absorb, fiind de aceea mai puţin susceptibili de a provoca alcaloza.

Cealaltă clasificare a substanţelor antiacide gastrice, bazată pe modul în care se realizează descreşterea acidităţii conţinutului gastric, face distincţie între *neutralizanţii chimici* şi *adsorbanţii fizici*. Multe substanţe coloide sînt neutralizante active, deoarece leagă acidul clorhidric, adsorbindu-l. Compuşii bazici reacţionează chimic cu acidul din stomac, formînd săruri neutre.

Modificările chimice legate de secreţia gastrică. Pentru a sezisa deosebirea dintre neutralizantele cu acţiune generală şi cele cu acţiune locală este necesar să precizăm care sînt modificările chimice produse în organism ca urmare a secretării în tractul gastrointestinal a diverselor lichide acide şi alcaline.

Principalele componente ionice ale sucului gastric sînt H^+ şi Cl^-. În ultimă analiză, sursa ionilor de hidrogen este H_2O, ionul Cl provenind din lichidul extracelular. În ceea ce priveşte sursa energiei necesare pentru producerea ionilor de hidrogen şi pentru trecerea ionilor H^+ şi Cl^- prin membrana celulelor parietale s-au emis multe ipoteze interesante, dar mecanismul secreţiei acidului în stomac nu a fost încă pe deplin elucidat. În cadrul unei expuneri consacrate farmacologiei neutralizantelor gastrice îşi au locul cîteva observaţii, atît despre consecinţele secreţiei sucului gastric asupra metabolismului acido-bazic, cît şi despre urmările neutralizării acestui suc cu ajutorul substanţelor medicamentoase.

Trecerea ionilor H^+ şi Cl^- în lumenul stomacului lasă neschimbată concentraţia sodiului din sînge, în timp ce cantitatea de clor scade, iar cea de bicarbonat creşte. Atunci cînd conţinutul gastric este eliminat din organism, ca în cazul vomei, se produce o alcaloză pe care rinichii o compensează, dacă dispun de substanţe corespunzătoare (capitolul 32). În mod normal, conţinutul gastric trece însă în intestin, unde intră în reacţie cu secreţia pancreatică şi biliară. Pe cînd sucul gastric este acid şi conţine mari cantităţi de clor, fiind lipsit de bicarbonat, secreţiile intestinale sînt mai bogate în bicarbonat şi mai sărace în clor decît lichidele extracelulare ale organismului, prezentînd astfel o reacţie mai alcalină. Deoa-

rece bicarbonatul este secretat în intestin, concentrația sa în sînge se micșorează, în felul acesta compensîndu-se modificările provocate de secreția acidă a stomacului. Sucul gastric intră în reacție cu secrețiile intestinale, formîndu-se săruri neutre în modul următor:

$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow NaCl + H_2O + CO_2$$

Bioxidul de carbon este absorbit în circulație și eliminat prin plămîni. Clorura de sodiu este absorbită și ea, compoziția sîngelui revenind la normal (fig. 68). Acest mecanism sensibil trebuie să rămînă nealterat, pentru a se menține starea de sănătate, pierderea din organism a secrețiilor gastrice și intestinale devenind îndată incompatibilă cu viața, dacă electroliții și lichidele nu sînt înlocuite în mod corespunzător, iar funcția renală este deficientă (capitolul 32).

Efectele substanțelor antiacide cu acțiune generală. Introducerea în tractul gastro-intestinal a unor substanțe cu acțiune acidă sau bazică poate produce grave tulburări ale echilibrului acido-bazic al organismului. La ingerarea unui neutralizant cu acțiune generală, ca de pildă bicarbonatul de sodiu, acidul clorhidric din conținutul gastric este neutralizat în stomac, formîndu-se clorură de sodiu și bioxid de carbon. Orice surplus de bicarbonat de sodiu peste cantitatea necesară neutralizării acidului rămîne nemodificat. Conținutul gastric trece deîndată în duoden, fără să mai aibă nevoie de o neutralizare ulterioară. Bicarbonatul din sucurile intestinale va rămîne netransformat, reabsorbindu-se ca atare împreună cu clorura de sodiu și cu excesul de bicarbonat de sodiu care nu a fost neutralizat în stomac. În perioada de reabsorbție, schimburile care se produc în sînge sînt identice cu cele descrise mai înainte, adică secreția de acid clorhidric face să crească concentrația bicarbonatului din sînge, aceasta reducîndu-se, la rîndul ei, ca urmare a activității secretoare a ficatului și a pancreasului. Astfel, absorbția conținutului intestinal în care se găsește bicarbonat neneutralizat provoacă o creștere a concentrației bicarbonatului din sînge și o creștere a pH (fig. 50). Rinichiul este atunci obligat să excrete surplusul de bicarbonat pentru a restabili compoziția chimică normală a lichidelor organismului, urina devenind deci alcalină. Dacă mecanismele renale nu funcționează în mod corespunzător, se poate ajunge la alcaloză.

Trebuie subliniat că și atunci cînd neutralizantul cu acțiune generală nu face decît să neutralizeze conținutul gastric, fără să apară în exces, el provoacă indirect creșterea concentrației bicarbonatului din sînge. Cu alte cuvinte, deși bicarbonatul ingerat părăsește stomacul sub formă de clorură de sodiu, el este totuși absorbit ca bicarbonat, căci împiedică neutralizarea sucurilor alcaline intestinale de către sucul acid gastric, care în mod normal ar fi fost reabsorbit sub formă de clorură neutră.

Efectele substanțelor antiacide cu acțiune locală. Substanțele cu acțiune locală neutralizează și ele conținutul gastric, fără să manifeste însă tendința la alcaloză. Oxidul de magneziu poate constitui un exemplu de neutralizant cu acțiune locală. Oxidul de magneziu intră în combinație, în stomac, cu acidul clorhidric, formîndu-se o sare neutră, clorura de magneziu. Cînd conținutul gastric ajunge în intestin, clorura de magneziu intră în reacție cu bicarbonatul de sodiu în modul următor:

$$MgCl_2 + 2NaHCO_3 \rightarrow MgCO_3 + 2NaCl + CO_2 + H_2O$$

Nu numai că se formează carbonat de magneziu, care este insolubil, dar însuși ionul de magneziu se absoarbe greu din tractul intestinal. De aceea magneziul se excretă în cea mai mare proporție prin intestin. Dar în soluție se află o cantitate suficientă de magneziu pentru a determina un efect laxativ. Clorura de sodiu apărută în reacția de mai sus este reabsorbită, astfel că, în ceea ce privește secreția și absorbția de ioni, fenomenele sînt întrutotul asemănătoare celor ce se produc în mod normal (fig. 68). Dar conținutul gastric a fost neutralizat încă de pe cînd se găsea în stomac. În general, se poate afirma că sărurile bazice ale oricărui cation greu absorbabil din tractul intestinal pot acționa ca neutralizante locale.

Efectele substanțelor antiacide adsorbante. Neutralizantele adsorbante se aseamănă cu neutralizantele locale prin aceea că nu provoacă alcaloză. Reacția care are loc în stomac este de natură fizică, acidul clorhidric fiind adsorbit de către neutralizant. În tractul intestinal alcalin, acidul legat este eliberat și neutralizat, iar clorura de sodiu reabsorbită.

Alcaloza. Caracteristicile fundamentale ale metabolismului acido-bazic sînt expuse în capitolul 32, dar unele aspecte ale problemei alcalozei trebuie reamintite aici. Astfel, pH lichidului extracelular depinde de concentrațiile relative ale $HHCO_3$ și $BHCO_3$. Prima este reglată de plămîni, cealaltă de rinichi. Descreșterea concentrației $HHCO_3$, ca urmare a unei hiperventilații, provoacă creșterea pH lichidelor organismelor, stare cunoscută sub numele de *alcaloză respiratorie*. Mai interesantă pentru expunerea de față este creșterea concentrației de $BHCO_3$ și a pH lichidelor organismului, fenomen denumit *alcaloza metabolică*, produsă, printre altele, de ingerarea excesivă a sărurilor alcaline absorbabile. Cînd sînt absorbite mari cantități dintr-o sare alcalină, cum ar fi bicarbonatul de sodiu, concentrația normală a bicarbonatului extracelular poate fi cu greu menținută prin excreția renală a unor cantități echivalente de bicarbonat. Alcaloza survine cînd capacitatea rinichiului de a excreta bicarbonatul este depășită, fie datorită administrării unor cantități mari de

Scanned with OKEN Scanner

substanță, fie datorită faptului că funcția renală este deficitară, ca urmare a unor afecțiuni ale organului, deshidratării sau hemoragiei.

Cu toată intensa și îndelungata folosire în terapeutică a neutralizantelor, fenomenul alcalozei provocate de ingestia sărurilor alcaline nu a fost descris în mod corespunzător pînă la articolul lui Hardt și Rivers, în 1923. Ulterior, fenomenul a fost semnalat în repetate rînduri (Cooke, 1932; Jeghers și Lerner, 1936; Adams, 1939; Kirsner și Palmer, 1942; Grace și Barr, 1948; Burnett și alții, 1950). Aprecierile asupra frecvenței alcalozei la bolnavii cărora li se aplică tratamentul neutralizant sînt foarte diferite. Unii clinicieni susțin că nu au întîlnit-o niciodată, în timp ce alții sînt de părere că o mare proporție din bolnavi (cifrele variind între 8 și peste 40%) prezintă o ușoară alcaloză. Este probabil că numărul cazurilor de alcaloză semnalate ca fiind provocate de tratamentul neutralizant, reprezintă numai o mică proporție din accidentele care se produc efectiv și că multe decese prin alcaloză au rămas necunoscute sau au fost atribuite altor cauze.

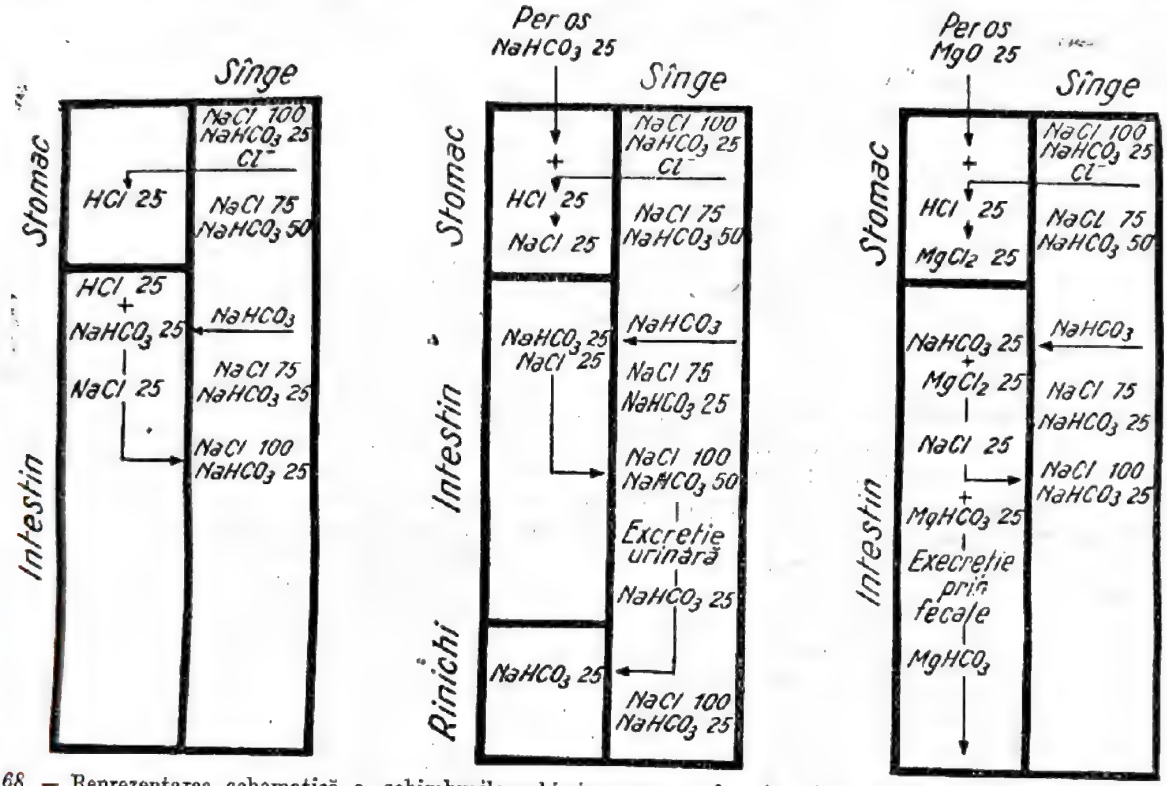


Fig. 68. — Reprezentarea schematică a schimburilor chimice care au loc în sînge și în tractul intestinal în cursul secreției sucurilor digestive și modificările determinate de ingestia substanțelor antiacide cu acțiune generală sau locală.

Simptomatologie. Simptomele alcalozei metabolice pot apărea după cîteva zile pînă la cîteva săptămîni de la începerea tratamentului cu alcaline. Primele manifestări sînt sufe-rința gastrică de intensitate moderată și repulsia pentru alimente, îndeosebi pentru lapte. Pot urma greața, voma și durerile abdominale. Din punct de vedere psihic, bolnavul este abătut, iritabil și nervos. Pe măsură ce alcaloza se accentuează apare o intensă cefalee, localizată cel mai adesea în regiunea occipitală, ameteală și labilitate psihică. Tulburările neuro-musculare, datorite probabil scăderii concentrației ionilor de calciu, se manifestă prin dureri la nivelul mușchilor și al articulațiilor, prin țiuituri în ureche, însoțite de contracții fibrilare ale mușchilor, spasme musculare puse deseori în evidență pentru prima dată la aplicarea manșetei aparatului de tensiune și, eventual, o tetanie spontană. Alte simptome sînt subfebrilitatea, tahicardia, respirația încetinită, congestionarea feței, hiperestezia și exagerarea reflexelor. Dacă alcaloza nu este corectată, bolnavul devine, pînă la urmă, astenic și apatic, intră în comă și apoi moare.

Modificări chimice. Alcaloza metabolică poate fi corect diagnosticată pe baza modificărilor chimice din sînge și urină. În toate cazurile, cantitatea totală de bioxid de carbon din sînge crește, ajungînd uneori pînă la 35—45 mEq/l. Creșterea bicarbonatului se însoțește de o reducere a concentrației clorului plasmatic, care poate coborî pînă la 80 mEq/l sau mai puțin. Funcția renală este deficientă, așa cum reiese din creșterea fracțiunii azotului neproteic din sînge și din alte teste de funcție renală. Urina este intens alcalină, lipsită de amoniac, iar uneori și de cloruri,

conținînd adesea albumină și cilindri. Modificările chimice ale sîngelui în cursul alcalozei metabolice sînt prezentate în fig. 50.

Funcția renală. Kirsner și Palmer (1942) au demonstrat că administrarea cronică de săruri alcaline și excreția consecutivă de urină alcalină nu produc în mod necesar tulburări ale funcției renale. Totuși, în caz de alcaloză funcția renală, așa cum arată *clearance*-ul ureei, este alterată la o mare parte din bolnavi. În unele cazuri, restabilirea funcției renale se face cu mare întîrziere (Sanderson, 1948). Scăderea *clearance*-ului ureei în cursul alcalozei se pare că este direct proporțională cu gravitatea alcalozei, fiind accentuată de o eventuală alterare preexistentă a funcției renale. Dar trebuie subliniat că s-au semnalat tulburări funcționale ale rinichiului datorite alcalozei cronice la bolnavii a căror funcție renală fusese indemnă anterior. Mecanismul exact al insuficienței renale nu este cunoscut. Se prea poate ca alcaloza să exercite prin ea însăși o acțiune nefrotoxică. Deoarece alcaloza este adesea însoțită de deshidratare, nu poate fi exclusă eventualitatea ca reducerea fluxului sanguin renal, datorită deshidratării, să provoace leziuni de tipul nefrozei de nefron distal.

Tratament. Tratamentul alcalozei metabolice urmărește restabilirea echilibrului electrolitic normal. Toate simptomele îndreptățesc un asemenea tratament. Este neîndoios că o stare caracterizată prin creșterea bicarbonatului și prin scăderea clorului din sînge este combătută în mod simplu și eficace, administrînd clorură de sodiu. Tratamentul cu alcaline trebuie imediat suspendat, injectîndu-se intravenos mari cantități de clorură de sodiu (atît cît tolerează bolnavul, fără supraîncărcarea circulației) în soluție 0,9%. Rinichiul, scutit de obligația de a excreta cantități exagerate de cationi fici și bicarbonat, dispunînd acum din belșug de electroliții necesari, readuce grabnic la normal compoziția umorilor organismului. Dacă alcaloza este gravă și dacă se impune o restabilire rapidă a bolnavului se poate administra pe cale bucală o sare acidificantă, ca de pildă clorura de amoniu sau clorura de calciu, în doză de 10 g/zi. Cînd calea orală nu poate fi folosită se perfuzează o soluție de clorură de amoniu (pag. 691).

BICARBONATUL DE SODIU

Acțiune locală. Bicarbonatul de sodiu este larg folosit ca neutralizant gastric, deși multiplele lui dezavantaje depășesc, probabil, calitățile sale. Bicarbonatul de sodiu este ușor solubil și absorbabil, fiind prototipul substanțelor antiacide cu acțiune generală. Datorită solubilității sale, bicarbonatul de sodiu are o eficacitate imediată la nivelul stomacului, permițînd prin aceasta ameliorarea promptă a simptomelor legate de prezența acidului clorhidric. Pentru aceleași motive, durata acțiunii bicarbonatului de sodiu este scurtă, medicamentul părăsind rapid stomacul și fiind absorbit în tractul intestinal. Dacă bicarbonatul de sodiu este ingerat într-o cantitate care o depășește pe cea necesară pentru neutralizarea acidului aflat în stomac în momentul administrării, o mare parte din substanță va trece în intestin, contribuind la apariția unei alcaloze generalizate, fără să fi fost de vreun folos.

Combinarea bicarbonatului de sodiu cu acidul clorhidric se însoțește de punerea în libertate a bioxidului de carbon. Acțiunea bioxidului de carbon asupra stomacului a fost calificată în mod diferit ca fiind „carminativă", „calmantă" și „ușor anestezică", termeni greu compatibili cu fenomenul de distensie gastrică pe care-l provoacă. Singurul efect calmant al bioxidului de carbon este cel care însoțește senzația de ușurare prilejuită de eructația gazelor. După toate probabilitățile, distensia stomacului constituie un pericol real în cazul unui ulcer aproape de perforare.

Neutralizarea conținutului gastric nu este lipsită de fenomene nedorite. Enzima proteolitică a sucului gastric, pepsina, devine inactivă în mediul neutru sau alcalin, astfel încît faza gastrică a digestiei este întîrziată. Nu-i mai puțin adevărat că hidroliza proteinelor poate începe în tractul intestinal. Un alt fenomen secundar neplăcut este așa-zisul „ricoșeu" al secreției acide, consecutiv alcalinizării conținutului gastric. Datele clinice arată că, în urma neutralizării conținutului gastric, secreția acidului clorhidric este mai mare decît în cazul în care nu se administrează nici un alcalin. Aceasta înlesnește instalarea unui cerc vicios, datorit folosirii neutralizantelor gastrice. Trebuie totuși arătat că probele experimentale nu concordă cu observațiile clinice, noțiunea de „ricoșeu acid" neputînd fi considerată ca verificată.

Acțiune generală. În afară de producerea alcalozei, acțiunea generală a bicarbonatului de sodiu este relativ puțin importantă. Nivelul zahărului sanguin poate coborî uneori, dar practic, fenomenul nu prezintă nici un interes; mecanismul lui nu a fost elucidat.

Preparate. *Bicarbonatul de sodiu*, F.S.U,. este o pulbere albă cristalină, solubilă în apă. În soluție are un gust salin, iar prin fierbere se transformă în carbonat de sodiu. Cele mai multe din leacurile pentru ușurarea suferințelor gastrice nu sînt decît preparate aromate de bicarbonat de sodiu. 1 g bicarbonat de sodiu neutralizează 120 ml acid clorhidric 0,1 N.

Întrebuințări terapeutice. Utilizarea bicarbonatului de sodiu în combaterea acidozei generalizate este prezentată în altă parte (pag. 669). Ca neutralizant gastric, bicarbonatul de sodiu este folosit în special în trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentul hiperclorhidriei, mai ales al celei care însoțește boala ulceroasă. Medicamentul este foarte prețios în cazurile cînd se urmărește alcalinizarea urinii. Astfel, în combinație cu salicilații sau cincofenul, el este folosit în tratamentul gutei pentru a alcaliniza urina și a împiedica prin aceasta depunerea uraților în tractul urinar. Mai este întrebuințat, alternînd cu sărurile acidificante, pentru a provoca modificări succesive ale pH urinii în cursul tratamentului infecțiilor tractului urinar. Bicarbonatul de sodiu se folosește în aplicații locale pe piele în diferite afecțiuni, îndeosebi ca antipruriginos,sub formă de pastă sau de soluție. El constituie un ingredient al multor soluții utilizate pentru spălături, apă de gură, clisme etc. Celelalte întrebuințări sînt menționate în „Index".

BICARBONATUL DE POTASIU

Bicarbonatul de potasiu are o acțiune locală identică cu a bicarbonatului de sodiu și este uneori folosit ca neutralizant gastric. Nu poate fi utilizat la combaterea acidozei generalizate, deoarece ionul de potasiu este toxic, nefiind capabil să înlocuiască sodiul în calitate de cation al lichidului extracelular. *Bicarbonatul de potasiu*, F.S.U., este un compus alb, cristalin, mai hidrosolubil decît bicarbonatul de sodiu. Soluțiile sale sînt saline, ușor alcaline la gust și pot provoca iritații gastrice. Bicarbonatul de potasiu este de 3 ori mai scump decît bicarbonatul de sodiu și nu oferă nici un avantaj.

CARBONATUL DE SODIU

Carbonatul de sodiu este mult mai alcalin decît bicarbonatul de sodiu, dar este puțin folosit în terapeutică, fiind foarte iritant pentru țesuturi. Preparatul oficial este *carbonatul de sodiu*, F.S.U., care se prezintă ca o pulbere albă, cristalină, ușor solubilă în apă.

OXIDUL DE MAGNEZIU

Oxidul de magneziu este unul dintre neutralizantele cu acțiune locală cele mai larg folosite. Reacțiile chimice pe care le determină administrarea lui au fost menționate mai înainte. Oxidul de magneziu posedă o serie de calități remarcabile ca neutralizant. Compusul este practic insolubil, dizolvarea neefectuîndu-se înainte ca oxidul să reacționeze cu acidul clorhidric pentru a forma clorura de magneziu. De aceea, oxidul de magneziu nu neutralizează conținutul gastric atît de rapid ca bicarbonatul de sodiu. Pe de altă parte, el are o durată de acțiune mult mai lungă. Cantitatea de oxid de magneziu care nu reacționează cu acidul clorhidric din stomac în momentul administrării tinde să rămînă aici, combinîndu-se cu acidul secretat ulterior. În plus, reacția nu se însoțește de formarea bioxidului de carbon gazos.

Un dezavantaj al administrării prelungite de oxid de magneziu ca neutralizant este că, la unii bolnavi, substanța poate acționa ca laxativ, provocînd eventual diaree. Aceasta se datorește faptului că o parte din sărurile bazice de magneziu formate în intestinul subțire se dizolvă, reținînd astfel apa în tractul intestinal. În practică, efectul catartic poate fi redus prin alternarea administrării sărurilor de magneziu cu săruri bazice de calciu, acestea avînd o acțiune constipantă. Mai trebuie ținut seama și că retenția de magneziu absorbit sub orice formă poate provoca o depresiune a centrilor nervoși superiori. În mod obișnuit, cantitățile mici de magneziu absorbite sînt rapid excretate de către rinichi, dar afectarea importantă a funcției renale poate duce la retenții periculoase. În sfîrșit, cantitatea redusă care este absorbită se comportă ca un neutralizant, cu acțiune generală. Pericolul de instalare a alcalozei este mic sau nul, dar urina poate deveni alcalină.

Preparate. Există 2 preparate oficiale de oxid de magneziu: *oxidul de magneziu (magnezia ușoară)*, F.S.U., și *oxidul de magneziu greu (magnezia grea)*, F.S.U. Substanțele sînt identice în ceea ce privește compoziția lor chimică, dar se deosebesc prin proprietățile fizice; primul este mai ușor și are o masă cam de 5 ori mai mare decît a celuilalt. Volumul crescut asigură o mai mare dispersie și o mai mare suprafață de reacție, sporind însă și dificultatea administrării. Ambele pulberi sînt albe, insolubile, inodore și insipide. 1 g oxid de magneziu neutralizează aproximativ 500 ml acid clorhidric 0,1 N.

CARBONATUL DE MAGNEZIU

Proprietățile neutralizante ale carbonatului de magneziu sînt aproape identice cu cele ale oxidului de magneziu, principala deosebire dintre ele constînd în aceea că, prin combinarea cu acidul clorhidric, carbonatul eliberează bioxid de carbon. *Carbonatul de magneziu*, F.S.U. este o pulbere albă, hidratată, cu masă mare, echivalînd cu aproximativ 40% oxid de magneziu. De aceea 1 g substanță poate neutraliza aproximativ 200 ml acid clorhidric 0,1 N.

HIDROXIDUL DE MAGNEZIU

Și hidroxidul de magneziu posedă proprietățile neutralizante caracteristice sărurilor bazice de magneziu. Preparatul oficial este *magma de magneziu* (laptele de magneziu), F.S.U., o suspensie apoasă de hidroxid de magneziu, conținînd cel puțin 7% și cel mult 8,5% substanță. Pentru corectare se adaugă, eventual, un ulei volatil; 10 ml lapte de magneziu pot neutraliza aproximativ 270 ml acid clorhidric 0,1 N.

TRISILICATUL DE MAGNEZIU

Trisilicatul de magneziu a fost propus ca neutralizant gastric de către Mutch, în 1936. Există o serie întreagă de silicați de magneziu, dar singurul utilizat ca neutralizant este sarea de magneziu a acidului mezotrisilicic ($2MgO \cdot 3SiO_2 \cdot nH_2O$). În tractul gastrointestinal se comportă ca un neutralizant cu acțiune locală și adsorbant energic. În stomac, trisilicatul de

Scanned with OKEN Scanner

magneziu reacționează cu conținutul gastric în felul următor:

$$2MgO \cdot 3SiO_2 \cdot nH_2O + 4HCl \rightarrow 2MgCl_2 + 3SiO_2 + (n + 2)H_2O$$

Clorura de magneziu intră în combinație cu bicarbonatul în tractul intestinal, formîndu-se carbonat de magneziu, care este excretat prin fecale, și clorură de sodiu, care se reabsoarbe. Bioxidul de siliciu hidratat, care se formează în stomac, trece în tractul intestinal, unde se comportă ca un adsorbant activ.

Trisilicatul de magneziu posedă o serie de proprietăți specifice. Este unul din cei mai eficace adsorbanți, avînd de aceea indicații mai largi decît cele ale unui simplu neutralizant chimic. Consistența gelatinoasă a bioxidului de siliciu format în stomac asigură un înveliș aderent de craterul ulcerului, astfel că acțiunea neutralizantă se localizează în punctul dorit. Medicamentul manifestă o activitate neutralizantă prelungită, căci, deși efectul său maxim se exercită în prima oră după ingerare, o anumită capacitate neutralizantă se menține ore întregi după aceea. 1 g preparat oficial de trisilicat de magneziu poate neutraliza 140—160 ml acid clorhidric 0,1 N în decurs de 4 ore. Se afirmă că medicamentul este absolut nepericulos cînd este administrat pe cale bucală. El nu influențează absorbția grăsimilor și a hidrocarbonatelor, dar poate reduce într-o anumită măsură pe cea a proteinelor (West și Pennoyer, 1945). Dozele terapeutice nu influențează motilitatea tractului gastro-intestinal. Dozele mari pot provoca însă diaree, datorită acțiunii la nivelul intestinului a sărurilor de magneziu. Aproximativ 5% din magneziu se absoarbe. Aceasta determină o ușoară scădere a aciditățiii titrabile și o creștere a pH urinar (West și Pennoyer, 1945).

Preparate. *Trisilicatul de magneziu*, F.S.U., este compus din oxid de magneziu și bioxid de siliciu, incluzînd apă în proporții diferite. El conține cel puțin 20% oxid de magneziu și cel puțin 40% bioxid de siliciu. Se prezintă sub forma unei pulberi fine, albe, inodore, insipide, fără granulație. *Tabletele de trisilicat de magneziu*, F.S.U., conținînd 300 sau 500 mg sare se pot procura din comerț. Deși doza medie unică de trisilicat de magneziu este de 1 g, totuși se pot administra pînă la 4 g dintr-o dată. Pulberea poate fi ingerată comod prin prepararea unei suspensii în apă. Tabletele trebuie bine sfărîmate înainte de a fi înghițite, deoarece ca atare nu se dezintegrează prompt în stomac, iar pentru acțiunea medicamentoasă este necesară o suprafață mare.

Valoare clinică. Trisilicatul de magneziu este perfect comparabil, ca eficacitate, cu ceilalți neutralizanți cu acțiune locală și pare a fi lipsit de toxicitate. Cu toate că declanșarea acțiunii trisilicatului de magneziu este mai puțin rapidă decît a celorlalți neutralizanți, efectele lui sînt simțitor mai îndelungate. Observațiile clinice asupra eficacității medicamentului în combaterea hiperaciditățiii gastrice sînt toate în favoarea lui (Reid, 1939; Kraemer și Aaron, 1940).

CARBONATUL DE CALCIU

Compușii bazici ai calciului, ca și cei ai magneziului, constituie neutralizante locale foarte active. În stomac se formează clorură de calciu, care, la rîndul ei, se combină în tractul intestinal cu bicarbonatul de sodiu, rezultînd clorură de sodiu și carbonat de calciu. Clorura de sodiu este reabsorbită, iar calciul, care se opune în mare măsură absorbției, este excretat prin fecale. Sărurile de calciu manifestă o tendință mai accentuată decît cele de magneziu de a precipita în tractul intestinal. Ca urmare, ele nu au o acțiune catartică, ci au efect constipant; de asemenea, ele pot forma concrețiuni calcare. Din acest motiv se obișnuiește adesea alternarea sărurilor bazice de magneziu cu cele de calciu în cursul tratamentului neutralizant. Se pretinde că și carbonatul de calciu are o acțiune demulcentă, precum și că această sare nu provoacă secreția de „ricoșeu" a acidului clorhidric. Preparatul oficial de carbonat de calciu este *carbonatul de calciu precipitat (creta precipitată)*, F.S.U., o pulbere fină, albă, microcristalină, fără miros și gust. *Tabletele de carbonat de calciu*, F.N., conțin în mod obișnuit fie 0,6, fie 1 g sare. 1 g carbonat de calciu neutralizează aproximativ 210 ml acid clorhidric 0,1 N.

HIDROXIDUL DE CALCIU

Proprietățile alcaline ale hidroxidului de calciu se deosebesc de cele ale carbonatului numai prin aceea că neutralizarea conținutului gastric nu se însoțește de eliberarea bioxidului de carbon. Preparatele oficiale sînt *hidroxidul de calciu*, F.S.U., *și soluția de hidroxid de calciu (apa de var)*, F.S.U. Compusul se prezintă sub forma unei pudre cristaline moi și albe. El este relativ insolubil în apă, soluția oficinală, care este saturată, conținînd numai 0,17% hidroxid de calciu. 1 g hidroxid de calciu neutralizează aproximativ 135 ml acid clorhidric 0,1 N. Este nevoie de aproximativ 600 ml soluție de hidroxid de calciu pentru a neutraliza aceeași cantitate de acid. De aceea nu este recomandabilă folosirea soluției ca neutralizant gastric.

SĂRURILE DE BISMUT

În tratamentul ulcerului peptic se utilizează o serie de săruri de bismut. Cel mai adesea sînt prescrise bismutul subcarbonic, bismutul subnitric și bismutul subgalic. Sărurile acestea nu reprezintă neutralizanți gastrici în sens chimic, fiind incapabile să neutralizeze acidul clorhidric la pH obișnuit din stomac. Ele acționează mai degrabă ca protectoare și demulcente, putînd astfel să reducă în mod apreciabil secreția de acid. Despre toxicitatea bismutului subnitric se menționează în alt capitol (pag. 625).

DIVERSE ALTE SĂRURI

Fosfații dibazici și tribazici ai calciului, magneziului și sodiului au fost utilizați ca neutralizante gastrice, dar acțiunea lor este mai slabă decît cea a preparatelor prezentate mai sus, fiind de aceea numai rareori folosite. Fosfații nu au tendința de a provoca o alcaloză generalizată. Sărurile bazelor tari și ale acizilor slabi, ca de exemplu acetatul de sodiu și citratul de sodiu sînt, și ele, într-o anumită măsură, neutralizante, datorită acțiunii lor de tampon la nivelul stomacului. Ele pot însă produce o alcaloză generalizată, nefiind de aceea recomandabile ca neutralizante gastrice.

Scanned with OKEN Scanner

PRAFURILE SIPPY

Prafurile Sippy conțin un amestec de neutralizante gastrice. Ele au fost propuse de Sippy (1915) pentru tratamentul ulcerului. Formula lor originală constă din pulberea I, conținînd 0,6 g oxid de magneziu și 0,6 g bicarbonat de sodiu, și pulberea II, conținînd 0,6 g subcarbonat de bismut și 2—3 g bicarbonat de sodiu. Prafurile se administrau alternativ. Prafurile Sippy sînt de obicei modificate de diferiții clinicieni, în ceea ce privește cantitatea și natura ingredientelor. Termenul „prafuri Sippy modificate" se aplică aproape tuturor amestecurilor neutralizante gastrice.

COMPUȘII ALUMINIULUI

Hidroxidul de aluminiu a fost propus în Statele Unite ca neutralizant gastric în 1929. De atunci a dobîndit o trecere tot mai mare, fiind larg folosit în tratamentul hiperclorhidriei și al bolii ulceroase. Sărurile de aluminiu au fost și ele introduse în terapeutică.

Acțiuni farmacologice. Compușii aluminiului au o acțiune asupra tractului intestinal mai complexă decît a celorlalte medicamente neutralizante. Această acțiune este de ajuns de importantă pentru a fi prezentată în amănunt. Vom menționa aici numai proprietățile hidroxidului de aluminiu. Ceilalți compuși ai aluminiului vor fi amintiți la paragraful despre preparate.

Acțiunea antiacidă. Hidroxidul de aluminiu își exercită acțiunea neutralizantă prin combinarea chimică cu HCl, combinare care duce la formarea de $AlCl_3$. În tractul intestinal, clorura de aluminiu intră în reacție cu secrețiile alcaline, formîndu-se săruri bazice de aluminiu. Acestea nu sînt absorbite, de aceea, hidroxidul de aluminiu este un neutralizant cu acțiune locală, care nu modifică echilibrul acido-bazic și nu afectează funcția renală (Kirsner, 1941).

Acțiunea asupra activității peptice și a secreției gastrice. Compușii aluminiului inhibează activitatea peptică. Inhibiția nu se datorește modificării concentrației ionilor de hidrogen, întrucît are loc în mediu intens acid. Ea este determinată în cea mai mare măsură de inactivarea unor enzime de către ionii de aluminiu, deși poate fi implicat și un factor necunoscut (Schiffrin și Komarow, 1941). Această proprietate prezintă un interes deosebit în tratamentul ulcerului gastric prin aceea că substanța împiedică digestia distructivă a țesutului gastric.

Hidroxidul de aluminiu administrat oral nu influențează volumul și aciditatea sucului gastric colectat din pungi izolate la animalul de experiență (Adams și Clark, 1944). S-a pretins că acțiunea astringentă exercitată de clorura de aluminiu asupra mucoasei gastrice reduce volumul total al secreției gastrice, dar datele clinice sînt contradictorii în această privință (probabil au loc modificări minime sau chiar nule).

Acțiunea asupra absorbției intestinale. Prezența sărurilor de aluminiu în tractul intestinal influențează în mică măsură absorbția intestinală în totalitatea ei, așa cum reiese din faptul că compoziția fecalelor rămîne neschimbată (Beazall și alții, 1938; Grondahl și West, 1945). Se semnalează însă o ușoară micșorare a absorbției aminoacizilor, a acidului ascorbic și a glucozei (Hoffman și Dyniewicz, 1946). Influența lor asupra absorbției glucozei poate fi pusă în legătură cu cea asupra fosfatului (vezi mai jos). Absorbția grăsimilor neutre nu este modificată. Este posibilă uneori o reducere a absorbției vitaminei A, dar cantitatea vitaminei A și a pigmentului carotenoid din plasmă rămîne neschimbată (Hoffman și Dyniewicz, 1945). Absorbția antibioticelor din grupul tetraciclinelor este simțitor scăzută (Weisbren și Hueckel, 1950).

Ionul de aluminiu se combină energic cu fosfatul, formîndu-se un complex insolubil, care nu este absorbit în intestin. De aceea, administrarea hidroxidului de aluminiu face să scadă excreția fosfatului prin urină și favorizează eliminarea prin fecale a ionului amintit (Fauley și alții, 1941). Aceasta stă la baza aplicației terapeutice speciale a hidroxidului de aluminiu în tratamentul nefrolitiazei (vezi mai jos). La bolnavii supuși unui regim dietetic pentru ulcer peptic, aportul de fosfat este crescut, astfel încît pierderea unei cantități de fosfat prin fecale rămîne fără urmări. Dar dacă aportul de fosfat este redus, ingestia hidroxidului de aluminiu face să descrească simțitor sau chiar împiedică absorbția fosfatului.

Acțiuni astringente, demulcente și adsorbante. Ionul de aluminiu exercită o acțiune astringentă, în timp ce sărurile bazice insolubile de aluminiu sînt demulcente și adsorbante. Este îndoielnic dacă acțiunea astringentă a aluminiului prezintă vreo importanță terapeutică în tratamentul ulcerului gastric, deși s-a pretins că secreția mucusului gastric este astfel stimulată. Acțiunea astringentă provoacă însă constipație, care uneori complică tratamentul cu hidroxid de aluminiu. Acțiunea demulcentă a sărurilor insolubile de aluminiu contribuie neîndoios la eficacitatea lor terapeutică. De fapt s-a susținut că hidroxidul de aluminiu „nereactiv", care nu se combină chimic cu acidul clorhidric și care posedă slabe proprietăți neutralizante și astringente, este tot atît de eficace în tratamentul ulcerului gastric, ca și compușii reactivi. Acest fenomen este atribuit acțiunii sale demulcente (Boyd și alții, 1942; Smith, 1947).

Scanned with OKEN Scanner

Hidroxidul de aluminiu a fost folosit ca adsorbant nespecific în toxemia de origine intestinală, se pare cu rezultate destul de pozitive, corespunzătoare posibilităților acestui tip de tratament.

Preparate. *Gelul de hidroxid de aluminiu (hidroxidul de aluminiu coloidal)*, F.S.U., este o suspensie conținînd echivalentul a aproximativ 4% Al_2O_3, mai ales sub formă de hidroxid de aluminiu. I se pot adăuga substanțe corective. Fiecare gram de gel neutralizează 12,5—25 ml acid clorhidric 0,1 N. Doza medie unică este de 8 ml, cantitate care însă de obicei este mult depășită. În farmacii se găsesc numeroase preparate brevetate. *Gelul uscat de hidroxid de aluminiu*, F.S.U., conține echivalentul a cel puțin 50% Al_2O_3. El se prezintă sub forma unei pulberi albe, inodore, insipide și amorfe. 1 g neutralizează 250 ml de acid clorhidric 0,1 N. Se găsește de obicei sub formă de tablete aromate (0,3 g), care trebuie sfărîmate înainte de a fi înghițite. Doza unică medie este de 0,6 g.

Gelul de fosfat de aluminiu (fosfagel M.N.N.), este o suspensie apoasă conținînd aproximativ 4% $AlPO_4$. Posedă ceva mai puțin de jumătate din capacitatea neutralizantă a gelului de hidroxid de aluminiu, drept care trebuie folosit în doză dublă. Este preferat hidroxidului cînd este nevoie ca absorbția fosfatului să nu fie stingherită. Din celelalte puncte de vedere este asemănător cu gelul de hidroxid de aluminiu.

Dihidroxiaminoacetatul de aluminiu (alglyn, aspogen, alzinox), M.N.N., are, practic, o acțiune identică cu hidroxidul de aluminiu. Afirmația că ar fi mai puțin constipant și că ar avea o acțiune neutralizantă mai promptă nu este probabil justificată. Compusul se găsește sub formă de tablete de 0,5 g, care pot fi înghițite întregi. Doza medie unică este de 1 g.

Carbonatul bazic de aluminiu (bazalgel), M.N.N., este un complex de carbonat și hidroxid de aluminiu. Se găsește în farmacii sub forma unei suspensii care conține echivalentul a aproximativ 5% oxid de aluminiu. Carbonatul bazic de aluminiu se bucură de aceleași proprietăți neutralizante ca și celelalte preparate de aluminiu. Este mai activ decît hidroxidul de aluminiu în ceea ce privește legarea fosfatului, fiind preparatul de elecție în acest scop.

Aplicații terapeutice. Cea mai importantă aplicație terapeutică a hidroxidului de aluminiu este prezentată în capitolul referitor la tratamentul ulcerului peptic. Am amintit mai înainte despre utilizarea proprietăților demulcente și adsorbante ale hidroxidului de aluminiu în tratamentul *toxemiei de origine intestinală*. O importantă indicație terapeutică a hidroxidului de aluminiu, care merită o mai largă apreciere și aplicație, este în *nefrolitiază*, atunci cînd calculii sînt formați din săruri fosfatice. Persoanele care au tendința la litiază recidivantă pot beneficia adesea de menținerea unei cantități relativ scăzute de fosfați în urină. Acest lucru se poate realiza prescriind un regim alimentar relativ sărac în fosfor. Se precizează apoi doza de gel de hidroxid de aluminiu sau de carbonat bazic de aluminiu necesară pentru a reduce la 200 mg sau mai puțin excreția de fosfor urinar în 24 de ore. Această doză se ridică la aproximativ 40 ml administrați de 4 ori pe zi. Bolnavii pot fi menținuți un timp nedefinit sub acest tratament (Shorr, 1945; Shorr și Carter, 1950; Marshall și Green, 1952).

Reacții secundare. Hidroxidul de aluminiu este în esență o substanță netoxică. Administrarea îndelungată la animale a unor doze de cîteva ori mai mari decît cele prescrise bolnavilor nu a produs efecte nedorite (Quigley și alții, 1939). Unii indivizi prezintă intoleranță față de acțiunea astringentă a medicamentului, ajungînd pînă la greață și vomă. Constipația datorită acțiunii astringente poate prevenită printr-un tratament combinat cu un neutralizant cu proprietăți laxative, ca de pildă oxidul sau trisilicatul de magneziu (Batterman și Ehrenfeld, 1947). S-a semnalat că la un bolnav căruia i s-a administrat hidroxid de aluminiu în cursul tratamentului pentru ulcer duodenal cronic cu hemoragie au apărut în scaun mici concreții de săruri de aluminiu ale acizilor grași (Child și alții, 1947). S-au mai observat și cazuri de obstrucție intestinală datorită unui bol voluminos format din sînge coagulat și hidroxid de aluminiu (Havens, 1939).

MUCINA GASTRICĂ

Mucina gastrică se obține prin digerarea cu pepsină și acid clorhidric a stratului mucos al stomacului de porc, lichidul supernatant fiind tratat cu alcool 60%. Substanța care precipită constă, fie dintr-o pulbere alb-gălbuie, fie din granule galben-brune și se găsește ca pulbere de mucină gastrică sau ca granule de mucină gastrică. Mucusul produs de celulele secretoare ale stomacului este deopotrivă demulcent și neutralizant, mucina gastrică manifestînd cele mai multe din proprietățile mucusului secretat în mod natural. 1 g mucină uscată se combină cu aproximativ 15 ml acid clorhidric 0,1 N.

Eficacitatea mucinei în ulcerele experimentale a fost demonstrată de Orndorff și colaboratorii săi (1937), care au arătat că, atît perioada de supraviețuire, cît și frecvența apariției ulcerului la ciinii cu anastomoză gastro-jejunală sînt favorabil influențate de tratamentul cu mucină. Se pare că datele clinice confirmă aceste constatări experimentale.

Mucina nu prezintă nici unul din dezavantajele neutralizanților chimici. Ea nu produce alcaloză generalizată, iar acțiunea sa asupra funcțiilor gastro-intestinale este probabil foarte redusă. I se pot aduce oarecare obiecții dintr-un punct de vedere „estetic", deoarece are un gust sărat și mirosul caracteristic peptonelor. Valoarea sa de neutralizant pare a fi destul de limitată în comparație cu alți adsorbanți și cu substanțele cu acțiune chimică, dar datele clinice privind eficacitatea ei în tratamentul ulcerului sînt încurajatoare. Mucina a fost folosită în combinație cu alte neutralizante. *Almagucinul*, M.N.N. (mucină gastrică, la care se adaugă gel de hidroxid de aluminiu și trisilicat de magneziu), este un amestec astfel conceput, încît să întrunească proprietățile protectoare ale mucinei și acțiunea alcalinizantă rapidă și susținută a celor 2 neutralizante chimice.

RĂȘINILE SCHIMBĂTOARE DE ANIONI

Rășinile schimbătoare de anioni sînt capabile să adsoarbă acidul clorhidric din stomac. Ulterior, acidul este eliberat în tractul intestinal și neutralizat de secrețiile alcaline. Rășinile sînt insolubile și, aparent, lipsite de orice acțiune farmacologică. Ele posedă totuși calitățile unui neutralizant cu acțiune locală. Pentru a fi eficace, rășina schimbătoare de anioni trebuie să se prezinte sub forma unor particule foarte fine, deoarece viteza și amploarea neutralizării produse este proporțională cu suprafața de reacție. Îndată ce acidul intră în contact cu rășina, reacția se declanșează instantaneu. Rășinile nu sînt nici constipante, nici laxative; ele nu împiedică absorbția unor ioni, ca de pildă fosfatul, dar posedă proprietatea prețioasă

Scanned with OKEN Scanner

de a inactiva pepsina (Martin și Wilkinson, 1946). Capacitatea lor de neutralizare este însă destul de slabă în comparație cu aceea a neutralizantelor chimice. 1 g pulbere fină este capabil să facă să crească pH a 50 ml suc gastric de la 1 la 5. *Rășina poliaminometilenică (resinat)*, M.N.N., este un neutralizant care se prezintă sub formă de pulbere, capsule sau tablete. Doza obișnuită este de 1 g la 2 ore.

HIDROLIZATELE DE PROTEINĂ

Hidrolizatele de proteină au fost utilizate în tratamentul ulcerului de o serie de cercetători, toți declarînd că au obținut rezultate favorabile (Co Tui și alții, 1945; Hodges, 1947; Conferința de la Universitatea Cornell, 1947; Rossien, 1947, 1949; Kenamore și alții, 1948). Aminoacizii sînt substanțe tampon active, determinînd prin aceasta o ridicare a pH conținutului gastric (Samis și Hollander, 1949; Sun și Machella, 1950). Mai mult încă, se știe că vindecarea leziunilor de orice fel este influențată favorabil de aportul adecvat de proteine și întîrziată de hipoproteinemie. La bolnavii cu ulcer pierderea poftei de mîncare, dieta prea săracă și hemoragiile provoacă, eventual, un deficit proteic. Faptul că bolnavii de ulcer prezintă o balanță azotată intens pozitivă cînd sînt supuși unui regim bogat în azot este semnificativ din acest punct de vedere (Kenamore și alții, 1948). De aceea este de dorit ca toți bolnavii cu ulcer să fie menținuți în echilibru azotat.

Metoda folosită în mod obișnuit constă în administrarea orală a respectivului hidrolizat de proteină la intervale scurte. Se dă în total aproximativ 250 g/zi. Întrucît aminoacizii tamponează conținutul gastric numai pentru o scurtă perioadă, se poate produce la 1 oră după ingerarea lor o stimulare a secreției gastrice, datorită prezenței aminoacizilor în tractul intestinal. De aceea, unii cercetători au inclus și anumite neutralizante în regimul terapeutic (Rossien, 1949). Eficacitatea hidrolizatelor proteice în tratamentul ulcerului rămîne să fie precizată. Desigur că necesitatea asigurării unui aport corespunzător de proteine pentru bolnavii cu ulcer nu poate fi pusă în discuție. Dacă ele trebuie administrate sub formă de proteină hidrolizată sau de proteină naturală, mai plăcută la gust, cum ar fi laptele, este o problemă importantă, încă nerezolvată. Acțiunea neutralizantă a aminoacizilor nu este persistentă, aciditatea gastrică putînd fi reglată mult mai sigur cu ajutorul neutralizantelor obișnuite.

ENTEROGASTRONA

Se știa de multă vreme că ingestia de grăsimi determină o scădere a secreției acide și a motilității stomacului. Efectul se observă în pungile izolate și denervate, datorindu-se deci unei substanțe de natură umorală. Reacția nu poate fi provocată prin administrarea parenterală de grăsimi sau prin prezența grăsimilor în stomac, dar este prompt declanșată de trecerea grăsimii prin duoden. Se presupune de aceea că prezența grăsimilor în porțiunea superioară a intestinului produce punerea în libertate a unui factor umoral, care inhibează anumite funcții gastrice. Această substanță a fost denumită „enterogastronă" (Grossman, 1950). Prin extracție acidă se poate obține din mucoasa intestinului de porc un preparat cu proprietățile enterogastronei. După purificare și testare biologică se capătă un produs apt pentru a fi administrat pe cale bucală sau parenteral la om (Greengard și alții, 1946).

Administrarea parenterală a enterogastronei împiedică formarea ulcerului jejunal la cîinii supuși experienței lui Mann-Williamson (cîini la care, prin gastro-jejunostomie, jejunul este expus conținutului gastric nemodificat de secreția biliară sau pancreatică). Peste 98% din animalele martore prezintă ulcer (Hands și alții, 1942; Greengard și alții, 1946). Acțiunea sa protectoare se însoțește de revenirea la normal a tabloului hipersecretor prezentat de modelul experimental al lui Mann-Williamson (Grossman și alții, 1944). Administrarea intravenoasă la cîini a enterogastronei poate reduce secreția gastrică declanșată de un prînz carnat sau prin injecții subcutanate repetate cu doze mici de histamină. Injectarea intramusculară la om a unor cantități masive de enterogastronă nu produce însă nici o scădere a reacției secretoare gastrice la histamină sau la hipoglicemia insulinică (Levin și a'ții, 1948). Acțiunea enterogastronei asupra secreției gastrice nocturne și nictemerale la bolnavii cu ulcer este discutabilă. Debitul total de acid, dar nu și volumul sucului gastric, poate să scadă (Kirsner și alții, 1948).

Enterogastrona a fost utilizată în clinică în tratamentul ulcerului peptic, mai de grabă pentru prevenirea recidivelor, decît pentru combaterea imediată a simptomelor. Rezultatele au fost încurajatoare, fără a fi însă strălucite, fiind încă nevoie de mulți ani de cercetări laborioase înainte de formularea unei concluzii definitive (Greengard și alții, 1946; Pollard și alții, 1948; Sandweiss și alții, 1948). Enterogastrona a stîrnit un interes deosebit, deoarece reprezintă un mijloc terapeutic fiziologic, iar nu empiric, în tratamentul ulcerului.

Din urină se poate izola o substanță care posedă proprietăți asemănătoare celor ale enterogastronei. Deși se pare că este identică cu produsul obținut din mucoasa intestinală, a fost denumită *urogastronă*, pentru a indica originea ei.

UTILIZAREA SUBSTANȚELOR ANTIACIDE ÎN TRATAMENTUL BOLII ULCEROASE

În nici un alt domeniu al terapeuticii opiniile nu sînt atît de contradictorii ca în tratamentul bolii ulceroase. Chiar dacă excludem problema fundamentală a indicației rezecției chirurgicale sau a vagotomiei, rămîne încă deschisă discuția asupra celui mai recomandabil tratament medical propriu-zis. Strîns legată de aceasta este problema rolului neutralizantelor gastrice în tratamentul bolii ulceroase. Numeroase medicamente noi au fost adoptate ca neutralizante gastrice, fiind întîmpinate cu entuziasm de diferiți cercetători. Rezultatele pozitive obținute cu o asemenea varietate de procedee se explică prin aceea că un procent de bolnavi, mare și destul de constant, prezintă remisiuni îndelungate cu aproape orice tratament. De aceea, aprecierea eficacității medicamentelor trebuie să se bazeze pe observații prelungite timp de cîțiva ani, pentru a stabili frecvența recăderilor. În tratamentul ulcerului recidivant pare a fi necesară o terapie mai susținută decît neutralizarea sporadică a conținutului gastric.

Folosirea neutralizantelor gastrice în tratamentul bolii ulceroase se bazează pe 2 principii: pe de o parte, se consideră că aciditatea crescută a sucului gastric

Scanned with OKEN Scanner

constituie un mediu nefavorabil vindecării ulcerului, favorizînd, în schimb, recăderile; pe de altă parte, neutralizantele determină în mod neîndoios o ameliorare a simptomelor; există dovezi că durerea provocată de boala ulceroasă se datorește acțiunii chimice a acidului asupra peretelui lezat. Cineva care ar dori să ia poziție împotriva folosirii neutralizantelor gastrice ar putea însă arăta că nu există dovezi despre corelația dintre aciditatea conținutului gastric și recidiva ulcerului, că alți factori, în afară de aciditatea gastrică, sînt fără îndoială implicați în etiologia acestei afecțiuni și că ameliorarea simptomatică se poate obține și fără medicația neutralizantă. Adoptînd o atitudine intermediară se poate spune că, deși există numeroase alte mijloace de tratament medical al bolnavilor cu boală ulceroasă, în afară de neutralizante, celor mai mulți dintre aceștia li se prescrie totuși într-o perioadă sau alta din cursul evoluției bolii un anumit neutralizant. Neutralizanții posedă indiscutabil o eficacitate sigură în combaterea simptomelor acute grave.

Tratamentul general. În tratamentul actual al bolii ulceroase, accentul este pus pe regimul dietetic și repaus. Bolnavului i se prescrie o dietă moderată, cu mese mici și repetate. Deseori se recomandă laptele, smîntîna și hidrolizatele de proteină între mese. Repausul este indispensabil. Unii gastro-enterologi recomandă sistematic spitalizarea pe timp de cîteva săptămîni. Alții permit bolnavilor un tratament ambulatoriu, în caz că simptomele nu sînt prea grave, dar interzic efortul. Adesea se prescriu antispastice, de obicei alcaloizii beladonei sau substituenții lor. Sedativele ușoare dau de multe ori rezultate bune.

Tratamentul cu substanțe antiacide. În cazul în care se folosește terapia neutralizantă trebuie preferate anumite preparate. Neutralizantul ideal este cel care nu provoacă alcaloză generalizată, nu determină o stimulare prin „ricoșeu" a secreției acidului, influențează cît mai puțin procesul de digestie, nu produce diaree sau constipație, nu este iritant pentru stomac, nu pune în libertate bioxid de carbon cînd se combină cu acidul clorhidric și, în sfîrșit, neutralizează în mod efectiv sucul gastric. Este evident că bicarbonatul de sodiu este departe de a întruni aceste calități. Deși metoda Sippy, atît în forma sa originală, cît și în cea modificată, metodă care combină regimul dietetic cu utilizarea largă a medicamentelor neutralizante, are mulți adepți, principiile ei sînt încălcate dacă bicarbonatul de sodiu este înlocuit cu neutralizante cu acțiune locală. Aceasta este tendința actuală în prescrierea neutralizanților.

Hidroxidul de aluminiu se bucură de multă atenție ca neutralizant gastric. Proprietățile sale au fost prezentate mai înainte. Folosirea intensă a acestui medicament în stadiul acut al bolii ulceroase se pare că a dat rezultate satisfăcătoare. Unii clinicieni recomandă utilizarea preparatului prin sistemul picătură cu picătură. Tehnica constă în introducerea unei sonde prin nas în stomac și administrarea continuă, timp de cîteva zile, în ritm de 5—6 picături pe minut, a unei suspensii de hidroxid de aluminiu 2%. Se afirmă că prin această metodă de tratament durerea dispare în 24 de ore, iar ulcerul se vindecă grabnic. După această perioadă de tratament intens, neutralizantul se administrează pe gură, în doze de 10 ml, la început la 2 ore și apoi la 4 ore interval Se susține că frecvența recidivelor se reduce. Alți autori comunică rezultate bune obținute cu hidroxidul de aluminiu, fără folosirea metodei picătură cu picătură.

Alt neutralizant gastric care posedă calități corespunzătoare este *trisilicatul de magneziu.* Avantajele trisilicatului de magneziu ca substanță antiacidă și metodele administrării lui au fost prezentate o dată cu proprietățile sale farmacologice. *Mucina gastrică* constituie și ea un neutralizant care a dobîndit o largă recunoaștere în terapie. Combinațiile mucinei cu alte neutralizante au fost descrise mai sus.

E greu de spus dacă noile neutralizante cu acțiune locală sînt mai eficace decît cele vechi, ca de pildă sărurile de magneziu și calciu. Ele se găsesc actualmente în studiu, o mare parte din literatura clinică fiind consacrată utilizării lor. Compușii de felul hidroxidului de aluminiu, trisilicatului de magneziu și mucinei gastrice se deosebesc de vechile antiacide prin aceea că sînt demulcente și adsorbante, proprietăți care pot sau nu reprezenta un avantaj real. Într-o discuție asupra tratamentului ulcerului, Brown și Dolkart declarau în 1939: „Din punctul de vedere al progresului conduitei medicale se poate conchide că cele cîteva duzini de inovații terapeutice permit clinicienilor să obțină rezultate la fel de nesatisfăcătoare ca acum 10—20 de ani, numai că printr-o mai mare diversitate de metode". Prea puține lucruri s-au schimbat în anii care au urmat pentru a infirma această declarație. Pentru reabilitarea tratamentului medical al bolii ulceroase nu este însă neîntemeiat să spunem că mulți gastroenterologi cer să înlocuim cuvîntul „nesatisfăcător" din citatul de mai sus cu „satisfăcător".

EUPEPTICELE

Eupepticele sînt medicamente care stimulează procesul digestiei în tractul gastro-intestinal. Ele au indicații limitate în tratamentul afecțiunilor caracterizate prin lipsa unuia sau mai multora din factorii specifici care intervin în digestia alimentelor în tubul digestiv. De aceea pot fi considerate, în general, ca medicamente cu rol în terapia de substituție a stărilor carențiale. Cele mai obișnuite eupeptice sînt acidul clorhidric, enzimele gastrice și pancreatice, și bila.

ACIDUL CLORHIDRIC

Secreția acidului clorhidric este deficitară la aproximativ 10—15% din totalul populației. Această stare e denumită *hipoclorhidrie. Anaclorhidria* poate însoți gastrita, carcinomul gastric, anemia pernicioasă și numeroase alte afecțiuni. Pe de altă parte, se întîlnește adesea la indivizi la care nu pot fi puse în evidență leziuni gastrice și care în celelalte privințe sînt perfect normali. Frecvența anaclorhidriei idiopatice este mai ridicată la persoanele în vîrstă.

Rolul fiziologic al acidului clorhidric în tractul gastro-intestinal este complex. Acidul mineral transformă pepsinogenul în pepsină activă și asigură aciditatea indispensabilă mediului pentru acțiunea proteolitică a enzimei. Acidul clorhidric asigură sterilitatea relativă a conținutului gastric. S-a afirmat că acidul joacă un anumit rol în reglarea sfincterului piloric și prin aceasta în evacuarea normală a stomacului. Prezența sucului gastric acid în duoden poate, de asemenea, stimula secreția gastrică, intensificînd activitatea secretoare a pancreasului și ficatului. În sfîrșit, reacția acidă în porțiunea superioară a tractului intestinal favorizează solubilizarea și absorbția unor săruri organice esențiale, printre care calciul și fierul.

În ciuda numeroaselor și aparent importantelor funcții ale acidului clorhidric, simptomele anaclorhidriei nu sînt bine conturate. Într-adevăr, anumiți indivizi care sistematic

nu secretă acid clorhidric liber, chiar după administrarea unui secretagog puternic, cum ar fi histamina, nu manifestă nici un simptom gastro-intestinal, defectul secretor fiind decelat numai incidental. La alți indivizi cu anaclorhidrie, simptomele țin mai degrabă de suferința asociată, care dă naștere anaclorhidriei. Unele simptome pot fi însă atribuite însăși anaclorhidriei, cu toate că nu se însoțesc totdeauna de absența acidului în stomac. Printre acestea sînt vaga durere epigastrică de după mese, eructația, balonarea, limba încărcată, greața, voma și diareea matinală (diareea gastrogenă). Acidul clorhidric asigură ameliorarea acestui sindrom în cele mai multe cazuri.

Acțiuni farmacologice. Acidul clorhidric în concentrație ridicată este coroziv; de aceea preparatele administrate oral trebuie să fie diluate în mod corespunzător. În concentrație scăzută, acidul clorhidric determină o oarecare creștere a aciditătii conținutului gastric. Doza terapeutică de acid clorhidric luată în timpul meselor și după mese este de obicei insuficientă pentru a provoca apariția de acid clorhidric liber în stomac. De fapt, cea mai mare parte a acidului se combină cu conținutul gastric.

Absorbția unor mari cantități de acid clorhidric determină o creștere a clorului și o scădere a bicarbonatului din sînge. La excretarea ionului, clorul se combină în rinichi cu amoniacul, astfel încît cationul fix este reținut. În felul acesta, echilibrul acido-bazic al sîngelui rămîne neschimbat. În clinică nu se folosește acidul clorhidric cînd se urmărește acidificarea lichidelor organice (ca în cazul în care trebuie obținută intensificarea diurezei), deoarece este mult mai simplu să administrăm săruri acidifiante, cum sînt clorura de amoniu și clorura de calciu.

Preparate. *Acidul clorhidric diluat*, F.N., conține acid clorhidric 10%. Concentrația este mult prea puternică pentru ca soluția să fie administrată pe gură, trebuind diluată în continuare în 25 pînă la 50 de volume de apă. Există numeroase preparate despre care se presupune că eliberează acidul clorhidric în stomac, avînd avantajul de a se prezenta în stare solidă. Aceste preparate sînt de obicei combinații ale acidului clorhidric cu aminoacizii. Unul din cele mai bine studiate este clorura acidului glutamic. S-a afirmat că această substanță este mai activă decît acidul clorhidric în ceea ce privește apariția aciditătii libere în stomac (Shay și Gershon-Cohen, 1936).

Întrebuințări terapeutice. Singura utilizare generală verificată a acidului clorhidric este în tratamentul anaclorhidriei gastrice. Dozajul acidului clorhidric a constituit subiectul unor discuții aprinse. Doza terapeutică obișnuită de acid clorhidric (4 ml) este insuficientă pentru a determina apariția de acid liber în stomac; totuși, din motive încă neexplicate, ea este adesea capabilă să amelioreze simptomele anaclorhidriei. Unii clinicieni recomandă însă ca medicamentul să fie luat la limita toleranței, pretinzînd că rezultatele optime vor fi obținute numai cu doze suficient de mari pentru a provoca apariția aciditătii libere în stomac. În acest scop, ei administrează 10 ml de acid clorhidric diluat (supradiluat cu apă), în timpul și după fiecare masă, de obicei cîte 2 ml, la interval de 15 minute. 10 ml acid clorhidric 10% echivalează cu aproximativ 300 ml acid clorhidric 0,1 N, doză care se apropie de cantitatea de acid secretată normal de stomac, ca răspuns la un prînz. Cînd se prescriu cantități mari de acid clorhidric este recomandabilă administrarea de săruri alcalinizante sub formă de sucuri de fructe sau citrat de sodiu, cu scopul de a preveni o acidoză decompensată.

Soluțiile de acid clorhidric trebuie supte printr-un tub de sticlă pentru a proteja smaltul dentar de acțiunea dizolvantă a acidului. Se recomandă și folosirea după aceea a unei ape de gură alcaline.

PEPSINA

Pepsina este enzima proteolitică secretată de stomac. Rolul său fiziologic în declanșarea hidrolizei proteinelor este bine cunoscut. Deși în mod normal pepsina are o funcție importantă în digestia proteinelor alimentare, acțiunea ei nu este indispensabilă. Enzimele proteolitice din tractul intestinal sînt capabile să atace proteinele în stare nativă și să le fracționeze în peptide și aminoacizi. De aceea nu putem atribui lipsei pepsinei nici o tulburare digestivă gravă.

Absența totală a secreției de pepsină nu se înregistrează decît însoțind anaclorhidria. Niciodată sucul gastric acid nu este lipsit de enzime. Pe de altă parte, anaclorhidria nu se însoțește în mod necesar de lipsa pepsinei. Starea în care stomacul nu secretă nici acid și nici pepsină după un stimul adecvat se numește *achilie gastrică*.

Achilia gastrică se observă mai adesea la indivizii care suferă de anemie pernicioasă sau carcinom gastric.

Simptomele achiliei gastrice nu pot fi atribuite nemijlocit absenței pepsinei. Deficiența în acid clorhidric pare a avea consecințe mai mari. De aceea, acidul clorhidric este adesea folosit singur în tratamentul achiliei, deși pepsina este alteori prescrisă împreună cu acesta.

Preparate. *Pepsina*, F.N., conține enzima proteolitică obținută din stratul glandular al stomacului proaspăt de porc. Este difuzată sub formă uscată, variind ca aspect de la o pulbere albă, amorfă, la lame brune sau mase spongioase. Preparatele oficinale de pepsină trebuie testate pentru a le determina capacitatea proteolitică. Această capacitate este reglată prin diluarea corespunzătoare a pulberii de pepsină cu lactoză, astfel ca o parte a preparatului final de pepsină să digere într-un interval de 2 $^1/_2$ ore o cantitate de albumină de ou de 3 000 de ori mai mare decît propria-i greutate. Doza medie este de 0,5 g. *Elixirul de pepsină*, F.N., și *elixirul compus de pepsină*, F.N., sînt preparate lichide aromatizate, conținînd 3,5% pepsină. Doza medie a amîndurora este de 8 ml.

Întrebuințări terapeutice. Pepsina se folosește în tratamentul achiliei gastrice, dar nu este un lucru dovedit că are o acțiune eficace. Deși, teoretic, corectarea tulburărilor din achilia gastrică necesită administrarea, atît a acidului clorhidric, cît și a pepsinei, dispunem de puține dovezi care să indice că enzima ar contribui la ameliorarea simptomelor. Se pare că digestia proteolitică se desfășoară în mod corespunzător și în absența pepsinei. De asemenea, o serie de cercetători consideră că, în majoritatea cazurilor, administrarea acidului clorhidric simplu determină secretarea pepsinei de către glandele gastrice.

ENZIMELE PANCREATICE

Enzimele pancreasului sînt prezentate sub forma preparatului numit *pancrealină*, F.N. Pancreatina este o pulbere amorfă, obținută din pancreasul proaspăt de porc. Ea conține în special amilopsina, tripsina și steapsina. Preparatele oficinale trebuie să fie capabile de a transforma, în 5 minute, în hidrocarbonați solubili o cantitate de amidon egală cu de 25 de ori greutatea lor și, într-o oră, în proteoze o cantitate de cazeină egală cu de 25 de ori greutatea lor.

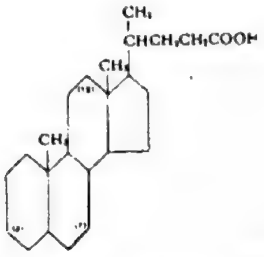
Pancreatina este utilizată în tratamentul afecțiunilor în care secreția de suc pancreatic este deficitară, ca în pancreatită. Administrarea pancreatinei se dovedește utilă într-o anumită măsură; astfel, conținutul în azot și grăsime al scaunului scade. Pancreatina este administrată în capsule enterice pentru a împiedica distrucția ei de către pepsină. Doza medie este de 0,5 g.

Scanned with OKEN Scanner

BILA, SĂRURILE BILIARE ŞI ACIZII BILIARI

Sărurile biliare şi acizii biliari au largi aplicaţii terapeutice. Stabilirea indicaţiilor şi contraindicaţiilor lor, ca şi alegerea preparatelor, depind de cunoaşterea biochimiei şi a funcţiilor bilei.

Biochimia bilei. Bila se compune dintr-o varietate de substanţe, întrucît compoziţia sa este rezultatul, atît al activităţii secretoare, cît şi al celei excretoare a ficatului. Din punct de vedere fiziologic şi al aplicaţiilor terapeutice, constituenţii cei mai importanţi ai bilei sînt acizii biliari şi conjugaţii acestora. Acizii biliari sînt derivaţi ai acidului colanic, care este, la rîndul său, un corp înrudit cu ciclopentafenantrenul. De aceea, acizii biliari se aseamănă din punct de vedere chimic cu hormonii sexuali, cu hormonii adrenocorticali, cu glicozizii cardiaci, cu vitamina D şi cu colesterolul. Acidul colanic are următoarea formulă:



Acidul colanic

Cei mai importanţi acizi biliari ai bilei de om sînt acidul colic, care are 3 substituenţi hidroxili (acidul 3,7-12-trihidroxicolanic), şi acidul dezoxicolic, care are 2 hidroxili (acidul 3,12-dihidroxicolanic). În bila de om sînt prezenţi, în cantităţi mult mai mici, şi acidul chenodezoxicolic (acidul 3,7-dihidroxicolanic) şi acidul litocolic (acidul 3-hidroxicolanic). Ficatul secretă în bilă foarte mici cantităţi de săruri sodice ale acizilor biliari. Dar cea mai mare parte a acizilor biliari este conjugată în ficat printr-o legătură peptidică cu aminoacizii, glicina sau taurina. Conjugaţii (acidul glicocolic, acidul taurocolic, acidul glicodezoxicolic etc.) sînt secretaţi în bilă sub forma sărurilor lor sodice. Conjugaţii sînt compuşi stabili care rezistă la hidroliza determinată de enzimele proteolitice din intestin, fiind în mare măsură reabsorbiţi ca atare. Conjugaţii sînt uneori denumiţi „săruri biliare". Termenul acesta dă loc la confuzii, întrucît, deşi în cantităţi mici, în bilă se află şi săruri de sodiu ale acizilor biliari neconjugaţi. În cele ce urmează, termenul „săruri biliare" se aplică amestecului sărurilor de sodiu ale conjugaţilor acizilor biliari şi ale acizilor biliari propriu-zişi, amestec prezent în bilă.

Trebuie subliniat că multe din preparatele de bilă folosite în terapeutică nu conţin săruri biliare naturale, ci derivaţi în parte sintetici ai acizilor biliari. Cel mai important din aceştia este un produs de oxidare al acidului colic, *acidul dehidrocolic* (acidul tricetocolanic). Acidul dehidrocolic se deosebeşte de acizii biliari naturali şi conjugaţii lor prin multe aspecte farmacologice importante, aşa cum se arată mai jos.

Pe lîngă acizii biliari şi conjugaţii lor, bila mai conţine *pigmenţi biliari* (care reprezintă un amestec de produşi de dezintegrare a globulelor roşii), *colesterol*, *fosfolipide*, *ioni anorganici* din lichidul extracelular şi *mucoproteină* (secretată probabil de stratul mucos al căilor biliare). Bila hepatică conţine aproximativ 2% reziduu solid. Bila deviată în vezica biliară este concentrată de aproximativ 5 pînă la 10 ori în acest organ.

Ficatul secretă în mod normal 1 000—1 500 ml bilă în 24 de ore. Aproximativ 80—90% din această cantitate este reabsorbită în intestin, devenind iarăşi aptă pentru a fi secretată. De aceea, cînd ciclul entero-hepatic al bilei este normal, numai o mică parte a debitului zilnic de săruri biliare trebuie să fie sintetizată. Dacă bila secretată se pierde printr-o fistulă, ficatul va produce o cantitate mult mai mare decît în condiţii normale.

Rolul fiziologic. Bila are multiple funcţii. Cea mai importantă se referă la digestia şi absorbţia grăsimilor. Sărurile biliare ajută la emulsionarea şi absorbţia grăsimilor, intensificînd activitatea lipazei pancreatice. Sărurile biliare sînt necesare şi pentru absorbţia corespunzătoare a vitaminelor liposolubile A, D, E şi K şi a carotenului. În general se consideră că sărurile biliare contribuie la menţinerea activităţii peristaltice normale a tractului intestinal, dar problema este controversată (Ackerman şi alţii, 1941). Ele se comportă de asemenea ca agenţi bacteriostatici slabi, inhibînd creşterea excesivă a *Escherichiei coli*. Marea cantitate de bilă care se scurge în duoden contribuie la neutralizarea conţinutului gastric acid, dar în această privinţă acţiunea ei este de importanţă secundară faţă de cea a sucului pancreatic (King şi alţii, 1944).

Deşi bila prezintă o mare însemnătate fiziologică, ea nu este indispensabilă, în caz că vitaminele liposolubile sînt administrate parenteral. Astfel, Scott (1945) a menţinut în stare de sănătate timp de luni şi chiar ani cîini cu fistulă biliară internă completă (vezicula biliară anastomozată cu bazinetul renal).

Acţiuni farmacologice. Aproape toate proprietăţile bilei pot fi atribuite sărurilor biliare. Cea mai importantă proprietate farmacologică a bilei din punct de vedere terapeutic este calitatea sa de a stimula fluxul biliar. Administrată parenteral, bila determină însă alte fenomene, care vor fi descrise aici.

Acţiunea coleretică. Orice expunere despre influenţa sărurilor biliare asupra secreţiei şi fluxului biliar trebuie precedată de o scurtă precizare a terminologiei. O mare confuzie a rezultat din definiţiile contradictorii date termenilor folosiţi în acest domeniu. Ivy (1944) a încercat să clarifice situaţia, principalele sale definiţii fiind menţionate aici pentru a înlesni uniformizarea expresiilor.

Factorii care provoacă sau stimulează evacuarea vezicii biliare se numesc *colecistagogi*. Ei pot acţiona, fie direct, excitînd musculatura vezicii biliare *(colecistagogii colecistokinetici)*, fie indirect, relaxînd sfincterul Oddi *(colecistagogii necolecistokinetici)*. *Colereza* se referă la creşterea debitului bilei hepatice. Medicamentul care stimulează ficatul determinînd creşterea producţiei de bilă se numeşte *coleretic*. Termenul poate fi folosit, atît ca substantiv, cît şi ca adjectiv, în acelaşi mod ca termenul „diuretic". Prin adăugarea prefixelor corespunzătoare vom putea desemna secreţia unor substanţe specifice în bilă. *Hidrocolereza* exprimă o creştere a secreţiei biliare caracterizată printr-o bilă de greutate specifică scăzută. *Colanereza* se referă la o creştere a secreţiei acidului colic şi a conjugaţilor săi. *Colepoeza* şi adjectivul *colepoetic* desemnează procesul formării bilei de către ficat. Folosirea unor prefixe adecvate poate delimita termenii mai strict.

Din toate medicamentele considerate a avea o acţiune coleretică, numai sărurile şi acizii biliari sînt foarte activi din acest punct de vedere. Ei fac să crească fluxul biliar după administrarea lor intravenoasă sau pe cale bucală. Preparatele respective se deosebesc însă mult ca eficacitate (Berman şi alţii, 1941; Grodins şi alţii, 1941; de Haen, 1944; Rothlin şi Schalch, 1944). Acidul dehidrocolic este de departe cel mai activ. El face să crească volumul global al bilei într-o măsură mult mai mare decît creşterea totalului reziduului solid, fiind pentru aceasta considerat ca hidrocoleretic. Conjugaţii naturali ai acizilor biliari, cum sînt glicocolatul

Scanned with OKEN Scanner

și taurocolatul, influențează puțin creșterea fluxului, determinînd însă o creștere paralelă, atît a volumului bilei, cît și a totalului reziduului solid. Dar ei nu constituie agenți colepoetici adevărați, deoarece creșterea sărurilor biliare excretate nu depășește cantitatea administrată. Acțiunea hidrocoleretică a acidului dehidrocolic este însoțită de o creștere a fluxului sanguin în arterele hepatice. Colații conjugați nu au această proprietate (Grodins și alții, 1941).

Sărurile și acizii biliari nu determină o creștere a secreției pigmenților biliari formați anterior (Berman și alții, 1941, 1942). Orice asemenea creștere poate fi explicată, fie printr-o expulzie a bilei din spațiile moarte ale sistemului canalicular, fie prin acțiunea hemolitică a acestor factori (Cantarow și alții, 1948). De aceea, terapia biliară se dovedește ineficace cînd este vorba de grăbirea restabilirii funcționale după un icter prin obstrucție biliară.

Diverse alte coleretice. S-a afirmat că și alte substanțe stimulează fluxul biliar. Cercetările lui Smith și ale colaboratorilor săi (1938) au stabilit însă că nici una din acestea nu merită un asemenea credit. Astfel, nu s-a observat nici un efect coleretic după administrarea de calomel, clorură de amoniu, gluconat de calciu, mucină și condroitină, care fuseseră toate recomandate ca eficace în afecțiunile însoțite de tulburări hepatice. S-a constatat că salicilații fac să crească volumul bilei, dar reduc formarea acizilor biliari. Aloesul și podofilina, ingrediente ale preparatelor denumite „pilule hepatice", nu determină nici ele creșterea fluxului biliar (Ivy și alții, 1945).

Efecte asupra absorbției intestinale. Rolul bilei în digestia și absorbția grăsimilor și în absorbția vitaminelor liposolubile a fost menționat mai sus. Subordonată acestor funcții este proprietatea sărurilor și acizilor biliari de a reduce tensiunea superficială și de a activa lipaza pancreatică. Sărurile și acizii biliari naturali sînt mai activi din acest punct de vedere decît acidul dehidrocolic (Rothlin și Schalch, 1944). Într-adevăr, acidul dehidrocolic este relativ ineficace în ceea ce privește absorbția grăsimilor (Crandall și alții 1940).

Influența sărurilor biliare asupra absorbției hormonilor steroizi a fost studiată intens. Se pare că absorbția testosteronului, dezoxicorticosteronului și a progesteronului nu este simțitor modificată de prezența sau absența bilei (Wells și alții, 1940; Selye, 1943; Hoffman și alții, 1948).

Diverse alte acțiuni. S-a susținut că bila stimulează musculatura tractului gastro-intestinal, sărurile biliare fiind de aceea clasificate printre medicamentele *catartice*. Este însă îndoielnic dacă administrarea pe cale bucală a sărurilor biliare are o acțiune apreciabilă asupra motilității tractului gastro-intestinal. O acțiune mai intensă se exercită în urma administrării lor parenterale. Acidul dehidrocolic nu are nici un efect asupra *secreției gastrice*. Modell și Gold (1944) au arătat că acidul dezoxicolic exercită o slabă acțiune *diuretică* la bolnavii cu insuficiență cardiacă și edeme.

Sărurile biliare prezintă unele *acțiuni locale* de oarecare interes. Datorită opiniei larg răspîndite că bila ar avea o funcție antiputrescibilă în tractul intestinal, s-au studiat efectele componenților bilei asupra diverselor bacterii. Că bila nu este toxică pentru toate microorganismele reiese și din faptul că tractul biliar poate fi el însuși susceptibil de a se infecta. Totuși, bila exercită o acțiune bacteriostatică asupra unor specii microbiene și o acțiune litică asupra pneumococului. Soluțiile diluate de acizi și săruri biliare provoacă liza globulelor roșii și albe. Acidul dehidrocolic este cel mai puțin activ din acest punct de vedere (Grodins și alții, 1941; Rothlin și Schalch, 1944).

Efectele toxice ale bilei. Efectele toxice ale bilei prezintă interes, atît datorită faptului că bila este folosită ca mijloc terapeutic, cît și prin aceea că în sîngele bolnavilor cu obstrucții biliare se întîlnesc concentrații mult mai crescute ale constituenților biliari. Deși marea toxicitate a bilei este unanim recunoscută, încă nu s-a stabilit care anume dintre constituenții săi determină această toxicitate (Horrall, 1931; Sobotka și Antopol, 1937). Cele mai multe observații arată că sărurile biliare, ca atare, explică majoritatea fenomenelor toxice. Principalele efecte determinate de bila administrată parenteral se exercită asupra sistemelor circulator și neuromuscular.

În urma injectării intravenoase a sărurilor biliare se produce o scădere marcată a prosiunii sanguine, însoțită de bradicardie. La perfuzarea lor prin inima izolată, sărurile biliare determină scăderea ritmului și a amplitudinii contracției cardiace, apărînd aritmii, care merg pînă la fibrilația ventriculară mortală (Wakim și alții, 1939). Sărurile biliare se deosebesc de acizii biliari în ceea ce privește acțiunea lor depresoare. Acidul dehidrocolic este cel mai slab și, de departe, cel mai puțin toxic din toți acești compuși (Grodins și alții, 1941; Rothlin și Schalch, 1941).

Sărurile biliare inhibează colinesteraza (Sobotka și Antopol, 1937), fapt care explică acțiunea lor asupra sistemului cardiovascular. Și alte proprietăți farmacologice ale sărurilor biliare pot fi atribuite efectelor lor anticolinesterazice. Astfel, acești compuși produc hiperactivitatea mușchilor scheletici, convulsii și spasme, și coborîrea pragului impulsului nervos. Dozele mari deprimă sinapsa neuro-musculară (Ries și Still, 1930). Administrarea parenterală a bilei determină o creștere a motilității tractului gastro-intestinal. În sfîrșit s-a arătat că activitatea colinesterazică a plasmei este simțitor redusă la icterici. S-a presupus că unele simptome ale obstrucției biliare, ca bradicardia și transpirația, s-ar datori activității colinesterazei (Sobotka și Antopol, 1937). Trebuie însă amintit în legătură cu aceasta că sintetizarea de către ficat a colinesterazei plasmatice este întîrziată în insuficiența hepatică.

Preparate. Vom menționa doar preparatele de bilă oficiale. *Extractul de bilă de bou*, F.N., este o pulbere amară, de culoare variabilă, de la galben-cenușiu la brun. Conține o cantitate de săruri de sodiu ale acizilor biliari echivalînd cu cel puțin 45% acid colic. Se găsesc o serie de preparate de bilă de bou. *Bileina*, M.N.N., este o bilă de bou purificată, care conține în total cel puțin 70% acizi biliari, în special sub formă de glicocolat și taurocolat de sodiu în proporțiile din bila de bou. Se prezintă în capsule (0,3 g), tablete (0,2 g) și tablete keratinizate (0,2 g). *Glicotauro*, M.N.N., este și el un preparat de bilă de bou purificată. Se prezintă în capsule (85 mg) și în tablete keratinizate (78 mg). Trebuie subliniat că bila de bou are o compoziție foarte asemănătoare celei de om în ceea ce privește sărurile biliare, ceea ce nu se poate spune despre bila de porc.

Acidul dehidrocolic (decholin), M.N.N., se prezintă în tablete conținînd 0,25 g. *Dehidrocolatul de sodiu (decholin sodium)*, M.N.N., se găsește în farmacii sub formă de soluție 20%, în fiole de 3,5 sau 10 ml.

Întrebuințări terapeutice. Sărurile și acizii biliari sînt larg întrebuințați în diferite afecțiuni hepatice. Absența bilei în tractul intestinal provoacă tulburări de digestie și absorbție. La bolnavii cu drenaj chirurgical prelungit al fistulelor căilor biliare, administrarea sărurilor biliare pare a fi indicată, în special dacă nutriția este afectată. Preparatele administrate pe cale bucală servesc în 2 scopuri:

1) în tractul intestinal, sărurile biliare ajută digestia și absorbția și 2) după absorbirea lor, sărurile biliare acționează ca substanțe coleretice, făcînd să crească drenajul biliar. Din cercetările menționate mai sus rezultă că acizii biliari oxidați

Scanned with OKEN Scanner

nu stimulează absorbția grăsimilor în aceeași măsură ca acizii biliari naturali. Pe de altă parte, acidul dehidrocolic este cel mai activ hidrocoleretic de care dispunem. De aceea terapia combinată a celor 2 tipuri de preparate ar fi indicată.

În obstrucțiile biliare, cu toate că este recomandabil ca bila să fie prezentă în lumenul intestinal, administrarea sărurilor biliare poate determina o creștere a nivelului acestor substanțe în sînge. Totuși, la bolnavii cu icter mecanic, cărora este necesar să le administrăm pe cale bucală vitamine liposolubile, prezența bilei în tractul intestinal este indispensabilă pentru a asigura absorbția corespunzătoare. Icterul prin obstrucție poate fi însoțit de o deficiență în vitamină A, în special dacă bolnavul este supus la o dietă săracă în grăsimi. Dacă se prescriu preparate de vitamină A, aceasta se absoarbe mult mai lesne cînd concomitent se administrează 1—2 g săruri biliare. După înlăturarea unei obstrucții biliare grave, alterarea capacității ficatului de a sintetiza și conjuga acizii biliari persistă încă 10 pînă la 20 de zile. Dar organul poate secreta cu ușurință sărurile biliare gata elaborate. De aceea, în perioada de convalescență, administrarea orală de săruri biliare se dovedește a constitui un tratament de substituție util. Repetăm: sărurile biliare naturale din bila de bou reprezintă preparatul de elecție, administrarea lor grăbind restabilirea funcției hepatice (Johnston și Logan, 1947).

În afecțiunile căilor biliare, care nu se însoțesc de hepatită acută, este indicat să existe un flux abundent de bilă cu viscozitate redusă (Ivy și Berman, 1939). În acest scop trebuie folosit un preparat cu acțiune hidrocoleretică, așa cum este acidul dehidrocolic (Greene și Farrell, 1940). Această utilizare a colereticelor este impusă de necesitatea prevenirii infectării căilor biliare.

Best și colaboratorii (1939) recomandă folosirea sărurilor biliare pentru mobilizarea calculilor biliari de mici dimensiuni, care împiedică scurgerea bilei prin canalul biliar comun. În acest scop este preferabil să se utilizeze acidul dehidrocolic, date fiind proprietățile sale hidrocoleretice, pentru a obține o creștere a presiunii deasupra obstrucției, administrat împreună cu antispastice, ca nitroglicerina și atropina. În plus se recomandă sulfatul de magneziu, pentru relaxarea sfincterului Oddi. Această metodă de tratament este contraindicată la bolnavii cu icter sau cu obstrucție completă a canalului biliar comun.

Sărurile biliare au fost recomandate și pentru acțiunea lor coleretică și în tratamentul insuficienței hepatice funcționale și al icterului hepatic, ca și în ciroză și în congestia pasivă cronică a ficatului. Este greu de precizat eficacitatea reală a sărurilor biliare în aceste diverse stări. Sărurile biliare au mai fost folosite și pentru punerea în evidență a căilor biliare în timpul actului operator sau pentru a accelera apariția umbrei veziculei biliare în cursul examenului radiologic. Cînd se urmărește obținerea unei rapide declanșări a fenomenului, în intervenții chirurgicale sau în investigații radiologice, se pot administra intravenos preparate pure de săruri de sodiu ale acizilor biliari sau de acid dehidrocolic. Doza este de 0,5—2 g. Sărurile biliare au găsit utilizare și pentru grăbirea eliminării substanțelor de contrast din tractul biliar. Excreția bromsulfonftaleinei nu este însă accelerată de factorii coleretici, cum ar fi acidul dehidrocolic, astfel că este indoielnic dacă excreția unor compuși ca iodoftalcina va fi grăbită. Acțiunea catartică a bilei a fost mult exagerată, folosirea acesteia în constipație dînd probabil rezultate minime.

Injectarea intravenoasă rapidă de dehidrocolat de sodiu a fost folosită la măsurarea timpului de circulație. Obiectivul urmărit este obținerea unui gust amar în gură. Doza folosită este de 3—5 ml dintr-o soluție de 20%. Uneori survin grave reacții toxice (Leys, 1944; Winternitz, 1944).

BIBLIOGRAFIE

Ackerman, R. F., Curl, H., L. A. Crandall, Jr. Gastrointestinal tract motility in the absence of bile. *Am. J. Physiol.*, 1941, **134**, 32—36.

Adams, W. L. A critical evaluation of gastric antacids. *Arch. Int. Med.*, 1939, **63**, 1030—1047.

Adams, W. L., B. B. Clark. The effect of aluminum hydroxide gel on gastric secretion. *Am. J. Physiol.*, 1944, **141**, 255—258.

Batterman, R. C., I. Ehrenfeld. The ambulant treatment of peptic ulcer syndrome; the comparative effectiveness and constipating action of antacids. *Gastroenterology*, 1947, **9**, 141—161.

Beazall, J. M., Schmidt, C. R., A. C. Ivy. The effect of aluminum hydroxide cream on absorption from the gastrointestinal tract. *Am. J. Digest. Dis.*, 1938, **5**, 164—165.

Berman, A. L., Snapp, E., A. C. Ivy. The effect of bile salts on recovery of liver function after release of common duct obstruction. *Surgery*, 1942, **11**, 1—10.

Berman, A. L., Snapp, E., Ivy, A. C., Hough, V. H., A. J. Atkinson. The effect of desiccated hog bile and hog bile acid preparations on the volume and constituents of bile. *Am. J. Physiol.*, 1941, **131**, 752—759.

Best, R. R., Hicken, F. N., A. I. Finlayson. The effect of dehydrocholic acid upon biliary pressure and its clinical application. *Ann. Surg.*, 1939, **110**, 67—80.

Boyd, L. J., Russ, W. R., H. Barowsky. Non-reactive alumina in the treatment of peptic ulcer. *Rev. Gastroenterol.*, 1942, **9**, 20—25.

Brown, C. F. G., R. E. Dolkart. An evaluation of the therapy of peptic ulcer. *J. Am. M. A.*, 1939, **113**, 276—280.

Burnett, C. H., Burrows, B. A., R. R. Commons. Studies of alkalosis. I. Renal function during and following alkalosis resulting from pyloric obstruction. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 169—174.

Cantarow, A., Wirts, C. W., Snape, W. J., L. L. Miller. The effect of certain choleretic agents on excretion of pigment and bromsulfalein in bile. *Am. J. Physiol.*, 1948, **154**, 506—512.

Child, G. P., Hall, W. K., S. H. Auerbach. The formation of concretions of aluminium salts of fatty acids after the use of aluminium hydroxide. *Am. J. Digest. Dis.*, 1947, **14**, 63—64.

Cooke, A. M. Alkalosis occurring in the alkaline treatment of peptic ulcers. *Quart. J. Med.*, 1932, **1**, 527—541.

Cornell Conferences on Therapy. The management of peptic ulcer with protein hydrolysates. *New York State J. Med.*, 1947, **47**, 2111—2116.

CoTui, W. A. M., Mulholland, J. H., Galvin, T., Barcham, I., C. R. Gerst. The hyperalimentation treatment of peptic ulcer with amino acids (protein hydrolisate) and dextrimaltose. *Gastroenterology*, 1945, **5**, 5—17.

Crandall, L. A., Jr., Ivy, H. B., G. J. Ehni. Hepatic acetone body production in dog during fasting and fat feeding. *Am. J. Physiol.*, 1940, **131**, 10—17.

deHaen, P. Recent progress in pharmacological studies on bile acids. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1944, **33**, 161, 169.

Fauley, G. B., Freeman, S., Ivy, A. C., Atkinson, A. J., H. S. Wigodsky. Aluminium phosphate in the therapy of pep-

Scanned with OKEN Scanner

Schiffrin, M. J., S. A. Komarov. The inactivation of pepsin by compounds of aluminum and magnesium. *Am. J. Digest. Dis.*, 1941, **8**, 215—217.
Schmidt, C. R., Beazell, J. M., Atkinson, A. J., A. C. Ivy. Effect of therapeutic agents on volume and constituents of bile. *Am. J. Digest. Dis.*, 1938, **5**, 613—617.
Scott, C. C. Observations in total biliary fistula dogs without bile therapy. *Am. J. Physiol.*, 1945, **144**, 626—631.
Selye, H. Role of bile in absorption of steroids. *Endocrinology*, 1943, **32**, 279—281.
Shay, H., J. Gershon-Cohen. A comparison of the effectiveness of glutamic acid hydrochloride and dilute hydrochloric acid as replacement therapy in anacidity measured by fractional gastric acid titration and hydrogen-ion concentration curves. *Ann. Int. Med.*, 1936, **9**, 1628—1638.
Shorr, E. Possible usefulness of estrogens and aluminum hidroxide gels in management of renal stone. *J. Urol.*, 1945, **53**, 507—520.
Shorr, E., Anne C. Carter. Aluminum gels in the management of renal phosphatic calculi. *J. Am. M. A.*, 1950, **144**, 1549—1556.
Sippy, B. W. Gastric duodenal ulcer: medical cure by an efficient removal of gastric juice corrosion. *J. Am. M. A.*, 1915, **64**, 1625—1630.
Smith, F. H. Nonreactive aluminum hydroxide in the treatment of peptic ulcer. *Gastroenterology*, 1947, **8**, 494—503.
Sobotka, H. Physiological chemistry of the bile. Williams &Wilkins Co., Baltimore, 1937.
Sobotka, H., W. Antopol. Inhibitors of choline esterase. *Enzymologia*, 1937, **4**, 189—191.
Sun, D. C. H., T. Machella. The effect of protein hydrolysate solutions on gastric acidity of peptic ulcer patients. *Gastroenterology*, 1950, **16**, 577—585.
Waisbren, B. A., Jean, S. Hueckel. Reduced absorbtion of aureomycin caused by aluminum hydroxide gel (amphojel). *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1950, **73**, 73—74.
Wakim, K. G., Essex, H. E., F. C. Mann. The effects of whole bile and bile salts on the perfused heart. *Am. Heart J.*, 1939, **18**, 171—175.
Wells, J. A., Burrill, M. W., R. R. Greene. Oral effectiveness of testosterone propionate plus bile acid. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, **45**, 452—453.
West, E. S., C. Pennoyer. Some effects of magnesium trisilicate ingestion upon blood, urine, and feces of human subjects. *Am. J. Digest. Dis.*, 1945, **12**, 199—202.
Winternitz, M. Toxic reactions to sodium dehydrocholate. *Lancet*, 1944, **246**, 295—296.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 47

CATARTICELE

Catarticele sînt medicamente care înlesnesc defecaţia. Ele sînt probabil cele mai utilizate din preparatele medicamentoase. Faptul acesta nu constituie un indiciu al utilităţii sau al eficacităţii lor, ci mai degrabă o dovadă a prejudecăţilor existente în ceea ce priveşte valoarea şi indicaţiile lor.

Catarticele sînt atît de numeroase, încît se impune o clasificare a lor. Ea a fost făcută după cele mai variate criterii. Medicamentele se pot clasifica după intensitatea acţiunii lor, deosebindu-se astfel, în ordinea crescîndă a gradului lor de energie, laxativele, purgativele şi drasticele. Gruparea se mai poate face şi după locul acţiunii sau după intervalul de timp necesar pentru a-şi manifesta eficacitatea. Clasificarea cea mai utilă este însă cea care ţine seama, atît de mecanismul de acţiune, cît şi de natura lor chimică.

Catarticele acţionează printr-unul din următoarele 3 mecanisme fundamentale. Aşa-numitele catartice „iritante" sînt medicamente despre care se presupune că irită tractul intestinal, făcînd astfel să crească motilitatea lui. Aceasta duce la o rapidă propulsie a conţinutului intestinal şi la evacuarea unui scaun care poate varia în consistenţă de la aspectul legat pînă la cel lichid, în funcţie de gradul iritaţiei. Catarticele de volum fac să crească conţinutul tractului intestinal, avînd deci o acţiune mai fiziologică. Ele sînt sau coloide hidrofile, care rezistă distrucţiei în tractul gastro-intestinal, sau fibre nedigerabile, sau săruri anorganice greu absorbabile în intestin şi care, prin aceasta, atrag apă în zona respectivă, datorită presiunii osmotice pe care ele o exercită. Catarticele emoliente lubrefiază tractul intestinal, uşurînd astfel trecerea bolului fecal.

În următoarea clasificare sînt incluse numai medicamentele catartice mai importante, indicîndu-se preparatele pe care le vom prezenta.

Catarticele „iritante"

Catarticele emodinice

Cascara sagrada
Sena
Rubarba
Aloe

Catarticele răşinoase

Jalapa
Colochintul
Elaterina
Podofilina

Catarticele uleioase iritante

Uleiul de ricin
Uleiul de croton

Catartice diverse

Fenolftaleina
Clorura mercuroasă

Catarticele de volum

Catarticele saline

Sulfatul de magneziu
Oxidul de magneziu
Citratul de magneziu
Carbonatul de magneziu
Sulfatul de sodiu
Fosfatul de sodiu
Tartratul de sodiu şi potasiu

Coloizii hidrofili şi fibrele nedigerabile

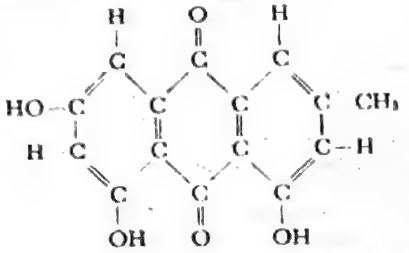
Tărîţele
Agarul
Tragacanta
Seminţele de *Psillium*

Catarticele emoliente

Uleiul de parafină
Uleiurile vegetale

CATARTICELE EMODINICE

Catarticele emodinice sînt cunoscute şi sub denumirea de catartice antracenice. Principalii lor reprezentanţi sînt: *cascara sagrada*, *sena*, *rubarba* şi *aloe*. Principiile lor active sînt derivaţii antracenici, dintre care cel mai important este emodina (trihidroximetil-antrachinona), toate medicamentele din acest grup conţinînd o substanţă înrudită cu ea. Emodina are următoarea formulă chimică:



Emodina

Fiecare reprezentant al acestui grup se deosebeşte de ceilalţi ca proprietăţi şi mod de acţiune, prin prezenţa unor constituenţi, alţii decît antrachinonele, în preparatele brute utilizate în terapeutică, prin felul în care sînt legate principiile active şi prin uşurinţa cu care sînt eliberate aceste principii. Ca urmare, deşi catarticele emodinice posedă multe caractere comune, fiecare are calităţi specifice, care vor fi menţionate aici.

Catarticele emodinice acţionează numai în intestinul gros, motilitatea intestinului subţire rămînînd nemodificată. Mişcările propulsive ale intestinului gros sînt puternic excitate, datorită acţiunii iritante sau eventual, datorită stimulării plexului nervos intrinsec, ceea ce determină o evacuare rapidă a bolului fecal. Principiile active ajung în colon pe cale circulatorie, iar intervalul necesar absorbţiei şi eliberării acestor principii din combinaţia glicozidică face ca acţiunea catartică să întîrzie. De aceea, ele sînt rareori eficace înainte de 24 de ore. La administrarea intravenoasă a principiilor active, purgaţia survine într-o oră.

Principiile active ale medicamentelor emodinice pot fi identificate în secreţii. În cursul lactaţiei trec în lapte într-o cantitate suficientă pentru a acţiona asupra sugarului. Unele componente ale medicamentelor brute sînt excretate prin urină. După administrarea de sena şi rubarba prin rinichi se elimină acidul crisofanic. Substanţa aceasta colorează urina acidă în galben-brun şi pe cea alcalină în violet-roşcat. Bolnavii trebuie, eventual, avertizaţi despre acest fenomen.

La indivizii care au luat catartice emodinice, în special cascara, o perioadă mai îndelungată, se observă o pigmentare melanică a mucoasei rectale. Acest aspect poate deruta la rectoscopie, dacă medicul nu a fost avertizat despre folosirea medicaţiei catartice (Bockus şi alţii, 1933).

CASCARA SAGRADA

Cascara sagrada (coajă sfîntă) se obţine din coaja arbustului *Rhamnus purshiana*. Coaja aceasta era folosită ca purgativ de indienii din California. Cascara sagrada se foloseşte pe scară largă. Acţiunea sa este moderată, neînsoţindu-se de jenă abdominală şi colici. Doza terapeutică provoacă o evacuare unică a bolului fecal în aproximativ 8 ore. Scaunul poate fi de consistenţă solidă sau semilichidă. Medicamentul se ia, de obicei, înainte de culcare.

Preparate şi posologie. Preparatul cel mai activ de cascara sagrada este *extractul lichid de cascara sagrada*, F.N. Doza pentru adult este de 2—4 ml. Are un gust foarte amar, ceea ce i se impută de multe ori. Un preparat mai plăcut şi mai frecvent folosit este *extractul lichid aromatizat de cascara sagrada*, F.S.U. Doza lui este dublă faţă de cea a extractului simplu. *Extractul de cascara sagrada*, F.N., medicament sub formă de pulbere, se prezintă în tablete oficiale. Doza lui este de 0,3 g. Acţiunea sa nu este atît de sigură ca aceea a extractului lichid.

SENA

Sena se obţine din frunzele uscate de *Cassia acutifolia* sau *Cassia angustifolia*. Sena este cu mult mai activă decît cascara sagrada. Ea determină de obicei o evacuare unică a întregului conţinut intestinal la 6 ore după administrare. Produce colici intense, despre care se crede că se datoresc răşinilor din frunzele sale.

Preparate şi posologie. Preparatele folosite în mod curent sînt următoarele: *sena*, F.N., frunza uscată tocată; *extractul lichid de sena*, F.N., şi *siropul de sena*, F.N. Dozele acestor compuşi sînt la adulţi de 2 g, 2 ml şi, respectiv, 8 ml. Din sena au fost izolaţi 2 glicozizi cristalizaţi, prezentaţi sub formă de tablete *(glisenid)* conţinînd 12 mg. Doza pentru adult este de 12—24 mg. Se afirmă că glicozizii purificaţi ar avea o acţiune mai intensă decît sena brută şi că n-ar fi însoţiţi de fenomene secundare, de felul crampelor, colicilor şi greţurilor. Ei îşi produc efectul după o perioadă de latenţă de 8—10 ore (Rafsky şi alţii, 1945).

RUBARBA

Rubarba sau reventul se extrage din diverse specii de *Rheum*, arbore care creşte în China. Speciile cultivate pentru consum alimentar în Statele-Unite nu au acţiune catartică. Rubarba prezintă proprietăţi caracteristice, deosebite de celelalte catartice emodinice, prin aceea că diversele sale preparate conţin tanin, substanţă cu acţiune astringentă. De aceea, efectele purgative ale rubarbei pot fi urmate de o perioadă de constipaţie. Într-adevăr, la administrarea unor doze mici poate predomina acţiunea astringentă, mascînd astfel efectul catartic. Evacuarea intestinală are loc la 4—8 ore după administrarea dozei catartice. Acţiunea rubarbei se însoţeşte de jenă şi de colici abdominale foarte slabe.

Rareori, administrarea medicamentului este urmată de reacţii generale, care pot fi atribuite idiosincraziei. Ele se caracterizează prin greaţă, dureri de cap şi cîteodată prin erupţii cutanate maculare, veziculare sau chiar hemoragice.

Preparate şi posologie. Există numeroase preparate oficiale de rubarbă. *Rubarba*, F.N., constă din rădăcinile uscate ale plantei. Ea nu are doză oficială. *Rubarba cu bicarbonat* este un preparat larg răspîndit printre profani, ea reprezentînd combinaţia unui purgativ cu un neutralizant. *Amestecul de rubarbă şi bicarbonat*, F.N., se bazează pe această combinaţie. Doza pentru adulţi este de 4 ml. Alte preparate oficiale de rubarbă sînt *extractul lichid de rubarbă*, F.N. (cu doza de 1 ml), şi *tinctura aromatizală de rubarba*, F.N. (cu doza de 4 ml).

ALOE

Aloe este sucul uscat al foilor diverselor specii de *Aloe*, care cresc în Africa şi în Antile. Principiul activ este glicozidul *aloina*. Prin hidrolizarea în intestin, aloina eliberează

Scanned with OKEN Scanner

un derivat antrachinonic. Atît medicamentul brut, cît și aloina, sînt folosite ca purgative. Aloe este cel mai iritant preparat din toate catarticele emodinice. Acțiunea sa este însoțită de colici intense și de congestia vaselor pelvine. Efectele medicamentului se produc la 8—12 ore după administrare. Dozele exagerate pot provoca nefrite. Aloe are o reputație nemeritată de abortiv. Se mai pretinde că este un colagog, fiind de aceea inclus în așa-numitele „pilule hepatice". O serie de investigații atente au arătat că aloe nu exercită o influență decelabilă asupra formării bilei în ficat, asupra evacuării veziculei biliare și asupra trecerii bilei în duoden (Ivy și alții, 1945; Case și Powers, 1946).

Preparate și posologie. Cele 2 preparate folosite obișnuit sînt *aloe*, F.S.U., și *aloina*, F.N. Doza lor este de 0,25 g și respectiv, 0,015 g. În plus, aloina este un ingredient al multor amestecuri catartice neraționale și inutil de complicate. Unul dintre acestea larg utilizat, îl constituie pilulele de *aloină*, *stricnină* și *beladonă* (pilulele A.S.B.). Se presupune că stricnina din acest preparat ar mări peristaltismul, iar beladona ar combate colicile. Dar stricnina, în doze terapeutice, nu exercită o acțiune apreciabilă asupra musculaturii intestinale. Mai mult încă, alcaloizii din acest amestec au o acțiune de scurtă durată, efectul lor încetînd cu mult înainte ca aloina să-și manifeste proprietățile catartice. Pilulele A.S.B. sînt, de obicei, prezentate într-un înveliș zaharat, prilejuind adesea intoxicații cu stricnină la copii. Un preparat care încă a rămas oficial sînt *pilulele de aloină, beladonă, cascara* și *podofilină*, F.N. Faptul că asemenea preparate continuă să fie solicitate, constituie o manifestare interesantă a tradiției îndărătnice în materie de medicație catartică.

CATARTICELE RĂȘINOASE

Răşinile catartice, dintre care cele mai importante sînt jalapa, colochintul, elaterina și podofilina, se utilizează rareori. Toate sînt destul de iritante, producînd scaune apoase abundente și colici intense, iar în doze mari sînt toxice. Acțiunea lor este localizată la nivelul intestinului subțire.

JALAPA

Jalapa, F.N., este rădăcina uscată a plantei *Exogonium purga*. Este cel mai blînd dintre catarticele răşinoase. Doza terapeutică de 0,3 pînă la 1,2 g, provoacă un scaun lichid după 3 sau 4 ore. Ea determină o iritație gastrică și intestinală relativ redusă. *Pulberea compusă de jalapa*, amestec format din 1/3 pulbere de jalapa și 2/3 bitartrat de potasiu, se dă în doză de 2 g. Doza răşinii purificate, *răşina de jalapa* F.N., este de 125 mg.

COLOCHINTUL ȘI ELATERINA

Aceste medicamente se obțin din fructele de *Citrulus colocynthis*, și respectiv, *Ecballium elaterium*. Ele sînt intens iritante, producînd evacuări apoase profuze la 2—3 ore după administrare. Supradozarea duce la stări grave de prostrație. Doza de *colochint*, F.N., este de 0,125 g, iar cea de *extract de colochint*, F.N., de 30 mg. Doza de elaterină este de 3—6 mg. Nu există preparate oficiale.

PODOFILINA

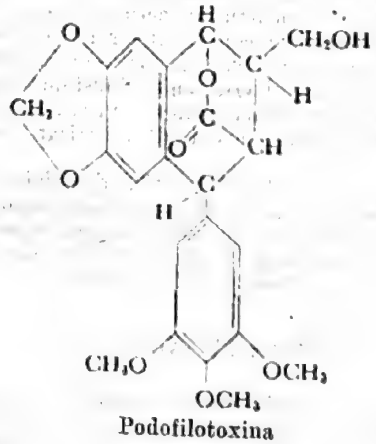
Podofilina se obține din rădăcinile plantei *Podophyllum peltatum*, cunoscută și sub numele de *May apple* (măr de mai). Medicamentul este un vechi remediu catartic folosit de indienii din America. *Podofilum*, F.S.U., se folosește sub forma răşinii sale active, *răşina de podofilum*, F.S.U., a cărei doză catartică oficială este de 10 mg. Răşina de podofilum, cunoscută și sub numele de *podofilină*, își are cea mai importantă aplicație terapeutică nu ca purgativ, ci ca agent citotoxic cu acțiune specifică în tratamentul condiloamelor.

Acțiuni catartice. Podofilina își exercită, probabil, efectele catartice printr-o acțiune iritantă citotoxică asupra tractului intestinal. Intensitatea acestei acțiuni este strict proporțională cu doza administrată. Dozele mici (sub 5 mg) produc scaune abundente și moi în 12—24 de ore. Dar dacă doza este mai mare, proprietățile citotoxice ale răşinii se manifestă, scaunul devenind foarte apos și uneori sanguinolent. Acțiunea podofilinei este greu de controlat, dozele slabe pentru unii, provocînd altora o purgație drastică. Marea sa toxicitate și acțiune citotoxică generalizată nu asigură o folosire a ei lipsită de pericole.

Acțiunea citotoxică. Se știe de multă vreme că podofilina este un iritant al pielii și că cei care manipulează această pulbere sînt expuși la dermatite de contact și conjunctivite. Observația că podofilina dă rezultate în tratamentul *condiloamelor* a determinat pe King și Sulivan (1947) să studieze modificările citologice care se produc la nivelul pielii omului, ca și în condiloame, pentru a preciza mecanismul fundamental al acțiunii acestei substanțe. Ei au constatat că pielea normală reacționează identic la podofilină și colchicină. Stratul bazal, care din punct de vedere metabolic este cel mai activ, se dovedește a fi și cel mai susceptibil la acțiunea medicamentului. Modificările observate variază de la aspecte mitotice anormale pînă la alterarea gravă a citoplasmei și nucleului. Modificări asemănătoare se produc în condiloame, ele putînd fi puse în legătură cu dispariția leziunilor. Pielea șoarecelui reacționează cam în același fel (King, 1948).

Acțiunea citotoxică a podofilinei a fost studiată și pe neoplasmele experimentale. Celulele tumorale din culturile de țesuturi și din tumorile transplantate ale șoarecelui sînt foarte sensibile (Ormsbee și alții, 1947; Belkin, 1948). Totuși, toxicitatea mare a podofilinei probabil că nu va permite administrarea sa sistematică în tratamentul tumorilor maligne.

Podofilotoxina. Acțiunea citotoxică a podofilinei pare că se datorește în mare parte unuia din componenții săi, *podofilotoxina* (Sullivan și Blanchard, 1947), care are următoarea formulă:



Podofilotoxina

Podofilotoxina este o substanță foarte toxică, a cărei doză letală intravenoasă este de cîteva miligrame pe kilocorp, la majoritatea speciilor. Simptomele acestei intoxicații sînt

voma, defecaţia, accelerarea respiraţiei, ataxia, prostraţia şi moartea în 24 de ore. Animalul care supravieţuieşte fenomenelor acute letale poate ajunge la caşexie progresivă. Nu se constată leziuni gastro-intestinale, hepatice şi renale. Nu se produce nici granulocitopenie (Philips şi alţii, 1948).

Întrebuinţări terapeutice. Urologii de la New-Orleans au tratat cu bune rezultate verucile genitale prin aplicaţii locale de podofilină cu mulţi ani înaintea publicării primelor articole (Kaplan, 1942) despre eficacitatea ei în *condylomata acuminata*. Aceste observaţii au fost pe deplin confirmate (Culp şi alţii, 1944; Culp şi Kaplan, 1944; MacGregor, 1945; Finkle şi Frishwasser, 1947; Reich şi alţii, 1947; Sullivan şi King, 1947). Mulţi cercetători au utilizat o suspensie 25% de podofilină în ulei mineral. O singură aplicaţie locală a preparatului determină la un mare număr de bolnavi dispariţia totală şi nedureroasă a tumoretei în cîteva zile. Dar dacă medicamentul ajunge pe ţesutul normal, se produc inflamaţii. La bărbaţii necircumcişi, pot surveni grave leziuni de balanită. S-au făcut o serie de propuneri pentru a preveni această complicaţie. Finkle şi Frichwasser (1947) recomandă ca medicamentul să fie îndepărtat cu săpun şi apă după un contact de 5 ore cu ţesuturile. Îndepărtarea prematură a medicamentului poate face necesară reînnoirea tratamentului. Sullivan şi King (1947) au obţinut rezultate excelente cu o soluţie 20% de podofilină în alcool. Ei pretind că locul aplicării medicamentului poate fi strict delimitat, folosindu-se acest solvent. Acţiunea exercitată de podofilină asupra condiloamelor poate fi obţinută şi cu ajutorul podofilotoxinei (Sullivan şi alţii, 1948) şi al colchicinei (King şi Sullivan, 1946).

Bolnavii cu *verruca vulgaris* reacţionează mult mai slab la podofilină, probabil datorită faptului că medicamentul nu pătrunde prin suprafaţa cornoasă groasă a excrescenţei. Frank şi Cohen (1947) nu au izbutit să obţină rezultate favorabile chiar cînd podofilina a fost încorporată într-un excipient cu mare putere de pătrundere sau cînd leziunea a fost erodată în prealabil cu acid salicilic sau pe cale chirurgicală. Kurtin şi Yontef (1948) au vindecat însă 60% din bolnavii cu negi plantari prin erodarea chirurgicală a excrescenţei, urmată de contactul îndelungat şi intim cu o suspensie de podofilină în ulei mineral. De asemenea, 15% din bolnavii cu *verruca vulgaris* au reacţionat favorabil după 3 sau 4 aplicaţii locale de soluţie 20% de podofilină în alcool (Sullivan şi King, 1947).

Papiloamele vezicale au fost tratate cu succes folosind o soluţie de podofilină în ulei mineral, cu o concentraţie între 1 şi 12%. Nu au fost observate modificări ale mucoasei normale (Semple, 1948).

CATARTICELE ULEIOASE IRITANTE

ULEIUL DE RICIN

Uleiul de ricin, obţinut din seminţele de *Ricinus communis*, este trigliceridul acidului ricinoleic, un acid gras hidroxilat, nesaturat, cu formula $C_{17}H_{32}OHCOOH$. Uleiul însuşi este uşor emolient, fiind folosit în aplicaţii locale pe piele în acest scop. Uleiul de ricin poate fi încorporat în alcool, formă sub care este larg folosit ca tonic al părului în proporţie de 1 parte ulei la 10 părţi alcool.

În stomac, uleiul de ricin se comportă ca orice altă substanţă grasă, prelungind timpul de evacuare gastrică. Pentru acest motiv, medicamentul este administrat de obicei pe stomacul gol. În intestin, trigliceridul este hidrolizat de enzimele care scindează grăsimile, obţinîndu-se glicerol şi acid ricinoleic. Această ultimă substanţă constituie factorul activ în producerea purgaţiei. Acidul ricinoleic este un iritant puternic, care stimulează motilitatea intestinului subţire printr-o acţiune iritantă locală. Această excitaţie determină propulsia rapidă a conţinutului intestinului subţire. Colonul este puţin influenţat, deoarece în cursul străbaterii intestinului subţire, acidul ricinoleic este absorbit la fel ca toţi ceilalţi acizi graşi. Doza terapeutică de ulei de ricin provoacă 1 sau 2 scaune semilichide abundente în 2 pînă la 6 ore după administrare. Acţiunea lui catartică nu determină decît slabe colici intestinale. Scaunul lichid în urma administrării uleiului de ricin nu se datoreşte difuzării lichidului în intestin, ci faptului că absorbţia lichidelor este împiedicată de deplasarea rapidă a conţinutului intestinal.

Posologie şi preparate. Doza de ulei de ricin pentru adulţi este de 15—30 ml. Cantităţile în exces nu determină creşterea efectului, deoarece hidroliza unei părţi a uleiului ingerat eliberează suficient acid ricinoleic pentru a irita intestinul, restul de acid fiind evacuat din intestin combinat încă cu glicerina. Pentru acest motiv, uleiul de ricin este un catartic relativ nepericulos. Doza pentru copii este de 4 ml. Preparatele folosite în mod obişnuit sînt *uleiul de ricin*, F.S.U., *uleiul de ricin aromatizat*, F.N., şi *emulsia de ulei de ricin*. În ultimele 2 preparate, gustul neplăcut al uleiului este oarecum mascat. Emulsia conţine numai 50% ulei de ricin şi de aceea doza pentru adulţi este de 30 ml.

ULEIUL DE CROTON

Uleiul de croton, obţinut din seminţele de *Croton tiglium*, este cel mai drastic dintre catartice. Uleiul este prin sine însuşi foarte iritant, datorită conţinutului său în „răşină de croton", aplicaţiile lui locale pe piele provocînd veziculaţie şi descuamare. Uleiul de croton dizolvat într-un vehicul inactiv adecvat era utilizat ca substanţă revulsivă. Acţiunea sa este însă atît de intensă, încît folosirea uleiului este legată de anumite pericole, chiar în cazul aplicaţiilor pe suprafaţa pielii.

La baza acţiunii catartice a uleiului de croton stă iritaţia intestinului. Medicamentul este iritant pentru mucoasa bucală şi cea gastrică, putînd produce greaţă şi vărsături. Uleiul de croton determină cîteva evacuări apoase abundente la 1 pînă la 3 ore după administrare. Se manifestă cu acest prilej dureri şi colici intense. Doza este de 0,06 ml, medicamentul putînd fi luat uşor pe o bucată de zahăr sau o felie de pîine. Are însă o acţiune prea drastică pentru a prezenta o importanţă clinică, fapt pentru care trebuie rezervat utilizărilor în medicina veterinară. La om s-au înregistrat cazuri mortale după ingerarea a 20 de picături de ulei de croton. Tratamentul gastro-enteritelor hemoragice grave provocate de dozele excesive de ulei de croton implică administrarea unor demulcente, a morfinei împotriva durerii şi diareei, precum şi combaterea şocului.

Preparate. Uleiul de croton a fost eliminat din F.S.U. şi F.N. El este unul dintre puţinele, dacă nu singurul catartic abandonat.

DIVERSE ALTE CATARTICE

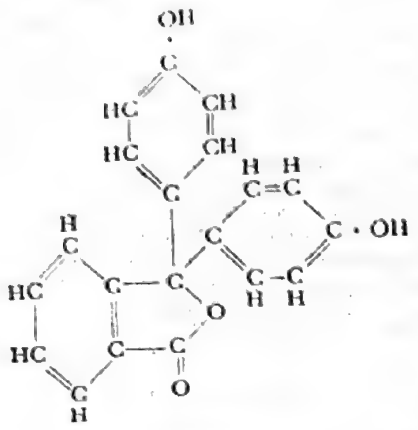
FENOLFTALEINA

Acţiunea catartică a fenolftaleinei a fost descoperită în anul 1902 de către Vamossy, în urma dispoziţiei guvernului maghiar de a marca, prin adăugarea acestui compus, unele vinuri falsificate. De atunci, fenolftaleina a fost larg folosită ca purgativ.

Scanned with OKEN Scanner

Fenolftaleina se prezintă ca o pulbere alb-gălbuie, foarte puțin solubilă în apă. Este inodoră și insipidă, fiind de aceea unul din catarticele cele mai ușor de luat. Pentru acest motiv și datorită eficacității sale, fenolftaleina constituie ingredientul principal al numeroaselor preparate din farmacii, printre care o serie de medicamente, înglobate în gumă de mestecat și în bomboane.

Chimie și raportul dintre structură și acțiune. Fenolftaleina are următoarea formulă chimică:



Fenolftaleina

Loewe (1948) a inițiat studierea complexă a corelației dintre structura chimică și intensitatea acțiunii a 44 de omologi analogi și derivați ai fenolftaleinei. Modificările atît în inele fenilice libere, cît și în radicalul ftalid al moleculei, influențează acțiunea catartică; intensificarea maximă a activității este legată de schimbările produse la nivelul radicalului ftalidic. Loewe a demonstrat că fenolftaleina ca atare nu este cel mai eficace laxativ din clasa ei și că acțiunea laxativă nu poate fi pusă în legătură cu structura chinonică.

Mecanism de acțiune. Fenolftaleina nu se dizolvă în stomac. În intestinul subțire, solubilizarea sa se datorește în primul rînd acțiunii sărurilor biliare. Efectele ei au fost atribuite, atît stimulării directe a motilității intestinale, cît și unei stimulări indirecte, datorite proprietății iritante a sărurilor solubile. Dar mecanismul acțiunii laxative a fenolftaleinei nu a fost încă elucidat, putînd fi determinat de o reacție chimică specifică. Acțiunea laxativă a fenolftaleinei nu se însoțește de colici și crampe intestinale. Substanța exercită o acțiune maximă asupra colonului, provocînd însă și o creștere a motilității intestinului subțire. Ea își face efectul la 4—8 ore după administrare.

Loewe (1949) a verificat experimental și a clarificat observația empirică interesantă conform căreia fenolftaleina „galbenă" are o acțiune catartică de 3 ori mai intensă decît preparatul purificat incolor. El a constatat că această activitate crescută nu se datorește prezenței unei alte substanțe catartice eficace, ci pare a fi determinată de deosebirile dintre proprietățile fizico-chimice ale celor 2 preparate. Fenolftaleina albă este ușor solubilă în apă. Loewe presupune că trecerea acestui medicament în țesutul peretelui intestinal se face dintr-un mediu apos și că de aceea intensitatea acestei treceri este limitată de marea ei solubilitate. Fenolftaleina galbenă este, dimpotrivă, hidrofobă. Scăderea hidrofiliei permite, probabil, trecerea rapidă a acestui medicament cu afinități pentru lipide prin țesutul peretelui intestinal, bogat în componente lipidice. Această noțiune cuprinzătoare, și anume că hidrofilia poate influența acțiunea medicamentelor cu afinitate pentru lipide, are o largă aplicare.

Absorbție și excreție. După ingerarea unei doze terapeutice de fenolftaleină se absorb 15% din substanță, restul excretîndu-se nedizolvat prin fecale. Cantitatea absorbită este în bună măsură eliminată prin rinichi, cea mai mare parte sub formă combinată; dar o mică parte, în special după administrarea unor doze mari, poate fi excretată ca atare (Fantus și Dyniewicz, 1938). Fenolftaleina liberă colorează urina în roșu, dacă aceasta este suficient de alcalină. Tot astfel, medicamentul eliminat prin scaun colorează în roșu fecalele, dacă ele sînt alcaline. Fenomenul se observă și la indivizii care, luînd fenolftaleină, fac o clismă cu săpun, culoarea netrebuind să fie interpretată drept sînge. Fenolftaleina a fost propusă în mod greșit ca un mijloc de diagnostic pentru determinarea existenței leziunilor mucoasei gastro-intestinale, datorită falsei presupuneri că absorbția ei din intestin are loc numai printr-o mucoasă ulcerată.

La injectarea parenterală a fenolftaleinei o mare parte din medicament este excretat prin bilă. De asemenea, fenolftaleina absorbită prin intestin poate fi și ea parțial excretată prin bilă. Această absorbție și excreție biliară provoacă uneori o prelungire a acțiunii catartice.

Toxicitate. Fenolftaleina este relativ netoxică, chiar în administrare intravenoasă. Fantus și Dyniewicz (1938) nu au reușit să intoxice animalele cu acest medicament, iar Blatt și colaboratorii (1943) au comunicat experiențe clinice în care doze mari de fenolftaleină (pînă la 8 g) au fost ingerate de copii fără să se înregistreze tulburări. Ei consideră că pentru tratamentul supradozării fenolftaleinei nu sînt necesare măsurile de felul spălăturii gastrice. Dată fiind absența reacțiilor generale datorite fenolftaleinei, singura măsură terapeutică indicată ar fi înlocuirea lichidelor și electroliților deficitari, în eventualitatea pierderilor datorite unei acțiuni catartice excesive. Există însă 2 tipuri de reacții secundare, care pot însoți utilizarea clinică a fenolftaleinei. Ambele sînt rare și pot fi clasificate ca fenomene de idiosincrazie. La indivizii hipersensibili, dozele mari de medicament determină uneori o purgație exagerată, colici, palpitații, respirație penibilă, iar cîteodată colaps; cu toată gravitatea acestei reacții, nu au fost semnalate cazuri mortale. Al doilea tip de reacție este apariția unui raș al pielii. Erupția este policromatică și variază în colorație de la roz la purpuriu. Ea este răspîndită în plăci maculoase, cu dimensiuni de la cîțiva milimetri pînă la cîțiva centimetri și se însoțește de prurit și senzație de arsură. În cazurile grave, dermatita poate lua aspect vezsiculos sau ulcerativ. Chiar după suspendarea medicamentului, leziunile pot persista timp de luni și chiar ani, lăsînd o pigmentare reziduală. Dacă bolnavului i se administrează din nou fenolftaleină se produce o inflamare a acelorași zone cutanate interesate anterior, aspect caracteristic pentru exantemul fix. Desigur că asemenea persoane trebuie să evite fenolftaleina.

Preparate și posologie. *Fenolftaleina*, F.S.U., este o pulbere cristalină, albă sau ușor gălbuie, insolubilă în apă. Doza de 60 mg recomandată de F.S.U. este probabil necorespunzătoare (McGuigan și alții, 1944), doza obișnuită pentru adult fiind de 0,1—0,2 g. O formă comodă de prescriere este cea în tablete sau capsule gelatinate. Medicamentul poate fi luat la culcare, exercîndu-și efectul de obicei în dimineața următoare. Fenolftaleina a fost inclusă în numeroase produse catartice, în care prezența ei ca un constituent activ de multe ori nu este indicată. Ea este difuzată și în combinație cu uleiul de parafină, cu agarul sau cu catarticele iritante. S-a descris un glicozid hidrosolubil al fenolftaleinei, care manifestă proprietățile catartice ale compusului înrudit (Rosenthal și alții, 1947; Loewe, 1948).

Scanned with OKEN Scanner

CLORURA MERCUROASĂ (CALOMELUL)

Clorura mercuroasă sau calomelul (HgCl) a fost cîndva cel mai popular dintre catartice. Bethea (1934) povestește că farmaciștii, în momentele lor libere, preparau cît mai multe prescripții de calomel, prefîntîmpinînd solicitările care veneau continuu pentru acest medicament. Calomelul era pe vremea aceea remediul preferat pentru stările „bilioase". Se presupunea că această stare însoțește tulburările funcției hepatice. Se credea că clorura mercuroasă stimulează ficatul și evacuează concomitent intestinul, îmbinare de acțiuni care altădată era considerată ca foarte utilă. De cînd s-au pus în evidență proprietățile sale toxice și au fost dezmințite presupusele sale calități coleretice, popularitatea calomelului a scăzut apreciabil.

Acțiuni catartice. Calomelul provoacă purgația în aproximativ 12 ore de la administrare, scaunul fiind semilichid. Calomelul este o sare de mercur foarte insolubilă. După administrarea orală, el trece nemodificat prin stomac, dar în intestin, datorită conținutului alcalin al acestuia și bilei, o cantitate redusă din ionii mercuroși este transformată în ioni mercurici, care sînt mai solubili. Se afirma altădată că ionul mercuric este foarte iritant pentru tractul intestinal și că acțiunea lui face să crească peristaltismul intestinal, provocînd defecația. Se știe acum că medicamentele „iritante" determină tulburări importante ale activității metabolice și funcționale a celulelor. Acest lucru este valabil și pentru ionul mercuric. Cercetările clasice întreprinse de Visscher și colaboratorii săi au demonstrat că ionii sînt absorbiți din lumenul intestinal de către celulele epiteliului mucos printr-un fenomen de transfer activ. Acest mecanism de transfer este inhibat de ionii mercurici (Visscher și Roepka, 1945). De aceea, datorită prezenței ionilor mercurici, electroliții și, ca urmare, apa, sînt reținuți în intestin. Aceasta reprezintă, probabil, mecanismul de bază al acțiunii catartice a calomelului. Se impune astfel destul de promițătoare ideea că procesul de absorbție de la nivelul celulelor epiteliale ale tractului intestinal și de la nivelul tubilor renali au multe caractere comune (pag. 717). Este, desigur, mai mult decît o coincidență faptul că numeroase medicamente și mulți ioni cu acțiune catartică sînt și diuretici.

Acțiuni coleretice. Multă vreme s-a crezut că clorura mercuroasă face să crească secreția de bilă. Această convingere era întărită de faptul că scaunele emise în urma administrării acestui medicament erau verzui la culoare, datorită conținutului lor bogat în biliverdină. Azi se știe că prezența biliverdinei în scaun nu se explică printr-o creștere a activității secretoare a ficatului. Ea este, mai de grabă, rezultatul acțiunii antiseptice a mercurului, care împiedică transformarea normală a pigmenților biliari la nivelul intestinului, cît și faptului că acțiunea catartică a acestui ion determină o propulsie atît de rapidă a conținutului intestinal, încît nu este timp suficient pentru transformarea biliverdinei în bilirubină. Din experiențele în care s-au practicat fistule biliare nu avem dovezi că formarea bilei ar crește după calomel (Schmidt și alții, 1938).

Absorbție și excreție. Mercurul administrat oral, care nu se dizolvă în intestin, este excretat prin fecale; așa se întîmplă cu cea mai mare parte a medicamentului ingerat. Ionii mercurici bivalenți, solubili, sînt absorbiți. De obicei, purgația se produce o dată cu începerea eliberării ionilor mercurici, astfel că cea mai mare parte a calomelului este expulzată din intestin nemodificată. Dacă, dintr-un motiv sau altul, eliminarea din intestin a calomelului este întîrziată, absorbția continuă, cantități apreciabile de mercur ajungînd în circulație.

Reacții generale. Mercurul absorbit își manifestă în organism proprietățile sale caracteristice. Cea mai importantă reacție determinată de dozele mari, în afară de efectele toxice generale, este diureza, care se produce mai ales în stările edematoase.

Toxicitate. Calomelul este prin sine o substanță lipsită de nocivitate. Efectele toxice care se înregistrează uneori după administrarea lui se datoresc absorbției ionilor mercurici bivalenți. Calomelul provoacă în unele cazuri intoxicații mercurice generale, descrise amănunțit în alt capitol. Toxicitatea nu este în funcție de cantitatea de calomel ingerată, ci de intervalul de timp cît medicamentul este reținut în tractul intestinal. De aceea, dacă s-a administrat calomel, dar nu s-a obținut purgație, este necesar să se prescrie un alt purgativ, cu scopul de a goli intestinul de mercurul care poate deveni toxic. Aceasta se face, de regulă, recurgîndu-se la un purgativ salin. Într-adevăr, atunci cînd calomelul era larg folosit, se obișnuia cu administrarea lui să fie urmată după 10 ore de un purgativ salin.

Preparate și posologie. Calomelul este înregistrat oficial sub denumirea de *clorură mercuroasă slabă*, F.N. Se prezintă ca o pulbere albă-mată, fără miros și fără gust. Doza medie pentru adulți este de 0,1 g. Combinarea calomelului cu un purgativ salin produce evacuarea completă a intestinului. Dar acțiunea calomelului administrat singur este nesigură, medicamentul constituind o sursă de pericole atîta timp cît rămîne în tractul intestinal. Alte catartice sînt mai sigure și tot atît de eficace, astfel că rareori se ivește prilejul cînd calomelul este, într-adevăr, indicat.

CATARTICELE SALINE

Toate catarticele saline au un mecanism de acțiune identic. De aceea, în expunerea care urmează aceste catartice vor fi mai întîi prezentate ca grup, descriind apoi aspectele caracteristice fiecărui preparat.

Mecanism de acțiune. Unii ioni sînt greu absorbiți din tractul gastro-intestinal. Printre aceștia sînt cationul magneziu și anionii sulfat, fosfat, tartrat și citrat. Dacă ionii respectivi sînt luați pe cale bucală, ei vor fi reținuți în tractul gastro-intestinal pentru o perioadă de timp destul de lungă. În asemenea împrejurări, peretele intestinal acționează ca o membrană semipermeabilă, situată între conținutul intestinal și aparatul circulator. Membrana este ușor permeabilă pentru apă, astfel că între circulație și tractul intestinal au loc treceri de lichide pînă cînd soluția de săruri catartice va deveni izotonică cu lichidele organismului. La ingerarea unor cantități mari de săruri, volumul apei reținute în tractul digestiv este considerabil, exercitînd un stimul mecanic, care face să crească motilitatea intestinală. Drept urmare, lichidul este expulzat rapid în colon. La acest nivel, absorbția normală a lichidului este împiedicată în același mod, conținutul intestinului gros rămînînd lichid și fiind îndată evacuat.

Eficacitatea relativă a purgativelor saline. Eficacitatea catarticelor saline depinde de viteza cu care sînt absorbite și de presiunea osmotică pe care o dezvoltă în soluție. Nu există date comparative despre viteza de absorbție a diverselor catartice saline. Practic se poate însă admite că aceste viteze se deosebesc în mică măsură, deoarece soluțiile sînt atît de rapid expulzate din intestin, încît timpul este insuficient pentru realizarea absorbției. Presiunea osmotică exercitată de o cantitate dată din aceste săruri variază cu greutatea moleculară a substanței și cu numărul de ioni pe care-i disociază în soluție. Astfel, concentrația unei soluții de sulfat de sodiu (Na_2SO_4) izotonică, cu lichidele din organism, este de 1,4%, în timp ce concentrația celei de sulfat de magneziu ($MgSO_4$) este de 1,9%. La greutăți egale, sulfatul de sodiu va reține în tractul intestinal o cantitate mai mare de lichid și va acționa, probabil, ca un catartic mai energic.

Scanned with OKEN Scanner

Se afirmă adesea că purgativul salin în compoziția căruia intră 2 ioni care se opun absorbției, cum ar fi de pildă sulfatul de magneziu, este de 2 ori mai eficace decît sarea în care se absoarbe greu numai unul din ioni, cum se întîmplă cu sulfatul de sodiu. Lucrurile nu se petrec astfel, fiindcă dacă anionul unei sări nu este absorbit, o cantitate echivalentă de cationi trebuie să rămînă și ea alături.

Influențarea repartiției apei în organism. Catarticele saline pot fi administrate în soluții hipertonice, hipotonice, sau izotonice. Teoretic, dacă se ingerează o soluție izotonică, în intestin nu se produce nici un schimb de apă, căci soluția salină este pur și simplu evacuată cu rapiditate de-a lungul întregului tract intestinal. Ingerîndu-se o soluție hipotonică, poate avea loc o oarecare absorbție de apă. Dacă timpul o permite, apa este absorbită pînă cînd conținutul intestinal devine izotonic cu lichidele organismului. Dimpotrivă, cînd sărurile catartice se administrează în soluții hipertonice, apa este sustrasă din circulație, intrînd în tubul intestinal, pentru a menține echilibrul osmotic; apa se elimină prin fecale. Așadar, un individ poate fi deshidratat prin administrarea repetată a unor soluții hipertonice de catartice saline. De aceea, catarticele saline sînt prescrise uneori mai degrabă cu scopul de a îndepărta excesul de lichide din organism decît pentru evacuarea conținutului intestinal. Pe de altă parte, dacă se urmărește purgarea unui bolnav la care pierderea de lichide din organism nu este recomandabilă, preparatele trebuie administrate o dată cu ingerarea unei cantități corespunzătoare de apă, pentru a ne asigura că organismul nu va fi spoliat de lichide.

Absorbție. Membrana intestinală este numai relativ impermeabilă pentru catarticele saline, producîndu-se o oarecare absorbție de săruri. Cantitatea care ajunge în circulație este excretată prin rinichi. De cele mai multe ori, sărurile absorbite acționează ca diuretice saline, făcînd să crească fluxul urinar. Dacă însă catarticele saline sînt administrate în soluții hipertonice concentrate, pierzîndu-se din această cauză o cantitate apreciabilă de apă din organism, deshidratarea poate determina o marcată antidiureză.

În anumite cazuri, ionii catartici pot exercita o acțiune toxică specifică prin pătrunderea lor în circulație. Așa se întîmplă, îndeosebi, cu magneziul. Fenomenul va fi prezentat în paragraful despre proprietățile fiecărei substanțe catartice.

SĂRURILE DE MAGNEZIU

Sulfatul de magneziu. *Sulfatul de magneziu (sarea de Epsom)*, F.S.U., este unul din cele mai active și cele mai des folosite catartice saline. Se prezintă sub forma unor cristale incolore, ușor solubile în apă. Atît ionii de magneziu, cît și cei de sulfat se absorb cu greutate. S-a presupus că acțiunea catartică a sulfatului de magneziu s-ar datori efectului iritant al sării asupra intestinului sau creșterii secreției sucurilor intestinale. Nu există totuși nici o justificare pentru a invoca vreun alt mecanism de acțiune în afară de excitarea mecanică a intestinului de către lichidul reținut prin osmoză.

Ionul de magneziu este toxic cînd se acumulează în concentrații ridicate în lichidul extracelular. O cantitate importantă de magneziu se absoarbe în urma administrării orale a sărurilor care-l conțin, dar dacă rinichiul funcționează normal, magneziul absorbit este atît de prompt excretat, încît nu se observă nici o modificare a concentrației acestui ion în sînge. Dacă însă substanța se dă unui individ a cărui funcție renală este alterată, acumularea magneziului în umorile organismului poate fi suficientă pentru a determina simptomele intoxicației cu magneziu.

Doza obișnuită de sulfat de magneziu este de 15 g. Preparatul prevăzut de F.S.U. ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) conține 7 molecule de apă de cristalizare. Soluția 4% este izotonică cu lichidele organismului. Prin urmare, doza terapeutică de 15 g reține aproximativ 400 ml lichid în tractul intestinal. Dacă sarea este administrată în soluții concentrate, o cantitate apreciabilă de apă poate fi sustrasă din organism. Sulfatul de magneziu este o substanță foarte amară. Persoanele cărora le repugnă gustul ei, o pot lua cu zeamă de lămîie. Soluțiile concentrate produc oarecare greață.

Oxidul de magneziu. Acest preparat de magneziu se prezintă sub formă de oxid greu și de oxid ușor, compuși care se deosebesc prin viteza lor de sedimentare. Oxidul de magneziu este folosit mai frecvent ca neutralizant decît ca purgativ. Efectele sale catartice se datoresc transformării oxidului în sare solubilă la nivelul tractului gastro-intestinal. Oxidul este aproape insolubil în apă și are o masă considerabilă. Doza catartică este de 3 g, însă chiar această cantitate redusă reprezintă un volum apreciabil. Compusul are o acțiune moderată, incomparabil mai puțin energică decît cea a sulfatului de magneziu.

Magma de magneziu (laptele de magneziu), F.S.U., este o suspensie apoasă de 7—8,5% hidroxid de magneziu. Și această substanță este folosită mai frecvent ca neutralizant gastric decît ca purgativ. Doza catartică de 15 ml conține ceva mai mult de 1 g hidroxid de magneziu; desigur că o asemenea cantitate nu poate reține mult lichid în tractul intestinal.

Citratul de magneziu. Este un catartic salin destul de costisitor, dar cu gust plăcut. Preparatul oficial, *soluție de citrat de magneziu*, F.N., este o soluție aromatizată a acestei sări. Se adaugă acid citric și bicarbonat de sodiu în exces, pentru a face soluția efervescentă. Doza obișnuită este de 200 ml, dar ea este adesea depășită.

Carbonatul de magneziu. Este un alt preparat de magneziu, folosit mai mult ca neutralizant gastric decît ca purgativ. Doza laxativă este de 8 g. Carbonatul de magneziu este relativ insolubil în apă și are o acțiune mai redusă decît sărurile solubile de magneziu.

SĂRURILE DE SODIU

Sulfatul de sodiu. *Sulfatul de sodiu*, F.N., cunoscut și sub numele de sarea Glauber, este unul din cele mai ieftine și mai eficace purgative saline. Ca acțiune este identic cu sulfatul de magneziu, fiind netoxic după absorbție. Dar în ceea ce privește gustul, se dovedește a fi cel mai criticabil dintre toate sărurile catartice. Preparatul oficial ($Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$) conține o mare cantitate de apă de cristalizare. Doza este de 15 g. Această cantitate (presupunînd că absorbția ei este nulă) reține aproximativ 500 ml lichid în tractul intestinal, deoarece sarea hidratată oficială este izotonică cu lichidele organismului în soluție de 3,2%.

Fosfatul de sodiu. Este unul din catarticele saline cele mai plăcute la gust. Este și destul de activ, dar nu atît de energic ca sulfatul de magneziu sau de sodiu. Doza pentru adulți a preparatului oficial ($Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$) este de 4—8 g. Și mai suportabil ca gust este *fosfatul de sodiu efervescent*, F.N. Pe lîngă fosfatul de sodiu, amestecul acesta conține acid tartric și bicarbonat de sodiu. Se prezintă ca o pulbere uscată, care pune în libertate bioxid de carbon după adăugare de apă. Doza catartică este de 10 g.

Scanned with OKEN Scanner

SĂRURILE DE POTASIU

Tartratul de sodiu şi potasiu. Acest preparat oficial este cunoscut şi sub numele de sarea Rochelle (sarea Seignette — N. T.). Ea se prezintă sub forma unor cristale incolore şi inodore, uşor solubile în apă şi cu gust sălciu. Sarea îşi datoreşte proprietăţile catartice faptului că ionul de tartrat se absoarbe cu dificultate din tractul gastro-intestinal. Acţiunea toxică a ionului de tartrat este prezentată în altă parte. Toxicitatea lui poate fi neglijată la administrarea pe cale bucală a dozelor terapeutice în scop catartic. S-a propus însă folosirea sărurilor acidului fumaric, ca substituenţi netoxici, cu acţiune catartică la fel de energică (Gold şi Zahm, 1943). Tartraţii nu au gust neplăcut. Doza de sare Seignette este de 10 g. Tartratul de sodiu şi potasiu se găseşte în comerţ şi sub forma *pulberilor compuse efervescente*, F.N., denumite şi prafurile Seidlitz. Acest amestec este prezentat în mod curent într-un *plic albastru*, care conţine 2,5 g bicarbonat de sodiu şi 7,5 g sare Seignette, şi într-un *plic alb*, conţinînd 2 g acid tartric. Conţinutul celor 2 plicuri se amestecă în apă imediat înainte de ingerarea medicamentului, ceea ce produce efer-fescenţă, cu eliberarea de bioxid de carbon. Pulberile nu trebuie luate separat.

CATARTICELE SALINE NEOFICIALE

În farmacii se găsesc numeroase preparate catartice saline. Ele variază de la apele minerale naturale, cărora li se atribuie tot felul de calităţi fanteziste, pînă la săruri puţin deosebite de cele descrise mai sus. Ele sînt vîndute la un preţ care acoperă reclama costisitoare şi asigură un profit substanţial producătorului. Vînzarea lor masivă este o dovadă a prizei pe care negustorii de medicamente o au asupra celor prea preocupaţi de propriul intestin. Nu mai este nevoie să adăugăm că medicul poate prescrie preparate oficiale tot atît de eficace, dar care costă de cîteva ori mai puţin decît drogurile brevetate.

CATARTICELE COLOIDALE, FIBROASE ŞI EMOLIENTE

Constipaţia se datoreşte adesea ingestiei unor alimente concentrate, cu slab conţinut fibros, care nu prezintă o masă suficientă pentru formarea bolului fecal. În aceste condiţii, utilizarea catarticelor care determină o creştere a volumului conţinutului intestinal sau care acţionează ca emoliente sau lubrefiante pentru înlesnirea evacuării fecalelor se dovedeşte adesea a fi foarte utilă. Cowgill şi Anderson (1932) au studiat viteza laxaţiei la indivizii care ingerau raţii alimentare precise, ajungînd la concluzia că trebuie să se consume zilnic un minim de aproximativ 100 mg fibre/kilocorp, pentru a asigura o evacuare intestinală normală. Catarticele de volum pot fi adăugate la dietele lipsite de reziduu indigestibil, stimulînd astfel defecaţia, fără a supune musculatura intestinului la acţiunea nefiziologică a medicamentelor iritante. Problema laxativelor coloidale a fost prezentată de Gray şi Tainter (1941).

TĂRÎŢELE

Tărîţele sînt un produs secundar provenit din măcinarea cerealelor. Ele conţin aproape 20% celuloză nedigestibilă, constituind de aceea o sursă excelentă de celuloză reziduală. Tărîţele brute au un gust destul de neplăcut, dar sub anumite forme de preparare, care le reduc foarte puţin din eficacitate, ele capătă un gust acceptabil. S-a crezut că fitina din tărîţe este unul din factorii cărora li se datoreşte acţiunea catartică a acestora, dar Cowgill şi Anderson (1932) au arătat că tărîţele din care acest ingredient a fost îndepărtat prin spălare determină efecte laxative la fel de mari ca şi tărîţele brute. Ei au tras concluzia că proprietatea tărîţelor de a stimula defecaţia este datorită în întregime conţinutului lor fibros. Tărîţele nu influenţează în mod apreciabil motilitatea gastro-intestinală normală. Se observă însă accelerarea ei la indivizii care prezintă un timp prelungit de evacuare a colonului. Mai mult încă, se pretinde că ingestia de tărîţe reduce simţitor spasmul bolnavilor cu haustraţie pronunţată prin hipertonia colonului, (Fantus şi alţii, 1940). Tărîţele nu irită colonul (Fantus şi alţii, 1941). S-au semnalat cazuri izolate de obstrucţie intestinală provocată de tărîţe. Ocluziile survin numai în stări patologice ale intestinului gros. Catarticele fibroase nu trebuie recomandate indivizilor cu ulceraţii intestinale, stenoze sau aderenţe grave (Fantus şi Kopstein, 1940). Tărîţele trebuie consumate în mare cantitate pentru a avea acţiune catartică. Vor fi luate zilnic cîteva linguri de tărîţe nepreparate sau sub formă de preparate speciale, ca prăjituri şi franzeluţe.

AGARUL ŞI TRAGACANTA

Agarul (agar-agar), F.S.U., este o substanţă coloidală hidrofilă, uscată, obţinută din diverse specii de alge. El este bogat în hemiceluloză nedigestibilă. Înmuiat, agarul se umflă, formînd o masă gelatinoasă, care acţionează ca un emolient şi face să scadă consistenţa conţinutului intestinal. Totodată, el măreşte volumul bolului fecal, menţinîndu-l moale. Agarul poate fi obţinut în fîşii sau sub forma unei pulberi grosolane. Poate fi consumat, fie ca un înlocuitor al cerealelor, fie adăugat la alte alimente, fie dizolvat în apă caldă şi lăsat să se transforme în gel înainte de a fi ingerat. Doza de agar este de 10 g, dar pot fi necesare doze pînă la 40 g pentru a se obţine efectul dorit.

Tragacanta (guma tragacanta), F.S.U., este un produs uscat de exsudaţie gumoasă obţinut din *Astragalus gummifer* şi speciile înrudite. Substanţa uscată se umflă în apă, pentru a forma un mucilagiu opalescent. Alte produse foarte asemănătoare sînt *guma karaya* şi *guma bassora*. Gumele catartice provoacă o foarte redusă tulburare a funcţiei gastro-intestinale, măresc apreciabil volumul şi conţinutul în apă al scaunului şi sînt larg folosite în preparatele brevetate din farmacii. Coloizii hidrofili sintetici, de felul metilcelulozei şi carboxi-metilcelulozei de sodiu, pot, eventual, înlocui gumele naturale şi agarul ca substanţe purgative (Tainter, 1943; Schweig, 1948; Blythe şi alţii, 1949).

SEMINŢELE DE PSILLIUM

Seminţele de *psillium*, un alt preparat catartic, se obţin din diferite specii de *plantaginacee*. Seminţele conţin o mare cantitate de mucilagiu, umflîndu-se în intestin pentru a forma o masă nedigestibilă emolientă. Seminţele pot fi luate în suc de fructe sau prin amestecarea alimentelor cu masa gelatinoasă care rezultă din introducerea în apă caldă. Doza este de 4—15 g, o dată sau de 3 ori pe zi.

Prin măcinarea seminţelor de *psillium* înainte de a fi ingerate se pune în libertate un pigment, care, cel puţin la animalele de experienţă înnegreşte rinichii, la examinarea microscopică observîndu-se depunerea lui în tubii renali sub formă de mici granule. Deşi semnificaţia acestei pigmentări nu este cunoscută, se recomandă ca seminţele să fie folosite întregi,

Scanned with OKEN Scanner

iar nu măcinate, ingerarea lor făcîndu-se fără a fi în prealabil mestecate în gură. Bolnavii trebuie sfătuiți să bea multă apă o dată cu ingerarea semințelor de *psillium*, căci dacă semințele sînt luate în cantități excesive și înghițite uscate, ele se pot umfla în esofag, producînd fenomene de obstrucție. S-au semnalat cel puțin 2 asemenea accidente, în urma folosirii altor produse catartice mucilaginoase de volum.

Mucilagul hidrofil de psillium cu glucoză (metamucil), M.N.N., este fracțiunea mucilaginoasă pulverizată a semințelor de *psillium* alb, amestecată cu dextroză anhidră. Se afirmă că produsul nu provoacă pigmentarea renală la animalele de experiență. Se administrează în doze de 4—7 g. de 1—3 ori pe zi, amestecat cu apă.

ULEIUL DE PARAFINĂ

Uleiul de parafină (uleiul de vaselină, parafină lichidă), F.S.U., este un amestec de hidrocarburi lichide obținute din petrol. Uleiul este nedigestibil și se absoarbe într-o proporție redusă. În tractul intestinal lubrefiază și înmoaie conținutul fecal. Dispunem de o serie de asemenea preparate, din care numeroase se găsesc în farmacii sub diferite denumiri. Ele se deosebesc mult între ele în ceea ce privește prețul, dar puțin în ceea ce privește acțiunea terapeutică. De aceea, cel mai ieftin ulei de parafină, cel prevăzut de F.S.U., reprezintă preparatul de elecție. Sînt oficiale, atît uleiul de parafină ușor, cît și cel greu, și nu s-a putut stabili vreo deosebire în ceea ce privește acțiunea lor catartică. Doza de ulei de vaselină este de 15—45 ml, luat de obicei seara, înainte de culcare. Nu trebuie luat în timpul mesei, deoarece poate întîrzia evacuarea gastrică. Cu toate că parafina lichidă este complet insipidă, unora le este displăcută consistența ei. Această senzație neplăcută poate fi înlăturată dacă uleiul este luat cu un suc de fructe sau sub formă de emulsie. *Emulsia de ulei de parafină*, F.N., este un preparat aromat, emulsionat cu accacia. Doza este de 30 ml. *Emulsia de ulei de parafină cu fenolftaleină*, F.N., conține 60 mg fenolftaleină în doza oficială de 15 ml. Există probe că emulsiile stabile de parafină lichidă pătrund și înmoaie scaunul, mai activ decît preparatele neemulsionate.

Uleiul de parafină este un produs util, mai ales cînd se urmărește ca bolul fecal să rămînă moale, ca de exemplu, după hemoroidectomie sau cînd trebuie evitat efortul de defecație, ca la bolnavii care suferă de hernie, anevrism, hipertensiune, accidente vasculare cerebrale. La administrarea unor doze mari de ulei, o parte din el se poate scurge prin sfincterul anal. Faptul acesta este evitat în mare măsură prin reducerea dozei, prin fracționarea ei în 3 sau 4 prize în cursul unei zile și prin folosirea de emulsii stabile. Uleiul de parafină a găsit o largă întrebuințare ca ingredient principal pentru prepararea unei salate de valoare calorică scăzută, recomandată în regimurile alimentare sărace.

Reacții secundare. S-au ridicat numeroase obiecții împotriva folosirii uleiului de parafină ca purgativ. Dacă le însumăm și le analizăm, acuzațiile formulate apar atît de serioase, încît ele determină o eventuală interzicere a folosirii preparatului sau cel puțin a folosirii lui curente.

Absorbția uleiului de parafină. Există actualmente date convingătoare care arată că uleiul de parafină se absoarbe într-o proporție redusă (Alvarez, 1947). Studiile minuțioase ale lui Stryker (1941) sînt concludente, printre altele, în această privință. Stryker demonstrează că uleiul de parafină se absoarbe în mici cantități din tractul intestinal, atît la om, cît și la animalele de experiență. Uleiul poate fi pus cel mai ușor în evidență la nivelul ganglionilor mezenterici, dar poate fi decelat și în mucoasa intestinală, ficat și splină. În aceste puncte, uleiul de parafină determină o reacție tipică de corp străin, caracterizată prin aglomerarea celulelor de inflamație cronică, printre care și celule gigante. Există de asemenea dovezi că parafina lichidă administrată în emulsie se absoarbe în proporție mult mai mare decît uleiul simplu. Deși nu au fost semnalate tulburări funcționale datorită prezenței uleiului mineral în țesuturi, se ridică întrebarea dacă uleiul de vaselină poate fi folosit timp îndelungat fără pericol.

Influența asupra absorbției substanțelor liposolubile. Uleiul mineral acționează ca un solvent al substanțelor liposolubile, cantitățile mari care nu sînt absorbite putînd duce la pierderea prin fecale a unor substanțe liposolubile esențiale. O deosebită importanță practică prezintă faptul că, la om, absorbția carotenului este atît de redusă, încît concentrația carotenului plasmatic poate scădea cu pînă la 50% (Curtis și Kline, 1939; Curtis și Ballmer, 1939; Alexander și alții, 1947; Mahle și Patton, 1947). Absorbția vitaminelor A și D este afectată într-un grad mult mai redus, cea a dietilstilbestrolului poate fi inhibată la șobolan, dar se pare că nu este influențată la om, cînd între administrarea estrogenului și cea a uleiului se lasă un interval corespunzător (Hsiung și alții, 1948).

Pneumonia lipidică. Dacă uleiul de parafină ajunge în plămîni, el poate determina un proces de pneumonie lipidică. Acest sindrom binecunoscut se observă după aplicarea pe mucoasa nazală a unor medicamente dizolvate în parafină lichidă. Trebuie arătat că pneumonia lipidică poate surveni și după *ingestia* de ulei de parafină; într-adevăr, aceasta este cauza cea mai frecventă a sindromului (Freiman și alții, 1940; Humphrey și Olmstead, 1949; Schneider, 1949). Folosirea fără discernămînt a uleiului de parafină de către persoanele în vîrstă, debile sau disfagice trebuie combătută.

Diferite alte efecte nocive. Făcînd o critică convingătoare uleiului de parafină, Morgan (1941) a prezentat o serie de alte obiecții împotriva folosirii lui. El arată că acest compus întîrzie vindecarea plăgilor postoperatorii ale regiunii anorectale și poate determina hemoragii; de aceea nu trebuie utilizat după hemoroidectomie. Pierderea substanței prin sfincterul anal poate provoca uneori prurit anal. În plus, scurgerea continuă prin rect a uleiului de parafină reprezintă un excitant permanent, care tulbură reflexul normal de defecație; de asemenea se afirmă că prezența în rect a amestecului de fecale și ulei de parafină împiedică evacuarea completă. Morgan descrie sindromul de „intoxicație cu parafină lichidă", printre simptomele căruia se numără: anorexia, indigestia, flatulența, astenia, nervozitatea, diskezia, pierderea fecalelor și scăderea în greutate.

În *rezumat*, uleiul de parafină poate determina o serie de efecte nedorite; dovezile experimentale în sprijinul acestei afirmații sînt mai numeroase decît cele clinice. Într-adevăr, compusul este larg folosit de mulți ani, dar există puține date despre efectele sale defavorabile. Totuși istoria farmacologiei abundă de cazuri în care diverse medicamente care pot fi nocive, au fost multă vreme folosite, fără să se țină seama în mod corespunzător de eventuala lor acțiune toxică. Studierea mai completă a valorii încă discutabile a uleiului de parafină va îngădui o precizare mai deplină a rolului său în terapeutică. În stadiul actual al cunoștințelor noastre, utilizarea sa curentă timp îndelungat trebuie, desigur, combătută. Recomandarea folosirii uleiului de parafină în alimentație la prepararea salatelor este și ea discutabilă.

Alte uleiuri. *Uleiul de măsline, uleiul de sămînță de bumbac* și alte uleiuri comestibile sînt folosite uneori ca laxative lubrefiante. Trebuie administrate cantități suficiente, ca o parte din ulei să se sustragă hidrolizei și absorbției pentru a

Scanned with OKEN Scanner

lubrefia și înmuia fecalele. Aceste uleiuri comestibile vor reduce, desigur, secreția gastrică și motilitatea, și vor mări aportul caloric, astfel că nu vor fi folosite cînd asemenea efecte sînt nedorite. Doza catartică obișnuită este de 30 ml sau mai mult.

INDICAȚIILE CATARTICELOR ȘI FOLOSIREA LOR ABUZIVĂ

Numai în puține stări utilizarea catarticelor este recomandabilă. Contrar unei păreri curente, constipația cronică reprezintă rareori o indicație pentru un asemenea tratament. Folosirea sistematică a catarticelor este un obicei foarte periculos, putînd determina tulburări gastro-intestinale grave.

Specialitățile catartice au beneficiat de o reclamă întensă, înrădăcinîndu-se credința că absența unui scaun are urmări din cele mai grave. Profanii se lasă ușor convinși de aceasta, întrucît totdeauna omul a fost preocupat de buna sa digestie, purgativul fiind considerat ca un panaceu pentru multe boli. Administrarea din cînd în cînd a catarticelor nu poate fi socotită primejdioasă, dar folosirea lor continuă este condamnabilă.

Constipația este un lucru curent. Cauza ei poate fi banală, dispărînd spontan sau cedînd lesne la tratament. Dar omul obișnuit nu consideră necesar să ceară avizul medicului pentru o indispoziție pe care se crede capabil să o trateze singur cu catartice. Deprinderea de a recurge la purgative se poate datori unei folosiri întîmplătoare a laxativelor. Mulți socotesc că este necesar să aibă unul sau mai multe scaune pe zi și au păreri bine precizate despre cantitatea zilnică de fecale care trebuie evacuată pentru a asigura menținerea sănătății. După evacuarea completă prin purgație a întregului tract digestiv pot trece și cîteva zile înainte de a se produce un scaun normal. În această situație, bolnavul crede că este iarăși constipat și recurge la remediul său favorit. După un timp oarecare, deprinderile intestinului său devin atît de anarhice, încît individul ajunge pentru a realiza evacuarea să se bizuie numai pe doza zilnică de catartic. Colita spastică, dispepsia, durerile gastrice reflexe și multe alte tulburări funcționale pot fi atribuite utilizării sistematice a catarticelor. Luarea laxativului devine un moment atît de obișnuit al programului zilnic, încît bolnavul nici nu mai amintește medicului despre aceasta, dacă nu este întrebat în mod special. Pe lîngă tulburările funcționale există pericolul real ca afectarea repetată a intestinului prin catartice să ducă la grave suferințe organice. În plus, Meulengracht (1939) a avertizat că abuzul de laxative poate provoca o carență de calciu, care duce la osteomalacia coloanei vertebrale. Medicul trebuie să prescrie catartice numai rareori. El se va preocupa, mai degrabă, de tratarea consecințelor obișnuinței cu catartice. Astfel, Soper (1938) a studiat 177 de indivizi care luaseră zilnic fenolftaleină ca laxativ curent timp de 2—24 de luni. Cu toate că fenolftaleina este unul din catarticele cele mai slabe, Soper a constatat că 152 de persoane din acest grup sufereau de colită catarală, alte 3 de stomatită cronică și numai 22 de persoane nu prezentau semne de intoxicare cu acest medicament.

Constipația se poate datori unui complex de cauze, care se împart în 2 mari categorii, cauze organice și cauze funcționale. Ultima categorie are, desigur, o importanță deosebită pentru expunerea noastră. Multe din cauzele constipației funcționale, o dată recunoscute, sînt ușor de remediat. Un regim alimentar nerațional, sărac în reziduu, instabilitatea emoțională, neglijarea sistematică, datorită vieții agitate, a impulsului normal de defecație și sedentarismului, iată numai cîțiva din factorii determinanți ai constipației. Trebuie deci încercat mai întîi un tratament nemedicamentos. Regimul rațional, ingerarea unei cantități suficiente de lichide, exercițiul fizic, dacă el se dovedește necesar, fixarea în deprinderi a unui moment potrivit pentru evacuarea intestinului, sedarea și psihoterapia necesare combaterii tulburărilor emotive dau adesea bune rezultate. La aceste măsuri se poate adăuga folosirea agarului sau a altor catartice cu volum mare și a laxativelor saline slabe; pot fi încă recomandate supozitoarele, clismele medicamentoase cu ulei de măsline sau de semințe de bumbac, iar uneori clismele mici evacuatoare cu acțiune moderată. Catarticele iritante trebuie desigur evitate. Se pare că există o relație bine stabilită între funcția tiroidiană și tonusul musculaturii intestinale, unele cazuri de constipație rebelă putînd fi datorite unui grad oarecare de insuficiență tiroidiană. Administrarea de tiroidă dă rezultate admirabile la acești bolnavi. În tipul spastic de constipație funcțională poate fi folosită și tinctura de beladonă.

Tratamentul bolnavilor cu fenomene datorite abuzului de catartice ridică probleme complicate. Va trebui, nu numai să descoperim și să înlăturăm cauza constipației, dar să și suprimăm obișnuința psihică pentru medicament. Aceasta se poate realiza uneori prin combaterea prejudecăților în legătură cu digestia. Bolnavul trebuie ajutat să înțeleagă că evacuarea zilnică a intestinului nu reprezintă o necesitate, că unele persoane au scaunul în mod normal o dată sau de două ori pe săptămînă și că, de fapt, constipația nu dă loc la absorbția vreunei toxine periculoase. Mai mult încă, simptomele banale de durere de cap, stare generală proastă, greață etc. se datoresc, așa cum s-a precizat, nu toxinelor, ci unor reflexe cu punctul de plecare în intestinul gros. Toate aceste simptome pot fi reproduse prin distensia cu vată a rectului. Totodată cei care obișnuiesc să ia catartice trebuie preveniți că evacuarea poate întîrzia și cîteva zile după întreruperea folosirii medicamentului. Nu numai că intestinul hiperexcitabil trebuie să se restabilească după repetatele traume la care a fost supus, dar și colonul, în permanență gol, datorită abuzului de purgative, are nevoie de mai multe zile pentru a se umple suficient și a declanșa reflexul de defecație.

Mult mai primejdioasă decît folosirea regulată a catarticelor este obișnuința luării lor pentru atenuarea durerilor abdominale. Apendicele inflamat se poate perfora ca urmare a intensificării motilității. O serie de cercetători au demonstrat statistic că bolnavii care au luat purgative o dată sau de mai multe ori după instalarea simptomelor de apendicită acută prezintă o mortalitate de cîteva ori mai ridicată decît aceia care nu au folosit purgative (Bower, 1932; Blackburn, 1935; Bethea, 1936; Kelly și Watkins, 1939).

Cele mai importante utilizări ale medicației catartice nu sînt cele legate de constipație. În cazurile de intoxicație medicamentoasă și alimentară sînt indicate catarticele saline pentru evacuarea substanței nocive din tractul intestinal. Catarticele se folosesc în mod curent după administrarea antihelminticelor, cu dublul scop de a elimina paraziții și vermicidul toxic (cap. 50). Catarticele lubrefiante sînt indicate mai ales cînd se urmărește combaterea întăririi bolului fecal. Catarticele saline se folosesc în soluții hipertonice pentru a obține deshidratarea în edemele cerebrale, edemul cardiac etc. În sfîrșit, uleiul de ricin este uneori folosit împreună cu hormonul hipofizar posterior pentru a declanșa travaliul.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Alexander, B., Lorenzen, E., Hoffman, R., A. Garfinkel. The effect of ingested mineral oil on plasma carotene and vitamin A. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1947, **65**, 275—278.

Alvarez, W. C. The absorption of hydrocarbon oil in the small intestine. *Gastroenterology*, 1947, **9**, 315—317.

Belkin, M. Effect of podophyllin on transplanted mouse tumors. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **93**, 18—25.

Bethea, O.W. Use and abuse of purgatives. *Internat. M. Digest*, 1934, **24**, 239—245.

———. The use of cathartics. *J. Am. M. A.*, 1936, **107**, 1298—1301.

Blackburn, J. H. Factors that maintain high death rate in acute appendicitis. *South. M. J.*, 1935, **28**, 141—144.

Blatt, M. L., Steigmann, F., J. M. Dyniewicz. Phenolphthalein tolerance in childood. *J. Pediat.*, 1943, **22**, 719—725.

Blythe, R. H., Guleisch, J. J., H. L. Tuthill. Evaluation of hydrophilic properties of bulk laxatives including the new agent, sodium carboxymethylcellulose. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1949, **38**, 59—64.

Bockus, H. L., Willard, J. H., J. Bank. Melanosis coli. *J. Am. M. A.*, 1933, **101**, 1—6.

Bower, J. O. Mortality of acute appendicitis; report of progress made in campaign for its reduction in Philadelphia. *J. Am. M. A.*, 1932, **99**, 1765—1768.

Case, J. Z., K. V. Powers. Do resin cathartics cause gallbladder contraction? *Gastroenterology*, 1946, **6**, 182—184.

Cowgill, G. R., W. E. Anderson. Laxative effects of wheat bran and „washed bran" in healthy men; comparative study. *J. Am. M. A.*, 1932, **98**, 1866—1875.

Culp, O. S., I. W. Kaplan. Condylomata acuminata. Two hundred cases treated with podophyllin. *Ann. Surg.*, 1944, **120**, 251—256.

Culp, O. S., Magid, M. A., I. W. Kaplan. Podophyllin treatment of condylomata acuminata. *J. Urol.*, 1944, **51**, 655—659.

Curtis, A. C., R. S. Ballmer. Prevention of carotene absorption by liquid petrolatum. *J. Am. M. A.*, 1939, **113**, 1785—1788.

Curtis, A. C., E. M. Kline. Influence of liquid petrolatum on the blood content of carotene in human beings. *Arch. Int. Med.*, 1939, **63**, 54—63.

Editorial. Effect of mineral oil on the absorption of carotene and vitamin A in man. *Nutrition Rev.*, 1948, **6**, 170—172.

Editorial. The effects of mineral oil. *J. Am. M. A.*, 1947, **135**, 512—513.

Fantus, B., J. M. Dyniewicz. Phenolphthalein studies; elimination of phenolpthalein. *J. Am. M. A.*, 1938, **110**, 796—799.

Fantus, B., G. Kopstein. Does bran produce intestinal obstruction? *Am. J. Digest. Dis.*, 1940, **7**, 60—63.

Fantus, B., Kopstein, G., H. R. Schmidt. Roentgen study of intestinal motility as influenced by bran. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 404—408.

Fantus, B., Wozasek, O., F. Steigmann. Studies on colon irritation. Effect of bran. *Am. J. Digest. Dis.*, 1941, **8**, 298—300;

Finkle, T. H., E. J. Frishwasser. Treatment of penile condylomata acuminata with podophyllin. *J. Invest. Dermat.*, 1947, **8**, 199—201.

Frank, S. B., W. Cohen. Failure of resin of podophyllum in the treatment of verruca vulgaris. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1947, **56**, 109—110.

Freiman, D. G., Engelberg, H., W. H. Merrit. Oil aspiration (lipoid) pneumonia in adults. A clinico-pathologic study of forty-seven cases. *Arch. Int. Med.*, 1940, **66**, 11—38.

Gold, H., W. Zahm. A method for the evaluation of laxative agents in constipated human subjects, with a study of the comparative laxative potency of fumarates, sodium tartrate and magnesium acid citrate. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1943, **32**, 173—178.

Gray, H., M. L. Tainter. Colloid laxatives available for clinical use. *Am. J. Digest. Dis.*, 1941, **8**, 130—139.

Hsiung, J. C., Riley, G. M., R. M. Nesbit. The influence of mineral oil on the absorption of diethylstilbestrol from the gastrointestinal tract. *J. Urol.*, 1948, **60**, 297—306.

Humphery, A. A., E. G. Olmstead. Lipoid pneumonia in neuropsychiatric and debilitated pateints. *Dis. Chest.*, 1949, **15**, 471—479.

Ivy, A. C., Roth, J. A., M. Gutmann. Do aloes and podophyllum (Carter's little liver pills) increase the flow of bile into the duodenum? *Gastroenterology*, 1945, **5**, 27—33.

Kaplan, I. W. Condylomata acuminata. *New Orleans M. & S. J.*, 1942, **94**, 388—390.

Kelly, F. R., R. M. Watkins. Appendicitis in adults. *J. Am. M. A.*, 1939, **112**, 1785—1788.

King, L. S. Effects of podophyllin on mouse skin. I. Histological sequence after a single dose. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1948, **8**, 215—225.

King, L. S., M. Sullivan. The similarity of the effect of podophyllin and colchicine and their use in the treatment of condylomata acuminata. *Science*, 1946, **104**, 244—245.

———. Effects of podophyllin and colchicine on normal skin, on condyloma acuminatum and on verruca vulgaris. *Arch. Path.*, 1947, **43**, 374—386.

Kurtin, A., R. Yontef. Podophyllum therapy for plantar warts. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1948, **57**, 395—396.

Loewe, S. Studies on the laxative activity of triphenylmethane derivatives. I. Relationship between structure and activity of phenophthalein congeners. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **94**, 288—298.

Loewe, S. Benetzung als Wirkungsfactor. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1949, **206**, 357—360.

MacGregor, J. V. Treatment of soft warts with podophyllin. *Brit. M. J.*, 1945, **1**, 593—594.

McGuigan, H. A., Steigmann, F., J. M. Dyniewicz. Evaluation of the laxative effect of some commonly used laxative substances, with particular reference to dosage. *Am. J. Digest. Dis.*, 1944, **11**, 284—289.

Mahle, A. E., H. M. Patton. Carotene and vitamin A metabolism in man; their excretion and plasma level as influenced by orally administered mineral oil and a hydrophilic mucilloid. *Gastroenterology*, 1947, **9**, 44—53.

Meulengracht, E. Osteomalacia of the spinal column from deficient diet or from disease of the digestive tract. III. Osteomalacia e abuse laxantium. *Acta med. Scandinav.*, 1939, **101**, 187—210.

Morgan, J, W. The harmful effects of mineral oil (liquid petrolatum) purgatives. *J. Am. M. A.*, 1941, **117**, 1335—1336.

Ormsbee, R. A., Cornman, I., Ruth E. Berger. Effect of podophyllin on tumor cells in tissue culture. *Proc. Soc. Exper Biol. & Med.*, 1947, **66**, 586—590.

Philips, F. S., Chenoweth, M. B., C. C. Hunt. Studies on the toxicology of podophyllotoxin and related substances. *Federation Proc.*, 1948, **7**, 249.

Scanned with OKEN Scanner

Ratky, H. A., Newmann, B., S. Seidenberg. The new isolated active principles of Senna. A preliminary report. *Am. J. Digest. Dis.*, 1945, **12**, 221—222.
Reich, W. J., Nechtow, J. J., M. W. Rubenstein. Podophyllin treatment of soft papillomas of the female urethra. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1947, **53**, 658—662.
Rosentahl, M., Cairncross, S. E., M. G. Gray. A soluble phenolphthalein laxative. *Am. J. Digest. Dis.*, 1947, **14**, 143—150.
Schmidt, C. R., Beazill, J. M., Atkinson, A. J., A. C. Ivy. Effect of therapeutic agents on volume and constituents of bile. *Am. J. Digest. Dis.*, 1938, **5**, 613—617.
Schneider, L. Pulmonary hazard of the ingestion of mineral oil in the apparently healthy adult. *New England J. Med.*, 1949, **240**, 284—291.
Schweig, K. The use of methylcellulose as a bulk laxative. *New York State J. Med.*, 1948, **48**, 1822—1823.
Semple, J. E. Papillomata of bladder treated with podophyllin. *Brit. M. J.*, 1948, **1**, 1235—1237.
Soper, H. W. Phenolphthalein. *Am. Digest. Dis.*, 1938, **5**, 297.
Stryker, W. A. Absorption of liquid petrolatum („mineral oil") from the intestine. A histologic and chemical study. *Arch. Pathol.*, 1941, 670—692.
Sullivan, M., K. C. Blanchard. Podophyllotoxin. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1947, **81**, 65—67.
Sullivan, M., Friedman, M., J. T. Hearin. Treatment of condylomata acuminata with podophyllotoxin. *South. M. J.*, 1948, **41**, 336—337.
Sullivan, M., L. S. King. Effects of resin of podophyllum on normal skin, condylomata acuminata and verrucae vulgares. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1947, **56**, 30—45.
Tainter, M. L. Methyl cellulose as a colloid laxative. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1943, **54**, 77—79.
Visscher, M. B., R. R. Roepke. Osmotic and electrolyte concentration relationships during absorption of salt solutions from ileal segments. *Am. J. Physiol.*, 1945, **144**, 468—476.

Monografii și referate generale

Cornell Conferences on Therapy. Management of Constipation. *New York State J. Med.*, 1941, **41**, 1959—1968.
Cornell Conferences on Therapy. The rational use of cathartic agents. *New York State J. Med.*, 1947, **47**, 387—393; 504—508.
Fantus, B. Useful cathartics. American Medical Association, Chicago, second edition, 1927.
Symposium. The colon: its normal and abnormal physiology and therapeutics. *New York Acad. Sc.*, 1954, **58**, 293—540.
Winkelstein, A. The nature and treatment of chronic constipation and chronic diarrhea. *M. Clin. North America*, 1942, **26**, 787—803.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 48

EMETICELE, ANTIEMETICELE ŞI EXPECTORANTELE

EMETICELE

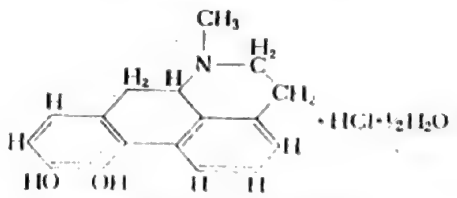
Emeticele sînt medicamente care provoacă voma. Voma produsă de medicamente poate fi determinată printr-un mecanism reflex de iritare directă şi nespecifică a tractului oro-faringian şi gastro-intestinal, prin excitarea plexului ganglionar vagal *(veratrum)*, prin excitarea receptorilor de la nivelul cordului şi al altor organe, prin excitarea unor zone ale sistemului nervos central (pilocarpina şi poate mecloretamina) şi prin excitarea *zonei reflexogene chemoceptoare* a vomei localizată în *area postrema* a bulbului rahidian (morfina, apomorfina, hidergina, glicozizii digitalici). Vomitivele cu acţiune centrală, despre care se credea mai înainte că stimulează direct centrul vomitiv bulbar, de fapt provoacă voma prin excitarea zonei reflexogene chemoceptoare sau a protencefalului şi a hipotalamusului, fapt demonstrat pe deplin prin cercetările experimentale ale lui Borison şi colaboratorii şi ale lui Wang şi colaboratorii (1949 şi ulterior). Articole ample despre fiziologia şi farmacologia vomei au publicat Hatcher (1924) şi Borison şi Wang (1953).

Fenomenul complex al *vomei* se realizează prin relaxarea zonei fundice a stomacului, inhibiţia cardiei, relaxarea esofagului, spasmul pilorului, imobilizarea toracelui şi contracţia bruscă a diafragmului şi muşchilor abdominali. Această succesiune de procese duce la creşterea presiunii intragastrice şi la expulzarea conţinutului stomacului prin esofagul flasc. Stomacul însuşi nu joacă decît un rol pasiv. Voma este de obicei precedată de greaţă, salivaţie şi secretarea de mucus gastric. Poate fi însoţită, mai ales dacă are o durată mai lungă, de mişcări antiperistaltice ale intestinului subţire. În plus se adaugă starea de slăbiciune, transpiraţia, lacrimaţia, paloarea, accelerarea pulsului şi scăderea presiunii sanguine. În cursul vomei, presiunea sanguină oscilează în limite largi, respiraţia poate înceta şi alura cardiacă poate să se reducă în mod simţitor. Voma este deci un fenomen complex şi coordonat, care depinde, nu numai de intervenţia unei serii de factori organici, ci şi de factorii emotivi, fenomen care poate fi provocat şi întrerupt în orice fază a sa. Se admite că substanţele toxice care iau naştere în organism pot acţiona ca substanţe vomitive. Astfel este deosebit de important de precizat dacă voma din uremie este mediată de acţiunea unui metabolit asupra zonei reflexogene chemoceptoare. Multe medicamente provoacă voma ca un efect secundar nedorit. Vom prezenta mai jos numai acele substanţe care au fost folosite ca vomitive în scop terapeutic.

Importanţa clinică a emeticelor, este, de fapt, foarte limitată. Extinderea utilizării sondei stomacale a dus la perimarea justificată a vomitivelor. Ele erau folosite la evacuarea stomacului în cazurile de intoxicaţie alimentară şi medicamentoasă acută, pentru a-i potoli pe alcoolicii turbulenţi, pentru a întrerupe paroxismele tahicardiei atriale, pentru a demasca pe simulanţi etc. Dispunem însă astăzi de metode mult mai eficace şi mai lipsite de pericol pentru a atinge toate aceste scopuri. O utilizare mai valabilă a emeticelor este aceea în legătură cu proprietatea lor de a declanşa în doze mici greaţa şi expectoraţia. Voma provocată de medicamentele cu acţiune centrală, în special de apomorfină, poate fi urmată de o gravă slăbiciune generală. În special, în cazurile de intoxicaţie acută cu substanţe depresoare ale sistemului nervos central, emeticele pot rămîne inactive, producînd o creştere a simptomelor de depresiune centrală. Modificarea marcată şi bruscă a presiunii sanguine în timpul vomei poate determina accidente cerebrale la bolnavii hipertensivi sau arterioscleroşi. Bolnavii debilitaţi sînt ameninţaţi de colaps. Trebuie avută în vedere şi eventualitatea ruperii unui anevrism aortic, a hemoragiei în tuberculoza pulmonară şi a avortului în sarcină.

Apomorfina. Apomorfina este un alcaloid semisintetic obţinut prin anumite modificări ale moleculei de morfină. Compusul rezultat prezintă proprietăţi simţitor diferite de cele ale morfinei. Acţiunea narcotică este diminuată, iar cea de excitare a sistemului nervos central este intensificată. Stimularea zonei reflexogene chemoceptoare este deosebit de pronunţată, astfel încît voma devine efectul principal al apomorfinei. Utilizarea apomorfinei este strict limitată la provocarea vomei, deşi substanţa a fost experimentată iniţial în alte scopuri. Astfel, ea a fost folosită în doze subemetice în amnezia şi în analgezia obstetricală, ca medicament preoperator în chirurgia de urgenţă, la bolnavii cu diverse forme de delir şi pentru proprietatea sa de a opri tremurăturile la parkinsonieni. Farmacologia apomorfinei a fost prezentată pe larg de Sumwalt (1943) şi de Borison şi Wang (1953).

Chimie şi preparate. Formula chimică a clorhidratului de apomorfină este următoarea:



Clorhidratul de apomorfină

Clorhidratul de apomorfină, F.S.U., este compusul folosit în clinică. Se prezintă ca o pulbere microcristalină albă, strălucitoare, care capătă o nuanță verzuie prin expunerea la lumină și aer. Se dizolvă în apă în proporție de 1:50. Soluțiile care au o culoare verde trebuie îndepărtate.

Acțiuni farmacologice. Cea mai importantă proprietate a apomorfinei este producerea vomei prin stimularea zonei reflexogene chemoceptoare (Borison și Wang, 1935). Medicamentul nu provoacă fenomene de iritație gastrică sau orofaringiană. Este mult mai eficace în administrarea parenterală decît în cea orală. Voma survine în 10 pînă la 15 minute după injecția hipodermică, fiind precedată de greață și salivație. Alte simptome de excitație centrală sînt starea de agitație, tremurăturile, polipneea și uneori convulsiile. În plus, apomorfina are și o acțiune depresoare centrală, îndeosebi la folosirea dozelor mari. Chiar dozele mici de apomorfină nemetizante pot avea cîteodată efecte hipnotice, dacă bolnavul prezenta o prealabilă stare depresivă; dozele terapeutice integrale pot să nu producă voma, făcînd în schimb să se accentueze simptomele depresiunii. Folosirea fără discernămînt a apomorfinei ca emetic trebuie aspru condamnată. S-au înregistrat stări de colaps, fenomene comatoase și chiar decese, în special la bolnavii în stare de șoc consecutiv intoxicațiilor cu substanțe corosive sau în narcoză profundă. Dacă prima doză de apomorfină nu declanșează voma nu trebuie administrată o nouă injecție. La bolnavii cu intoxicație alcoolică gravă, depresiunea este prea intensă pentru a permite utilizarea fără pericole a apomorfinei. Doza vomitivă a clorhidratului de apomorfină este de 5—10 mg, ultima cifră reprezentînd și doza maximă. Deși medicamentul este absorbit cu ușurință prin toate mucoasele, el este administrat hipodermic, pentru a se asigura o dozare precisă. La prescrierea apomorfinei trebuie respectate ordonanțele în vigoare cu privire la narcotice.

Emeticele cu acțiune periferică. Medicamentele din acest grup (sulfatul de cupru, sulfatul de zinc etc.) produc voma printr-un mecanism reflex de iritare a mucoasei gastrice. Ca urmare a acestei iritații, atît prin vag, cît și prin fibrele simpatice, pornesc impulsuri aferente către centrul vomitiv din măduvă. Dar după administrarea pe cale bucală a unor doze mari de sulfat de cupru la cîini cu intestinul denervat voma este determinată de acțiunea exercitată de ionul de cupru absorbit asupra zonei reflexogene chemoceptoare, a cărei ablație suspendă fenomenul, astfel că, după denervarea intestinului, combinată cu ablația zonei reflexogene chemoceptoare, voma nu se mai produce nici chiar după administrarea unor doze letale de substanță (Wang și Borison, 1951).

Sulfatul de cupru. Farmacologia cuprului este prezentată în alt capitol. Ca emetic, sulfatul de cupru se dă în doze de 0,25—0,5 g într-o jumătate pahar de apă (100 ml). El folosea mai ales în intoxicația orală cu fosfor, în care acționează și ca antidot, formînd un înveliș impermeabil de cupru metalic, precipitat în jurul particulelor de fosfor neabsorbit. Voma se produce destul de repede după ingestia sulfatului de cupru, timpul fiind prea scurt pentru a surveni fenomenele de iritație locală gravă. Greața este deci de scurtă durată, iar simptomele depresiunii ulterioare sînt reduse. Dacă nu se produce voma, soluția de cupru trebuie îndepărtată prin sondă stomacală. Așa cum s-a subliniat mai sus, spălătura gastrică este mult mai lipsită de pericole și mult mai eficace decît substanțele vomitive, acest procedeu fiind, desigur, mult mai la îndemîna medicului în caz de urgență decît sulfatul de cupru.

Sulfatul de zinc. Farmacologia zincului este prezentată în alt capitol. Acțiunea emetizantă a zincului este identică cu cea a cuprului. Doza de sulfat este de 1—2 g într-un pahar cu apă (200 ml).

Muștarul. Farmacologia muștarului este prezentată în alt capitol. Muștarul acționează ca vomitiv datorită efectelor locale gastrice produse de un acid volatil iritant, pe care-l pune în libertate. Doza este de o linguriță plină, într-un pahar cu apă caldă (nu fierbinte). Acțiunea sa este destul de nesigură, dar în orice caz, mai lipsită de pericole, iar substanța este mai la îndemînă decît sărurile metalice.

Diverse alte vomitive. *Tartratul de stibiu și potasiu (emeticul tartaric).* Farmacologia antimoniului a fost prezentată în alt capitol. Mecanismul acțiunii sale vomitive însă nu este complet elucidat; se pare că el implică, atît o iritare locală enterică, cît și o componentă centrală. Antimoniul este mult mai periculos decît cuprul sau zincul, exercitînd o intensă acțiune depresoare asupra sistemului nervos central. Dozele slabe de 0,2 g s-au dovedit a fi uneori fatale, datorită absorbției rapide a antimoniului și fenomenelor generale pe care acesta le determină. Antimoniul nu trebuie folosit ca emetic.

Ipeca. Ipeca și principalul său alcaloid *emetina* sînt studiate la capitolul care tratează despre substanțele amebicide. La producerea vomei, ipeca acționează probabil, atît pe cale centrală, cît și local, asupra tractului intestinal. Medicamentul este rar folosit pentru provocarea vomei, fenomen care reprezintă un aspect nedorit al utilizării ei ca amebicid. Ipeca are o acțiune emetizantă foarte lentă, fiind necesară o jumătate de oră sau o oră și chiar mai mult, pentru a se manifesta. Substanța nu este indicată în urgențe. Uneori este administrată pentru că provoacă greața în încercările de tratament al alcoolismului cronic și ca expectorant prin declanșarea greșturilor, în tusea neproductivă. Siropul de *ipeca* (4—32 ml) poate fi administrat pe cale bucală la bolnavii cu tahicardie paroxistică atrială; o dată precizată doza corespunzătoare, bolnavul poate folosi medicamentul, fără o supraveghere medicală directă. Încetarea aritmiei este datorită unei excitații a vagului, determinată de fenomenul de vomă și de stimulul exercitat de ipeca asupra centrilor vagali bulbari. Voma joacă rolul unui mijloc de protecție împotriva supradozării (Weiss și Sprague, 1937). În prealabil trebuie încercată compresiunea sinusului carotidian; alte medicamente sînt mai eficace.

ANTIEMETICELE

Cu toate că dispunem de o cantitate impunătoare de cunoștințe cu privire la fiziologia și farmacologia vomei (Borison și Wang, 1933) și la substratul neurofiziologic al fenomenului strîns înrudit cu aceasta, al cinepatiei (Tyler și Bard, 1949), există puține date asupra mecanismului acțiunii antiemeticelor și substanțelor cu efect anticinepatic. Într-adevăr, dispunem de foarte puține substanțe eficace din acest grup. Indicațiile și valoarea *scopolaminei*, *barbituricelor* și ale anumitor *antihistaminice* (difenhidramina, dimenhidrinatul) ca antivomitive și factori anticinepatici sînt prezentate în alt capitol, o dată cu celelalte proprietăți farmacologice ale lor. Un alt compus merită să fie descris aici pe scurt, deoarece nu face parte din categoriile de medicamente amintite mai sus. Cercetările intense întreprinse în acest sector vor duce, fără îndoială, la descoperirea unor agenți terapeutici de reală valoare clinică (Chinn și alții, 1953).

Clorpromazina. Acest compus, denumit și *torazină* sau *largactil*, este 10-(γ-dimetilaminopropil)-2-clorofenotiazină. Din punct de vedere chimic este foarte asemănător cu antihistaminicul *fenergan*, fiind însă lipsit de proprietățile antihistaminice marcate. Courvoisier și colaboratorii (1953) au demonstrat că medicamentul manifestă un număr impre-

sionant de mare de acțiuni (de aici și numele de largactil), printre care cea ganglioplegică, adrenolitică, antifibrilatoare, antiedematoasă, antipiretică, antișoc, anticonvulsivantă și antivomitivă; în plus s-a constatat că largactilul intensifică acțiunea unei serii de substanțe analgetice și depresoare centrale și inhibează reflexele condiționate. Prin experiențe pe animale, Brand și colaboratorii (1954) au observat că, în doze nedepresante, clorpromazina împiedică voma determinată de numeroase substanțe (dar nu de toate), care acționează prin intermediul zonei reflexogene chemoceptoare a vomei; într-adevăr este singurul medicament cunoscut actualmente care deprimă selectiv această zonă. Farmacologia zonei reflexogene chemoceptoare prezintă un deosebit interes, nu numai din punctul de vedere al fenomenului de vomă și al reglării lui, dar și datorită eventualului rol fiziologic al zonei reflexogene chemoceptoare în cinepatii (Wang și Chinn, 1954).

Clorpromazina exercită și alte acțiuni importante asupra sistemului nervos central. Ea atenuează sindromul de pseudoturbare al pisicilor decorticate, acționînd în doze mult mai reduse decît cele necesare pentru a provoca somnolența la pisicile normale, iar o cantitate mică de medicament poate transforma o maimuță sălbatică și agresivă într-un animal pașnic ușor de condus; atît modificările de comportare, cît și cele electroencefalografice produse de medicament se aseamănă cu cele observate la maimuțele cu întrerupere cronică a căilor mediale ascendente din formațiunea reticulară interesată în starea de atenție și veghe (Das și alții, 1954). Clorpromazina exercită o acțiune calmantă asupra bolnavilor agitați și în supraactivitate psihică; tendințele violente dispar, relaxarea și atitudinea conciliantă sînt evidente; la administrarea dozelor curente nu se produce nici o tulburare a cunoștinței; chiar bolnavii cu dereglări psihice grave manifestă o atitudine de resemnare calmă și de gîndire critică, inhibarea electivă a conduitei avînd loc fără o dezinhibiție a emotivității (Lehmann și Hanrahan, 1954; Wilkelman, 1954).

Dozele obișnuite pot produce la indivizii normali o hipotensiune moderată, o oarecare tahicardie compensatoare, o ușoară hipotermie, congestia nasului, uscăciunea gurii, amețeală, iar uneori polakiurie și ușoară constipație. Dozele mari pot determina sincope vasculare, mai ales la administrarea parenterală; s-au mai observat fenomene de mers instabil, răspuns motor întîrziat și facies parkinsonian, individul plîngîndu-se de senzație de frig, somnolență, epuizare și slăbiciune. Medicația analeptică nu trebuie folosită pentru combaterea excesivei depresiuni centrale produse de clorpromazină.

Reacțiile secundare ale tratamentului cu clorpromazină aplicat anumitor bolnavi, sînt pe lîngă cele menționate mai sus, greața, anorexia și durerile epigastrice, iar în unele cazuri, reacțiile alergice (urticaria, astmul). La personalul care manipulează medicamentul s-au înregistrat dermatite de contact. S-a observat la unii bolnavi și o fotosensibilizare dermică. Cel mai serios accident semnalat pînă acum este *icterul*. S-a constatat că el apare mai ales după administrarea prelungită a medicamentului și dispare, fără a lăsa sechele, după întreruperea medicației. Icterul pare a fi de tipul „regurgitației biliare", observat în cursul tratamentului cu metiltestosteron, nepresupunînd leziuni hepato-celulare. Într-adevăr, bolnavilor cu afecțiuni hepatice li s-a administrat clorpromazină fără incidente; faptul că la asemenea indivizi sînt necesare cantități mai mici de medicament lasă de presupus că ficatul intervine în metabolismul acestui compus. Frecvența absolută a icterului clorpromazinic este foarte redusă, dar eventualitatea apariției lui impune ca medicamentul să nu fie prescris în cură îndelungată la bolnavii cu afecțiuni banale. Dacă tratamentul prelungit cu clorpromazină este indispensabil, se dovedește prudent, în stadiul actual, să aplicăm această medicație numai bolnavilor spitalizați. Printre *contraindicațiile* acestei substanțe figurează depresiunea centrală accentuată, hipersensibilitatea la medicament și, poate, insuficiența hepatică (Lehmann și Hanrahan, 1954; Moyer și alții, 1954 și alții).

Clorpromazina este o pulbere hidrosolubilă alb-cenușie, sensibilă la lumină. Se găsește în tablete de 10 și 25 mg, administrate pe cale bucală; fiolele pentru injectarea intramusculară conțin 25 mg/ml soluție sterilă. *Doza* pentru adulți este de 25—50 mg, în 3 sau 4 prize zilnice; la unii bolnavi cu afecțiuni psihice au fost folosite doze zilnice totale pînă la 800—1 600 mg. Administrarea orală este adesea tot atît de eficace ca și cea parenterală, în afara cazurilor de vomă. Clorpromazina nu este încă oficială.

Clorpromazina se absoarbe cu ușurință după ingestie sau de la locul injecției intramusculare. Efectele unei singure doze durează aproximativ 6—12 ore. Actualmente dispunem de prea puține date în legătură cu distribuția sau metabolizarea sa în organism, și cu faptul dacă substanța activă este un produs de degradare. În urină poate fi decelată o cantitate nemodificată, reprezentînd mai puțin de 10% din doza administrată.

S-au experimentat și s-au propus numeroase *utilizări terapeutice* ale clorpromazinei. Intensa și specifica sa acțiune *antiemetică* s-a dovedit utilă în aplicații clinice într-o serie de afecțiuni însoțite de vomă (de exemplu, uremie, tulburări labirintice, gastro-enterite, carcinomatoză, boala de iradiație și voma provocată de unele medicamente, printre care estrogenii, tetraciclinele, morfina, meperidina, protoveratrina, uretanul, antagoniștii acidului folic, azotiperita și disulfura de traetiltiuram) (Friend și Cummins, 1953, 1954; Moyer și alții, 1954, etc.). Compusul a fost studiat și din punctul de vedere al eficacității sale în combaterea greților și vărsăturilor din sarcină și ca sedativ în timpul travaliului. Se pare că largactilul nu influențează sindromul cinepatic, fapt prin care se deosebește de substanțele cu proprietăți antihistaminice, active în acest sindrom, cum sînt dimenhidrinatul, difenhidramina, bonamina și marezina. O altă indicație terapeutică importantă a clorpromazinei, actualmente în studiul multor cercetători, este cea din anumite categorii de *tulburări psihice*, cu scopul combaterii agitației psihomotorii și ca substituent al terapiei prin electroșoc (Lehmann și Hanrahan, 1954; Wilkelman, 1954 etc.). Medicamentul a fost folosit și pentru prevenirea *agitației psihomotorii postalcoolice* la alcoolicii cronici supuși dezintoxicării; rezultatele preliminare sînt încurajatoare. Dată fiind acțiunea sa antipiretică, clorpromazina a fost folosită pentru a produce hipotermie înaintea unor anumite intervenții chirurgicale efectuate sub *anestezie prin refrigerație*; valoarea reală a medicamentului în această ultilizare rămîne să fie stabilită. Proprietățile sinergice ale clorpromazinei și narcoticelor și-au găsit aplicația în combaterea durerilor intense din *bolile neoplazice* (Sadove și alții, 1954). O utilizare interesantă a medicamentului este în combaterea *sughițului rebel*; mecanismul acțiunii sale în această afecțiune nu este cunoscut, dar merită amintită vecinătatea imediată dintre zonele bulbare ale controlului respirației și vomei. Utilitatea reală a clorpromazinei ca *medicație preanestezică*, administrată înainte de efectuarea anesteziei curente, nu este încă precizată.

Clorpromazina este un medicament relativ nou, astfel că sînt necesare multe investigații ulterioare pentru a fixa aplicațiile ei terapeutice raționale și eventuala sa toxicitate.

Scanned with OKEN Scanner

EXPECTORANTELE

Expectorantele sînt medicamente care ajută la îndepărtarea secreţiei şi a exsudatului din trahee, bronhii sau plămîni. Ele pot acţiona prin producerea unei secreţii mai abundente în căile respiratorii, făcînd ca sputa să devină mai fluidă, mai puţin viscoasă şi mai puţin aderentă, sau prin provocarea tusei. Tusea este un mecanism reflex, care duce la expulzarea sputei şi a altor substanţe iritante din căile respiratorii. Tusea este de obicei eficientă, dar uneori devine exagerată, epuizînd forţele bolnavului, sau poate fi neproductivă, dacă sputa este săracă sau aderentă. Puţine medicamente sînt folosite pentru a stimula reflexul de tuse, dar medicul urmăreşte deseori să modereze tusea pentru a asigura repausul fizic şi psihic al bolnavului. În felul acesta, actul tusei este aminat pînă în momentul cînd tusea poate fi cu adevărat productivă. Muribunzii sau bolnavii epuizaţi sînt incapabili să tuşească. Aspiraţia prin sucţiune, pentru a elibera căile aeriene de sputa care le astupă sau de exsudat, este în asemenea cazuri metoda de elecţie. Folosirea judicioasă a atropinei poate fi atunci indicată; atropina acţionează ca un antiexpectorant, reducînd secreţia bronşică şi mărindu-i viscozitatea.

Indicaţiile expectorantelor. Utilizarea expectorantelor şi a mixturilor împotriva tusei ţine mai mult de artă decît de ştiinţă (Conferinţa de terapie, 1953). Ea îşi are originile în începuturile practicii medicale şi este adînc înrădăcinată în folclor şi în descîntecele medicale. Pe vremuri erau folosite pentru tuse şi expectoraţie mult mai multe medicamente decît în prezent; din fericire, un mare număr din acestea au fost abandonate. Dar numeroşi bolnavi cer un „medicament de tuse" pentru combaterea tusei lor şi sînt dezamăgiţi dacă nu li se prescrie. Tratamentul cu substanţe expectorante este pur simptomatic. Expectorantele sînt de obicei indicate în stările inflamatoare ale căilor respiratorii. Alegerea expectorantului depinde de stadiul bolii. Tipul tusei, caracterul sputei şi cunoaşterea procesului patologic determinant sînt principalele repere ale medicului pentru stabilirea tratamentului adecvat. Astfel, medicamentele expectorante prescrise cu scopul de a transforma tusea uscată în tuse grasă nu sînt necesare, ba pot fi chiar nocive în stadiul cînd secreţia este abundentă.

Problema tratamentului cu substanţe expectorante a făcut obiectul cercetărilor de clinică şi laborator numai în ultimii ani. Rezultatele acestor investigaţii sînt în favoarea utilizării medicamentelor expectorante obişnuite şi a inhalantelor. Dintre inhalante, *vaporii de apă* şi *bioxidul de carbon* s-au dovedit a fi expectorante valoroase. Vaporii sau umiditatea relativă foarte ridicată (de aproximativ 85%) lichefiază sputa şi fi reduc viscozitatea, producînd o ameliorare simţitoare a simptomatologiei. Bioxidul de carbon este mijlocul cel mai eficace în această direcţie. Nu numai că el reduce viscozitatea sputei legate, înlesnind prin aceasta expectoraţia, dar face să scadă şi volumul sputei, intensificînd resorbţia activă a acesteia prin mucoasa bronşică. În plus, gazul determină o creştere atît a ritmului, cît şi a amplitudinii mişcărilor respiratorii şi stimulează reflexul de tuse, acţiuni care ajută evacuarea conţinutului segmentelor celor mai declive ale arborelui respirator. Concentraţia de 5—10% bioxid de carbon este convenabilă şi bine tolerată, dacă se administrează discontinuu. Combinarea vaporilor de apă cu medicaţia expectorantă şi bioxidul de carbon este deosebit de eficace. *Oxigenul* s-a dovedit a fi un *antiexpectorant*, avînd efecte opuse celor ale bioxidului de carbon. Dacă oxigenoterapia este necesară în cazurile în care proprietăţile sale antiexpectorante ar fi nocive, trebuie adăugaţi vapori de apă sau bioxid de carbon, pentru a anihila acţiunea nedorită a oxigenului asupra secreţiilor bronşice (Basch şi alţii, 1941; Banyai şi Cadden, 1943).

Tipurile de spută. Experienţele lui Basch şi ale colaboratorilor săi (1941) pe bolnavii cu bronşiectazii uşoare au contribuit mult la precizarea proprietăţilor fizice şi chimice ale sputei şi a efectelor pe care le exercită asupra lor procesele patologice, precum şi medicamentele expectorante sau alţi agenţi. Sputa era obţinută prin drenaj postural şi bronhoaspiraţie. S-au descris 3 tipuri de spută, fiecare provenind dintr-o porţiune diferită a aparatului respirator. Prima cantitate de spută expectorată este reprezentată de un dop mucos bronşic. Acesta este foarte viscos şi se formează prin uscare. Expectorantele folosite în mod obişnuit au acţiune redusă asupra lui. Al doilea tip de spută este o fracţiune lichefiată, cu viscozitate scăzută. Aceasta constituie produsul porţiunilor declive ale arborelui bronşic, fiind expulzată cu ajutorul tusei, al acţiunii ciliare şi al presiunii secreţiilor. Lichefierea acestei spute se realizează prin secretarea de lichid în ea, prin resorbirea constituenţilor săi solizi şi prin acţiunea bacteriilor şi enzimelor asupra ei. Medicamentele expectorante, ca sărurile de amoniu, iodura de potasiu şi ipeca, acţionează numai asupra acestui al doilea tip de spută, mai ales prin micşorarea viscozităţii, făcînd-o mai fluidă şi mai puţin aderentă. Nu există deosebiri importante în ceea ce priveşte eficacitatea medicamentelor expectorante sus-amintite. Al treilea tip de spută se găseşte în porţiunile cele mai declive ale tractului respirator, nu este niciodată îndepărtată prin tuse şi se obţine numai prin bronhoaspiraţie. Are o viscozitate foarte mare, dă naştere sputei care se găseşte în segmentul imediat superior şi nu este influenţată de medicamentele expectorante sau inhalante. Drenarea mecanică a secreţiilor bronşice este, în mod normal, efectuată şi înlesnită de acţiunea cililor, ritmul şi amplitudinea respiraţiei, presiunea intratoracică realizată prin tuse şi de expectoraţie; în plus, în arborele respirator are loc o resorbţie activă a secreţiilor.

Tipurile de tuse. Tusea poate fi utilă sau inutilă. *Tusea utilă* este productivă şi contribuie la curăţirea căilor respiratorii. *Tusea inutilă* este neproductivă, fiind provocată mai ales de iritaţia mecanică datorită compresiunilor exercitate asupra traheei şi bronhiilor. Tusea utilă poate avea una din formele următoare: *Tusea uscată* este o tuse cu spută puţină şi aderentă şi care trebuie adesea lichefiată. *Tusea neproductivă* poate impune măsuri de stimulare a secreţiei. *Tusea grasă* produce o spută abundentă, devenind obositoare din acest motiv şi necesitînd astfel intervenţia pentru îngroşarea ei. *Tusea insuficientă* apare la bolnavii epuizaţi sau muribunzi, care sînt prea slabi pentru a elimina secreţiile bronşice obstruante.

Clasificarea expectorantelor. Termenii, utilizaţi pentru descrierea diferitelor categorii de expectorante nu sînt bine precizaţi. Confuzia aceasta se datoreşte în mare măsură cuvintelor *sedativ* şi *stimulant*. Nomenclatura şi clasificarea medicamentelor folosite mai jos sînt cele ale lui Brown (1937). Expresia *expectorant sedativ* se aplică nu substanţei care deprimă reflexul de tuse, ci aceleia care reduce inflamaţia acută, prin stimularea secreţiilor protectoare. Expresia *expectorant stimulant* sau *iritant* se aplică nu substanţei care stimulează secreţia, ci aceleia care stimulează vindecarea procesului inflamator cronic. Expresia *expectorant anodin* se aplică substanţei care deprimă reflexul de tuse, de exemplu codeina; acesta nu trebuie confundat cu expectorantul sedativ.

1. *Expectorantele sedative.* Medicamentele din această categorie acţionează prin reducerea inflamaţiei, mărind secreţia de mucus protector; paroxismele de tuse devin mai rare şi mai eficace. Cele 3 grupe de expectorante sedative sînt;

Scanned with OKEN Scanner

expectorantele saline, expectorantele care provoacă greața și expectorantele demulcente.

2. *Expectorantele stimulante.* Medicamentele din această categorie acționează stimulînd vindecarea procesului inflamator cronic al mucoasei respiratorii. Unele sînt iritante moderate și pot acționa într-un mod asemănător gudronului în afecțiunile cronice ale pielii. O parte din ele sînt substanțe aromatice care, probabil se elimină parțial prin mucoasa respiratorie. Ele tind să reducă secreția.

3. *Expectorantele anodine.* Medicamentele din această categorie deprimă reflexul de tuse printr-o acțiune centrală. Cele mai multe dintre ele aparțin grupului fenantrenic al alcaloizilor opiului. Explicația faptului că substanțele antitusigene sînt incluse printre expectorante a fost dată mai sus.

EXPECTORANTELE SEDATIVE

Clorura de amoniu. Farmacologia sărurilor de amoniu este prezentată la capitolele despre diuretice și cationi. Acțiunea expectorantă a sărurilor de amoniu a fost demonstrată prin experiențele clinice ale lui Basch și colaboratorii (1941) și prin studiile pe animale ale lui Perry și Boyd (1941), referitoare la volumul secreției tractului respirator la animale. Mecanismul exact prin care clorura de amoniu acționează ca expectorant nu este stabilit. Unii pretind că iritația gastrică provocată de sărurile de amoniu determină o secreție bronșică reflexă, dar este greu de acceptat că dozele mici ale acestui medicament pot produce un asemenea efect, mai ales atunci cînd fenomenele de iritație și de greață sînt minime sau nule. Nu este exclus ca unele din efectele favorabile atribuite sărurilor de amoniu să se datoreze, în realitate, ingestiei de apă, prescrisă de obicei o dată cu medicamentul împotriva tusei, în compoziția căruia intră sarca respectivă. Clorura de amoniu se recomandă în tusea *uscată*, în doză de 0,3—0,5 g, la interval de 1—2 ore. Acțiunea ei este tranzitorie. Siropul este vehiculul cel mai potrivit pentru a-i masca gustul neplăcut, folosindu-se adesea siropul de vișine. Elixirul de terpinhidrat și siropurile de accacia, de acid citric, de portocale, de tolu etc. pot fi utilizate și ele. La fiecare doză de clorură de amoniu trebuie luat cel puțin un pahar cu apă. Siropul în sine nu exercită o acțiune expectorantă, dar poate avea un efect demulcent direct și imediat, calmînd faringele iritat; în acest fel, siropul folosit în formulele împotriva tusei poate manifesta o reală acțiune antitusigenă (Boyd, 1946).

Carbonatul de amoniu. Această sare acționează identic cu clorura, fiind utilizată în același mod și în aceeași doză. Este mai probabil că în doze mari se comportă ca un iritant gastric, producînd greață. Fiind o sare alcalină efervescentă, nu trebuie dat în siropuri acide. Deși în soluție apoasă carbonatul precipită alcaloizii din sărurile acestora, sărurile de codeină fac excepție, putînd fi de aceea prescrise în aceeași mixtură cu carbonatul de amoniu, fără a apărea incompatibilități.

Citrații și acetații. Folosirea citraților și a acetaților ca expectorante este, de fapt, empirică, fiind probabil că apa ingerată o dată cu ei constituie factorul determinant al efectului lor favorabil. Se pare că ei posedă unele avantaje față de sărurile acide, ca de pildă clorura de amoniu, la bolnavii febrili, întrucît reprezintă o sursă de cationi fiși, nedînd astfel loc la acidoză, așa cum se întîmplă cu clorura de amoniu. Ei sînt și diuretici moderați, iar în doze mari au acțiune laxativă. Preparatele oficiale sînt *citratul de potasiu, citratul de sodiu, acetatul de potasiu și soluția de acetat de amoniu.* Citratul de sodiu este probabil substanța cea mai indicată. Doza sa este de 1—2 g luate la interval de 1—2 ore. Trebuie administrat cu cel puțin o jumătate de pahar cu apă sau suc de fructe. Dacă nu se diluează în acest fel, poate provoca tulburări gastrice. Rareori produce urticarie. Gustul său ușor sărat poate fi lesne mascat cu sirop de fructe. *Citratul de potasiu* se folosește în același mod. Acetații au un gust mai neplăcut decît citrații, preferabil fiind *acetatul de potasiu.* Doza și modul de administrare ale acestuia sînt identice cu cele indicate mai sus pentru citratul de sodiu. *Soluția de acetat de amoniu* se prescrie destul de rar; doza este de 15 ml, la 1—2 ore. Trebuie proaspăt preparată și luată de preferință în apă de mentă.

Iodurile. Farmacologia iodurilor este prezentată în alt capitol. Se afirmă că iodura stimulează secreția bronșică. Ionul se excretă rapid prin glandele bronșice. Astfel, la indivizii cărora li se administrează iodură de potasiu pe cale bucală sau intravenoasă imediat înainte de bronhoaspirație, iodura poate fi pusă în evidență în secreția bronșică după 15—25 de minute (Tuft și Levin, 1942). Iodura este prea iritantă pentru a fi folosită în afecțiunile inflamatoare acute ale mucoasei respiratorii. Ea trebuie de aceea utilizată numai în ultimele stadii ale bronșitei, în care sputa aderentă poate fi lichefiată cu ajutorul acestei substanțe medicamentoase. Empiric, iodura se folosește pe scară largă în multe mixturi antiastmatice. Medicamentul nu trebuie administrat o perioadă mai îndelungată decît cea strict necesară pentru a obține o tuse grasă. Iodura poate însă fi prescrisă mai mult sau mai puțin continuu acelor bolnavi cu bronșită cronică sau astm, la care s-ar părea că determină o anumită ameliorare. Deși Alstead (1939) nu a constatat nici o ameliorare produsă de iodura de potasiu în bronșita cronică, Basch și colaboratorii (1941) au putut demonstra că medicamentul provoacă lichefierea urmărită și reducerea viscozității sputei la bolnavii cu bronșiectazii; clorura de amoniu și ipeca au efecte similare. Contraindicația principală a iodurilor este tuberculoza. Multe preparate care conțin iodură dau rezultate favorabile. În mod obișnuit sînt folosite iodura de sodiu și cea de potasiu. Aceste săruri se prescriu ca soluții saturate, cantitatea recomandabilă, de obicei 0,3 g, luîndu-se cu un pahar de apă sau de lapte la fiecare 2 ore. Dacă efectul secretor asupra glandelor lacrimale și nazale devine manifest, intervalele dintre doze trebuie mărite. Iodura poate fi încorporată și în mixturi antitusigene mai complicate. La copii se diluează o parte de sirop de acid iodhidric în 3 părți de sirop de fructe; se administrează cîte 4 ml din această mixtură, la 3—4 ore; doza pentru adult este de 4 ml sirop nediluat. *Iodobehenatul de calciu,* F.N., se utilizează în doze de 0,5 g, dar nu prezintă nici un avantaj față de sărurile mai accesibile, în afară de cazurile cînd bolnavii se plîng de iritațiile gastrice provocate de iodură. Se prescrie în capsule.

Antimoniul. Acest element este prezentat în alt capitol. *Tartratul de antimoniu și potasiu (tartar emetic),* F.S.U., este mult prea periculos pentru a fi întrebuințat ca emetic, dar în doze foarte mici (1—3 mg) poate provoca o ușoară senzație de greață, care duce la înmuierea unei tuse uscate. Medicamentul se administrează și în sirop. Emeticul tartar nu se mai folosește în mod curent, putînd fi eliminat fără nici un regret dintre expectorante. *Mixtura compusă din opiu și liquiriție,* F.N., își datorește acțiunea expectorantă mai ales conținutului său în amoniu.

Ipeca. Farmacologia acestei substanțe este prezentată la capitolul amebicidelor. *Siropul de ipeca,* F.S.U., se prescrie la adulți în doză de 0,5—1 ml. La copii, doza obișnuită a fost fixată la 5 „picături" în primul an de vîrstă, adăugînd cîte o picătură pentru fiecare an în plus. Siropul de ipeca este indicat îndeosebi în bronșita crupoasă a copiilor; poate fi administrat în aceeași mixtură cu expectorantele saline. Spre deosebire de Alstead (1939, 1941), care nu a obținut rezultate pozitive cu ipeca și alte expectorante în bronșita cronică,

Scanned with OKEN Scanner

Basch şi colaboratorii (1941) au constatat că medicamentul influenţează favorabil sputa bolnavilor cu bronşiectazie, iar Perry şi Boyd (1941) au observat că ipeca determină o creştere considerabilă a secreţiei fluide în tractul respirator al animalelor. Şi Ratner (1947) semnalează rezultate excelente obţinute cu siropul de ipeca la copiii astmatici cu obstrucţie bronşică care erau rezistenţi la adrenalină; el recomandă folosirea de doze mari (0,5—2 ml).

Apomorfina. Acest alcaloid semisintetic al opiului a fost prezentat în paragraful care tratează despre emetice din capitolul de faţă. Practic nu este niciodată folosit ca expectorant; doza pentru această utilizare este de 0,5—1 mg clorhidrat.

Demulcentele. Expectorantele demulcente sînt substanţe cu efecte moderate, care acţionează realizînd un înveliş de protecţie a mucoasei faringiene iritate. În acest grup intră vehiculele demulcente, ca *siropul de accacia*, F.S.U., *şi siropul de liquiriţie*, F.S.U. Date clinice despre acţiunea antitusigenă a siropurilor demulcente au fost publicate de Boyd (1946).

EXPECTORANTELE STIMULANTE

Creozotul şi gaiacolul. *Creozotul*, F.N., se obţine prin distilarea lemnului, fiind un amestec de derivaţi fenolici ai gudronului de lemn. Tipul folosit în terapeutică este de obicei cel provenit din fag. Creozotul este un lichid aproape incolor sau gălbui, intens refractil, uleios şi inflamabil, cu un pătrunzător miros de fum şi un gust caustic. Se dizolvă destul de puţin în apă, dar este miscibil cu alcoolul şi uleiurile fixe sau volatile. Principalii săi constituienţi sînt *gaiacolul* şi *creozolul*. Ambele substanţe se înrudesc îndeaproape cu creozolii. Gaiacolul este un produs oficial, reprezentînd aproximativ 60—90% din creozot. El este incolor sau gălbui şi se prezintă fie sub formă de lichid uleios, fie de pudră cristalină. Gaiacolul şi creozotul sînt absorbiţi din tractul gastro-intestinal şi eliminaţi în special prin urină, combinaţi cu acizii sulfuric şi glicuronic. Administrate pe cale bucală, nici unul din aceste medicamente nu se excretă prin plămîni, dar dacă gaiacolul este injectat intravenos, el este decelat în cantităţi destul de mari în spută, timp de 2—3 zile.

Gaiacolul şi creozotul se bucuraseră în trecut de o utilizare îndeajuns de largă în tuberculoza pulmonară, dar această aplicaţie a căzut într-o justificată desuetudine. Nu dispunem de date în favoarea folosirii acestor medicamente în infecţiile pulmonare datorite microorganismelor acidorezistente. Mai de mult s-au făcut unele încercări sporadice de tratament cu gaiacol al abceselor pulmonare, dar descoperirea antibioticelor a dus la perimarea acestei metode terapeutice. Atît gaiacolul, cît şi creozotul au anumite proprietăţi antiseptice şi antipiretice, care însă nu şi-au găsit aplicaţia clinică. Ca *expectorante*, compuşii creozotului şi gaiacolului au fost utilizaţi empiric, pentru a reduce cantitatea de mucus din bronşita cronică şi bronşiectazie. Se pare că ei ajută vindecarea în stadiul cronic al inflamaţiei printr-un mecanism de iritare. Sputa îşi micşorează adesea cantitatea, fiind şi mai puţin displăcută la gust şi la miros. Preparatul folosit în mod curent este *carbonatul de creozot*, luat în lapte pe cale orală, în doze de 0,5—1 ml, la 4 ore. Se prezintă ca un lichid limpede, incolor sau de culoare gălbuie, vîscos, de obicei inodor şi insipid. Pentru acţiunea sa de stimulare a expectoraţiei, creozotul poate fi folosit şi în inhalaţii de vapori medicamentoşi, în acelaşi fel ca eucaliptolul, uleiul de terebentină etc. Trebuie să evităm o prea mare concentraţie a vaporilor, ei fiind iritanţi pentru ochi, nas, gît şi bronhii. Un inhalant slab se obţine prin adăugarea de 4 ml creozot în 0,5 l apă fierbinte. Unii folosesc o mască de inhalaţie (inhalatorul de cloroform), pe care toarnă 0,5—1 ml dintr-un amestec în părţi egale de creozot şi alcool; la nevoie se mai adaugă o cantitate de amestec. Inhalaţia se prelungeşte 15—30 de minute, repetîndu-se la anumite intervale. Uneori gaiacolul este utilizat ca anestezic local în dentistică la fel ca timolul. Creozotul şi gaiacolul prezintă, ca şi fenolul o tendinţă la intoxicaţie. La administrarea lor în doze mari se poate ajunge la colaps cardio-vascular. Efectele secundare determinate de dozele clinice sînt în special cele legate de iritaţia gastro-intestinală.

Terpinhidratul. Terpinhidratul este utilizat ca expectorant pentru a reduce cantitatea de spută la tuşitorii cronici, mai ales cînd sputa este foarte lichidă. *Terpinhidratul*, F.N., se prezintă sub formă de cristale lucioase incolore sau ca pulbere albă, solubilă în apă 1:200 şi în alcool 1:13. Are un gust amărui şi un slab miros aromatic. Terpinhidratul se prepară prin hidratarea uleiului de terebentină, fiind mai puţin iritant, mai puţin toxic şi mai agreabil decît acesta. Doza eficace este de 0,3 g, administrate pe cale bucală, în capsule, de 3—5 ori pe zi. Doza recomandată în mod curent se dovedeşte adesea a fi prea mică; astfel, *elixirul de terpinhidrat*, F.N., conţine numai 68 mg în 4 ml, acţionînd de aceea mai mult ca vehicul, cînd este folosit, conform tradiţiei, în mixturile contra tusei.

Uleiurile de terebentină şi terebentina. Unele substanţe aromatice volatile sînt întrebuinţate ca expectorante stimulante în inflamaţiile cronice ale căilor bronşice. Ele se utilizează mai ales sub forma inhalaţiilor de vapori medicamentoşi, provocînd hiperemia şi vindecarea, datorită proprietăţilor lor uşor iritante. Creozotul şi uleiul de terebentină sînt incluse adesea în amestecurile inhalante. Uleiul de terebentină este folosit şi ca revulsiv local. *Uleiul de terebentină* („spirtul de terebentină"), F.N., este un ulei volatil, provenit din distilarea terebentinei (guma de terebentină), din oleorezina solidificată obţinută din *Pinus palustris* şi din alte specii de *Pinus*, care produc numai uleiuri terpenice. Se prezintă ca un lichid subţire şi incolor, compus mai ales din *pinen*, $C_{10}H_{16}$, are un gust şi un miros caracteristic, care devin ambele mai intense şi mai neplăcute, pe măsură ce uleiul se învecheşte sau este expus la aer. Uleiul de terebentină este solubil în uleiuri şi în alcool, dar nu se dizolvă în apă. *Uleiul de ace de pin pitic* este un ulei volatil, asemănător celui de terebentină, şi se obţine prin distilarea umedă a frunzelor proaspăt culese de *Pinus mugo*. Poate fi folosit în locul uleiului de terebentină, avînd însă un miros mai plăcut.

Uleiul de terebentină acţionează ca un *revulsiv cutanat*. Poate fi utilizat ca liniment, atît nediluat, cît şi diluat, în 5—10 părţi de ulei de măsline sau alcool. În injecţii subcutanate, terebentina produce *abcese sterile*, fiind întrebuinţată de aceea în studiul inflamaţiei experimentale. Sub formă de *compresă*, uleiul de terebentină (1:250, în apă caldă) dă deseori rezultate în tratamentul distensiei abdominale, chiar cînd alte mijloace au dat greş. Pielea trebuie unsă în prealabil cu vaselină, iar compresa caldă reînnoită la fiecare 5 sau 10 minute, pînă cînd se obţine efectul calmant. Utilizarea terebentinei în clisme, ca antihelmintic sau amebicid, este ineficace, periculoasă şi perimată. Uleiul de terebentină poate fi folosit ca *expectorant* prin adăugarea unei linguriţe de substanţă într-o jumătate litru de apă clocotită şi inhalarea vaporilor. Este probabil că tocmai vaporii de apă joacă rolul principal în reducerea inflamaţiei bronşice şi în ameliorarea simptomatică consecutivă a acestui tratament (vezi mai sus). Pentru aceste motive, umiditatea relativă a camerei bolnavului cu bronşită gravă sau laringo-traheo-bronşită trebuie menţinută la peste 85% prin mijloace corespunzătoare. Vaporii de creozot, eucaliptol, ulei de terebentină etc. utilizaţi în acest scop nu trebuie să fie prea concentraţi, ei putînd manifesta

Scanned with OKEN Scanner

efecte nocive; de aceea sînt contraindicați în stadiul acut al inflamațiilor.

Terebentina se absoarbe cu ușurință prin piele, tractul intestinal și plămîni. Ea se excretă în mare parte prin rinichi. În urină apare sub formă de terpenoli în unire cu acidul glicuronic. Urina are un miros caracteristic de violete. În doze mici, terebentina nu produce efecte generale apreciabile. În doze mai mari (15 ml la copii, 150 ml la adulți) se pot înregistra intoxicații mortale. Intoxicația se caracterizează prin dureri, colici, greață, vomă și diaree; delir, stare de agitație, ataxie și stare comatoasă, micțiune dureroasă, albuminurie și hematurie. Aspirația terebentinei provoacă uneori grave pneumonii de origine chimică, astfel că trebuie luate măsuri de prevedere în acest sens, cînd se practică spălături gastrice în caz de intoxicație pe cale bucală. În industrie pot surveni intoxicații datorite inhalării terebentinei. Tratamentul este pur simptomatic.

Eucaliptolul. *Eucaliptolul (cineolul)*, F.S.U., este un lichid incolor, cu miros de camfor și cu gust astringent, răcoritor și iute. Se obține din uleiul de eucalipt și din alte surse. *Uleiul de eucalipt*, F.N., este un ulei volatil, extras prin distilarea umedă a frunzelor proaspăt culese de *Eucaliptus globulus* și alte specii înrudite; frunzele sînt cunoscute sub numele de foi de gumă albastră. Uleiul de eucalipt conține cel puțin 70% eucaliptol, putînd fi folosit în locul acestuia. Eucaliptolul intră și în compoziția uleiului de cajeputi. Este foarte solubil în alcool și în uleiuri, dar insolubil în apă. Aplicat local, eucaliptolul are o acțiune iritantă. Se folosește în inhalații de vapori medicamentoși în același mod ca și creozotul și uleiul de terebentină. În acest scop se adaugă 4 ml substanță într-o jumătate litru sau într-un litru de apă clocotită. Uneori este încorporat în concentrație de 1—3% în ulei de parafină, pentru pulverizații nazale. Eucaliptolul conferă urinii un miros de violete, ca și terebentina. Dozele reduse pot provoca erupții cutanate la bolnavii cu idiosincrazie pentru acest medicament. Dozele mari (10—30 ml) luate pe cale bucală au provocat moartea în unele cazuri.

EXPECTORANTELE ANODINE

Expectorantele anodine sînt alcaloizii fenantrenici ai opiului; proprietățile și utilizările lor au fost expuse în alt capitol.

BIBLIOGRAFIE

Alstead, S. Potassium iodide and ipecacuanha as expectorants. *Lancet*, 1939, **2**, 932—933.

———. Ammonium chloride and ammonium carbonate in chronic bronchitis. *Ibid.*, 1941, **1**, 308—310.

Banyai, A. L., A. V. Cadden. Carbon dioxide by inhalation as an expectorant. *Am. J. M. Sc.*, 1943, **206**, 479—485.

Basch, F. P., Holinger, P., H. G. Poncher. Physical and chemical properties of sputum. I. Factors determining variations in portions from different parts of the tracheobronchial tree. *Am. J. Dis. Child.*, 1941, **62**, 981—990. II. Influence of drugs, steam, carbon dioxide and oxygen. *Ibid.*, 1941, **62**, 1149—1171.

Borison, H. L., K. B. Brizee. Morphology of emetic chemoceptor trigger zone in cat medulla oblongata. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1951, **77**, 38—42.

Borison, H. L., S. C. Wang. Functional localization of central coordinating mechanism for emesis in cat. *J. Neurophysiol.*, 1949, **12**, 305—313.

Boyd, E. M. The cough syrup. *Brit. M. J.*, 1946, **2**, 735—736.

Brand, E. D., Harris, T. D., Borison, H. L., L. S. Goodman. The anti-emetic activity of 10-(γ-dimethylaminopropyl)-2-chlorophenothiazine (chlorpromazine) in dog and cat. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1954, **110**, 86—92.

Brown, C. L. Use of expectorants. *J. Am. M. A.*, 1937, **109**, 268—271.

Chinn, H. I., Handford, S. W., Smith, P. K., Cone, T. E., Jr., Redmond, R. F., Maloney, J. V., C. McC. Smythe. Evaluation of some drugs in seasickness. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 69—79.

Courvoisier, Simone, Fournel, J., Ducrot, R., Kolsky, Madeleine, P. Koetschet. Propriétés pharmaco-dynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthyl-amino-3' propyl)-10 phénothiazine (4,560 R.P.). Étude expérimentale d'un nouveau corps utilisé dans l'anesthésie potentialisée et dans l'hibernation artificielle. *Arch. internat. pharmacodyn.*, 1953, **92**, 305—361.

Das, N. N., Dasgupta, S. R., G. Werner. Changes of behaviour and electroencephalogram in rhesus monkyes caused by chlorpromazine. *Bull. Calcutta School Trop. Med.*, 1954, **1**, 5—6.

Friend, D. G., J. F. Cummins. New antiemetic drug; preliminary report. *J. Am. M. A.*, 1953, **153**, 480—481.

———. Use of chlorpromazine in the treatment of nausea and vomiting of uremia. *New England J. Med.*, 1954, **250**, 997—999.

Lehmann, H. E., G. E. Hanrahan. Chlorpromazine. New inhibiting agent for psychomotor excitement and maniac states. *A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1954, **71**, 227—237.

Moyer, J. H., Kent, B., Knight, R. W., Morris, G., Dixon, M., Rogers, S., C. Spurr. Clinical studies of an anti-emetic agent, chlorpromazine. *Am. J. M. Sc.*, 1954, **228**, 174—189.

Moyer, J. H., Kent, B., Knight, R., Morris, G., Huggins, R., C. A. Handley. Laboratory and clinical observations un chlorpromazine (SKF-2601-A)—hemodynamic and toxicological studies. *Am. J. M. Sc.*, 1954, **227**, 283—290.

Perry, W. F., E. M. Boyd. A method for studying expectorant action in animals by direct measurement of the output of respiratory tract fluids. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1941, **73**, 65—77.

Ratner, B. Management of the asthmatic attack in childhood. *M. Clin. North America*, 1947, **31**, 537—542.

Sadove, M. S., Levin, M. J., Rose, R. F., Schwartz, L., F. W. Witt. Chlorpromazine and narcotics in the management of pain of malignant lesions. *J. Am. M. A.*, 1954, **155**, 626—628.

Tuft, L., N. M. Levin. Studies of the expectorant action of iodides. *Am. J. M. Sc.*, 1942, **203**, 717—722.

Wang, S. C., H. L. Borison. The vomiting center; a critical experimental analysis. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1950, **63**, 928—941.

———. Copper sulphate emesis: a study of afferent pathways from the gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol.*, 1951, **164**, 520—526.

———. A new concept of organisation of the central emetic mechanism: recent studies on the sites of action of apo-

Scanned with OKEN Scanner

morphine, copper sulfate and cardiac glycosides. *Gastroenterology*, 1952, **22**, 1—12.

Wang, S. C., H. I. Chinn. Experimental motion sickness in dogs; functional importance of chemoreceptive emetic trigger zone. *Am. J. Physiol.*, 1954, **178**, 111—116.

Wang, S. C., V. V. Glaviano. Locus of emetic action of morphine and hydergine in dogs. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1954, **111**, 329—334.

Weiss, S., H. B. Sprague. Vagal reflex irritability and treatment of paroxysmal auricular tachycardia with ipecac. *Am. J. M. Sc.*, 1937, **194**, 53—63.

Winkelman, N. W., Jr. Chlorpromazine in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J. Am. M. A.*, 1954, **155**, 18—21.

Monografii şi referate generale

Borison, H. L., S. C. Wang. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 193—230. (194 indicaţii bibliografice.)

Conference on Therapy. Treatment of cough. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 87—98.

Hatcher, R. A. The mechanism of vomiting. *Physiol. Rev.*, 1924, **4**, 479—504.

Sumwalt, Margaret. Apomorphine. Chapter 6 in, The pharmacology of the opium alkaloids. Part 2. Supplement No. 165, Pub. Health Rep., U.S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1943.

Tyler, D. B., P. Bard. Motion sickness. *Physiol. Rev.*, 1949, **29**, 311—369. (237 indicaţii bibliografice.)

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA a XIV-a

ANTISEPTICELE, DEZINFECTANTELE ŞI MEDICAMENTELE FOLOSITE ÎN CHIMIOTERAPIA BOLILOR INFECŢIOASE

Unul dintre cele mai pasionante capitole din istoria medicinei este cel al descoperirii microorganismelor şi relaţiilor lor cu boala. Dintre numeroasele domenii de cercetare care s-au dezvoltat de la această descoperire epocală, unul dintre cele mai interesante şi rodnice a fost studiul substanţelor active împotriva infecţiilor cauzate de bacterii patogene, virusuri şi protozoare. Aproape de la început, stăruinţele s-au canalizat în 2 direcţii principale: producerea unor agenţi antibacterieni cu acţiune locală şi crearea altora, care să fie activi prin administrarea lor pe o cale generală. Problema fundamentală care stătea în faţa cercetătorilor era deci în principiu simplă: trebuiau găsiţi compuşii activi, mai toxici pentru microorganisme decît pentru gazda care îi adăposteşte.

În ceea ce priveşte substanţele cu acţiune locală, o rezolvare parţială a problemei era foarte apropiată; într-un timp relativ scurt, s-a acumulat un mare număr de antiseptice şi germicide. Nici unul nu este însă perfect, fiecare fiind — într-o anumită măsură — toxic pentru ţesuturi. Totuşi, din punct de vedere practic, ele îşi îndeplinesc cu prisosinţă scopul, gradul de lezare locală pe care îl produc nereprezentînd de obicei o piedică serioasă în calea folosirii lor. Germicidele cu acţiune locală, pe care le avem la dispoziţie astăzi, pot fi numărate cu sutele; în permanenţă se introduc în practică noi compuşi. Mulţi sînt inutili şi contribuie mai degrabă la confuzia care există cînd un mare număr de substanţe sînt folosite în acelaşi scop; alţii însă reprezintă progrese certe.

Căutarea unor medicamente pentru combaterea infecţiilor generale a fost abordată cu mai mare greutate. Aici nu a putut fi trecută cu vederea problema toxicităţii pentru gazdă. Cu toate acestea, pînă şi infecţiile specifice au cedat, una cîte una, tratamentului cu agenţi chimici. Pe o bază pur empirică s-a descoperit eficacitatea chininei în malarie. Mai importantă din punct de vedere ştiinţific a fost însă descoperirea de către Ehrlich a salvarsanului şi a valorii lui în tratamentul spirochetozelor. Leishmanioza a cedat la stibiu, tripanosomiaza la săruri arsenicale organice, iar amebiaza la emetină, oxichinoline halogenate şi derivaţi de arsen.

Bacteriile patogene comune păreau a fi mai rezistente la acţiunea medicamentelor. Au fost făcute încercări de a trata infecţiile stafilococice, streptococice, pneumococice etc. prin administrarea pe cale generală a celor mai puţin toxice dintre bactericidele cunoscute. S-a pretins că substanţe ca acriflavina şi mercurocromul sînt eficace în infecţii bacteriene generale după administrarea lor parenterală; faptul nu a fost însă dovedit. Cu toate acestea farmacologii nu s-au descurajat în încercarea altor coloranţi şi în 1933 s-a anunţat că prontozilul era eficace în combaterea infecţiilor stafilococice. Scepticismul natural, care a întîmpinat această veste, a fost repede înfrînt cînd din toate părţile lumii au început să apară numeroase dări de seamă asupra succeselor — cu adevărat strălucite — ale medicamentului. Studiul prontozilului a arătat în curînd că agentul chimioterapeutic activ era de fapt sulfanilamida; la scurt timp după aceasta s-au introdus în clinică sulfonamidele, înrudite îndeaproape. La lista deja lungă a microorganismelor patogene sensibile la agenţi chimici s-au adăugat astfel streptococul, meningococul, pneumococul, bacilul gangrenei gazoase şi alţii.

Şi mai dramatică a fost însă deschiderea erei antibioticelor, cu introducerea penicilinoterapiei în 1942 şi apoi a celorlalte antibiotice cu spectre antibacteriene diferite. Multe infecţii cauzate de microorganisme cu rezistenţă naturală sau cîştigată la sulfonamide au cedat din acest moment chimioterapiei. De o importanţă cardinală a fost revoluţia produsă de antibiotice în tratamentul sifilisului, rikettsiozelor şi al anumitor infecţii virotice. Chiar şi tuberculoza a cedat la tratamentul cu antibiotice şi agenţi adjuvanţi.

Putem prevedea un viitor optimist chimioterapiei bolilor infecţioase. Cu toate acestea rămîn încă multe probleme de rezolvat. Trebuie găsite în special medicamente care să fie eficace în tratamentul infecţiilor micotice şi al unora dintre viroze. Totuşi, dacă succesele ultimelor cîteva decenii continuă, se va realiza cu prisosinţă deziderатul lui Ehrlich: cîte un agent chimioterapic pentru fiecare infecţie în parte.

În studiul substanţelor bactericide trebuie făcută o mare deosebire între acelea care acţionează local şi

Scanned with OKEN Scanner

cele care sînt eficace după administrarea parenterală. În această parte a volumului au fost întrebuinţate 2 tipuri de sistematizări. În acele cazuri, în care o singură boală infecţioasă este tratată cu diferiţi agenţi chimici, boala formează nucleul în jurul căruia sînt discutate medicamentele; de exemplu, farmacologia antimalaricelor şi a tuberculostaticelor este centrată în jurul tratamentului malariei, respectiv al tuberculozei. Pe de altă parte, cînd o singură grupă de substanţe este utilizată în terapia mai multor boli, cum este cazul sulfonamidelor, tema centrală a discuţiei o formează medicamentul.

Agenţii cu acţiune locală sînt prezentaţi împreună, ca un singur grup. În această categorie mai sînt incluse şi antisepticele genito-urinare, care, deşi absorbite, acţionează la locul de excreţie într-un mod esenţialmente local.

CAPITOLUL 49

ANTISEPTICELE, GERMICIDELE, FUNGICIDELE, VIROCIDELE ŞI ECTOPARAZITICIDELE

Nici un alt grup de medicamente nu are o mai largă utilizare decît antisepticele şi dezinfectantele. Descoperirile lui Pasteur, acceptate la început atît de greu de către lumea medicală, sînt adoptate astăzi de către profan, adesea cu un entuziasm depăşit doar de ignoranţă. Strălucitul istoric al învingerii infecţiei este tulburat nu atît de insuccesele sale, cît de nenumăratele concepţii greşite care au fost întreţinute în opinia publică asupra naturii vătămătoare a unei flore bacteriene, de obicei normală, ca şi asupra necesităţii de a modifica această *floră prin* folosirea substanţelor bactericide.

Problema utilizării fără discernămînt a agenţilor bactericizi de către profan a fost rezumată de McCulloch (1945) precum urmează: „Aplicarea dezinfectantelor pe ţesuturile normale — care este atît de obişnuită, încît a ajuns la modă să se utilizeze spălături medicamentoase ale ochilor şi gurii, pulverizaţii pentru cavitatea nazală şi irigaţii în igiena feminină — tulbură mecanismele normale de apărare ale celulelor şi pregăteşte în cele din urmă un teren favorabil invaziei bacteriene. Este o nenorocire că articole medicale pseudoştiinţifice şi reclame nesănătoase, care au scopul să înspăimînte publicul, pentru a utiliza anumite dezinfectante, au introdus germofobia în spiritul multora. Poate este bine că multe substanţe — cu o largă publicitate — folosite în spălături bucale, irigaţii şi pulverizări nu au o acţiune bactericidă importantă cînd sînt utilizate în modul indicat. Stăruinţa semidocţilor în aplicarea bactericidelor pune pe practicianul corect într-o situaţie dificilă. Ca urmare, mulţi medici utilizează preparate slabe, cu efecte bactericide reduse, ca oxidul de zinc, acidul boric sau soluţii diluate de sulfat de zinc. Acestea tind să liniştească bolnavul pînă în momentul cînd vindecarea naturală se poate produce. Dar pulverizarea şi irigarea continuă a ochilor, a cavităţii nazale, sau a tractului genital feminin, chiar cu cele mai blînde preparate, pot deveni nocive. Introducerea în medicină a substanţelor intens colorate s-a dovedit fericită; deşi multe dintre acestea nu au acţiune bactericidă — aşa cum sînt utilizate în clinică — modificările inestetice trecătoare pe care le produc, liniştesc bolnavul şi îl împiedică să încerce alţi compuşi, poate mai nocivi".

Există totuşi multe aplicaţii terapeutice îndreptăţite ale antisepticelor. Sarcina medicului este de a selecţiona în mod judicios din marele număr de substanţe existente şi de a deosebi utilizările juste de cele nocive ale bactericidelor.

Istoric. Multe medicamente au fost introduse în terapeutică pe o bază empirică, cu mult înainte de a se fi ştiut ceva despre mecanismul lor de acţiune. Nu poate fi găsit un exemplu mai izbitor decît acela al istoricului agenţilor consideraţi astăzi ca toxici pentru microorganisme. Substanţele chimice erau utilizate pentru a combate supuraţia rănilor şi răspîndirea bolilor contagioase cu secole mai înainte ca descoperirile fundamentale ale lui Pasteur, Koch şi ale altora să demonstreze patogenitatea bacteriilor. În vremea cînd adevăratul rol al microorganismelor a ajuns să fie cunoscut, existau deja, la dispoziţia medicului, multe substanţe cu acţiune germicidă, care — fapt surprinzător — sînt compuşi şi astăzi utilizaţi, dovedind o înaltă eficacitate.

Cele mai vechi scrieri ale omului conţin referiri la utilizarea agenţilor germicizi. Vechii îmbălsămători egipteni au găsit mijloace de conservare minunate printre condimente, uleiuri vegetale şi răşini, aşa cum ne dovedeşte excelenta stare de conservare a mumiilor egiptene. Vechile legi persane îndrumau populaţia să păstreze apa de băut în vase de aramă lucioase. Obiceiul sărării, afumării şi tratării cu condimente a alimentelor este mai vechi decît istoria scrisă. Biblia citează multe măsuri de sănătate publică printre care sînt curăţirea caselor bolnavilor, miruirea (ungerea cu ulei) a leproşilor

şi altele. Folosirea vinului şi a oţetului în pansarea rănilor datează cel puţin de la Hippocrat.

În secolul al XIX-lea, agenţii folosiţi empiric pentru acţiunea lor germicidă cuprindeau cîţiva compuşi utilizaţi încă şi astăzi. Deoarece se credea pe atunci că există o legătură între putrefacţie şi răspîndirea bolii, clorul ocupa un loc predominant, datorită faptului că era dezodorizant. Semmelweiss, de exemplu, a scăzut incidenţa febrei puerperale în Secţia de obstetrică din *Allgemeines Krankenhaus* din Viena, de la 11,4% la 1,27%, obligînd studenţii — care obişnuiau să vină în secţie direct, din camera de autopsie — să-şi spele mîinile în clorură de var, mai înainte de a examina bolnavele.

În plus, agenţi ca nitratul de argint şi iodul erau recomandaţi în tratamentul gonoreei. În urma introducerii antisepsiei chirurgicale, utilizarea iodului, a fenolului, a sublimatului şi a altor multor substanţe, a devenit larg răspîndită.

Aprecierea activităţii germicide. Dezvoltarea tehnicilor de cultivare a microorganismelor a dat cercetărilor de chimioterapie a bactericidelor, nu numai un important impuls dar le-a şi pus la dispoziţie un instrument indispensabil. Metode ingenioase, dar nu prea precise, au fost realizate în scurt timp pentru a compara acţiunea germicidă a diverşilor compuşi; este interesant că multe din actualele concepţii greşite asupra valorii anumitor substanţe bactericide mai vechi îşi au originea în aceste prime experienţe. În 1903 însă, Rideal şi Walker au stabilit tehnica de determinare a coeficienţilor fenolici[1] şi de atunci s-a introdus oarecare ordine în acest domeniu.

Chiar şi astăzi tehnicile de apreciere a activităţii germicide sînt departe de a fi standardizate. Numărul factorilor variabili care trebuie înlăturaţi este aparent prea mare pentru a permite uniformizarea rezultatelor. Problema mai este complicată şi de greutatea de a determina toxicitatea substanţelor germicide asupra ţesuturilor. Din aceste motive, este adesea imposibil de a stabili cu certitudine dacă un bactericid este net superior altuia; probabil că acest fapt — mai mult decît oricare altul — este răspunzător de numărul inutil de mare al agenţilor care au fost introduşi în terapeutică. În descrierea care urmează sînt discutate grupe de medicamente reprezentînd o alegere limitată — în mare parte — la preparatele oficiale sau acceptate de Consiliul chimico-farmaceutic. Evident că unii dintre aceşti compuşi sînt superiori altora; totuşi o apreciere critică a fiecărei substanţe în raport cu celelalte, este încă imposibilă. Acei agenţi, care prezintă o superioritate deosebită sau o importanţă toxicologică, vor fi descrişi mai amănunţit. Cei pe care îi interesează dinamica dezinfecţiei şi factorii complecşi care determină activitatea germicidelor în diverse condiţii, vor găsi descrieri excelente în monografiile lui McCulloch (1945) şi Rahn (1945). O dată cu publicarea criteriilor standard de evaluare a dezinfectantelor, Consiliul a schiţat în detaliu tehnicile care trebuie întrebuinţate (M.N.N., 1954).

Terminologie. Terminologia folosită pentru a descrie acţiunea medicamentelor asupra microorganismelor produce din păcate oarecare încurcătură, datorită discrepanţei dintre înţelesul strict al termenilor folosiţi şi utilizarea lor în limbajul medical curent. Confuzia este mică în ceea ce priveşte sensul cuvintelor *dezinfectant, germicid, bactericid, fungicid, treponemicid, virocid* etc. Termenii generici de *dezinfectant* şi *germicid* se referă la compuşii care sînt toxici pentru toate tipurile de microorganisme, pe cînd celelalte expresii se adresează medicamentelor capabile să distrugă numai anumite tipuri particulare. Termenul de *antiseptic* a fost adeseori utilizat greşit; cuvîntul vine de la grecescul *anti septikas* („contra putrefacţiei") şi a fost folosit cu mult timp înainte ca bacteriile să fie cunoscute. În sens bacteriologic, el se referă la un agent care inhibă creşterea bacteriilor. Profanul însă consideră termenul de „antiseptic" ca sinonim cu acela de „bactericid" sau „dezinfectant" şi este adesea înşelat de reclame comerciale neîntemeiate. De fapt, Legea federală a alimentelor, medicamentelor şi cosmeticelor din 1938 conţine o clauză care stabileşte că antisepticele trebuie să posede proprietăţi germicide. Aceasta poate să asigure existenţa unor agenţi activi, dar nu ne ajută în problema terminologiei.

Proprietăţi utile ale germicidelor. Multe însuşiri ale germicidelor determină valoarea lor clinică şi posibilitatea de aplicare a acestor substanţe.

Activitatea germicidă. E evident că un compus este cu atît mai valoros ca bactericid, cu cît e mai toxic pentru microorganism. Totuşi cel mai bun agent terapeutic nu este neapărat acela care distruge germenii în diluţia cea mai înaltă. Toxicitatea medicamentului pentru ţesuturile gazdei trebuie să fie pusă în balanţă cu puterea sa germicidă. De aceea, o expunere justă a eficacităţii bactericide trebuie să cuprindă cercetarea toxicităţii tisulare şi să se bazeze pe indicele terapeutic rezultant[1]. Măsurarea toxicităţii este însă dificilă. În acest scop au fost folosite diferite tehnici, cuprinzînd aprecierea efectelor germicidului asupra creşterii ţesutului embrionar, utilizării oxigenului de către omogenate tisulare şi distrugerii leucocitelor umane.

Un compus poate avea o activitate germicidă înaltă în condiţii optime de mediu, dar eficacitatea sa poate fi serios stăvilită de prezenţa substanţelor străine. Din această cauză, multe medicamente active *in vitro* sînt relativ inactive în condiţiile întîlnite în organism. De exemplu, azotatul de argint este inactivat de ionul de clor; antisepticele cu clor îşi pierd mult din eficienţa lor în prezenţa substanţelor organice. Acţiunea anumitor compuşi este inhibată de un pH nefavorabil; astfel, acidul mandelic este un antiseptic urinar eficace numai într-un mediu intens acid. În determinarea finală a puterii germicide a agentului, trebuie luate în considerare condiţiile care vor fi întîlnite în organism.

Specificitatea de acţiune. Uneori este de dorit ca un germicid să fie specific pentru un anumit microorganism, dar, în alte condiţii, poate fi avantajoasă o acţiune antiseptică mai largă. În genere, cînd avem de tratat o infecţie mixtă, este cel mai bine să utilizăm agentul care este activ împotriva mai multor germeni. Pe de altă parte, într-o infecţie specifică, este suficient să întrebuinţăm un compus care este toxic în mod electiv pentru agentul etiologic respectiv. Atît de marcată este electivitatea de acţiune a anumitor germicide, încît pot fi folosite în tehnicile bacteriologice pentru a izola în cultură pură, un germen, care este singurul rezistent la substanţa respectivă.

Proprietăţile fizico-chimice. Este adesea de dorit ca o soluţie bactericidă să aibă o *tensiune superficială* joasă. Lichidele care posedă această însuşire se răspîndesc rapid şi ajung astfel mai uşor la suprafaţa celulei bacteriene. Un *coeficient de temperatură* înalt poate, sau nu, să fie util, în funcţie de scopul precis pentru care este întrebuinţat compusul. Citeodată sînt determinanţi în alegerea germicidului, *factori estetici*, ca mirosul, culoarea sau proprietatea de a păta. De exemplu, unele spitale nu utilizează anumite anti-

[1] *Coeficientul fenolic* este un indicator al puterii bactericide a unui agent chimic, în comparaţie cu fenolul. Se folosesc germeni şi condiţii standard — în funcţie de metodele utilizate (Rideal - Walker etc.). Rezultatul se exprimă sub forma unui raport între concentraţia în care substanţa respectivă distruge germenii în 10 minute, dar nu îi influenţează mai înainte de 5 minute, şi concentraţia corespunzătoare a unei soluţii de fenol cu aceeaşi putere (de obicei cam 1:90). Coeficientul fenolic poate fi determinat în absenţa sau în prezenţa unei cantităţi standard de materii organice (N. T.).

[1] Indicele terapeutic reprezintă raportul dintre *doza eficace medie* (DE_{50}) şi *doza letală medie* (DL_{50}) a unui medicament oarecare. Medicamentul poate fi folosit fără grijă dacă indicele terapeutic depăşeşte cifra 10 (N. T.).

septice colorante, din cauza problemei economice pe care o constituie spălarea rufăriei murdărite. *Stabilitatea chimică* este un alt caracter necesar, mai ales la un germicid de uz casnic, care trebuie folosit doar din cînd în cînd.

Viteza şi durata de acţiune. Aceste 2 proprietăţi determină adesea utilitatea unui germicid. Unele substanţe prezintă o reacţie chimică intermediară înainte de a deveni bactericide; altele sînt active de la început. Pentru sterilizarea pielii în vederea intervenţiilor chirurgicale este esenţial ca un compus să acţioneze rapid; la antisepticele utilizate în plăgile supurate sau în infecţiile cronice ale pielii este mai importantă o acţiune de durată.

Mecanismele de acţiune bactericidă. Mecanismele prin care medicamentele distrug germenii sînt atît de variate şi de complexe încît nu se pot preciza multe lucruri într-o discuţie generală. Activităţile metabolice ale celulelor bacteriene nu sînt mai puţin complexe decît acelea ale organismelor pluricelulare. Moartea celulei poate fi obţinută prin interferarea cu una din funcţiile enzimatice complexe, esenţiale pentru multiplicare şi supravieţuire. Larga varietate a agenţilor chimici şi fizici, capabili de a exercita o acţiune bactericidă, dovedeşte acest fapt. În ceea ce priveşte diferiţii agenţi, mecanismul lor de acţiune va fi discutat atunci cînd ne vom putea baza pe date care ne stau la dispoziţie. Totuşi, trebuie să accentuăm că în cele mai multe cazuri sînt posibile numai consideraţii generale.

Clasificare. În discuţia unor compuşi atît de heterogeni cum sînt antisepticele, germicidele şi ectoparaziticidele, este necesară o metodă oarecare de clasificare. Atît de variaţi sînt însă aceşti compuşi în ceea ce priveşte *structura* lor chimică, mecanismul de acţiune şi întrebuinţarea lor terapeutică, încît o clasificare prea strictă ar încurca mai degrabă lucrurile în loc să le limpezească. Pe baza aplicaţiilor lor terapeutice, majoritatea compuşilor pot fi incluşi în mai multe categorii. Greutatea de a clasifica substanţele din punct de vedere al mecanismului lor de acţiune decurge din faptul că în multe cazuri acesta nu este cunoscut, în timp ce alteori un singur compus acţionează prin mecanisme multiple. De aceea, prin eliminare, o clasificare chimică este cel mai puţin criticabilă. Următorul tabel indică substanţele şi ordinea în care vor fi discutate. După cum se poate constata, nici măcar o clasificare chimică strictă nu este totdeauna posibilă.

1. *Fenoli, crezoli, rezorcine şi compuşi înrudiţi:*
   fenolul;
   fenolii substituiţi: crezolii, metaacetatul de crezil, creozotul, gaiacolul, rezorcina, hexilrezorcina, pirogalolul, timolul, iodtimolul, acidul picric, fenolii cloruraţi;
   gudronii.
2. *Alcooli şi glicoli:*
3. *Aldehide:*
   formaldehida, metenamina.
4. *Acizi:*
   acizii anorganici, acidul cromic, acidul benzoic, acidul acetic, acidul boric, acidul salicilic, acidul mandelic, acizii graşi fungicizi.
5. *Halogeni şi derivaţi halogenaţi:*
   iodul, iodoformul, clorul, hipocloritul de sodiu, clorura de var, cloraminele.
6. *Agenţi oxidanţi:*
   peroxizii, perboratul de sodiu, permanganatul de potasiu, permanganatul de zinc, cloratul de potasiu.
7. *Metale grele şi sărurile lor:*
   mercurul, clorura mercurică, diferitele săruri mercurice ionizabile, compuşii mercuriali organici;
   argintul, nitratul de argint, lactatul de argint, picratul de argint, proteinaţii de argint, halogenurile de argint;
   sărurile de zinc, oxidul de zinc, stearatul de zinc;
   cuprul, sulfatul de cupru.
8. *Compuşi tensioactivi:*
   clorura de benzalconiu, clorura de bezetoniu, clorura de cetil-piridiniu, tetradecilsulfatul de sodiu.
9. *Coloranţi:*
   azo-coloranţii: roşul Scharlach, piridiul;
   coloranţi acridinici: acriflavina, proflavina;
   coloranţii fluoresceinici;
   coloranţii fenolftaleinici;
   coloranţii pe bază de trifenilmetan: violetul de genţiana, violetul cristal, violetul de metil, verdele strălucitor;
   coloranţii diverşi: albastrul de metilen.
10. *Bactericide şi fungicide diverse:*
    derivaţii furanici, nitrofurantoina, sulful, bioxidul de sulf, ihtamolul, crisarobina, antralina, betanaftolul, balsamurile, uleiurile volatile, clorofila.
11. *Insecticide şi arahnicide:*
    DDT, hexaclorciclohexanul, benzoatul de benzil, diversele substanţe arahnicide.

FENOLII, CREZOLII ŞI REZORCINELE

FENOLUL

Fenolul (acid[1] carbolic) a fost introdus în medicină de către Lister în 1867. Utilizarea lui în clinică a scăzut mult. Totuşi *coeficientul „fenolic"* este încă întrebuinţat ca un indicator al activităţii bactericide a diferiţilor compuşi. Multe antiseptice au — în încer-

1 Termenul de „acid" este greşit aplicat fenolului (la noi sub forma de „acid fenic"), nefiind vorba de un acid organic (grupare COOH), ci de un compus aromatic hidroxilat (grupare OH) (N. T.).

cări pe diverşi germeni — coeficienţi fenolici peste 1 000 (sînt adică activi în concentraţie de o mie de ori mai mică decît aceea a fenolului). Acest fapt, împreună cu toxicitatea mare a fenolului, ne face să înţelegem uşor de ce fenolul şi-a pierdut importanţa în utilizarea sa medicală.

Acţiuni farmacologice. Atît acţiunea locală a fenolului, cît şi cea generală au o importanţă practică.

Acţiuni locale. Fenolul îşi exercită efectul său germicid probabil prin denaturarea proteinelor. În concentraţii mari, compusul precipită proteinele, dar în soluţii mai diluate proteinele sînt denaturate fără a fi coagulate. Complexul fenol-proteină nu este stabil. Fenolul este eliberat din combinaţia sa cu proteina şi posedă de aceea o mare penetrabilitate în ţesuturi. Mai mult încă, germenii socotiţi a fi distruşi de fenol îşi pot reveni prin îndepărtarea bactericidului cu un adsorbant, cum ar fi cărbunele de lemn, sau cu un agent chimic, de tipul clorurii ferice (Flett şi alţii, 1945).

Fenolul este toxic pentru toţi germenii microbieni. Într-o concentraţie potrivită este în acelaşi timp bactericid şi fungicid. Compusul are o pronunţată acţiune toxică asupra ţesuturilor şi — datorită penetrabilităţii sale mari — afectează chiar pielea intactă. Cînd substanţa este aplicată direct pe piele, se formează o peliculă albă de proteină precipitată. Aceasta devine repede roşie şi eventual se necrozează, lăsînd suprafaţa cutanată colorată într-un brun deschis. Dacă agentul rămîne în contact cu pielea, el pătrunde în ţesuturile mai profunde şi produce o gangrenă extensivă.

Fenolul este bacteriostatic într-o diluţie de aproximativ 1:500. Totuşi este necesară o concentraţie de peste 1:100 mai înainte ca microbul obişnuit să fie distrus; sporii şi virusurile sînt chiar mai rezistente. Compusul este fungicid în diluţii de 1:75. Puterea bactericidă a fenolului este mult redusă la temperaturi joase şi în mediu alcalin. Substanţa este de asemenea mult mai eficace în soluţie apoasă decît în glicerină sau grăsimi; cînd este încorporată în săpunuri, e relativ inactivă.

Cînd este aplicat local, fenolul pătrunde pînă la terminaţiile nervoase senzitive şi exercită o acţiune anestezică. O soluţie 5% chiar cînd este aplicată pe o suprafaţă cutanată intactă, produce o senzaţie de căldură şi de mîncărime şi — eventual — o anestezie locală aproape completă. Cînd fenolul ajunge în această concentraţie în contact cu ţesuturile descoperite sau cu mucoasele, el este de la început foarte iritant şi poate produce necroze tisulare întinse.

Acţiuni generale. Fenolul are o acţiune pronunţată asupra *sistemului nervos central.* La animale, stimularea centrală se manifestă prin tremurături şi eventual convulsii. Acţiunea este predominantă la nivelul măduvei, dar se extinde la bulb şi la centrii superiori. Excitaţia este urmată rapid de depresiune, iar moartea se produce prin insuficienţă respiratorie. La om se observă mai întîi o stimulare centrală redusă, efectele predominante fiind însă cele depresive. Circulaţia este de asemenea deprimată de fenol. Presiunea sanguină coboară, în parte ca rezultat al inhibiţiei vasomotorii centrale, dar mai ales datorită unei acţiuni toxice directe a fenolului asupra miocardului şi vaselor mici. Fenolul este un *antipiretic* puternic. Coborîrea temperaturii corpului se datoreşte probabil unei acţiuni centrale asupra hipotalamusului. Mecanismul prin care fenolul scade temperatura nu este deosebit de acela al derivaţilor salicilici.

Fenolul poate fi decelat în sîngele, ţesuturile şi urina indivizilor normali (Deichmann şi Schafer, 1942). Se crede că se formează sub acţiunea bacteriilor din lumenul intestinal. Deşi fenolul a fost considerat cîteodată ca agent asociat în uremie, experienţe pe animale, atent controlate, nu îi atribuie un rol important în acest sindrom (Wallace şi alţii, 1948; Hartnett, 1948).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Fenolul ajunge rapid în organism de la toate locurile de administrare, chiar cînd este aplicat pe pielea intactă (Deichmann, 1949). O parte a substanţei absorbite este oxidată în hidrochinonă şi pirocatehină. O altă fracţiune este oxidată mai complet. O cantitate de aproximativ 80% este excretată prin rinichi, ca atare, sau conjugată cu acizii glicuronic şi sulfuric (Deichmann, 1944). Cînd urina este expusă la aer, oxidarea continuă şi apare o culoare fumuriu-închisă.

Preparate. *Fenolul (acidul carbolic)*, F.S.U., este format din cristale incolore cu un miros aromatic caracteristic. Este solubil în apă în proporţie de 1:15. Deşi fenolul este puţin utilizat în terapeutică, o serie de preparate rămîn totuşi oficiale. *Fenolul lichefiat (acid carbolic lichefiat)*, F.S.U., cuprinde fenol menţinut în stare lichidă prin prezenţa a 10% apă distilată. Acest preparat permite o distribuire mai uşoară. *Unguentul fenolat*, F.N., constă în 2% fenol şi 2% glicerină în unguent alb[1]. Alte preparate care erau înainte oficiale, sînt *apa fenolată* (soluţie apoasă 2%), *uleiul fenolat* (5% în ulei de măsline), *fenolul camforat* (30% fenol şi 60% camfor), *glicerolatul de fenol* (20% în glicerină), *soluţia iodo-fenolată (soluţie compusă de iod*[2] 1,5% şi 0,6% fenol în glicerină şi apă) şi *loţiune calamino-fenolată (loţiune compusă de calamină)*, în care la loţiunea de calamină[3] se adaugă 8% fenol.

Intoxicaţia cu fenol. Fenolul este utilizat cîteodată în scop de sinucidere. În trecut intoxicaţiile se produceau frecvent din cauza largii întrebuinţări a fenolului ca antiseptic. Cînd este luat pe gură, fenolul determină o necroză locală extensivă, care cauzează dureri mari şi vărsături. Şocul şi moartea urmează apoi în curînd. După absorbţie, fenolul poate produce o excitaţie trecătoare, dar bolnavul devine de obicei rapid inconştient. Presiunea sanguină este scăzută, transpiraţiile reci sînt abundente şi temperatura corpului coboară mult, iar urina este redusă şi conţine albumină, cilindri şi hemoglobină liberă; moartea se produce prin insuficienţă respiratorie.

Tratament. Obiectivul principal în terapia intoxicaţiei cu fenol îl constituie îndepărtatea substanţei din stomac, mai înainte de a se fi produs o absorbţie importantă. O sondă gastrică trebuie imediat introdusă, întrebuinţîndu-se pentru spălături un lichid care dizolvă fenolul, dar nu grăbeşte, totuşi, absorbţia. Goodman şi Geiger (1935) au arătat experimental că uleiul de măsline este foarte indicat pentru acest scop. Soluţiile alcoolice sau uleiul mineral trebuie evitate. Alcoolul uşurează absorbţia gastrică a fenolului; uleiul mineral este relativ ineficace în dizolvarea lui. După spălături abundente, trebuie lăsată o nouă cantitate de ulei în stomac, pentru a întîrzia în continuare absorbţia fenolului şi a acţiona ca diluant şi antiflogistic.

Tratamentul tulburărilor generale este pur simptomatic. Bolnavul trebuie ţinut la căldură. Tratamentul şocului va fi instituit de îndată ce este indicat. Administrarea unor cantităţi mari de ser fiziologic stimulează diureza şi protejează pînă la un anumit punct rinichii. Dacă apare anuria, introducerea lichidelor trebuie oprită imediat

---

1 Unguentul alb are la bază ceară şi parafină moale şi este foarte larg utilizat în medicina americană (N. T.).

2 Denumirea americană pentru soluţia Lugol (4,5—5,5 g% iod + 9,5—10,5 g% iodură de potasiu) (N. T.).

3 Această loţiune conţine calamină (oxid de zinc cu o mică proporţie de oxid feric), glicerină, suspensie apoasă de bentnit (un silicat hidratat de aluminiu coloidal nativ) şi apă de var (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

şi se începe regimul indicat în tratamentul insuficienţei renale (pag. 666). Analepticele centrale au o valoare redusă, dar respiraţia artificială se poate dovedi utilă. Obiceiul de a da sulfat de sodiu în scopul grăbirii formării unor sulfaţi de fenol netoxici este învechit şi nu are o bază experimentală. Doza toxică de fenol a fost apreciată, pentru adult, la 8—15 g. În cazurile letale, moartea se produce de obicei în primele 24 de ore, dar prognosticul rămîne rezervat chiar după ce a trecut această perioadă de timp.

Dacă fenolul a fost aplicat local pe piele sau mucoase, el poate fi îndepărtat cu alcool 50%, glicerină, uleiuri vegetale sau chiar apă.

Întrebuinţări terapeutice. Fenolul are puţine indicaţii justificate ca antiseptic. Din substanţa nediluată pot fi întrebuinţate cîteva picături de fenol lichefiat pentru a *cauteriza* rănile mici, muşcăturile de cîine sau de şerpi etc. El este utilizat de obicei ca *antipruriginos* sub forma unei loţiuni compuse de calamină (vezi mai sus), unui unguent sau a unei simple soluţii apoase. Soluţii apoase mai concentrate decît 2% nu trebuie aplicate pe suprafaţa corpului; la nevoie se pot folosi totuşi soluţii 4% în glicerină. Fenolul poate fi utilizat pentru *sclerozarea* hemoroizilor, dar avem la îndemînă substanţe mai active şi mai puţin primejdioase. Fenolul brut este destul de ieftin pentru a fi întrebuinţat la *dezinfecţia* fecalelor.

Ca *fungicid*, fenolul are o oarecare valoare terapeutică; dispunem însă de alţi agenţi mai puţin toxici şi mai activi. Într-un timp s-a bucurat de o largă publicitate în presa profană un amestec în părţi egale de fenol şi camfor, ca fiind un preparat eficace în tratamentul *epidermofiţiei*; întrebuinţarea sa a dat însă naştere unor leziuni locale serioase, mai ales cînd era aplicat pe pielea umedă (Galvery, 1942; Deichmann, 1949).

FENOLII SUBSTITUIŢI

Raportul dintre structura chimică şi acţiunea farmacologică. Unii derivaţi fenolici sînt mai puternic bactericizi decît fenolul însuşi. Cei mai importanţi dintre aceştia sînt *fenolii halogenaţi*, *derivaţii alkilaţi* şi *rezorcinele*. Relaţia dintre structură şi activitatea lor a fost revăzută de Suter (1941).

Activitatea antiseptică a fenolilor halogenaţi variază cu halogenul, cu poziţia sa în ciclu şi cu numărul substituţiilor. Ordinea de creştere a activităţii în funcţie de atomul introdus în moleculă este următoarea: clorfenoli, bromfenoli, iodfenoli. Fenolii monohalogenaţi au o putere antiseptică maximă, cînd substituentul este în poziţia meta, şi minimă, cînd este în orto. De asemenea un compus dihalogenat e mai activ decît un derivat monohalogenat, cel mai puternic fiind fenolul trihalogenat. Pentru scopuri practice însă, derivaţii aceştia au o valoare redusă, deoarece solubilitatea lor în apă scade pe măsură ce se măreşte puterea bactericidă. Compuşii cei mai activi sînt prea puţin solubili pentru a fi utili în terapeutică. Activitatea fungicidă variază paralel cu cea bactericidă.

Nitrarea fenolului creşte de asemenea activitatea sa bactericidă. Compuşii care rezultă au însă şi multe proprietăţi noi. De exemplu 2,4-dinitrofenolul este un stimulent metabolic puternic, nemaifiind întrebuinţat ca antiseptic. Trinitrofenolul (acidul picric) este un antiseptic activ, dar toxic.

Dintre variaţii *derivaţi alkilaţi* ai fenolului, cei mai importanţi sînt *crezolii*. Crezolul este un fenol cu un grup metil ataşat nucleului benzenic. Cei 3 izomeri, orto-, meta- şi paracrezolul, diferă puţin în ceea ce priveşte proprietăţile lor antiseptice. Ei sînt în genere de aproape trei ori mai puternic bactericizi decît fenolul. Substituirea în moleculă a altor grupe alkil decît metilul sporeşte mult activitatea fenolului. De exemplu, coeficienţii fenolici ai paraalkilfenolilor faţă de *S. tiphi* sînt următorii: metilfenol (paracrezol), 2,5; etilfenol, 7,4; propilfenol, 21,6; butilfenol, 68; amilfenol, 197; hexilfenol, 500 (Schaffter şi Tilley, 1927).

Omologii mai înalţi ai crezolului, la care există 2 sau mai multe substituţii metilice în molecula de fenol, sînt şi ei mai activi decît crezolii simpli. Acest grup de compuşi este cunoscut de obicei sub numele de *derivaţi ai acidului crezilic*. Adăugarea de nuclei aromatici creşte de asemenea activitatea fenolului; astfel fenilfenolul este un germicid puternic. Halogenarea acestor derivaţi creşte mai departe puterea lor antiseptică. Solubilitatea redusă a majorităţii acestor componenţi reduce însă mult utilitatea lor.

Rezorcinele au de asemenea o acţiune bactericidă netă, care poate fi sporită mult prin anumite substituţii în moleculă.

Din punct de vedere chimic, rezorcina este un fenol cu încă un grup OH în poziţia meta. Rezorcina însăşi posedă doar o treime din puterea bactericidă a fenolului, dar dacă se introduc substituenţi alkilici în poziţia para faţă de unul din hidroxili, activitatea antiseptică sporeşte în raport cu lungimea lanţului substituit. Halogenarea derivaţiilor rezorcinici creşte de asemenea puterea lor bactericidă.

Crezolii. După cum am arătat, există 3 crezoli diferiţi, cu o activitate antibacteriană aproape egală. Crezolul este comercializat de obicei ca un amestec al celor 3 forme. Crezolul nu este mai toxic decît fenolul şi e aproape de trei ori mai activ. El are de aceea un indice terapeutic mai mare decît fenolul. Crezolul este un bactericid foarte activ asupra bacililor patogeni obişnuiţi, inclusiv asupra celor acidorezistenţi. El este ceva mai puţin activ împotriva cocilor, iar sporii sînt distruşi abia după o expunere îndelungată la concentraţii mari de substanţă. Crezolul este mai toxic pentru virusuri decît fenolul.

Acţiunea generală a crezolului este aproape identică celei a fenolului şi nu justifică o discuţie separată. Acest fapt este valabil şi în ceea ce priveşte absorbţia, metabolismul intermediar şi excreţia crezolului, sau simptomele şi tratamentul intoxicaţiei cu crezol. Trebuie amintit că fenolul şi crezolul sînt la fel de toxice; prin urmare nu trebuie utilizate preparatele de crezol cu un sentiment de falsă securitate. Au fost comunicate multe cazuri de intoxicaţie cu crezol.

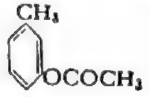
Preparate. Crezolul, F.S.U., este un amestec de crezoli izomeri. E un lichid incolor sau uşor gălbui, care trece în brun închis prin expunerea la aer. Crezolul este solubil în apă doar în proporţie de 1:60. De aceea este de obicei utilizat ca *soluţie de crezol saponată (soluţie compusă de crezol)*, F.N.; aceasta conţine crezol 50%, în ulei de in saponificat. În această formă, el este miscibil cu apa. Există pe piaţă multe specialităţi ale căror denumiri nu dau nici o indicaţie asupra compoziţiei lor. Acestor preparate li se face o reclamă exagerată şi sînt vîndute la preţuri exorbitante.

Întrebuinţări terapeutice. Soluţia compusă din crezol este larg utilizată pentru dezinfecţia obiectelor, fiind superioară fenolului şi mai ieftină decît acesta. Ea reprezintă probabil preparatul de elecţie pentru dezinfecţia fecale-

Scanned with OKEN Scanner

lor. Poate fi utilizată de asemenea la spălarea mîinilor în concentraţie de 2%. O diluţie 1:500 din soluţia compusă de crezol este folosită cîteodată în irigaţii vaginale uşor antiseptice. Diferite specialităţi sînt recomandate larg pentru aceste scopuri sau pentru altele.

Metacrezilacetatul. *Metacrezilacetatul*, M.N.N., este esterul acetic al metacrezolului şi are următoarea formulă de structură:



Metacrezilacetatul

Se susţine că acetilarea hidroxidului fenolic diminuează toxicitatea compusului; crezilacetatul ar avea proprietăţi antiseptice şi local-anestezice. Este recomandat în special în infecţii ale conductului auditiv, nasului şi faringelui, aplicat ca atare, sau diluat cu alcool ori ulciuri.

Creozotul. Creozotul este un amestec de fenoli, obţinut din gudronul de lemn. El conţine mai ales creozol şi gaiacol (pag. 899). Puterea sa bactericidă variază cu diferitele loturi, dar depăşeşte în general de 2—3 ori pe aceea a fenolului. *Creozotul*, F.N., şi *carbonatul de creozot*, F.N., sînt utilizate rar ca antiseptice, fiind folosite mai ales ca expectorante. Creozotul mai este întrebuinţat la conservarea lemnului.

Gaiacolul. Şi acest produs este utilizat mai des ca expectorant decît ca antiseptic, deşi are proprietăţi bactericide. Farmacologia lui este discutată la capitolul 48.

Rezorcina. Ca şi fenolul, rezorcina este în acelaşi timp bactericidă şi fungicidă, dar posedă numai o treime din activitatea acestuia. Local este un precipitant al proteinelor. În acţiunea sa generală, compusul se aseamănă fenolului. Este antipiretic şi în doze toxice stimulează, apoi deprimă sistemul nervos central. Stimularea centrală este mai importantă decît la fenol.

Preparate şi aplicaţii terapeutice. Rezorcina, F.S.U., este o substanţă cristalină incoloră, uşor solubilă în apă, alcool şi în alţi solvenţi organici. Rezorcina este larg utilizată în tratamentul *tricofiţiei*, *eczemei*, *psoriazisului*, *dermatitei seboreice* etc. Este folosită de obicei sub formă de unguent sau de loţiune, în concentraţii care variază între 1 şi 10%, cea de 5% fiind folosită cel mai des. *Monoacetatul de rezorcină*, F.N., liberează treptat rezorcina şi de aceea exercită o acţiune mai blîndă, dar mai prelungită. Este utilizat în aceleaşi scopuri ca şi rezorcina.

Hexilrezorcina. Am menţionat că substituirea de grupe alkilice în molecula de rezorcină îi sporeşte mult activitatea bactericidă. Hexilrezorcina a fost introdusă ca antiseptic urinar de Leonard şi colaboratorii în 1924. În condiţii ideale este puternic bactericidă. Mare parte din eficienţa bactericidă a substanţei se datoreşte tensiunii superficiale joase a soluţiilor ei; în prezenţa materiilor organice este mult mai puţin eficace.

Întrebuinţări terapeutice ca antiseptic. Hexilrezorcina are avantajul de a fi inodoră şi incoloră. Ea este comercializată sub forma unei soluţii 1:1000 în glicerină şi apă. Medicamentul este folosit ca antiseptic general, dar este foarte iritant pentru ţesuturi; unii indivizi pot prezenta o sensibilitate pronunţată la aplicarea locală.

Hexilrezorcina a fost recomandată ca un *antiseptic urinar* eficace. Aproape o treime din doza ingerată este absorbită şi eliminată în urină. O mare parte din cantitatea excretată se află însă într-o formă conjugată, ceea ce reduce foarte mult acţiunea sa antibacteriană. Antibioticele, sulfamidele, acidul mandelic şi metenamina sînt antiseptice mult mai eficace în infecţiile aparatului urinar.

Hexilrezorcina este un antihelmintic activ, împotriva anumitor specii. Farmacologia medicamentului este discutată mai amănunţit cu această ocazie (vezi „Index").

Pirogalolul. *Pirogalolu (acidul pirogalic)*, F.N., este un trihidroxibenzen cu următoarea formulă de structură:

Pirogalolul

Compusul apare ca o pulbere cristalină, albă şi fără miros, solubilă în apă şi solvenţi organici. Este un agent reductor puternic şi posedă o acţiune fungicidă importantă, dar toxicitatea sa împiedică o utilizare mai largă. Dacă este absorbit pirogalolul devine toxic pentru globulele roşii şi rinichi. Eritrocitele sînt lizate şi se formează mari cantităţi de methemoglobină. Atingerea renală se manifestă prin prezenţa în urină a albuminei, hematiilor şi cilindrilor.

Pirogalolul este întrebuinţat de obicei sub formă de unguent, în concentraţie de 5—10%. El este utilizat în tratamentul *tricofiţiei*, *psoriazisului*, *al lupusului eritematos* şi al altor boli de piele. Din cauza pericolului de intoxicaţie, medicamentul nu trebuie folosit pe suprafeţe prea mari. Substanţa colorează pielea în brun.

Timolul. Timolul este un derivat alchilat de fenol. Formula sa de structură, farmacologia generală şi preparatele de timol sînt prezentate la capitolul folosirii sale ca antihelmintic pag. 954. Timolul posedă de asemenea proprietăţi bactericide şi fungicide. Ca bactericid, compusul este mai activ decît fenolul împotriva cocilor patogeni, dar mai puţin eficace contra bacteriilor gram-negative. Valoarea principală a timolului constă însă în proprietăţile sale fungicide. Myers şi Thienes (1925) au observat că timolul este eficace în dermatitele cauzate de levuri patogene. Compusul distruge de asemenea ciupercile patogene.

Timolul este util în tratamentul *epidermofiţiei*. El poate fi întrebuinţat în concentraţie de 1% în alcool, la care se pot adăuga 1% ulei de scorţişoară sau 3% acid salicilic (Wise şi Wolf, 1930). Timolul poate fi de asemenea încorporat în pudre, pentru tratamentul *tricofiţiei*; 2% timol, cu 35% acid boric şi cantităţi egale de oxid de zinc, talc şi stearat de zinc, constituie un amestec eficace. Medicamentul este utilizat şi în preparate keratolitice cum ar fi unguentul Whitfield[1].

Timolul poate fi activ şi în unele cazuri de *actinomicoză*. Pentru leziunile cutanate se foloseşte atît tratamentul local, cît şi cel oral, combinate cu măsurile chirurgicale indicate. Doza orală de timol este de 1,5 g/zi, divizată în mai multe prize, luate în 2 zile din 3. Medicamentul se administrează cel mai comod în capsule. Pentru tratamentul leziunilor cutanate poate fi necesară deschiderea largă a anfractuozităţilor şi umplerea lor cu timol 10% în ulei de măsline (Meyers, 1937 şi Joyce, 1938). În *actinomicoza pulmonară*, doza de timol este de 2 g/zi. Substanţa este de asemenea utilă în tratamentul *moniliazei pulmonare*, al *blastomicozei* şi al *granulomului coccidioidal*.

[1] Acest unguent conţine acid benzoic şi acid salicilic (N. T.).

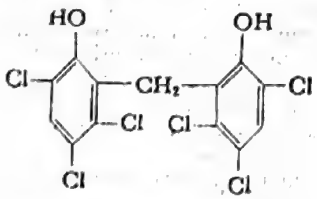
Iodtimolul. *Iodtimolul*, F.N., este un amestec de derivaţi iodaţi ai timolului; el constă mai ales din diiodditimol. Compusul este o pulbere roşie-brună, afînată, insolubilă în apă, conţinînd 43% iod. Este utilizat ca *pudră antiseptică* pentru pulverizat. Iodtimolul este similar iodoformului prin proprietăţile sale. Este cîteodată întrebuinţat în soluţie eterică, formă sub care a fost folosit cu succes — în concentraţie de 25% — în *şancrul moale*.

Acidul picric. Acidul picric este un 2,4,6-trinitrofenol. El este în acelaşi timp bactericid şi anestezic. Acidul picric este util în special în tratamentul arsurilor mici şi al rănilor exsudative. În acest scop se foloseşte o soluţie apoasă 1%. Acidul picric este întrebuinţat în soluţie alcoolică 5% în tratamentul afecţiunilor cutanate, cum ar fi faza veziculoasă a *epidermofiţiei*, *eczema* etc.

Acidul picric este un toxic general a cărui absorbţie în cantitate mare duce la simptome de intoxicaţie. El trebuie utilizat de aceea cu precauţie cînd este aplicat pe suprafeţe dezepitelizate şi nu trebuie folosit în tratamentul arsurilor întinse. Substanţa lizează globulele roşii şi produce o glomerulonefrită acută hemoragică şi leziuni hepatice acute. Moartea se poate produce prin anurie. Intoxicaţia acută gravă cu acid picric se caracterizează prin cefalee, obnubilare progresivă şi comă, după care poate urma moartea. Dacă substanţa este luată pe gură apare o gastroenterită severă, cu greţuri şi vărsături de culoare galben-închisă. Local, concentraţiile mari de acid picric pot produce o dermatită, cunoscută drept „pruritul picric". Pruritul sever, formarea de vezicule, edemul şi o eczemă acută, zemuindă, caracterizează leziunile locale. *Tratamentul* intoxicaţiei cu acid picric este pur simptomatic şi trebuie să cuprindă spălături gastrice şi transfuzii de sînge. Leziunile cutanate eczematoase sînt tratate cu agenţi neiritanţi.

Trinitrofenolul (acidul picric) este format din cristale galben-deschise, solubile în apă (1:78) şi în alcool (1:12); soluţiile galben-intense colorează pielea. Culoarea poate fi îndepărtată cu pastă de carbonat de magneziu. Acidul picric explodează dacă este încălzit rapid sau lovit puternic. *Picratul de butamben*[1] *(picratul de butesin)*, M.N.N., este un unguent care întruneşte acţiunea antiseptică a acidului picric, cu proprietăţile anestezice ale aminobenzoatului de butil.

Fenolii clorurați. S-a arătat mai înainte că, deşi fenolii clorurați sînt germicizi puternici, aplicarea lor este restrînsă din cauza unei solubilităţi reduse. S-a menţionat de asemenea că activitatea fenolului este mult diminuată în prezenţa săpunurilor. Un derivat clorurat al fenolului, care nu prezintă aceste 2 dezavantaje, este 2, 2′-dihidroxi-3,5,6,3′,5′, 6′-hexaclorodifenilmetanul (hexaclorofen). El are următoarea formulă de structură:



Hexaclorofenul

Hexaclorofenul, M.N.N., este o substanţă albă cristalină, insolubilă în apă, dar solubilă în alcool, acetonă şi alcali. Cînd este încorporat în săpunuri, cum ar fi *săpunul cu hexaclorofen*, F.S.U., numai unul din cei 2 hidroxili este neutralizat şi activitatea sa bactericidă mare se menţine. El poate fi de asemenea încorporat în creme detergente, uleiuri şi alte vehicule pentru aplicaţii locale. Preparate de aceste tipuri sînt difuzate sub o varietate de denumiri. Prin utilizare zilnică, sînt absorbite de piele cantităţile reziduale de hexaclorofen şi flora bacteriană normală este mult redusă. Substanţa este mult mai activă asupra bacteriilor gram-pozitive decît asupra celor gram-negative. Pînă în prezent nu există dovezi în privinţa eficacităţii sale împotriva bacteriilor acidorezistente, sporilor, spirochetelor, ciupercilor sau virusurilor.

Preparatele de hexaclorofen sînt larg întrebuinţate în dezinfecţia preoperatoare a mîinilor şi utilizate curent de către mînuitorii de alimente, medici, dentişti etc. (Traub şi colaboratorii, 1944; Udinsky, 1945; Seastone, 1947; Nungester şi colaboratorii, 1949; Best şi colaboratorii, 1950). Folosirea de rutină este de asemenea eficientă în scăderea incidenţei şi severităţii infecţiilor piogene ale pielii. Hexaclorofenul este şi un component activ în multe săpunuri dezodorizante. Mirosul corpului este diminuat prin împiedicarea descompunerii bacteriene a materiilor organice din transpiraţie (*Raportul comitetului*, 1950).

GUDRONII

Gudronii medicinali se obţin prin distilarea uscată a diferitelor esenţe lemnoase sau a cărbunelui şi constau mai ales din crezoli şi gaiacoli. Cînd sînt diluaţi convenabil, gudronii acţionează ca iritanţi slabi şi antiseptici, fiind utilizaţi în tratamentul bolilor de piele. Gudronul este un fluid gros şi vîscos, avînd un miros aromatic, asemănător terebentinei. Preparatele oficiale cuprind: *gudronul de pin*, F.N., *gudronul de ienuper* (uleiul de cadin), F.S.U., şi *gudronul de huilă*, F.S.U. Gudronii se prescriu de obicei sub formă de unguente. Unguentele oficiale sînt: *unguentul cu gudron de pin*, F.N. (50% gudron), şi *unguentul cu gudron de huilă* (5% gudron într-o pastă de oxid de zinc). Gudronii sînt utilizaţi în tratamentul bolilor de piele ca *psoriazisul* şi *dermatita eczematoasă*. Unguentul oficial cu gudron de pin este rar întrebuinţat ca atare; el se diluează aproape de patru ori.

ALCOOLII

Alcoolii alifatici sînt germicizi în grade variate; alcoolii cu greutate moleculară mare sînt mai activi din acest punct de vedere. Coeficienţii fenolici ai alcoolilor primari omologi cresc progresiv de la 0,026, pentru alcoolul metilic, la 21 pentru cel octilic. Alcoolii secundari sînt mai puţin bactericizi, iar cei terţiari au o acţiune încă şi mai redusă. Polialcoolii sînt de asemenea slab germicizi. Din această grupă de sub-

[1] Butilaminobenzoat (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

stanţe *alcoolul etilic* este compusul cel mai utilizat pentru acţiunea sa antiseptică. Deşi este adesea ineficace, mai ales împotriva sporilor, el este larg folosit, în special pentru dezinfecţia pielii şi a diferitelor obiecte, ca instrumente, fiole etc. Proprietăţile antiseptice şi întrebuinţările alcoolului etilic sînt discutate în altă parte. *Alcoolul izopropilic* este aproape de două ori mai activ decît cel etilic şi este mult mai puţin corosiv pentru instrumente. Este întrebuinţat nediluat (Morris şi Dragstedt, 1946).

VAPORII DE GLICOL

Transmiterea pe cale aeriană este recunoscută drept unul din modurile importante de răspîndire a bolilor infecţioase. Factorii care sporesc flora bacteriană a aerului sînt aglomerarea, ventilaţia slabă şi prezenţa indivizilor bolnavi sau purtători de germeni patogeni. Problema prevenirii infecţiilor aerogene încrucişate este deosebit de serioasă în saloanele spitalelor şi în sălile de operaţie.

Au fost folosite mai multe procedee în încercarea de a reduce semnificativ flora patogenă aeriană. Aceste metode cuprind: sporirea ventilaţiei şi barierei mecanice, înlăturarea prafului, razele ultra-violete şi dezinfecţia chimică (pentru referinţe la literatura originală în acest domeniu, vezi bibliografia amplă a lui Loosli şi colaboratorii, 1947). Capitolul de faţă de ocupă cu folosirea agenţilor chimici — în special a vaporilor de glicol — în combaterea infecţiilor aerogene.

Prima încercare de a steriliza aerul a fost aceea a lui Lister care recomanda pulverizarea fenolului în sala de operaţie, dar metoda a fost curînd abandonată. Încercări de sterilizare a aerului prin mijloace chimice au fost comunicate de atunci doar sporadic. De cele mai multe ori erau întrebuinţate germicide cu o înaltă activitate *in vitro*. Deşi rezultatele bactericide erau foarte bune, toxicitatea agenţilor folosiţi şi obiecţiile împotriva prezenţei lor în mediul ambiant făceau nepractică utilizarea lor timp mai îndelungat. Interesul în această problemă a fost redeşteptat cînd Robertson şi colaboratorii (1941 şi anii următori) au demonstrat că vaporii de glicol sînt rapid bactericizi pentru flora din aer. Cei 2 compuşi mai larg întrebuinţaţi sînt propilen- şi trietilenglicolul.

Mecanism de acţiune. Glicolii nu prezintă o activitate bactericidă puternică la testarea cu metodele obişnuite. De exemplu propilenglicolul nu produce *in vitro* moartea rapidă a *S. albus*, dacă nu se apropie de o concentraţie de 70%; trietilenglicolul este chiar mai puţin activ (Robertson şi alţii, 1943). Dar o concentraţie de numai 0,5 mg vapori de propilenglicol sau 0,005 mg de trietilenglicol la litrul de aer este mortală în cîteva secunde pentru multe bacterii cu transmitere aeriană. Vaporii de glicol sînt de asemenea toxici pentru ciuperci şi virusuri (Mellody şi Bigg, 1946; Rosenbury şi alţii, 1947).

Mecanismul acestei acţiuni germicide a fost studiat pe larg de Puck (1947). Sterilizarea aerului cere ca agentul să se găsească sub formă de vapori; vaporii de glicol sînt foarte hidrosolubili. Bacteriile transmise aerogen sînt transportate pe picături de apă foarte mici. Vaporii de glicol se dizolvă în aceste picături şi se poate atinge eventual o concentraţie bactericidă. Cantitatea maximă de substanţă puternic hidrosolubilă care poate exista în stare de vapori scade cînd umiditatea relativă creşte. De aceea, la umidităţi mai mari, eficienţa bactericidă este minimă; la umidităţi relative mai coborîte, aerul poate conţine o mai mare proporţie de vapori germicizi care au un efect mai puternic. O umiditate foarte scăzută însă, poate duce la o uscare completă a particulelor purtătoare de germeni, acţiunea bactericidă fiind astfel împiedicată. De aceea este necesar să se regleze umiditatea, pentru a obţine rezultate optime cu vaporii de glicol (Lester şi alţii, 1950).

Toxicitate. Propilenglicolul are o toxicitate foarte redusă. Compusul este glicogenetic şi poate acoperi o mare parte a necesităţilor calorice zilnice, fără efect nociv (Hanzlik şi alţii, 1939; Van Winkle şi Newmann, 1941). Doza intravenoasă letală acută este, pentru cîine, de aproximativ 25 ml/kilocorp. Depresiunea centrală este cauza morţii. Trietilenglicolul este mai toxic decît propilenglicolul, dar vaporii săi sînt de aproape o sută de ori mai activi. Nu au apărut efecte nocive în urma expunerii animalelor de experienţă la vapori de propilen- sau trietilenglicol, timp de 12—18 luni sau după administrarea cronică pe gură a unor doze de sute de ori mai mari decît acelea care pot fi absorbite prin plămîni (Robertson şi alţii, 1947). În încercările clinice cu vapori de glicol nu s-au observat efecte toxice.

Întrebuinţări terapeutice. Utilitatea clinică a vaporilor de glicol în prevenirea infecţiilor aerogene a fost de repetate ori probată (vezi Harris şi Stokes, 1943; Bigg şi alţii, 1945; Loosli şi alţii, 1947). În toate studiile a fost posibilă reducerea numărului de bacterii din aer. Unii cercetători au comunicat o reducere semnificativă a incidenţei infecţiilor aerogene, dar s-au înregistrat şi excepţii importante (Krugmann şi Ward, 1951). S-au pus la punct tehnici eficace pentru dispersarea vaporilor de glicol (Loosli şi alţii, 1947). Totuşi sînt necesare şi mai departe încercări întinse pentru a stabili dacă dezinfecţia aerului este un procedeu practic şi rentabil şi a determina dacă agenţii chimici trebuie preferaţi metodelor fizice.

ALDEHIDELE

Multe aldehide posedă o activitate bactericidă. Formaldehida, cea mai simplă aldehidă alifatică, depăşeşte cu mult pe celelalte în activitate; în această privinţă, aldehidele se deosebesc net de alcooli. Formaldehida este singura substanţă din acest grup întrebuinţată în medicină.

ALDEHIDA FORMICĂ

La temperatura camerei, formaldehida este un gaz. Sub această formă a fost larg utilizată mai înainte în fumigaţii, procedeu nepractic şi puţin folosit astăzi.

Preparate. Formaldehida este uşor solubilă în apă, fiind întrebuinţată sub formă de soluţii apoase. *Soluţia de formaldehidă*, F.S.U. *(formalină)*, conţine 37%, în greutate, aldehidă formică; se adaugă alcool metilic pentru a împiedica polimerizarea şi inactivarea.

Acţiuni locale. În concentraţii înalte, formaldehida este un precipitant al proteinelor, conservînd şi întărind ţesuturile. De aceea formalina este un lichid fixator util în tehnicile histologice. Totuşi şi concentraţiile care nu precipită proteinele sînt toxice pentru celule, probabil din cauza marii reactivităţi a formaldehidei cu protidele. De exemplu, reacţia dintre aldehida formică şi grupările amino libere ale proteinei — reacţie ce stă la baza bine cunoscutei *întăriri cu formol* — ar putea explica proprietăţile bactericide ale compusului.

Scanned with OKEN Scanner

Formaldehida, în concentraţii potrivite este un germicid eficace împotriva tuturor tipurilor de germeni. Într-o concentraţie de 1:200 distruge bacteriile sporulate şi nesporulate, dar numai după trecerea a 6—12 ore; substanţa distruge de asemenea anaerobii zaharolitici în 48 de ore şi pe cei proteolitici în 96 de ore. Concentraţii mai mari sînt eficace mai rapid. Formaldehida este activă împotriva bacililor tuberculoşi; deoarece nu îşi pierde decît puţin din eficacitate în prezenţa materiilor organice, ea este larg întrebuinţată la sterilizarea sputei. Soluţiile de formaldehidă sînt de asemenea virocide.

Aldehida formică prezintă preţioase proprietăţi detoxificante. Ea poate să transforme toxinele în toxoizi; aceştia din urmă îşi păstrează capacitatea de a solicita răspunsuri antigenice specifice. De aceea, substanţa este utilă în prepararea antigenelor netoxice cum ar fi toxoidul difteric. Reacţia chimică dintre formaldehidă şi grupările amino ale proteinelor a fost considerată ca stînd la baza acţiunii ei detoxificante.

Aldehida formică este prea iritantă pentru a fi aplicată pe ţesuturi în concentraţii active. Întrebuinţarea ei cea mai largă constă în dezinfecţia obiectelor cum ar fi instrumentele şi mănuşile chirurgicale (2—5%), a excretelor (10%), periilor (10%) etc. Formaldehida a fost utilizată în soluţii diluate pentru irigaţii vaginale, în intoxicaţia cu iederă americană[1] şi în infecţiile micotice ale pielii. Soluţia de formaldehidă a fost de asemenea folosită ca astringent cutanat (în concentraţii de 20—30%) în tratamentul hiperhidrozei. Contactul repetat cu soluţii de aldehidă formică poate produce o dermatită eczematoasă.

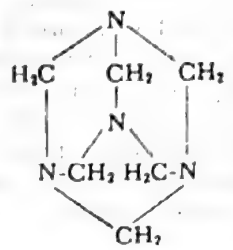
Acţiuni generale. Acţiunile generale ale formaldehidei sînt toate toxice. Expunerea la gaz produce o iritaţie intensă a ochilor şi a tractului respirator. Pot rezulta conjunctivite, corize, bronşite sau chiar pneumonii. Dacă soluţia de formaldehidă este ingerată, se irită mucoasele cavităţii bucale, faringelui şi tractului gastro-intestinal, şi apar dureri puternice, vărsături şi diaree. După absorbţie, formaldehida deprimă sistemul nervos central şi se observă simptome nu prea diferite de cele ale intoxicaţiei alcoolice. Ele constau în ameţeli, depresiune şi comă. Rareori apar convulsii. Formaldehida este oxidată în acid formic şi se poate produce o acidoză severă. Urina este redusă şi poate conţine hematii şi cilindri.

Tratamentul intoxicaţiei este în special simptomatic. Trebuie combătută acidoza. Măsurile adjuvante cuprind spălături gastrice abundente şi administrarea de antiflogistice, împotriva soluţiilor ingerate, analeptice centrale, dacă depresiunea este gravă, şi tratamentul şocului, cînd este indicat.

METENAMINA (HEXAMETILENTETRAMINA)

Metenamina este un antiseptic urinar care acţionează prin eliberarea lentă a formaldehidei în soluţii acide. Metenamina a fost preparată pentru prima oară de Butlerov (1860). Nicolaier (1894) a introdus-o în tratamentul cistitei şi a demonstrat mai tîrziu că eficacitatea ei era legată de eliberarea formaldehidei în urină.

Chimie, absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Metenamina este un produs de condensare al formaldehidei cu amoniacul şi are următoarea formulă de structură:



Metenamina

Medicamentul este absorbit ca atare din intestin, circulă nemodificat în toate lichidele organismului şi este rapid excretat în urină. Dacă urina e acidă, formaldehida este pusă în libertate prin reacţia următoare:

$$N_4(CH_2)_6 + 6H_2O \xrightarrow{H^+} 4NH_3 + 6\ HCHO$$

Raportul dintre activitate şi pH. Faptul că metenamina eliberează formaldehida numai în mediu acid a fost demonstrat independent de Hinman (1913) şi Hanzlik şi Collins (1913). Shohl şi Deming (1920) au arătat în plus că există o relaţie cantitativă între pH urinar şi cantitatea de aldehidă formică pusă în libertate *in vivo* ca şi *in vitro*. Nu toţi cercetătorii sînt însă de acord asupra acestei relaţii, deoarece există dovezi că formaldehida poate forma combinaţii inactive cu anumiţi constituenţi organici din urină, concentraţia sa efectivă fiind astfel considerabil diminuată.

Activitate bactericidă. Este probabil că activitatea bactericidă a formaldehidei în urină a fost supraestimată. Există multe controverse în literatură asupra acestui subiect. De exemplu, concentraţia-prag pentru acţiunea bactericidă a fost fixată între 1:5 000 şi 1:30 000. Într-o investigaţie întreprinsă cu multă grijă, Vermooten şi Berry (1933) au dovedit însă că formaldehida este doar bacteriostatică (şi nu bactericidă) chiar în concentraţii mari, de 1:3 000 şi chiar după mai multe ore de contact cu germenul. Faptul poate fi demonstrat cînd culturile expuse la formaldehidă sînt centrifugate şi spălate mai înainte de a se însămînţa pe placă, astfel încît să nu treacă aldehidă formică în mediul de cultură.

Preparate, posologie şi mod de administrare. *Metenamina (hexametilenamina, hexametilentetramina)*, F.S.U., este o pulbere albă, inodoră şi hidrosolubilă, cu un gust dulceag. Preparatul este cunoscut de asemenea sub variate denumiri ca: urotropină, formină, cistamină, cistogen, urisol, uritonă, aminoformaldehidă etc. dar, ar trebui prescrisă sub denumirea ei oficială. Există şi *metenamină-tablete*, F.S.U.

Doza eficientă este de obicei de 4—5 g/zi. Întrucît excreţia este rapidă, medicamentul se administrează în 4 prize egale, pentru a obţine o concentraţie constantă în urină. O sare acidogenă cum ar fi fosfatul acid de sodiu, nitratul sau clorura de amoniu, ar trebui de asemenea prescrisă (5—8 g/zi) pentru a produce un pH urinar potrivit. Sarea aleasă se administrează la mijlocul intervalului dintre dozele de mete-

[1] Este vorba de o intoxicaţie comună în S.U.A., cauzată de 2 specii vegetale: *Toxicodendron radicans* („iedera toxică") şi *Toxicodendron quercifolium* („stejarul toxic"). În text se mai revine asupra ei (N. T.).

namină. În plus trebuie determinat pH urinii. Aproximativ 10—30% din metenamina administrată este transformată prematur în formaldehidă de către conținutul gastric acid. Acest lucru poate fi evitat prin folosirea preparatelor înglobate în substanțe care nu se dizolvă decît în intestin. Ceea ce rămîne este excretat în urină și doza eficace mai sus arătată produce o concentrație urinară de formaldehidă de aproximativ 1:5000, cu condiția ca urina să fie suficient de acidă și diureza să atingă 1200 ml în 24 de ore. Medicamentul se administrează de obicei timp de 1—2 săptămîni sau mai mult.

Întrebuințări terapeutice. Metenamina era înainte unul dintre cele mai bune antiseptice urinare pe care le aveam la dispoziție, dar a fost înlocuită în mare parte de antibiotice, sulfamide și acidul mandelic. Medicamentul are o deosebită valoare la bolnavii cu insuficiență renală, deoarece nu este toxic, chiar dacă excreția e întîrziată. Este de asemenea foarte util în infecții refractare ale tractului urinar, în care administrarea metenaminei se alternează cu aceea a altor tipuri de antiseptice urinare, pentru a împiedica dezvoltarea rezistenței bacteriene la agenții specifici. Rezultate deosebit de bune pot fi obținute în tratamentul infecțiilor cu *Escherichia coli*; cele cu cocі răspund mai puțin satisfăcător. Pentru a controla dozarea și durata medicației metenaminice, trebuie făcute uroculturi frecvente. Metenamina are și o valoare profilactică, cînd este administrată înaintea explorărilor instrumentale sau a operațiilor pe tractul urinar. A fost de asemenea utilizată în febra tifoidă, pentru a preveni baciluria.

Restricții. Nu există contraindicații specifice la metenamină, dar medicamentul este complet lipsit de valoare în multe situații în care este utilizat. De exemplu, s-a arătat că metenamina liberează formaldehida doar în mediu acid, fiind inactivă la un pH neutru sau alcalin. De aceea, nu trebuie să ne așteptăm ca substanța să exercite o acțiune antibacteriană, dacă mediul nu este acid; prin urmare ea este inactivă în tratamentul infecțiilor meningelor, articulațiilor, tractului biliar etc., deși apare în toate lichidele și secrețiile organismului. De asemenea nu există vreo bază clinică sau experimentală pentru utilizarea metenaminei, ca solvent al acidului uric, în terapia gutei.

Reacții secundare. Efectele secundare sînt rar întîlnite Cîte un bolnav poate prezenta erupții cutanate sau tulburări gastro-intestinale. Dacă se administrează timp mai îndelungat (3—4 săptămîni) cantități mari de substanță (8 g/zi), pot apărea iritații vezicale, micțiuni penibile și frecvente, albuminurie și hematurie macroscopică.

ACIZII

Acizii au fost întrebuințați în mod empiric ca agenți antiseptici cu mult înainte de a fi introdusă în medicină concepția bacteriană. Utilizarea acizilor în conservarea alimentelor, prepararea murăturilor și a verzei acre, conservarea cărnii cu lapte acru și pansarea rănilor cu oțet (sau vin acru) nu sînt decît cîteva din multele exemple care pot fi citate.

În prezent sînt folosiți mai mulți acizi pentru acțiunea lor germicidă sau antiseptică. Nu trebuie conchis însă că fiecare își datorește activitatea sa eliberării ionilor de hidrogen. Este adevărat că acizii, care disociază ușor, sînt toxici protoplasmatici și deci bactericizi activi. Alți compuși acizi însă au un tip de acțiune mai selectivă, care depinde aparent de molecula ca atare. Acizii sînt discutați împreună numai din comoditate și nu pentru că ar avea un mecanism comun de acțiune.

Acizii anorganici. Acizii anorganici puternici sînt întrebuințați ocazional ca agenți cauterizanți pentru sterilizarea imediată a plăgilor grav infectate. *Acidul azotic* este compusul de elecție, deoarece formează o escară solidă și nu pătrunde prea adînc. El este aplicat de obicei sub formă de acid azotic concentrat sau *fumans*.

Acidul cromic. Acidul cromic este un bactericid puternic, care combină acțiunile unui agent oxidant, ale unui metal greu și ale unui acid tare. Este extrem de iritant și corosiv, de aceea are numai o utilitate limitată. Preparatul oficial este *trioxidul de crom (anhidrida cromică, acidul*[1] *cromic)*, F.N. El se prezintă sub formă de cristale roșii-purpurii ușor solubile în apă. Trioxidul de crom nu trebuie adus în contact intim cu substanțe organice uscate, deoarece pot rezulta ușor explozii serioase. Compusul este utilizat în terapeutică, în soluții apoase. În concentrații de 10% a fost folosit local în tratamentul *anginei Vincent*, dar este inferior perboratului de sodiu, arsenicalelor organice sau antibioticelor. O soluție 20% este suficient de necrozantă pentru a fi întrebuințată în îndepărtarea verucilor.

Intoxicația cromică. Intoxicația cu acid cromic sau cromați este un accident industrial întîlnit mai ales în galvanotipie, vopsitorie și operații de cromaj. Simptomele principale se datoresc acțiunii locale a ionului de cromat asupra pielii și asupra căilor respiratorii superioare. Apar ulcerații cutanate și — dacă expunerea continuă — ulcerele devin profunde. Sediile cele mai obișnuite sînt mîinile, mai ales la baza unghiilor, coatele și antebrațele. Inhalarea prafului irită mucoasa nazală și pot surveni inflamații, ulcerații și — în sfîrșit — perforații ale septului nazal. Ingestia compușilor cromici produce o iritație intensă a tractului gastro-intestinal, cu vărsături și diaree severă, care poate deveni sanguinolentă. După absorbție, ionul este toxic pentru capilare și rinichi; oliguria și colapsul circulator sînt simptomele majore.

Tratamentul constă în administrarea orală de antiflogistice și injectarea unor mari cantități de ser fiziologic, pentru a proteja rinichiul cît mai mult posibil și a menține volumul și compoziția lichidelor extracelulare. Tratamentul șocului trebuie instituit dacă este indicat.

Sander și Camp (1939) au comunicat un caz neobișnuit de intoxicație cromică la un copil. Sursa de crom a fost o culoare de pictură. Simptomele s-au limitat în special la sistemul nervos central și au fost asemănătoare celor din encefalopatia saturnină.

Acidul benzoic. Acest compus a fost larg utilizat la *conservarea alimentelor*. În concentrații de 0,1% împiedică dezvoltarea bacteriilor, dacă mediul în care acționează este ușor acid. Este mult mai puțin eficace la un pH alcalin din cauză că se formează benzoați. Acidul benzoic este relativ netoxic

[1] Incorect numit astfel; trioxidul de crom se transformă în acid cromic numai după contactul cu apa (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

şi aproape fără gust; din aceste motive poate fi adăugat alimentelor. După absorbţie, acidul benzoic este conjugat cu glicocolul şi excretat în urină ca acid hipuric. O doză zilnică de 4—6 g nu determină simptome toxice, în afară de o uşoară iritaţie gastrică. Cantităţi mai mari au efecte generale, nu mult diferite de ale salicilaţilor. Un derivat al acidului benzoic, *acidul iodoxibenzoic*[1], a fost întrebuinţat în tratamentul gutei, dar astăzi nu mai este recomandat.

Acidul benzoic, F.S.U., este format din cristale incolore, uşor solubile în solvenţi organici şi care se dizolvă în apă într-o proporţie de 0,37%. Pe piele, acidul benzoic poate fi aplicat fără grijă în concentraţii mari. Ca unul din componenţii unguentului Whitfield, el este larg întrebuinţat în tratamentul unor afecţiuni ca tricofiţia sau microsporia pielii capului[2], epidermofiţia etc.

Acidul benzoic este utilizat şi pentru a investiga funcţia hepatică. Testul se bazează pe faptul că procesul de conjugare al acidului benzoic cu glicocolul (pentru a forma acid hipuric) se petrece în ficat. Se dau pe gură 4—6 g de acid benzoic[3]. Individul cu ficatul normal excretă în urină 3—3,5 g de acid hipuric în următoarele 4 ore. Testul este foarte sensibil, dar poate da indicaţii greşite dacă ficatul nu are la dispoziţie suficient glicocol pentru conjugare, sau dacă o funcţie renală deficitară tulbură excreţia acidului hipuric (vezi Eggleston şi Gold, 1944).

Acidul acetic. Acest acid este bactericid — în concentraţie de 5% — pentru multe tipuri de microorganisme. El este folosit ocazional în soluţii 1% pentru pansarea chirurgicală a pielii. *Ps. pyocyanea* este deosebit de sensibil la acidul acetic. Preparatele sînt: *acidul acetic glacial*, F.S.U. (99% CH_3COOH), şi *acidul acetic*, F.S.U. (36% CH_3COOH).

Acidul boric. Este un germicid foarte slab; anumite microorganisme, ca *S. aureus*, nu sînt distruse nici după un contact îndelungat cu o soluţie apoasă saturată. Cu toate acestea, soluţiile apoase sînt eficace în inhibarea creşterii bacteriene; proprietăţile lor neiritante le fac indicate pentru structuri delicate, cum ar fi corneea.

Toxicitate. Acidul boric era considerat în trecut ca o substanţă relativ benignă şi netoxică; într-adevăr era întrebuinţat înainte la conservarea alimentelor. Ca o consecinţă a acestui fapt luase naştere o senzaţie de falsă securitate; acidul boric nu era numai larg utilizat de către corpul medical, sub formă de unguente şi soluţii pentru irigaţii, dar devenise un remediu comun în cabinetele medicale şi secţiile de nou-născuţi. Ca urmare au apărut mai multe cazuri de intoxicaţii cu acid boric, iar proprietăţile toxice ale compusului sînt astăzi recunoscute (Brooke şi Boggs, 1951).

În experienţele pe animale, doza letală acută de acid boric este ridicată, atingînd la majoritatea speciilor cantităţi de mai multe g/kilocorp. La om, doza letală a fost apreciată la 15—20 g pentru adult şi 5—6 g pentru copil (Pfeiffer şi alţii, 1945). Cantităţi de această importanţă pot fi rapid absorbite cînd soluţiile de acid boric sînt întrebuinţate la irigarea cavităţilor închise (Ross şi Conway, 1943). Mai mult încă, excreţia acidului boric este întîrziată. De aceea, aplicarea continuă a unguentelor cu acid boric pe zone întinse de arsură — pentru a curăţa ţesutul de granulaţie — poate duce la acumularea compusului şi în cele din urmă la efecte toxice (Pfeiffer şi alţii, 1945). Totuşi trebuie accentuat că însuşi acest contact cronic necesită mari cantităţi de acid boric pentru a produce intoxicaţia. La animalele de experienţă nu s-au constatat tulburări în urma ingestiei zilnice a unor doze moderate de compus (Frost şi Richards, 1945).

Primele simptome ale intoxicaţiei cu acid boric sînt greaţa, vărsăturile şi diareea. Ele apar indiferent de calea de administrare. Temperatura corpului scade şi apare o erupţie eritematoasă scarlatiniformă. Aceasta este urmată de o descuamare nu numai a zonelor de erupţie dar şi a mucoaselor. Cefaleea, o stare de nelinişte şi astenie sînt de asemenea observate. Adeseori apar şi leziuni renale. Moartea survine prin colaps circulator şi şoc, de obicei în primele 5 zile. Tratamentul este pur simptomatic. Circulaţia trebuie menţinută prin administrarea parenterală a unor mari cantităţi de lichide cu o compoziţie adecvată, procedeu ce poate proteja animalele de experienţă de doze care altfel le-ar fi letale (Pfeiffer şi alţii, 1945).

Deoarece sînt necesare cantităţi relativ mari de acid boric pentru a exercita o acţiune letală, intoxicaţia cu acest compus ar putea fi evitată uşor prin luarea cîtorva precauţii. Din fericire, publicitatea din jurul deceselor datorite acidului boric a alarmat corpul medical. Soluţiile de acid boric trebuie colorate pentru a preveni administrarea lor accidentală; ele nu trebuie folosite pentru irigarea cavităţilor închise ale organismului. Unguentele nu se vor aplica pe leziuni întinse ale pielii. În sfîrşit, flacoanele cu acid boric vor purta eticheta „otravă" pentru a preveni pe profan.

Absorbţie, repartiţie şi excreţie. Acidul boric este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal, din cavităţile seroase şi prin pielea dezepitelizată. El nu pătrunde prin pielea intactă. Excreţia se face în primul rînd prin rinichi. Aproximativ 50% din doza introdusă este excretată în primele 24 de ore. În timpul administrării de durată, se atinge în eliminarea urinară un platou numai după 2 săptămîni. Cantităţi relativ mari de acid boric apar în creier, ficat şi rinichi. Modificări patologice pot fi descoperite în creier şi rinichi (Pfeiffer şi alţii, 1945).

Preparate şi întrebuinţări. Acidul boric, F.S.U., se prezintă în cristale incolore şi inodore sau ca pulbere albă. Este solubil în proporţie de aproximativ 5% în apă şi 25% în glicerină. Este întrebuinţat de obicei sub formă

[1] Compus cu formula $C_6H_4(IO_2)COOH$ (N. T.).

[2] În original „ringworm", termen generic cuprinzînd afecţiunile cutanate caracterizate prin elemente circulare pigmentate şi acoperite de vezicule sau scuame provocate de *Microsporon audouini* sau varietăţi de *Trichophiton* (N. T.).

[3] În clinicile noastre se întrebuinţează benzoatul de sodiu (20 ml soluţie, conţinînd 1,70 g) în injecţii i.v., recoltarea urinii făcîndu-se după 1 oră. Valori sub 0,75 g acid hipuric în probă sînt patologice (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

de *unguent cu acid boric*, F.N. (10% acid boric), *glicerinat borogliceric*, F.N. (31% acid boric în glicerină), sau în soluție apoasă saturată. Acidul boric este folosit de asemenea sub formă de pudră, diluat în proporția dorită într-o substanță inertă. Preparatele de mai sus sînt utilizate în anumite leziuni ale pielii și mucoaselor, cum ar fi *eczema*, *erizipelul*, *impetigoul*, *arsurile*, *epidermofițiile*, *escarele de decubit etc.* Soluțiile de acid boric sînt de asemenea întrebuințate ca *ape de gură* și pentru *irigații ale vezicii urinare*.

Acidul salicilic. Acest acid este slab germicid și fungicid. Efectele sale locale au fost discutate la salicilați.

ACIDUL MANDELIC

Acidul mandelic este un antiseptic urinar eficace. Chiar înainte de introducerea sa în terapeutică se știa că o urină puternic acidă este bactericidă; procedeul clinic, întrebuințat pentru a coborî pH în scopul combaterii infecțiilor tractului urinar, consta în administrarea sărurilor acidoformatoare sau în prescrierea unei diete cetogene. Fuller (1933) a demonstrat că acidul β-hidroxibutiric, excretat în urina bolnavilor cu un astfel de regim, este agentul bactericid activ. Dieta cetogenă este greu de ținut și neplăcută, dar este singurul mijloc prin care poate fi asigurată eliminarea urinară de acid β-hidroxibutiric, pentru că acesta este metabolizat cînd e dat pe gură. Rosenheim (1935) a întreprins un studiu asupra mai multor ceto- și hidroxiacizi înrudiți și a observat că acidul mandelic era eliminat ca atare în urină după administrarea sa orală, fiind bactericid în mediu acid. El l-a utilizat de aceea ca antiseptic urinar. Tratamentul cu acid mandelic în infecțiile căilor urinare a fost revăzut de Braasch (1937) și Rosenheim (1938).

Factorii care influențează acțiunea bactericidă. Pe lîngă variațiile de sensibilitate a diferitelor microorganisme, cei 2 factori care determină în mare măsură efectul bactericid al acidului mandelic sînt concentrația sa și pH mediului în care acționează. Helmholtz și Osterberg (1936) au arătat că pentru a se dezvolta o aceeași activitate bactericidă împotriva majorității bacteriilor, este necesară următoarea relație între concentrația acidului mandelic și pH urinar: soluție 1% la pH 5,7, soluție 0,5% la pH 5,3 și soluție 0,25% la pH 5,0. În practica de clinică, obiectivul terapeutic constă în menținerea pH urinar sub 5,5 (culoare roșie a indicatorului roșu de metil) și concentrația acidului mandelic peste 0,5% (fig. 69).

Chimie și preparate. Acidul mandelic ($C_6H_5CHOH \cdot COOH$) este cel mai simplu acid aromatic cu o grupare OH alifatică. Schotten (1883) a fost primul care a arătat că această substanță nu este oxidată în organism, ci se elimină ca atare în urină; Knoop a utilizat acest fapt în sprijinul binecunoscutei sale teorii a β-oxidării acizilor grași.

Acidul mandelic constă în cristale albe, solubile în apă. În terapeutică sînt de obicei utilizate sărurile acidului mandelic. Avem la dispoziție sărurile de sodiu, amoniu și calciu, dar numai ultima este oficială. *Mandelatul de calciu*, F.S.U., se prezintă sub forma unei pulberi albe, inodore, puțin solubile în apă. Cînd se prescrie mandelatul de sodiu, el trebuie însoțit de un agent acidifiant pentru a asigura un pH urinar potrivit. Sărurile de amoniu și calciu sînt ele însele acidifiante, pentru că amoniul este transformat în uree, iar calciul excretat în intestin sau depozitat în oase. Sarea de amoniu este foarte higroscopică, din care cauză este prescrisă de obicei ca sirop sau elixir. Mandelatul de calciu este nehigroscopic și aproape fără gust, putînd fi foarte comod administrat sub formă de tablete.

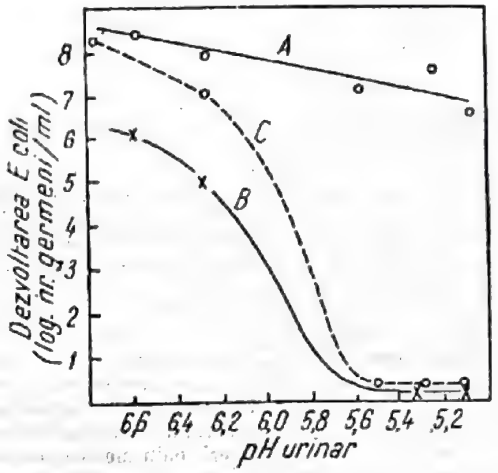


Fig. 69. — Acțiunea bactericidă a urinii cu și fără acid mandelic*.

A — Urina-martor. *B* — Urina-martor + 1% acid mandelic. *C* — Urina excretată după ingestia a 4 g de acid mandelic.

Dezvoltarea microorganismului este apreciată după o incubație de 24 de ore la 37°, a urinii respective, cu inoculat inițial de 34 de germeni pe mililitru.

* De remarcat că urina-martor nu devine bactericidă chiar și la un pH coborît. Cînd i se adaugă acid mandelic, activitatea bactericidă crește, dar nu este semnificativă pînă nu sînt atinse aciditățI înalte. Același fenomen se observă în urina eliminată după ingestia 4 g de acid mandelic (după Rosenheim, 1937. Prin bunăvoința redacției revistei *Proceedings of the Royal Society of Medicine*)

Posologie și mod de administrare. Deoarece acidul mandelic este eliminat complet de rinichi în 24 de ore, doza trebuie în așa fel reglată încît cantitatea totală administrată într-o zi, divizată prin diureza de 24 de ore, să mențină concentrația substanței între 0,5—1%. Doza obișnuită este de 3 g de patru ori pe zi. Ingestia zilnică de lichide se limitează la 1 litru, astfel încît volumul urinii pe 24 de ore să nu depășească 1 200 ml. Dacă se întrebuințează mandelatul de sodiu, trebuie asociate 4 g de clorură sau nitrat de amoniu zilnic, în doze

Scanned with OKEN Scanner

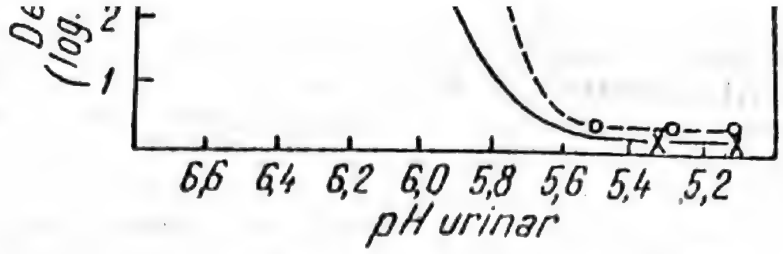


Fig. 69. — Acțiunea bactericidă a urinii cu și fără acid mandelic*.

A — Urina-martor. *B* — Urina-martor + 1% acid mandelic. *C* — Urina excretată după ingestia a 4 g de acid mandelic.

Dezvoltarea microorganismului este apreciată după o incubație de 24 de ore la 37°, a urinii respective, cu inoculat inițial de 34 de germeni pe mililitru.

---

* De remarcat că urina-martor nu devine bactericidă chiar și la un pH coborît. Cînd i se adaugă acid mandelic, activitatea bactericidă crește, dar nu este semnificativă pînă nu sînt atinse aciditățI înalte. Același fenomen se observă în urina eliminată după ingestia 4 g de acid mandelic (după Rosenheim, 1937. Prin bunăvoința redacției revistei *Proceedings of the Royal Society of Medicine*)

ținut de un agent acidifiant pentru a asigura un pH urinar potrivit. Sărurile de amoniu și calciu sînt ele însele acidifiante, pentru că amoniul este transformat în uree, iar calciul excretat în intestin sau depozitat în oase. Sarea de amoniu este foarte higroscopică, din care cauză este prescrisă de obicei ca sirop sau elixir. Mandelatul de calciu este nehigroscopic și aproape fără gust, putînd fi foarte comod administrat sub formă de tablete.

Posologie și mod de administrare. Deoarece acidul mandelic este eliminat complet de rinichi în 24 de ore, doza trebuie în așa fel reglată încît cantitatea totală administrată într-o zi, divizată prin diureza de 24 de ore, să mențină concentrația substanței între 0,5—1%. Doza obișnuită este de 3 g de patru ori pe zi. Ingestia zilnică de lichide se limitează la 1 litru, astfel încît volumul urinii pe 24 de ore să nu depășească 1 200 ml. Dacă se întrebuințează mandelatul de sodiu, trebuie asociate 4 g de clorură sau nitrat de amoniu zilnic, în doze

divizate. Tratamentul se continuă de obicei 10—12 zile. Dacă în acest timp, urina devine sterilă, medicaţia trebuie întreruptă şi reluată doar după un interval de 10—14 zile. Această pauză împiedică bacteriile să devină rezistente la acidul mandelic şi micşorează de asemenea pericolul leziunilor renale. Substanţa trebuie administrată după mese pentru a preveni iritaţia gastrică şi greaţa. Copiii tolerează foarte bine acidul mandelic; se recomandă următoarele doze zilnice:

pînă la 6 luni	2 g;
6 luni — 2 ani	2—4 g;
2 — 5 ani	4—6 g;
5 — 12 ani	6—8 g.

Proprietăţi bactericide. Acidul mandelic este bactericid pentru *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*[1], *Salmonella* şi *Shigella*. *Streptococcus faecalis* şi infecţiile *stafilococice* sînt mai rezistente, totuşi un tratament persistent poate deseori să sterilizeze urina. Au fost de asemenea comunicate vindecări ale infecţiilor *paratifoide* ale căilor urinare. Infecţiile produse de germeni care descompun ureea în amoniac, de exemplu anumite tulpini de *Proteus* şi *Pseudomonas*, nu reacţionează la acidul mandelic, deoarece nu este posibilă acidificarea suficientă a urinii.

Indicaţii şi contraindicaţii. Aproximativ 80—90% din infecţiile necomplicate ale căilor urinare reacţionează la acidul mandelic. Indicaţiile principale ale acidului mandelic sînt infecţiile acute şi cronice ale tractului urinar datorite unor germeni sensibili la acţiunea bactericidă a medicamentului. O ameliorare se obţine de obicei chiar cînd infecţia nu este complet înlăturată. Substanţa este de asemenea utilă cînd este întrebuinţată preoperator sau premergător explorării instrumentale a tractului urinar. Ea este folosită şi postoperator, pentru a preveni infecţia.

Contraindicaţia principală a utilizării acidului mandelic este insuficienţa renală. Dacă medicamentul nu este suficient excretat, se poate produce o acidoză severă şi apar leziuni renale. La persoane mai în vîrstă, la bolnavi cu un singur rinichi, la cei cu afecţiuni renale cronice bilaterale ori la bolnavi cu albumină, hematii sau cilindri în urină, este mai bine să ne asigurăm de valoarea funcţiei renale mai înainte de a administra medicamentul; o funcţie deficientă necesită precauţii. Acidul mandelic trebuie dat cu multă grijă la bolnavii cu leziuni organice serioase ale inimii, cu diabet zaharat, debilitate pronunţată sau gută.

Cauze de insucces. Acidul mandelic nu reuşeşte să sterilizeze tractul urinar dacă pH urinii nu este suficient de coborît, fie pentru că doza de sare acidificantă este prea mică, fie deoarece sînt prezente bacterii amonioformatoare, fie pentru că funcţia renală este atît de deficitară încît este imposibil să se obţină o urină acidă. În insuficienţa renală este periculoasă administrarea sărurilor acidificante, deoarece se poate produce o acidoză decompensată sau leziuni renale mai avansate. Staza urinară, datorită stricturilor, tumorilor, corpilor străini, urolitiazei etc. diminuează considerabil eficacitatea medicamentului.

Reacţii secundare. Acidul mandelic determină rareori reacţii serioase, dacă se respectă contraindicaţiile enumerate. Greaţa este cel mai frecvent efect secundar, care dispare de obicei spontan după cîteva zile; apare la toate preparatele şi poate fi micşorată prin luarea substanţei o dată cu masa şi prin mărirea treptată a dozei în primele zile ale tratamentului. Diareea poate de asemenea să apară, dar nu este frecventă. Hematuria microscopică poate fi observată în 1—2% din cazuri; ea cedează după ce medicamentul este întrerupt şi poate să lipsească la o a doua serie de tratament. Ocazional pot fi observaţi cilindri hialini. A fost comunicată o reacţie generală blîndă, considerată drept idiosincrazie la acid mandelic; ea constă în tulburări de auz, zgomote în urechi, dureri musculare şi leziuni cutanate, în special urticarie. Astfel de efecte secundare sînt rare şi dispar de îndată ce este suprimată medicaţia.

În studii experimentale asupra toxicităţii acidului mandelic la animale, Carroll şi colaboratorii (1938) au constatat că doze mari de substanţă pot cauza uşor leziuni hepatice caracterizate prin necroză în focar. Ei nu au considerat acest fenomen drept o contraindicaţie a utilizării clinice a substanţei, dar au propus ca acidul mandelic să fie întrebuinţat cu prudenţă la bolnavii cu leziuni hepatice.

[1] Gen de bacterii cuprinzînd printre altele diversele specii de *Brucella* (N. T.).

MANDELATUL DE METENAMINĂ (MANDELAMINA)

Acest compus este o combinaţie chimică a acidului mandelic şi a metenaminei, posedînd de aceea proprietăţile ambilor antiseptici urinari. Medicamentul este absorbit uşor şi excretat rapid în urină (Scudi şi Reinhard, 1948; Knight şi alţii, 1952). În urină spectrul său bactericid este asemănător sulfonamidelor şi streptomicinei, cu condiţia să fie menţinut un mediu acid (Scudi şi Duca, 1949). *Mandelatul de metenamină*, F.S.U., se prezintă sub forma unei pulberi albe, cristaline şi solubile în apă. Se administrează într-o doză medie de 1 g, de 3 ori pe zi. Germenii sensibili sînt *E. coli*, *S. aureus*, *S. albus* şi anumiţi streptococi. *A. Aerogenes* şi *P. vulgaris* sînt de obicei rezistenţi. Reacţiile secundare sînt rare şi tulburările gastrice mai puţin frecvente decît la acidul mandelic simplu. Compusul acidifică el însuşi urina, dar în tratamentul infecţiilor cu germeni care produc amoniac trebuie întrebuinţaţi şi agenţi acidifianţi.

ACIZI GRAŞI FUNGICIZI

Proprietăţile fungicide ale unei serii de compuşi sînt discutate în decursul acestui capitol. La acest paragraf vom descrie proprietăţile farmacologice ale unui grup de agenţi care sînt întrebuinţaţi exclusiv ca fungicizi. Acest grup cuprinde o serie de acizi graşi care posedă însuşiri fungicide remarcabile pentru uzul lor clinic.

Însuşirile pe care trebuie să le prezinte un fungicid. Deşi multe germicide sînt foarte active ca fungicide, totuşi le lipsesc multe din calităţile terapeutice necesare. Keeney şi colaboratorii (1944) enumeră următoarele caracteristici esenţiale ale unei substanţe indicate în tratamentul infecţiilor micotice superficiale:

1. Compusul trebuie să fie micostatic sau, mai bine, fungicid.

2. El trebuie să fie capabil de a pătrunde prin stratul cornos superficial, pentru a veni în contact cu mice-

Scanned with OKEN Scanner

liile sau artrosporii cantonaţi aici (penetrabilitatea poate fi sporită prin încorporarea substanţei active într-un vehicul adecvat).

3. Activitatea bactericidă este foarte necesară, deoarece infecţiile micotice sînt deseori complicate cu infecţii bacteriene secundare.

4. Substanţa activă şi vehiculul nu trebuie să fie iritante pentru ţesuturi şi nici să producă sensibilizări.

Acizii graşi fungicizi posedă majoritatea acestor proprietăţi.

Istoric. Proprietăţile fungicide ale acizilor graşi erau cunoscute cu mulţi ani mai înainte ca aceşti compuşi să fie introduşi în terapeutică. Lui Clark (1899) îi aparţine, după toate probabilităţile, observaţia originală. În 1913, Kiesel publică un studiu cuprinzător asupra relaţiilor dintre structura chimică şi activitatea fungicidă a acizilor graşi. Interesul nu a fost suscitat pînă cînd Peck şi colaboratorii (1938 şi anii următori) nu au cercetat din nou proprietăţile fungicide ale acizilor graşi, demonstrînd că activitatea fungicidă a transpiraţiei era datorită acizilor graşi conţinuţi în ea şi introducînd în clinică propionatul de sodiu ca fungicid. Succesele mulţumitoare ale primelor încercări clinice au fost amplu confirmate şi alţi acizi graşi au fost introduşi de atunci în terapeutică.

Spectrul fungicid şi raportul dintre structură şi activitate. Acizii graşi sînt micostatici sau fungicizi pentru aproape orice tip de ciuperci. Speciile nepatogene, ca şi cele patogene, din genurile *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Candida* şi *Aspergillus*, sînt distruse *in vitro* printr-o expunere suficient de lungă la concentraţii de acizi graşi de aproximativ 1—2% (Peck şi alţii, 1938, 1939; Keeney, 1943; Keeney şi alţii, 1944 etc.).

Au fost întreprinse numeroase studii asupra relaţiei dintre structura acizilor graşi şi activitatea lor (Kiesel, 1943; Peck şi Rosenfeld, 1938; Hoffman şi alţii, 1939; Keeney şi alţii, 1944; Wyss şi alţii, 1945; Grunberg 1947). În general trebuie spus că acizii graşi saturaţi şi nesaturaţi, cu lanţuri lungi, sînt mai activi decît cei cu greutate moleculară mai mică. Gradul de nesaturare nu afectează activitatea. Ramificarea catenei diminuează activitatea cînd moleculele sînt comparate pe baza unui număr total egal de atomi de carbon, dar scăderea este mai puţin evidentă cînd comparaţia se bazează pe numărul carbonilor din lanţul cel mai lung al moleculei. Aldehidele, alcoolii (ca esteri sau eteri), amidele simple şi substituite păstrează o activitate considerabilă, dar sînt mai slabe decît acizii corespunzători. Nici o modificare în aranjamentul atomilor de carbon nu pare să mărească activitatea peste aceea a acidului cu catenă liniară. Numărul carbonilor care determină o activitate optimă variază cu germenul. Din marea familie a acizilor graşi antimicotici, acidul undecilenic, un compus nesaturat cu 11 atomi de carbon, este deosebit de eficace împotriva unei mari varietăţi de germeni.

Acizii graşi sînt de asemenea bacteriostatici şi bactericizi. Microbii gram-pozitivi sînt mult mai sensibili decît cei gram-negativi (Keeney şi alţii, 1945; Wyss şi alţii, 1945).

Se cunosc puţine lucruri despre mecanismul intim de acţiune al acizilor graşi. Compuşii sînt mai activi într-un mediu acid decît într-unul alcalin, fapt care ne face să bănuim că este fungicidă mai degrabă întreaga moleculă, decît anionul separat (vezi Grunberg, 1947; Foley şi alţii, 1947).

Preparate. Un număr de acizi graşi au fost întrebuinţaţi în clinică drept fungicizi. Aceştia sînt: *acidul propionic*, *acidul caprilic şi acidul undecilenic*.

Acidul undecilenic, F.S.U., este prezentat sub formă de soluţie sau de unguent. Concentraţii pînă la 10% pot fi aplicate pe piele, dar pentru mucoase nu trebuie să depăşească 1%. *Undecilenatul de zinc*, F.S.U., este sarea de zinc a acestui acid. *Zincundecatul*, M.N.N., constă într-un amestec de acid undecilenic şi sarea sa de zinc. Este difuzat sub diverse nume depuse (undesol, desenex), sub forma unui unguent (5% acid, 20% sare de zinc) sau a unei pulberi (2% acid, 20% sare de zinc). *Propionatul compus*, M.N.N., este un amestec de 10 % propionat de calciu şi 10% propionat de sodiu într-un jeleu miscibil cu apa. El este utilizat în primul rînd în tratamentul local al moniliazei vulvo-vaginale. *Caprilatul compus*, M.N.N., conţine caprilat de sodiu 10% şi de zinc 5%, într-o pulbere, ca vehicul. *Amestecurile propionat-caprilat*, M.N.N., cuprind acizii propionic şi caprilic şi sărurile lor de zinc, calciu sau sodiu, în proporţii variabile; ele sînt difuzate sub formă de soluţii, pudre sau unguente. *Salicilanilida*, F.N, nu este un acid gras, ci mai degrabă un produs de condensare a acidului salicilic şi a anilinei. Ea este deosebit de activă împotriva lui *Microsporon audouini*, fiind întrebuinţată în concentraţie de 5%, sub forma unui unguent, în tratamentul infecţiei pielii capului cu această ciupercă. Concentraţii mai mari nu pot fi folosite din cauză că produc iritaţii. De aceea a fost preparat un amestec de undecilenat de zinc, salicilanilidă şi derivaţi cloruraţi ai acesteia (*zinclorundesal*, M.N.N.).

Întrebuinţări terapeutice. Numeroase comunicări clinice dovedesc valoarea acizilor graşi în tratamentul dermatomicozelor (vezi Keeney şi alţii, 1943 şi anii următori; Shapiro şi Rothman, 1945; Hopkins şi alţii, 1946; Peck şi Russ, 1947; Sulzberg şi Kanof, 1947; Muskatblit, 1947; Sullivan şi Fishbein, 1948). Compuşii sînt activi în multe tipuri de dermatomicoze superficiale, cuprinzînd: *epidermofiţia inghinală şi a piciorului*, *otomicoza*, *moniliaza*, *tricofiţia şi microsporia corpului şi pitiriazisul verzicolor*. Studii comparative arată că acidul undecilenic este întrucîtva superior celorlalţi membri ai seriei. Acidul undecilenic este întrebuinţat comod în preparatele descrise mai sus. De obicei unguentul se foloseşte noaptea, iar pudra în timpul zilei. Tratamentul trebuie continuat mai multe săptămîni, cu toată ameliorarea simptomatică precoce; altfel pot apărea recăderi. Iritaţia este rareori observată în timpul utilizării acizilor graşi.

Studii *in vitro* au demonstrat că *Monilia albicans* este sensibilă la acţiunea acizilor graşi. Keeney (1946) a folosit cu succes caprilatul de sodiu în tratamentul *stomatitei* şi *vaginitei* provocate de această ciupercă. S-a susţinut de asemenea că administrarea orală a acidului undecilenic previne complicaţiile moniliazice care însoţesc tratamentul cu antibiotice cu spectru larg (Mountain şi Krumenacher, 1953). Doza folosită era de aproximativ 1 g, de trei ori pe zi.

Perlman (1949) a propus administrarea orală a acidului undecilenic în terapia *psoriazisului*. El a folosit pentru prima oară acest medicament în tratamentul micozelor pielii capului, încercînd să obţină o secreţie crescută a sebumului cu acţiune micostatică. În timpul curei a fost observată la

Scanned with OKEN Scanner

unii bolnavi o descuamaţie intensă, fapt care a sugerat încercarea clinică a acestui acid gras în tratamentul psoriazisului. Răspunsul bolnavului de psoriazis la acidul undecilenic este greu de apreciat, din cauza evoluţiei capricioase a bolii netratate. Totuşi, 15—30% dintre bolnavi par să obţină rezultate favorabile prin acest tratament şi în cîteva cazuri leziunile dispar complet, fiind eventual înlocuite printr-o piele cu un aspect aproape normal. Un procent asemănător nu arată ameliorări în timpul tratamentului, iar unii indivizi izolaţi pot prezenta o exacerbare a bolii (Perlman şi Milberg, 1949; Ereaux şi Craig, 1949). Alte comunicări sînt mai puţin optimiste (Rattner şi Rodin, 1951). Perlman recomandă o doză iniţială de 2 g în capsule, de trei ori pe zi, la mese. După 2 zile, doza se dublează: după 4 zile se triplează. Ea este menţinută apoi la acest nivel timp de 2—10 săptămîni sau mai mult. Efectele secundare constau în greţuri, anorexie, arsuri epigastrice şi diaree; aceste tulburări cedează în scurt timp. În cazuri rare poate apărea o foliculită însoţită de limfadenită regională moderată.

HALOGENII ŞI COMPUŞII HALOGENAŢI

IODUL

Iodul este unul din cele mai vechi antiseptice moderne. Utilizarea lui ca bactericid datează din 1873. Cu tot arsenalul bogat de antiseptice, iodul este încă larg întrebuinţat. Medicamentul a supravieţuit datorită eficacităţii şi preţului său scăzut (vezi Gershenfeld şi Witlin, 1950).

Acţiune germicidă. Studii asupra relaţiilor dintre activitatea germicidă şi comportarea fizico-chimică a soluţiilor de iod la pH lichidelor organismului arată că agentul activ este iodul elementar. Se formează la un pH înalt şi o oarecare cantitate de acid hipoiodos (HOI), dar acest compus este mai puţin toxic pentru germeni decît iodul elementar (Wyss şi Strandskov, 1945). Modul exact în care îşi exercită iodul acţiunea sa bactericidă este necunoscut. În absenţa materiilor organice, elementul este activ într-o concentraţie atît de joasă, încît trebuie să admitem că sînt inhibate selectiv anumite enzime esenţiale pentru metabolismul bacterian. Iodul este un agent eficace împotriva tuturor bacteriilor, fiind singura substanţă care dovedeşte o acţiune selectivă atît de redusă. Gershenfeld şi Miller (1932) au constatat că la iod coeficientul fenolic faţă de majoritatea bacteriilor prezintă o medie de aproximativ 2,0 pentru fiecare procent de metaloid în plus. Cu alte cuvinte coeficientul fenolic al iodului elementar este de aproximativ 200.

Toxicitatea tisulară. Valoarea iodului ca antiseptic este subliniată de studiile lui Salle şi Lazarus (1935). Aceşti cercetători au imaginat o metodă pentru testarea germicidelor prin compararea toxicităţii pentru ţesutul embrionar cu puterea bactericidă. Iodul a fost găsit superior oricărui alt antiseptic studiat. La o concluzie asemănătoare a ajuns Nye (1937) care a folosit pentru măsurarea toxicităţii tisulare leucocitele.

Acţiunea fungicidă. Iodul este un fungicid eficace, fapt adesea trecut cu vederea în tratamentul infecţiilor micotice. Schamber şi colaboratorii (1931) au constatat că *Epidermophyton inguinale* este distrus prin contactul de 15 minute cu o soluţie de iod de 1:85 000. Emmons (1933), comparînd diverse fungicide cu fenolul, a observat că iodul este foarte activ şi i-a atribuit un coeficient fenolic de 3 000 împotriva lui *Trichophyton gypseum* şi a *C. albicans*. Iodul este de asemenea un amebicid puternic şi are o acţiune virocidă moderată.

Preparate. *Iodul*, F.S.U., este format din cristale cenuşiu-negre, fragile, cu un luciu metalic şi un miros caracteristic. Elementul este utilizat ca antiseptic în mod tradiţional sub forma tincturii sale. *Tinctura de iod*, F.S.U., conţine 2% iod şi 2% iodură de sodiu, diluate în alcool. *Tinctura de iod concentrată*, F.N., conţine 7% iod şi 5% iodură de potasiu în alcool de 83°. Un fapt nu întotdeauna apreciat este înalta putere germicidă a iodului în soluţie apoasă. Iodul se dizolvă rapid în apă în prezenţa unei ioduri. Soluţiile apoase oficiale de iod sînt: *soluţia concentrată de iod (soluţie compusă de iod, soluţie Lugol)*, F.S.U., şi *soluţia de iod*, F.N. Prima conţine 5% iod şi 10% iodură de potasiu, cealaltă 2% iod şi 2% iodură de sodiu. Nye (1937) a arătat că soluţii apoase de iod foarte diluate sînt mai active *in vitro* decît majoritatea germicidelor din comerţ. *Unguentul iodat*, F.N., conţine 4% iod în lanolină, ceară şi parafină moale; elementul pierde însă mult din eficacitatea sa cînd este întrebuinţat sub această formă. Aşa-numita „tinctură incoloră de iod" este cunoscută sub numele de *tinctură de ioduri*. În acest preparat, iodul din soluţia de iodură de potasiu este decolorat cu hidroxid de amoniu şi se adaugă alcool pînă la o concentraţie alcoolică finală de aproximativ 45°. Iodul este transformat probabil în hipoiodit de amoniu (NH_4OI). După cum am arătat mai sus, acidul hipoiodos este germicid, dar preparatul e instabil şi inferior soluţiilor de iod elementar; nici nu mai este oficial. Alte preparate oficiale de iod sînt *glicerolatul de iod şi iodură de zinc*, F.N., şi *soluţia fenolată de iod*, F.N.

Intoxicaţia cu iod. Iodul elementar este mai toxic decît iodurile, iar tinctura de iod este luată adesea în scop de sinucidere. Toxicitatea deosebită a iodului este însă o credinţă populară greşită. Deşi sînt înregistrare anual multe încercări de sinucidere cu tinctură de iod, puţini bolnavi sucombă în urma efectelor medicamentului. Pe un număr de 1 195 cazuri de tentative de sinucidere, tratate în Spitalul oraşenesc din Boston, între 1915—1936, 327 de persoane ingeraseră iod sub o formă oarecare. Chiar şi în acest grup important, nu s-a semnalat nici un caz mortal (Moore, 1938). Cu toate acestea nu trebuie să avem impresia că iodul nu este toxic, deoarece Finkelstein şi Jacobi (1937) au comunicat 18 cazuri mortale de intoxicaţie iodică, într-un studiu al rapoartelor Oficiului de medicină judiciară din New York, din cei 6 ani anteriori lucrării lor. În 9 cazuri, cantitatea ingerată varia între 30 şi 250 ml de tinctură.

Efectele toxice ale iodului sînt datorite în mare parte acţiunii elementului asupra tractului gastro-intestinal. Iodul este foarte coroziv, dar în acelaşi timp uşor de inactivat. Astfel iodul se combină cu diferite principii alimentare din

Scanned with OKEN Scanner

tubul digestiv, devenind astfel inofensiv. O cantitate mică de iod liber este absorbită din tractul intestinal; elementul ajunge în torentul circulator în special sub formă de iodură. Este probabil ca modificările patologice semnalate în cazuri mortale de intoxicaţie cu iod şi atribuite acţiunii generale a elementului să fie în mare parte efectul şocului şi al anoxiei tisulare.

Simptome. Simptomele intoxicaţiei iodice sînt mai ales de natură gastro-intestinală. Diagnosticul este uşurat de faptul că mucoasa buco-faringiană este colorată în brun. De obicei survin vărsături reflexe; dacă în stomac există amidon lichidul vomat este colorat în albastru. Acţiunea locală a iodului produce o gastro-enterită, dureri abdominale şi o diaree care este uneori sanguinolentă. Prin vărsături şi diaree se pierd cantităţi mari de lichide, şocul putînd fi produs de hemoconcentraţie şi de leziunile tisulare. În cazuri cu evoluţie fatală, moartea survine de obicei în 1—48 de ore. Cauzele morţii pot fi colapsul circulator datorit şocului, gastrita necrotică acută, asfixia prin edem glotic, pneumonia de aspiraţie etc. În cazuri rare au fost semnalate morţi tardive prin stenoză esofagiană.

Tratament. În tratamentul intoxicaţiei iodice ne stau la dispoziţie antidoturi chimice eficace. Spălătura gastrică cu o soluţie de amidon solubil poate să îndepărteze în scurt timp tot iodul din stomac. Alte antidoturi sînt hiposulfitul de sodiu (soluţie 5%) sau proteinele. Stomacul trebuie spălat pînă cînd se elimină orice urmă de iod. Tratamentul ulterior constă în înlocuirea lichidelor şi electroliţilor pierduţi prin tractul gastro-intestinal. Este indicată administrarea intravenoasă de cantităţi mari de ser fiziologic. Dacă este necesar trebuie instituit şi tratamentul şocului.

Hipersensibilitatea. În cazuri rare, indivizii pot prezenta o hipersensibilitate la iod, reacţionînd intens la mici cantităţi de element aplicate pe piele. Simptomele iau de obicei forma unei reacţii severe, cu febră şi erupţie cutanată generalizată, de tip variabil. Seymour (1937) a revizuit 15 cazuri şi a comunicat de asemenea unul personal; bolnavul murise printr-o dermatită exfoliativă, apărută după aplicarea de iod pe tegumente.

Întrebuinţări terapeutice. Utilizarea principală a soluţiilor de iod elemental constă în *dezinfecţia pielii.* În această privinţă, iodul este probabil superior oricărui alt agent, deşi se pare că nici un bactericid nu este capabil să sterilizeze pielea. Ca antiseptic cutanat, iodul este întrebuinţat cel mai bine sub formă de tinctură, deoarece vehiculul alcoolic uşurează răspîndirea şi pătrunderea sa. Dacă se foloseşte tincura concentrată, iodul în exces trebuie îndepărtat cu alcool, deoarece pot apărea vezicule şi descuamări. Iodul poate fi de asemenea folosit în tratamentul *plăgilor şi al excoriaţiilor.* Aplicate pe ţesuturile dezepitelizate, soluţiile apoase sînt mai puţin iritante decît tinctura. Nye (1937) recomandă utilizarea unei soluţii apoase de 0,5—1% iod în iodură pentru plăgi şi excoriaţii şi de 0,1% pentru irigaţii. Aceste concentraţii pot fi obţinute uşor prin diluarea corespunzătoare cu apă a soluţiilor oficinale. Pentru aplicarea pe *mucoase*, preparatul de elecţie este o soluţie de 2% iod în glicerină. În tratamentul *infecţiilor cutanate* datorite bacteriilor şi ciupercilor pot fi folosite tinctura F.S.U. sau soluţia F.N.

Iodul elemental nu este utilizat ca *amebicid*, dar iodurile organice sînt larg întrebuinţate în acest scop. Totuşi, într-un caz de urgenţă, cînd bănuim că apa de băut conţine amebe patogene, adăugarea unei picături de tinctură de iod concentrată la fiecare litru de apă distruge nu numai amebele, ci şi bacteriile, în 15 minute, fără a face apa nepotabilă.

Iodul este un precipitant al alcaloizilor şi fiind de obicei uşor de găsit, este adesea întrebuinţat ca *antidot chimic* în tratamentul intoxicaţiilor cu alcaloizi. Pentru acest scop, tinctura de iod concentrată este diluată în proporţie de 1:250 şi administrată pe sondă gastrică, fiind apoi îndepărtată prin spălătură.

IODOFORMUL

Iodoformul (CHI_3), F.N., este o pulbere galben-citrină, cu un miros caracteristic, neplăcut şi persistent. Compusul este practic insolubil în apă, din care cauză este dificil de a aprecia puterea sa bactericidă. O suspensie apoasă a substanţei nu este germicidă, ci doar uşor antiseptică. Cînd este aplicat pe ţesuturi, compusul eliberează încet iod elemental, aceasta fiind baza acţiunii sale antibacteriene moderate. Mai înainte iodoformul era întrebuinţat destul de mult în pansarea plăgilor; el este însă aproape ineficace, fiind astăzi utilizat destul de rar.

CLORUL

Capacitatea clorului de a opri putrefacţia şi a suprima mirosurile asociate acesteia a fost descoperită şi folosită cu mult timp mai înainte de naşterea concepţiei microbiene. Prima întrebuinţare mai largă a clorului ca antiseptic este în legătură cu sterilizarea apei potabile, metodă care s-a răspîndit rapid în timpul primului deceniu al secolului nostru. Pînă la primul război mondial însă, compuşii care eliberează clor nu au fost folosiţi mai larg în medicină şi chirurgie. Cercetările lui Dakin (1916 şi anii următori) şi introducerea în tratamentul plăgilor chirurgicale a soluţiei care îi poartă numele reprezintă începutul utilizării largi a antisepticelor cu clor.

Mecanismul acţiunii germicide. Clorul îşi exercită acţiunea sa antibacteriană prin intermediul acidului hipocloros nedisociat, care se formează uşor în soluţii apoase, precum urmează:

$$Cl_2 + HOH \rightarrow HOCl + H^+ + Cl^-$$

În soluţii neutre sau acide, acidul hipocloros este în mare parte nedisociat şi exercită o acţiune bactericidă puternică. În soluţii alcaline însă se formează ionul hipoclorit şi acţiunea este mult redusă. Aşa, de exemplu, puterea bactericidă a clorului este de 10 ori mai mare la pH 6,0 decît la pH 9,0.

Modul exact în care acidul hipocloros distruge bacteriile nu este cunoscut. Knox şi colaboratorii (1948) au adus dovezi în sprijinul teoriei oxidării, de către HOCl, a sistemelor de enzime sulfhidrilice esenţiale metabolismului bacterian. Alţi cercetători cred că agentul distruge membrana celulară (Rahn, 1945).

Eficacitate germicidă. Clorul elemental este unul dintre cei mai puternici agenţi germicizi. Concentraţia clorului, necesară pentru a distruge majoritatea microorganismelor în 15—30 de secunde, variază între 0,10

şi 0,25 părţi la 1 000 000. Coeficientul fenolic al clorului pur oscilează, pentru diferite bacterii, între 150 şi 300. Doar germenii acidorezistenţi sînt mai greu atacaţi; trebuie concentraţii de 500 de ori mai mari pentru a distruge *Mycobacterium tuberculosis*. Clorul este de asemenea viroçid şi amebicid.

Activitatea bactericidă a clorului poate fi influenţată de diverşi factori. Principalul dintre aceştia este prezenţa substanţelor organice. Clorul este un element foarte reactiv şi poate fi de aceea legat uşor de materia organică. În dezinfecţia obiectelor sau a apei, cantitatea de clor consumată pentru oxidarea substanţelor organice poluante este cunoscută sub denumirea de *„necesitate de clor"* [1]. Este necesară, comparativ, o cantitate mai mică de clor pentru dezinfecţia materialelor care au o oxidabilitate mică. În prezenţa substanţelor organice în exces, clorul nu este dezinfectantul de elecţie. Ca un exemplu al influenţei substanţelor organice asupra acţiunii bactericide a clorului, poate fi citată situaţia întîlnită în dezinfecţia apei. Se admite în general că o cantitate de *clor rezidual*[2] de 0,2—0,4 mg la litrul de apă asigură o limită largă de securitate. Pentru a atinge această concentraţie de clor într-o apă relativ curată, este suficient să se adauge doar 0,5 mg clor la litru, în timp ce în apa intens poluată sînt necesare minimum 20 mg/l.

Alţi factori care influenţează acţiunea bactericidă a clorului sînt pH, deja discutat, şi temperatura. Coeficientul de temperatură[3] al clorului este relativ redus. Totuşi se poate demonstra că elementul este mai rapid bactericid la temperaturi înalte, decît la cele joase.

Intoxicaţia cu clor. Clorul gazos are multe aplicaţii industriale şi nu rareori constituie o sursă de intoxicaţii. Mai mult încă simptomatologia intoxicaţiei cu clor şi metodele de tratament ne furnizează exemple ale succesiunii fenomenelor care apar după expunerea la alte iritante respiratorii şi ne indică principiile terapeuticii de aplicat. De aceea sindromul va fi descris cu oarecare amănunte. Este de interes istoric faptul că elementul a fost cel dintîi gaz de luptă utilizat în timpul primului război mondial.

Clorul gazos poate fi detectat prin mirosul său şi prin efectele lui iritante într-o concentraţie de 1:100 000. O cantitate de 2 ori mai mare determină tulburări. O parte de clor la 10 000 părţi de aer produce o iritaţie importantă a tractului respirator, iar o concentraţie de 1:1 000 este mortală după 5 minute de expunere. Primul efect al concentraţiilor iritante de clor îl constituie stimularea terminaţiilor nervoase senzitive ale căilor respiratorii. Aceasta cauzează dureri mari şi spasme ale musculaturii laringiene şi bronşice. Apar, de asemenea, arsuri în gît, tuse şi o senzaţie de sufocare. Respiraţia este dificilă. Cînd sînt inhalate concentraţii mari, iritaţia reflexă poate cauza sincopă şi o moarte aproape instantanee.

După primele cîteva minute de expunere la clor, muşchii bronşici se relaxează şi respiraţia devine mai uşoară. Acest fapt permite însă gazului să pătrundă în alveole, de unde rezultă o iritaţie întinsă a ţesutului pulmonar. Dilataţia capilarelor permite trecerea lichidelor din sistemul circulator în alveole; apare astfel un edem pulmonar extensiv. Bronhiile şi bronhiolele pot fi de asemenea obstruate de un exsudat inflamator.

Consecinţele grave imediate care rezultă din modificările acute de la nivelul plămînilor sînt următoarele:

1) exsudatul bronşic şi edemul pulmonar împiedică oxigenarea suficientă a sîngelui şi eliminarea bioxidului de carbon;

2) edemul şi hepatizaţia plămînilor cresc rezistenţa în circulaţia pulmonară; se poate produce o insuficienţă cardiacă dreaptă acută, cu stază venoasă generală;

3) pierderea lichidului din sînge prin trecerea sa în alveole determină o hemoconcentraţie importantă, care îngreunează şi mai mult circulaţia;

4) poate apărea o acidoză severă datorită absorbţiei ionului clor, acumulării bioxidului de carbon şi anoxiei.

Bolnavul ajuns în situaţia descrisă mai sus prezintă un aspect clinic caracteristic. Cianoza şi turgescenţa venelor sînt pronunţate. Faţa, buzele şi limba sînt cianotice şi adesea sînt destinse vizibil venele feţei, gîtului şi toracelui. Respiraţia este rapidă şi poate fi mai adîncă decît în mod normal. Cordul este stimulat reflex de anoxie, iar pulsul este bine bătut şi uşor accelerat. Greaţa şi vărsăturile nu sînt neobişnuite. O tuse productivă elimină un lichid galben seros, care poate fi cîteodată atît de abundent, încît să curgă din gura pacientului. În această fază a intoxicaţiei cu clor bolnavii au fost denumiţi „albaştri".

Evident că din colapsul circulator periferic determinat de lipsa oxigenului se poate dezvolta şocul. Pacientul are atunci o culoare cenuşie, pulsul este foarte rapid şi slab, respiraţia iute şi superficială şi apar toate simptomele şocului. Astfel de pacienţi au fost denumiţi „cenuşii".

Majoritatea deceselor cauzate de iritantele respiratorii se datoresc edemului pulmonar şi insuficienţei cardio-vasculare şi survin de obicei în 8—24 de ore după expunere. Constatările mai importante la examenul necroptic al toracelui sînt: inflamaţia acută a bronhiilor, mari zone edematoase la nivelul plămînilor, alternînd cu focare de emfizem sau de atelectazie şi dilataţia acută a inimii, mai ales a ventriculului drept.

Retrocedarea efectelor acute ale intoxicaţiei cu clor gazos începe cu absorbţia lichidului de edem alveolar. Circulaţia este astfel rapid ameliorată. Totuşi bolnavul prezintă încă o bronşită şi un emfizem rezidual. El este de asemenea extrem de sensibil la infecţii pulmonare, pneumonia fiind o complicaţie obişnuită.

Sechelele intoxicaţiei cu gaze de luptă au fost studiate pe larg. Deşi de obicei leziunile pulmonare provocate de expunerea la clor se rezolvă complet, la aproximativ 10% din supravieţuitori se constată sechele. Acestea sînt mai ales bronşita cronică, emfizemul şi tuberculoza pulmonară. Tuberculoza rezultă din activarea focarelor preexistente latente sau oprite în evoluţie.

Tratament. Terapia intoxicaţiei cu iritante pulmonare trebuie axată pe:

1) asigurarea unei oxigenări suficiente a sîngelui;
2) ameliorarea circulaţiei prin diminuarea sarcinii cordului drept şi înlăturarea hemoconcentraţiei şi a şocului;
3) uşurarea simptomelor subiective.

[1-2] Termenul acesta defineşte cantitatea de gaz necesară pentru a oxida substanţele reductoare (de obicei organice) din apă. Excesul de gaz rămas, dizolvat pentru a asigura dezinfecţia apei pe traseul conductelor, este numit „clor rezidual" (N. T.).

[3] Prin *coeficient de temperatură* se înţelege dependenţa vitezei unei reacţii de temperatură, în general, sau numeric, cifra care exprimă această dependenţă (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

Este indicată administrarea imediată a oxigenului. Raţiunea şi tehnica terapeuticii cu oxigen, ca şi avantajele respiraţiei sub presiune sînt prezentate în altă parte.

Măsurile care trebuie luate pentru ameliorarea circulaţiei variază cu starea bolnavului. Există 2 obiective principale: combaterea insuficienţei cardiace drepte şi a stazei venoase şi restabilirea unei fluidităţi normale în circulaţia anhidremică. Lichidele administrate i.v., de exemplu serul fiziologic, înlătură hemoconcentraţia, dar sporesc, din păcate, sarcina cordului. De aceea multe autorităţi medicale recomandă sîngerarea, ca fiind procedeul cel mai eficace. Extragerea a 400—700 ml de sînge uşurează adesea simptomele insuficienţei circulatorii, scăzînd distensia cordului drept, reducînd congestia venoasă şi permiţînd diluarea sîngelui îngroşat cu ajutorul lichidelor extracelulare. În cazuri în care presiunea venoasă nu este ridicată, circulaţia beneficiază mai degrabă de injectarea lichidelor, decît de flebotomie. Dacă pacientul este deja în stare de şoc, sîngerarea este net contraindicată. În astfel de situaţii trebuie instituită terapia şocului. Acidoza care însoţeşte intoxicaţia cu clor se corectează de obicei de la sine, cînd sînt îndepărtate celelalte simptome. O acidoză avansată trebuie însă combătută prin administrarea unor soluţii alcalinizante corespunzătoare.

Avem la dispoziţie mai multe mijloace de uşurare a tulburărilor subiective. Respirarea vaporilor de alcool sau inhalaţiile medicamentoase ne sînt adesea de ajutor. Morfina poate fi utilizată pentru a diminua setea de aer, dar are dezavantajul că deprimă centrul respirator. Oxigenul aduce ameliorarea într-un mod mai fiziologic. Accesele severe de tuse pot fi suprimate cu codeină. Jena conjunctivală, datorită efectelor iritante ale clorului, poate fi îndepărtată prin spălături abundente ale ochilor cu soluţii de acid boric şi aplicarea de anestezice locale. Fotofobia trebuie tratată prin plasarea bolnavului într-o cameră întunecoasă. În nici un caz ochii nu trebuie bandajaţi, pentru că se împiedică astfel drenarea normală a exsudatului. Tratamentul bronşitei, emfizemului sau al pneumoniei care urmează intoxicaţiei cu clor nu necesită alte măsuri decît cele obişnuite în aceste situaţii.

COMPUŞII CU CLOR[1]

Clorul însuşi are o utilitate redusă ca antiseptic, din cauza dificultăţii de a manipula elementul în stare gazoasă şi datorită faptului că apa de clor este foarte instabilă. Există însă o serie de compuşi care cedează treptat acid hipocloros şi pot fi întrebuinţaţi, de aceea, în dezinfecţia obiectelor şi în chirurgie. Activitatea germicidă a unor astfel de substanţe este legată de uşurinţa şi intensitatea eliberării de acid hipocloros; acidul astfel eliberat este cunoscut sub numele de *„clor activ (disponibil)"*[2]. Cantitatea de clor activ dintr-un compus nu poate fi calculată dinainte, ci trebuie determinată prin probe chimice. Metoda întrebuinţată se bazează pe eliberarea iodului din iodura de potasiu sub influenţa clorului elemental. Testul determină deauna un criteriu sigur al activităţii germicide în diferite condiţii de utilizare.

Soluţiile de hipocloriţi. Există o serie de soluţii în care clorul se găseşte sub formă de hipocloriţi. Ele sînt cunoscute sub diverse denumiri, ca soluţia Dakin, Dakin-Carrel, Labarraque etc. *Soluţia de hipoclorit de sodiu*, F.N., este preparatul oficial de acest tip. Ea conţine 5% NaOCl. Această concentraţie este prea mare pentru a fi utilizată la nivelul ţesuturilor şi pentru scopuri chirurgicale se foloseşte *soluţia diluată de hipoclorit de sodiu (soluţia Dakin modificată)*, F.N. Acest preparat conţine aproximativ 0,5 g NaOCl şi 0,45 g clor activ la 100 ml.

Soluţiile de hipoclorit de sodiu sînt relativ instabile şi trebuie preparate proaspăt. Ele sînt nu numai germicide, ci dizolvă şi ţesuturile necrotice; de aceea erau înainte larg întrebuinţate în tratamentul *plăgilor supurate*. Un dezavantaj al hipocloriţilor constă în faptul că lizează cheagurile sanguine şi întîrzie coagularea prin interferare cu trombina. Antisepticele clorinate sînt întrucîtva şi iritante pentru piele. Soluţia diluată de hipoclorit de sodiu este de asemenea larg întrebuinţată sub formă de băi de picioare, în profilaxia *epidermofiţiei*.

Clorura de var. Clorura de var este prea iritantă pentru a fi utilizată la nivelul ţesuturilor, dar este larg folosită la *dezinfecţia* obiectelor şi a apei de băut. Compusul este de asemenea o materie primă pentru prepararea soluţiilor de hipoclorit de sodiu. El constă într-un amestec de clorură şi hipoclorit de calciu şi trebuie să conţină cel puţin 30% clor disponibil. Clorura de var este relativ instabilă şi pierde mult din activitatea ei, chiar printr-o păstrare atentă, care depăşeşte însă o perioadă de un an.

CLORAMINELE

Cloraminele folosite ca agenţi medicinali sînt compuşi în care clorul este legat de azot sub formă de clor disponibil. Aceste substanţe erau sintetizate cu mult timp mai înainte de a fi introduse în medicină de către Dakin şi colaboratorii săi (1916). Cloraminele îşi exercită acţiunea bactericidă pe două căi. Cea mai importantă dintre acestea este eliberarea clorului disponibil şi formarea de acid hipocloros. Molecula compusului cloraminic poate acţiona însă şi direct (Marks şi alţii, 1945). Reacţiile chimice pe care se bazează activitatea bactericidă majoră a cloraminelor pot fi prezentate precum urmează:

$$R_2{=}N{-}Cl + H_2O \rightarrow R_2{=}NH + HOCl$$

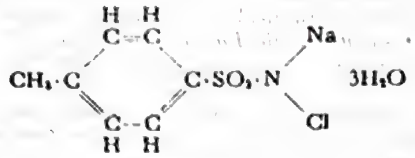
$$R{-}N{=}Cl_2 + H_2O \rightarrow R{-}N\begin{matrix}H\\Cl\end{matrix} + HOCl$$

Acidul hipocloros, care este pus în libertate, acţionează în modul descris mai sus. De aceea cloraminele sînt relativ inactive într-un mediu alcalin şi în prezenţa unor mari cantităţi de materie organică (Butterfield şi Wattie, 1946). Acidul hipocloros este eliberat mult mai încet de către cloramine decît de hipocloriţi. Clor-

[1-2] Este vorba de substanţe care conţin clorul sub o formă labilă din care poate fi uşor eliberat (aşa-numitul „clor activ" sau „disponibil", care exprimă capacitatea de oxidare a unei substanţe clorigene) (N. T.).

aminele tind de aceea să aibă o acţiune mai slabă, dar mai prelungită.

Cloramina-T. *Cloramina-T (cloraminul)*, F.N., este o pulbere cristalină, albă sau slab gălbuie. Ea are un miros discret de clor şi este solubilă în apă într-o proporţie de 1:7. Are următoarea formulă de structură:

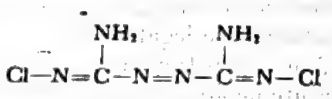


Cloramina-T

Cloramina-T conţine aproximativ 13% clor, care poate fi pus în totalitate în libertate. În contact cu aerul se descompune încet, cedînd clorul. În apă, elementul este eliberat mai repede, formînd acidul hipocloros. Soluţiile de cloramină sînt însă mai slab bactericide decît cele de hipoclorit de sodiu cu aceeaşi proporţie de clor disponibil. De asemenea, cloramina-T are o mai redusă acţiune de dizolvare a ţesutului necrotic. Pe de altă parte, cloramina-T are o durată de acţiune mai lungă şi nu este inactivată atît de rapid de către substanţele organice.

Cloramina este întrebuinţată în soluţie 1% sau 2% pentru irigarea sau pansarea *plăgilor* şi în concentraţie de 0,1—0,2% pentru aplicări pe *mucoase*.

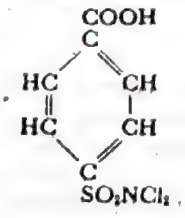
Cloroazodina. *Cloroazodina*, F.N. *(azocloramida)*, este un compus galben cristalin, uşor solubil în apă şi glicerină. Are următoarea structură chimică:



Cloroazodina

Compusul conţine între 37,5 şi 39,5% clor activ. Cloroazodina hidrolizează foarte lent în soluţii apoase. De aceea probabil exercită o acţiune bactericidă mai prelungită decît a altor cloramine în prezenţa lichidelor tisulare şi a exsudatelor. Cloroazodina este întrebuinţată la nivelul plăgilor într-o diluţie de 1:3 300, iar pe mucoase, în diluţii depăşind 1:13 200. O soluţie de cloroazodină în triacetat de gliceril (1:500) este utilizată pentru îmbibarea tifonului folosit la badijonări şi tamponamente. O soluţie concentrată a aceloraşi componenţi (1:125) poate fi diluată în 19 părţi de ulei vegetal, formînd un preparat neiritant, care se poate aplica pe mucoase.

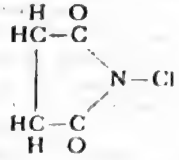
Halazona. *Halazona*, F. N., este o cloramină cu următoarea structură chimică:



Halazona

Substanţa este întrebuinţată pentru *sterilizarea apei de băut*. O concentraţie de 1:300 000 este letală în 30—60 de minute pentru germenii patogeni întîlniţi de obicei în apă. Substanţa este difuzată în tablete stabile care conţin 4 mg de agent activ *(tablete de halazonă*, F.N.); sînt necesare 4—8 mg pentru a steriliza un litru de apă.

Succinclorimida. *Succinclorimida* este o cloramină cu următoarea formulă de structură:



Succinclorimida

Substanţa conţine 25—27% clor activ şi este utilizată la sterilizarea apei. Germenii patogeni comuni sînt distruşi în 20 de minute la o concentraţie de 1:100 000. *Tabletele de succinclorimidă* conţin 0,12 sau 0,3 g de substanţă. Tableta mai mică este suficientă pentru a steriliza 10 l de apă. Un gram se dizolvă în 70 ml de apă.

AGENŢII OXIDANŢI

Anumite substanţe antiseptice sînt toxice pentru microorganisme, datorită acţiunii lor oxidante. Agenţii oxidanţi pot fi împărţiţi în 2 mari grupe: cei care eliberează oxigen în stare născîndă şi cei care oxidează prin alte mecanisme. Constituenţii mai importanţi ai primului grup sînt peroxidul de hidrogen, peroxizii metalici, perboratul de sodiu şi permanganaţii. Din grupul al doilea fac parte halogenii (clorul şi iodul) şi derivaţii lor activi, care au fost deja discutaţi.

COMPUŞI CARE ELIBEREAZĂ OXIGEN ÎN STARE NĂSCÎNDĂ

Oxigenul molecular exercită o acţiune germicidă prin oxidarea constituenţilor sensibili din protoplasma bacteriilor, probabil sisteme enzimatice active în forma lor redusă. Germenii anaerobi sînt şi ei influenţaţi nefavorabil de către o concentraţie înaltă de oxigen în mediul lor înconjurător, compuşii care eliberează oxigen avînd un efect inhibitor asupra bacteriilor de acest tip. Diferitele specii de microorganisme variază mult în privinţa sensibilităţii lor la oxigen. În general, bacteriile gram-pozitive, anumite spirochete şi tripanosomele sînt cele mai puţin rezistente.

Deşi toţi compuşii care eliberează oxigen au probabil acelaşi mecanism intim de acţiune bactericidă, proprie-

tățile lor particulare diferă considerabil și sînt influențate de: 1) ușurința cu care oxigenul este pus în libertate; 2) efectele cationului legat de anionul conținînd oxigen și 3) acțiunea substanței care rămîne după ce oxigenul a fost eliberat. Din acest motiv compușii necesită o discuție separată.

Peroxidul de hidrogen. Peroxidul de hidrogen este un compus foarte instabil, care se descompune rapid pentru a forma oxigen molecular și apă. În medicină este întrebuințat în soluții stabilizate. Preparatul oficial este *soluția de peroxid de hidrogen*, F.S.U., care conține 3% substanță activă în apă; este un lichid incolor și fără miros. O soluție de peroxid de hidrogen în glicerină, care are proprietăți bactericide utile, a fost descrisă de Brown și colaboratorii (1947).

Peroxidul de hidrogen este un germicid activ doar atîta timp cît eliberează oxigen. Cînd este aplicat pe țesuturi, această acțiune este de scurtă durată. Mai mult încă, soluțiile de peroxid de hidrogen au o penetrabilitate redusă și sînt germicide relativ slabe. De exemplu, Dittmar și alții, (1930) atribuie soluțiilor neoficiale ale acestei substanțe un coeficient fenolic de 0,012 față de *S. aureus* și de 0,014 față de *E. coli*. Această valoare poate fi însă crescută de 100 de ori, adăugînd soluției cantități mici de ioni ferici sau cuprici, care catalizează eliberarea oxigenului în stare născîndă.

Peroxidul de hidrogen este utilizat mai ales în *curățirea plăgilor*. Efervescența oxigenului constitue un mijloc mecanic pentru îndepărtarea resturilor tisulare din regiunile inaccesibile. Pot fi întrebuințate soluțiile ca atare sau diluate pe jumătate. Medicamentul este de asemenea eficace în tratamentul *stomatitei Vincent*, mod de folosire important mai înainte de apariția antibioticelor spirochetocide. Pentru aceasta sînt indicate spălături bucale cu o soluție nediluată de peroxid de hidrogen, cel puțin de 4 ori pe zi. Întrebuințarea aceasta continuă a peroxidului de hidrogen, chiar în soluții diluate pe jumătate, poate determina o hipertrofie a papilelor linguale filiforme („limbă păroasă"), care dispare însă cînd medicamentul este întrerupt (Miller și alții, 1938). S-a constatat de asemenea, că peroxidul de hidrogen este util în tratamentul *balanitei* (irigare continuă cu o soluție 2%) și al *vaginitei cu tricomonas*. Injectarea peroxidului de hidrogen în cavitățile închise ale organismului este primejdioasă, deoarece oxigenul eliberat nu are acces spre exterior.

Au fost făcute experiențe pentru a determina dacă administrarea i.v. a peroxidului de hidrogen poate constitui o sursă de oxigen pentru țesuturi. Formarea de methemoglobină și embolia gazoasă limitează însă ritmul administrării și hipoxia nu este înlăturată (Lorincz și alții, 1948).

Peroxizii metalici. Peroxizii metalici întrebuințați în medicină sînt cei de sodiu, calciu și zinc.

Peroxidul de sodiu, M.N.N., este un compus alb, amorf și hidrosolubil. În soluție eliberează ușor oxigenul și lasă un reziduu de oxid de sodiu, puternic alcalin. De aceea, peroxidul de sodiu are o utilizare limitată ca agent terapeutic. A fost întrebuințat în tratamentul *aneei* și la îndepărtarea *comedoanelor*.

Peroxidul de calciu este un praf de culoare albă-gălbuie, solubil în apă. Preparatele medicinale conțin cel puțin 60% peroxid de calciu. În contact cu umezeala, substanța liberează încet oxigenul. Compusul este rar întrebuințat, dar în trecut era luat peroral ca neutralizant și antifermentativ. Culmer și colaboratorii (1937) au studiat acțiunile peroxizilor în stomac, cu scopul de a se convinge asupra valorii lor clinice ca antiacide gastrice. La cîini cărora li se crease un stomac mic, ca și la oameni, ei au constatat că peroxidul de hidrogen scădea activ secreția gastrică. Acțiunea compusului era însă capricioasă și determina senzații neplăcute. În general, peroxizii nu sînt potriviți ca substanțe antiacide.

Peroxidul de zinc este un alt peroxid metalic care eliberează lent oxigen în stare născîndă; el lasă un reziduu de oxid de zinc, care exercită o acțiune ușor astringentă. Peroxidul de zinc a fost studiat pe larg de Meleney (1952), care l-a găsit util în tratamentul *infecțiilor bucale* cu germeni anaerobi. În acest scop, praful se suspendă în 4 părți de apă, folosindu-se în spălături. O suspensie de peroxid de zinc 40% este de asemenea foarte eficace în dezinfecția, dezodorizarea și stimularea vindecării *plăgilor infectate cu anaerobi, microaerofili* și anumiți aerobi, ca *streptococii hemolitici*. *Peroxidul de zinc medicinal*, F.S.U., este un amestec de peroxid, oxid și hidroxid de zinc, care conține cel puțin 40% peroxid. Compusul este practic insolubil în apă. El se sterilizează prin încălzire la o temperatură de 140°, timp de 4 ore, apoi este transformat într-o pastă cu apă distilată sterilă și aplicat ca atare. Reid și Altmeier (1943) au descris o metodă pentru prepararea unui unguent activ și stabil de peroxid de zinc.

Perboratul de sodiu. *Perboratul de sodiu*, F.N. ($NaBO_3 \cdot 4H_2O$), este o pulbere albă, cristalină, care eliberează oxigen în stare născîndă la contactul cu umezeala. Preparatele oficiale conțin cel puțin 9% oxigen care poate fi cedat. Perboratul de sodiu a fost larg întrebuințat ca antiseptic al cavității bucale. După punerea în libertate a oxigenului, reziduul este slab alcalin, fapt probabil avantajos. Ca *apă de gură* se folosește de obicei o soluție de 2%. Compusul este adesea încorporat pastelor de dinți. Miller și colaboratorii (1938) au studiat, pe un grup de studenți în medicină, efectele utilizării continue a perboratului de sodiu în apa de gură și pasta de dinți. La 21% a apărut o hipertrofie a papilelor linguale filiforme, dar leziunile dispăreau cînd medicația era întreruptă. Aplicarea continuă a compusului pe limba și pereții jugali ai animalelor de experiență nu a determinat modificări patologice. Perboratul de sodiu este indicat în special în terapia *infecției fuso-spirilare*. Compusul se aplică sub forma unei paste făcute cu apă sau glicerină. Aceasta este lăsată în gură timp de 5 minute și apoi spălată cu apă caldă. Tratamentul poate fi completat prin utilizarea unei soluții 2% ca apă de gură. Cu aceste tehnici au fost comunicate rezultate excelente.

Nu există unanimitate de păreri în privința pericolelor la care poate duce întrebuințarea perboratului de sodiu. Unii cercetători cred că acest compus trebuie folosit numai sub supraveghere atentă, în timp ce alții își exprimă părerea că perboratul de sodiu este un agent eficace și nepericulos pentru igiena bucală, și care poate fi pus la dispoziția profanului.

Permanganații. Permanganații sînt unii dintre cei mai prețioși antiseptici care eliberează oxigen în stare născîndă. 2 au o importanță clinică: permanganatul de potasiu și cel de zinc. Acest din urmă compus întrunește acțiunile unui agent oxidant și ale unui astringent.

Permanganatul de potasiu, F.S.U., este format din cristale purpurii închise, solubile în apă. Soluțiile colorează țesuturile și îmbrăcămintea. *Permanganatul de zinc* se prezintă sub formă de cristale brun-închise, ușor solubile în apă. Compusul eliberează oxigenul mai repede decît sarea de potasiu și de aceea trebuie avută multă grijă cînd este adus în contact cu substanțe ușor oxidabile. Dacă în borcanul în care este păstrat permanganatul de zinc pătrunde vreo astfel de substanță străină, oxigenul este pus în libertate; dacă recipientul este ermetic astupat, se poate produce o explozie. Sînt persoane

care au fost rănite în timp ce manevrau sticle de permanganat de zinc.

Rezistenţa microorganismelor la permanganaţi variază mult. De exemplu, concentraţia de permanganat de potasiu care este germicidă într-o oră, la temperatura camerei, se modifică, pentru diferiţii germeni, precum urmează: *Ps. pyocyaneea*, 15 părţi la 1 000 000; *E. coli*, 60:1 000 000; *S. aureus* şi *P. vulgaris*, 240:1 000 000; *B. mesentericus*, 30:1 000. Activitatea bactericidă a permanganatului de potasiu este mult redusă de prezenţa substanţelor organice. Concentraţii mai mari de 1:5 000 sînt iritante pentru ţesuturi.

Întrebuinţări clinice. Permanganaţii sînt folosiţi în clinică în diferite scopuri, dar mult mai puţin decît în trecut. Aplicarea lor cea mai largă se face în tratamentul *uretritelor*; în acest caz, permanganatul de zinc este preferabil poate sării de potasiu, din cauza acţiunii lui astringente. Se utilizează o concentraţie de 1:4 000, sub formă de irigaţii uretrale. Permanganatul de potasiu era într-un timp foarte preţuit în tratamentul *blenoragiei*. Pentru irigarea vezicii în tratamentul *infecţiilor urinare persistente* poate fi întrebuinţată o soluţie de 1:5 000.

O soluţie de permanganat de potasiu 1% a fost folosită în tratamentul *infecţiilor fuso-spirilare*; ca antiseptice oxidante însă, peroxidul de hidrogen sau perboratul de sodiu sînt probabil superioare. Leziunile veziculoase ale *epidermofiţiei* răspund, de asemenea, la aplicarea unei soluţii de permanganat de potasiu 1%. Compusul este util şi în tratamentul stadiului veziculos al *eczemei*, în care scop se întrebuinţează pansamente umezite cu o soluţie de 1:10 000.

Capacitatea permanganatului de potasiu de a oxida substanţele organice îi deschide şi alte domenii de utilizare în afara tratamentului infecţiilor. *Otrăvurile* pot fi distruse prin oxidare, iar aplicarea cristalelor de permanganat la nivelul unei *muşcături de şarpe* este utilă, cu condiţia ca plaga să fie larg deschisă şi circulaţia oprită, pentru a preveni absorbţia. Unii autori cred însă că substanţa face mai mult rău decît bine, în sensul că se formează o crustă care nu permite sucţiunea şi împiedică drenajul rănii. Un pansament umed de permanganat poate fi întrebuinţat în tratamentul intoxicaţiei cu iederă americană. Soluţiile de permanganat pot oxida multe substanţe medicamentoase, iar spălătura stomacală cu o concentraţie de 1:5 000 are o oarecare valoare ca *antidot chimic în intoxicaţii*. Anumite barbiturice, hidratul de cloral şi mulţi alcaloizi pot fi oxidaţi în acest mod. Alcaloizii rezistenţi la oxidarea cu permanganat sînt atropina şi cocaina.

Cloratul de potasiu. Cloratul de potasiu a fost introdus în medicină ca germicid oxidant, dar are o acţiune redusă asupra bacteriilor, întîrziindu-le creşterea doar cu puţin mai mult decît sărurile inerte. În plus, compusul poate determina uşor o intoxicaţie generală.

Cloratul de potasiu, F.N., se prezintă sub forma unei pulberi cristaline, albe, solubile în apă într-o proporţie de 1:16,5. Sarea trebuie mînuită cu precauţie; dacă este amestecată cu substanţe organice, poate exploda la încălzire sau izbituri. Medicamentul a fost utilizat, într-o soluţie de 2—4%, ca apă de gură în tratamentul *stomatitelor*. Soluţia saturată a fost întrebuinţată pentru terapia locală a *anginei Vincent*. Există însă agenţi mai eficace şi mai puţin toxici.

Intoxicaţia cu clorat. Ionul clorat nu este distrus în organism. Este excretat încet de către rinichi, fiind de aceea în stare să determine intoxicaţii acute sau subacute. Doza toxică de clorat de potasiu a fost fixată la aproximativ 5 g; dar moartea s-a produs uneori şi după ingestia unor cantităţi mai reduse, şi s-au observat vindecări după ingerarea unor doze mult mai mari. Utilizarea continuă a sării poate produce un efect toxic cumulativ. Cloraţii exercită o acţiune locală iritantă asupra tractului gastro-intestinal, intoxicaţia acută fiind de obicei caracterizată prin dureri abdominale, greaţă şi vărsături. După absorbţie, ionul clorat devine toxic pentru sînge, determinînd distrugerea globulelor roşii şi conversia hemoglobinei în methemoglobină. Rinichiul este afectat, fie prin medicamentul propriu-zis, fie prin hematiile lizate şi pigmentul eliberat. Moartea se produce prin methemoglobinemie masivă sau nefrită acută. Simptomele intoxicaţiei sînt cele care însoţesc methemoglobinemia, hemoglobinuria, anoxia şi leziunile renale. *Tratamentul* cuprinde îndepărtarea medicamentului din tractul gastro-intestinal prin spălături gastrice şi purgative saline, combaterea anoxiei prin transfuzii de sînge şi mici cantităţi de albastru de metilen (pentru convertirea methemoglobinei în hemoglobină), utilizarea de alcaline pentru a preveni anuria[1] şi terapia simptomatică. Cochrane şi Smith (1940) au revăzut literatura asupra intoxicaţiei cu clorat şi comunică un caz mortal datorit greşelii unui farmacist, care a eliberat clorat în loc de clorură de potasiu. Bolnavul a ingerat 30 g în 3 zile şi a murit în ziua a noua.

Ionul brom produce o intoxicaţie foarte asemănătoare celei cauzate de clorat. Utilizarea bromatului de potasiu ca neutralizant al acidului tioglicolic, întrebuinţat în loţiunile de păr pentru ondulaţii la rece în casă, face din bromat un toxic care poate fi găsit în gospodărie. A fost comunicat un caz mortal de intoxicaţie, la un copil care ingerase o cantitate necunoscută dintr-o astfel de soluţie neutralizantă (Dunski, 1947).

METALELE GRELE ŞI SĂRURILE LOR

COMPUŞII MERCURULUI

Compuşii mercurici anorganici au fost printre primele antiseptice utilizate, fiind considerate de către Robert Koch drept germicide puternice. La sfîrşitul secolului trecut, bacteriologi de seamă au adus dovada că derivaţii mercuriali sînt doar bacteriostatici, descoperire care a fost apoi larg confirmată. Cu toate acestea, credinţa că mercurialele sînt germicide foarte active persistă încă. La lista lungă a compuşilor anorganici, întrebuinţaţi înainte ca antiseptice, s-a adăugat un adevărat batalion de săruri organice ale mercurului.

Mecanism de acţiune. Ionul mercuric este un precipitant proteinic şi nu trebuie să ne mire faptul că acţiunea antibacteriană a compuşilor mercurului a fost atribuită mai întîi acestei proprietăţi. Nu trecuseră nici 50 de ani de cînd mercurul era întrebuinţat ca antiseptic, cînd cercetările fundamentale ale lui Hellerman (1937), Fildes (1940), Barron şi Singer (1943) şi ale altora, au stabilit că ionul mercuric inhibează în mod specific enzimele sulfhidrilice şi că — în concentraţiile folosite în medicină — aceasta este probabil baza activităţii sale bacteriostatice (vezi de asemenea Cook şi colaboratorii, 1946). Atît compuşii mercuriali anorganici, cît şi cei organici sînt agenţi bacteriostatici activi, de unde trebuie presupus că Hg^{++} şi RHg^{+} sînt ambii inhibitori.

[1] Sau, mai bine zis, pentru a combate acidoza legată de anurie (N. T.).

O cunoaştere a mecanismului de acţiune a antisepticelor mercuriale explică multe din observaţiile mai vechi asupra limitelor compuşilor de mercur ca germicide active. Încă din 1889, Geppert a demonstrat că clorura mercurică este mai degrabă bacteriostatică decît bactericidă; culturile efectuate ulterior din germeni expuşi acţiunii agentului îşi pot relua creşterea, dacă ionul mercuric este îndepărtat din mediu cu ajutorul sulfurii de amoniu. Explicaţia rezidă în faptul că inhibiţia enzimelor sulfhidrilice de către mercur este reversibilă; dacă metalul este eliminat de la nivelul enzimei, activitatea se restabileşte. Aceasta este baza acţiunii DMP în tratamentul intoxicaţiei cu mercur (pag. 797). La celulele cu organizare superioară ale mamiferelor, moartea celulară survine cînd enzimele sulfhidrilice sînt inhibate pentru o perioadă de timp variind între cîteva minute şi cîteva ore. Sporii bacterieni însă — expuşi mai multe luni acţiunii mercurialelor — îşi reiau multiplicarea cînd inhibitorul este înlăturat. Virusul gripal inactivat de mercur poate fi de asemenea reactivat cu ajutorul tiolilor (Klein şi alţii, 1948).

În umorile organismului există mulţi compuşi sulfhidrilici capabili de a se combina cu mercurul, de exemplu glutationul, cisteina, grupările SH ale proteinelor etc. De aceea, nu este neaşteptat faptul că suspensii de streptococi hemolitici, expuse timp de 10 minute unor concentraţii mari dintr-un mercurial organic, sînt încă virulente inoculate la şoarece (Morton şi alţii, 1948; Powell, 1948). Într-adevăr, viabilitatea poate fi restabilită prin incubarea în mediu cu bulion-sînge (Banti, 1949). Pentru aceste motive, Institutul naţional de sănătate recomandă întrebuinţarea unui mediu de cultură cu acid tioglicolic, pentru determinarea sterilităţii produselor biologice care conţin mercuriale organice în scop de conservare.

Antisepticele cu mercur inhibează enzimele sulfhidrilice ale celulelor tisulare ca şi pe cele ale bacteriilor. Materiale de testare, ca ţesutul embrionar sau leucocitele, sînt repede atacate, indicele terapeutic al compuşilor de mercur fiind de aceea redus (Salle şi Lazarus, 1935).

Din cele de mai sus rezultă limpede că derivaţii mercuriali sînt departe de a fi germicizi ideali. Pretenţiile de activitate înaltă a multor preparate din comerţ se bazează pe folosirea unor tehnici de determinare care nu iau în considerare factorii pe care i-am schiţat; ele sînt totuşi bacteriostatice active şi ca atare au multe aplicaţii medicale. În sfîrşit, trebuie notat că în multe preparate mercuriale organice, vehiculul conţine alcool etilic sau benzilic, care contribuie la activitatea germicidă (Cromwell, 1949).

Clorura mercurică. Acest compus, cel mai vechi dintre antisepticele mercuriale, este utilizat numai pentru dezinfecţia materialelor sau a pielii intacte. El este prea iritant şi prea toxic pentru a fi aplicat pe suprafeţe dezepitelizate. Este folosit citeodată de către chirurgi la spălarea mîinilor, într-o concentraţie de 1:2 000. Este de asemenea utilizat la sterilizarea lenjeriei, de exemplu a şervetelor, într-o diluţie de 1:1 000. O soluţie de aceeaşi concentraţie se întrebuinţează la sterilizarea anumitor instrumente chirurgicale care sînt alterate de fierbere, dar ea este probabil ineficace împotiva sporilor. Pentru distrugerea paraziţilor, ca păduchele de cap sau ftirius-ul, sînt eficace soluţii de clorură mercurică în alcool de 50°; insecticidele moderne sînt însă mai puţin primejdioase şi mai active. Pentru cap se întrebuinţează o soluţie 1:500, iar pentru corp, una de 1:1 000.

Biclorura de mercur (clorura mercurică, sublimatul coroziv, clorura mercurică coroz'vă), F.S.U., este de obicei distribuită sub formă de tablete oficiale: *tablete toxice mari de biclorură de mercur*, F.N., şi *tablete toxice mici de biclorură de mercur*, F.N. Ele conţin respectiv 0,5 şi 0,125 g clorură mercurică. Trebuie să fie neregulate ca formă, distinctiv colorate şi eliberate în flacoane de un format neobişnuit, purtînd eticheta „otravă". Prin tradiţie, tabletele de clorură mercurică sînt colorate în albastru[1]. De aceea, dacă un bolnav cu debut acut prezintă vărsături de culoare albastră, există probabilitatea unei intoxicaţii cu clorură mercurică.

Diverse alte săruri mercurice. O serie de săruri mercurice nu se ionizează în aceeaşi măsură ca şi clorura, sînt mai puţin iritante pentru ţesuturi, nu atacă instrumentele şi pot fi aplicate pe mucoase. Cîteva dintre ele au fost folosite în trecut, pentru efectele lor generale, ca diuretice sau în tratamentul sifilisului. Multe sînt încă medicamente oficiale. Aceste săruri sînt puţin indicate pentru aplicarea pe ţesuturi sau administrarea parenterală, fiind depăşite — atît în privinţa eficacităţii germicide, cît şi a securităţii întrebuinţării lor — de către alţi compuşi. De aceea sînt considerate, în cel mai bun caz, ca înlocuitori ai clorurii mercurice. Din acest grup fac parte următoarele săruri: *benzoatul, cianura, oxicianura, salicilatul şi succinimida mercurică, iodura roşie de mercur*, F.N., şi *iodura mercuro-potasică*[2].

Compuşii de mercur insolubili. Compuşii insolubili ai mercurului şi mercurul metalic însuşi se încorporează în unguente, fiind utilizate ca *antiseptice*. Cînd este preparat în acest mod, proteinele şi sărurile din ţesuturi îl dizolvă treptat şi ionul metalic acţionează astfel timp mai îndelungat în concentraţie joasă.

Oxidul galben de mercur, F.N. (HgO), este un compus mercuric insolubil în apă. Preparatul oficial al acestei sări are o concentraţie de 1% în unguent alb şi este cunoscut sub denumirea de *unguent de oxid galben de mercur*, F.N. Este întrebuinţat de obicei pentru *aplicaţii conjunctivale*; mai este util şi în *epidermofiţie, prurit anal* şi *pediculoză*.

Mercurul amoniacal[3], F.S.U., este o sare insolubilă în apă ($HgNH_2Cl$), folosită tot sub formă de unguent. *Unguentul de mercur amoniacal*, F.S.U., conţine 5% sare într-un amestec de lanolină şi unguent alb. Preparatul este întrebuinţat mai ales ca antiseptic cutanat, fiind activ în special în *impetigoul contagios, tricofiţia capului* şi alte dermatoze. Se foloseşte de asemenea ca decapant în *psoriazis*; mai este utilizat în *pruritul anal, oxiurază* şi *pediculoză*.

Unguentul mercurial forte, F.N. şi *unguentul mercurial slab*, F.N., sînt preparate compuse din mercur metalic într-un vehicul cu lanolină, ceară albă şi parafină[4]. Unguentul forte

[1] În farmacia noastră, tabletele de sublimat se colorează în roz (N. T.).

[2] Tetraiodomercuriatul de potasiu, sare complexă (N. T.).

[3] Clorura amino-mercurică (N. T.).

[4] Unguentul mercurial *(cinereum)* se prepară în farmacia noastră cu axungie (untură de porc) benzoinată. Concentraţiile de mercur metalic însă nu diferă.

conţine 50% mercur metalic, cel slab 20%. Întrebuinţarea lor principală, astăzi perimată, era în tratamentul *sifilisului*. Au mai fost utilizate în *pediculoză*.

Alte unguente mercurice sînt *unguentul slab de clorură mercuroasă (unguentul cu calomel)*, F.N. (30% clorură mercuroasă), şi unguentul cu oxid roşu de mercur (10% oxid mercuros).

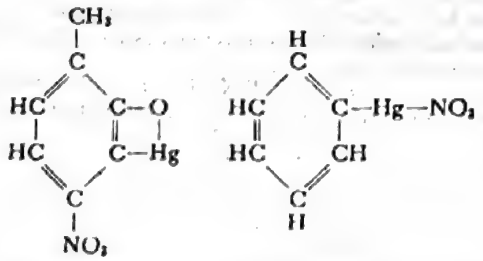
Antisepticele mercuriale organice. Mercurialele organice sînt compuşi în care mercurul se găseşte sub forma unor combinaţii organice complexe. În general sînt mai puternic bacteriostatice, mai puţin iritante şi mai puţin toxice decît sărurile anorganice de mercur. Mecanismul de acţiune şi restricţiile lor au fost deja discutate.

Merbromina, F.N., cunoscută şi sub numele de *mercurocrom*, M.N.N., a fost primul antiseptic mercurial organic introdus în medicină. Deşi există dovezi contrarii mulţi îl consideră încă a fi un germicid foarte puternic. În realitate este doar slab activ şi trebuie privit mai degrabă ca agent bacteriostatic decît bactericid. Din punct de vedere chimic, merbromina este un derivat de fluoresceină (dibrom hidroximercurifluoresceină). Este preparat sub forma sării disodice, care este solubilă în alcool, ca şi în apă. Compusul este un colorant şi are în soluţie o culoare roşie strălucitoare. Ţesuturile sînt puternic colorate în roşu de către soluţiile de merbromină, efectul psihologic al acestei proprietăţi fiind atît de mare, încît publicul atribuie substanţei o putere bactericidă pe care aceasta nu o posedă. Merbromina nu este iritantă pentru ţesuturi. Pe de altă parte, colorantul pătrunde puţin în ţesuturile vii (Oettingen şi alţii, 1932), iar acţiunea sa bactericidă este mult redusă de către substanţele organice şi influenţată pronunţat de pH. De exemplu, la pH umorilor organismului merbromina este relativ ineficace. Este un dezinfectant destul de slab (Simmons, 1928) şi nu este sigur ca antiseptic de suprafaţă pe mucoase (Rodriguez, 1928).

Aplicaţia terapeutică principală a merbrominei este dezinfecţia pielii, mucoaselor şi plăgilor. Agentul are o valoare limitată şi pentru fiecare din multiplele sale utilizări avem la dispoziţie un compus mult mai activ.

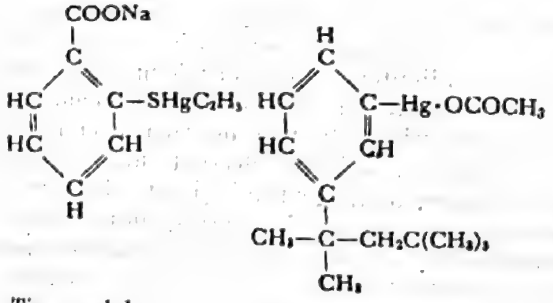
Merbromina este difuzată sub forma unei soluţii apoase oficiale de 2% *(soluţie de merbromină*, F.N.), ca soluţie oficinală 2% într-un amestec de alcool, acetonă şi apă *(soluţie chirurgicală de merbromină*, F.N.) şi sub forma unei pulberi afinate.

Nitromersol, F.N. *(metafen*, M.N.N.), *nitrat fenilmercuric*, F.N. *(nitrat de merfenil*, M.N.N.), *acetomeroctol*, M.N.N., *timerosal*, F.N., constituie un grup de antiseptice mercuriale organice cu multe caractere comune şi pot fi de aceea discutate împreună. Constituţia chimică a componenţilor mai importanţi este indicată în următoarele formule de structură:



Nitromersolul

Nitratul fenilmercuric



Timerosalul

Acetomeroctolul

Multe rezultate discordante au apărut în literatură cu privire la acţiunea antiseptică a acestui grup de mercuriale organice. Totuşi, majoritatea cercetătorilor cred că ele sînt mai active şi mai puţin iritante decît sărurile mercurice anorganice. Trebuie subliniat că mercurialele organice sînt relativ ineficace în distrugerea sporilor şi de aceea nu sînt atît de utile la dezinfecţia instrumentelor, cum se crede de obicei (Brewer, 1939).

Mercurialele organice pot fi folosite ca înlocuitoare ale sărurilor de mercur mai puternic ionizate şi — în plus — pot fi aplicate direct pe ţesuturi. Ele au fost larg utilizate la dezinfecţia instrumentelor şi ca antiseptice ale suprafeţelor cutaneo-mucoase. Datele următoare arată concentraţiile de timerosal şi nitromersol utilizate curent; nu trebuie însă să tragem concluzia că aceste concentraţii sînt obligatoriu bactericide. Cîteodată poate să apară o sensibilizare la mercurialele organice (Ellis şi Robinson, 1942; Gaul şi Underwood, 1949).

	Timerosal	*Nitromersol*
Instrumente	1:1 000	1:5 000—1 000
Ochi	1:10 000—5 000	1:10 000—5 000
Mucoasă nazală	1:5 000—2 000	1:5 000—2 500
Uretră	1:30 000—5 000	1:10 000—5 000
Piele	1:1 000 (tinctură)	1:5 000—1 000

Antisepticele mercuriale organice sînt difuzate sub forma diverselor tipuri de soluţii, tincturi, jeleuri, unguente şi supozitoare.

Mercresin, M.N.N., este un preparat compus dintr-un amestec de 0,1% clorură hidroxifenil-mercurică şi 0,1% amiltricresol secundar, într-o soluţie de acetonă — alcool — apă. El prezintă proprietăţile germicide, fungicide şi bacteriostatice cît şi restricţiile celor 2 părţi componente. Este folosit nediluat pentru aplicare pe piele şi în concentraţii de 1:50 şi 1:20 pentru utilizarea la nivelul mucoaselor.

COMPUŞII DE ARGINT

Derivaţii argintului sînt larg întrebuinţaţi ca astringenţi, caustici, antiseptici şi germicizi. Există 2 tipuri de preparate: sărurile de argint solubile, care se ionizează uşor prin disolvare, şi preparatele coloidale, în care ionii de argint se găsesc în cantitate mică. Cele 2 categorii de substanţe variază mult în ceea ce priveşte activitatea lor farmacologică. În acest paragraf sînt discutate numai acţiunile locale ale argintului; efectele sale generale sînt prezentate la capitolul despre metale.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de acţiune. Ionul argint este un precipitant al proteinelor, exercitînd prin aceasta o acţiune bactericidă. Asupra ţesuturilor acţionează într-un mod asemănător; aplicarea locală a sărurilor anorganice de argint determină o precipitare masivă a proteinelor tisulare. Compuşii coloidali de argint, pe de altă parte, se disociază doar într-o măsură redusă şi nu precipită proteinele. Totuşi sînt bacteriostatici în concentraţii relativ joase. De aceea trebuie presupus că argintul — ca şi mercurul — este în stare să împiedice activităţile metabolice esenţiale ale celulelor bacteriene. Cînd soluţiile sărurilor anorganice de argint sînt aplicate pe ţesuturi, ele exercită un efect germicid imediat. Pe urmă sînt eliberate, din proteinaţii de argint formaţi, mici cantităţi de metal ionizat, determinînd astfel o acţiune bacteriostatică susţinută.

Eficienţă bactericidă. Sărurile anorganice de argint sînt, în soluţie, intens germicide. De exemplu, nitratul de argint distruge majoritatea microorganismelor într-o concentraţie de 1:1 000. Diluţii mult mai mari sînt bacteriostatice. Compuşii coloidali de argint au dimpotrivă o acţiune bactericidă redusă. Nici o substanţă din acest grup nu este germicidă într-o concentraţie de 1%, dar soluţii 10% distrug microorganismele. Totuşi, preparatele de argint coloidal sînt bacteriostatice în concentraţii mai mici de 1:20 000 (Leonard, 1931).

Un fenomen bacteriologic interesant este faptul că apa distilată devine pronunţat bactericidă după contactul cu argintul metalic. Deşi concentraţia ionilor de argint atinge de abia 1:20 000 000, chiar suspensii dense de bacterii sînt distruse în cîteva ore. Într-adevăr, argintul metalic poate fi folosit la dezinfecţia apei, dar procedeul este costisitor. Acest fenomen comun şi altor metale grele este cunoscut sub denumirea de *acţiune oligodinamică* (Mc Khann şi alţii, 1948). Mecanismul nu este încă elucidat, dar se crede că germenii sînt capabili să transforme metalul într-o formă ionică activă. Este probabil că în timpul utilizării ca antiseptice a sărurilor de argint simple se formează prin reducere o oarecare cantitate de argint metalic, a cărui acţiune oligodinamică ar contribui la efectul bacteriostatic.

SĂRURILE SIMPLE DE ARGINT

Sărurile simple ionizabile de argint folosite în medicină sînt: *nitratul*, *lactatul* şi *picratul*.

Nitratul de argint. *Nitratul de argint*, F.S.U., se prezintă sub forma unor cristale incolore, uşor solubile în apă. Este cel mai curent întrebuinţat dintre sărurile simple de argint, fiind folosit în calitate de caustic, germicid antiseptic şi astringent. Intensitatea acţiunii depinde de concentraţia utilizată şi de durata contactului cu germenii. Ionul argentic este precipitat de cloruri. Acţiunea sărurilor de argint poate fi astfel uşor oprită prin spălare cu o soluţie de clorură de sodiu. Această proprietate chimică explică şi faptul că soluţii de săruri argentice simple nu pătrunde repede în ţesuturi, deoarece ionul de argint este precipitat de clorurile din lichidele tisulare. Sărurile de argint înnegresc ţesuturile, datorită depunerii metalului redus. Culoarea dispare cu încetul, spontan.

Indicaţii terapeutice. Nitratul de argint este utilizat sub formă solidă sau în soluţii. Sub formă de *nitrat de argint solidificat (caustic lunar*[1]*)*, F.S.U., compusul este întrebuinţat pentru cauterizarea plăgilor şi pentru îndepărtarea ţesutului de granulaţie a verucilor etc. Este distribuit în creioane uşor de folosit, care trebuie umezite înainte de întrebuinţare. Soluţiile de nitrat de argint 0,01—10% sînt utilizate de asemenea în aplicaţii locale. Concentraţia este variabilă, depinzînd de sensibilitatea ţesuturilor cu care compusul vine în contact şi de rezultatul dorit. De exemplu, o diluţie de 1:10 000 este folosită ca antiseptic şi astringent blînd, pentru irigarea vezicii urinare şi a uretrei. Cînd este necesară o acţiune intens germicidă, cum ar fi pentru tratamentul local al ulceraţiilor bucale infectate, se poate aplica cu mare grijă o soluţie 10%.

Sărurile de argint sînt deosebit de bactericide pentru gonococi, nitratul de argint fiind folosit curent (de obicei obligatoriu, prin lege) în *profilaxia oftalmiei nou-născuţilor*. Cîteva picături dintr-o soluţie 1—2% se instilează în sacul conjunctival. Dacă întrebuinţăm o soluţie mai concentrată, ochii trebuie spălaţi imediat cu ser fiziologic. Penicilina a înlocuit nitratul de argint în multe state.

Lactatul de argint. *Lactatul de argint* este o altă sare simplă ionizabilă de argint. Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, solubilă în apă într-o proporţie de 1:15. Compusul este folosit cu aceleaşi indicaţii ca şi nitratul de argint, în diluţii variind de la 1:1 000 la 1:2 000.

Picratul de argint. *Picratul de argint (picragol)*, M.N.N., este o sare ionizabilă, care întruneşte proprietăţile ionului argentic şi ale celui picric. Compusul este o pulbere cristalină galbenă, puţin solubilă în apă sau solvenţi organici. Întrebuinţarea principală a picratului de argint este aceea din tratamentul vaginitelor şi mai ales al *tricomoniazei* şi *moniliazei* vaginale. Efectul maxim se obţine administrînd compusul în pudră; 5 g de amestec conţinînd 1 parte picrat de argint şi 99 de părţi de caolin purificat se depun pe pereţii vaginului prin insuflaţie (Shelanski, 1939, Corbit şi alţii, 1941). Ca tratament auxiliar se folosesc ovulele cu picrat de argint. Există pe piaţă ovule care conţin 130 mg sare activă într-un vehicul de gelatină boro-glicerinată. Picratul de argint s-a dovedit de asemenea eficace în tratamentul tricomoniazei şi moniliazei bărbatului (Knight şi Shelanski, 1939); se instilează pe uretră 4 ml dintr-o soluţie apoasă 0,5%.

Dacă picratul de argint este întrebuinţat timp mai îndelungat apare pericolul argirismului sau al lezării rinichiului prin ionul picrat. Bolnavul trebuie observat de aceea cu atenţie în timpul perioadei de tratament.

PREPARATELE COLOIDALE DE ARGINT

Preparatele coloidale de argint conţin cantităţi mari de metal, dar argintul se află în cea mai mare parte într-o formă neionizabilă. Soluţiile nu precipită de aceea clorurile sau proteinele şi pătrund în ţesuturi mult mai uşor decît soluţiile sărurilor simple de argint. Preparatele coloidale sînt însă mai mult bacteriostatice decît

[1] Argintul era închinat lunii, aurul fiind metalul soarelui (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

bactericide. De asemenea nu sînt corosive, iritante sau astringente. Germenul cel mai sensibil la acţiunea soluţiilor coloidale de argint este gonococul, care este distrus după un scurt contact cu o concentraţie de 0,5% proteinat de argint slab sau 0,25% proteinat de argint forte.

Clasificarea preparatelor. Multe tipuri de compuşi ai argintului pot fi trecuţi într-o „soluţie coloidală" şi există o mare varietate de preparate de acest tip. Soluţiile coloidale nu sînt soluţii adevărate, ci constau într-o suspensie durabilă de particule insolubile, cu dimensiuni ultramicroscopice. Soluţiile de argint coloidal variază mult în privinţa conţinutului lor în metal. Este important să reamintim că activitatea antiseptică a unui preparat dat nu este legată de conţinutul total în argint, ci este mai degrabă în funcţie de concentraţia ionilor argentici liberi. Astfel un preparat care conţine o cantitate relativ moderată de argint poate fi mai activ din punct de vedere bacteriostatic sau germicid decît un altul mai bogat în metal.

Preparatele coloidale de argint pot fi clasificate în 3 grupe. Acestea sînt: 1) proteinatul de argint forte; 2) proteinatul de argint slab; 3) halogenurile de argint.

În paragraful următor sînt discutate caracteristicile fiecărui grup în parte şi preparatele pe care le cuprinde.

Preparate. *Proteinatul de argint, forte.* Compuşii de acest tip conţin procentul cel mai coborît de argint, dar eliberează în soluţii cele mai ridicate concentraţii de ioni argentici din tot grupul. Acţiunea lor germicidă este intermediară între aceea a soluţiilor sărurilor simple de argint şi a celorlalte soluţii coloidale, depăşind însă activitatea tuturor produselor coloidale de argint; aceste preparate sînt şi întrucîtva iritante. Ele conţin complexe metalo-proteinice solubile şi este foarte probabil că majoritatea argintului prezent ionizează în soluţie. Preparatul cel mai valoros din această categorie este *proteinatul de argint forte (protargin forte)*, F.N. Se prezintă sub forma unui praf brun, fără miros şi într-o oarecare măsură higroscopic, care este uşor solubil în apă şi conţine 7,5—8,5% argint. *Protargolul*, M.N.N., este un preparat de acelaşi tip. Soluţiile de proteinat de argint forte trebuie proaspăt preparate şi ferite de lumină. Prin păstrare, concentraţia ionilor de argint scade şi activitatea diminuează.

Proteinatul de argint slab. Reprezentantul acestui tip de preparat este *proteinatul de argint slab (protargin slab)*, F.S.U. Compusul conţine 19—23% argint şi este format din lamele brun-închise strălucitoare, care sînt uşor solubile în apă. Se prepară prin interacţiunea proteinei cu oxidul de argint şi numai o mică parte din metalul conţinut este ionizabil. Proteinatul de argint, slab, nu este iritant, avînd chiar o uşoară acţiune antiflogistică. Soluţiile sînt mai degrabă antiseptice decît bactericide. Specialităţile de acest tip incluse în M.N.N. sînt *arginul* şi *silvolul*. Soluţiile trebuie să fie proaspăt preparate şi ferite de lumină. Prin păstrare, concentraţia argintului ionic creşte şi într-o lună se poate tripla (Sollmann şi Pilcher, 1924).

Halogenurile de argint. Preparatele din această categorie conţin halogenura de argint înglobată într-un vehicul adecvat. *Clorura de argint coloidală (lunosol)*, M.N.N., se prezintă sub forma unei pulberi granulate, albe, conţinînd 10% clorură de argint şi 90% zaharoză. Compusul formează uşor soluţii coloidale, care apar alb-albăstrui în lumină reflectată şi roşiatice în lumină directă. *Iodura de argint coloidală*, F.N. (neosilvol, M.N.N.), este o substanţă granulară, galben-deschisă, care conţine aproximativ 20% iodură de argint într-un vehicul cu gelatină. În apă, în concentraţii de peste 50%, iodura de argint coloidală formează soluţii aproape incolore, lăptoase sau opalescente. Niciunul dintre aceste preparate nu precipită proteinele şi nu irită ţesuturile, ambele fiind germicide probabil numai în concentraţii mari. Ca activitate sînt aproximativ egale cu proteinatul de argint slab şi au avantajul — excepţie unică printre preparatele argentice — de a nu colora regiunile pe care se aplică. Activitatea bacteriostatică rezultă poate din liberarea argintului ionic de către micile cantităţi de halogenură de argint care se găsesc disolvate la temperatura corpului.

Întrebuinţări terapeutice. Preparatele coloidale de argint sînt larg întrebuinţate ca antiseptice. Aplicarea lor este limitată de obicei la mucoase. Compuşii sînt folosiţi cel mai frecvent pentru cavitatea nazală, conjunctive, faringe, uretră, vezică urinară şi colon. Se întrebuinţează în infecţiile respiratorii, conjunctivitele determinate de diverşi germeni, profilaxia şi tratamentul blenoragiei şi cistite. Compuşii au fost utilizaţi de asemenea sub formă de clisme în tratamentul dizenteriei bacteriene. Preparatele coloidale de argint au însă o valoare deosebită probabil numai în tratamentul conjunctivitei gonococice şi al blenoragiei, dar au fost larg înlocuite de terapia cu antibiotice. În profilaxia gonoreei sînt eficace numai dacă se injectează pe uretră în primele ore după contact.

Utilizarea fără discernămînt a soluţiilor coloidale de argint mai ales în tratamentul infecţiilor căilor respiratorii superioare, este probabil mai mult nocivă decît folositoare. Deşi au o acţiune antiseptică ce poate fi utilă pentru a preveni răspîndirea infecţiei, soluţiile coloidale de argint pot să lezeze ţesuturile. Nu există o dovadă convingătoare că utilizarea curentă a soluţiilor acestora în profilaxia răcelilor ar avea vreo eficacitate şi s-au observat cazuri de argirism produse de acest obicei.

SĂRURILE DE ZINC

Sărurile de zinc sînt astringente, corosive şi slab antiseptice. Acţiunea lor este probabil determinată de capacitatea zincului ionic de a precipita proteinele, dar poate sînt asociate şi alte mecanisme în efectul lor asupra bacteriilor. Sărurile solubile de zinc, aproape complet ionizate, cum ar fi clorura de zinc, sînt extrem de iritante şi pot fi folosite pentru cauterizări. Cînd sînt luate pe gură, sărurile de zinc irită mucoasa gastrică şi produc vărsături; pe baza acestei proprietăţi, a fost întrebuinţat ca vomitiv sulfatul de zinc. Altminteri, utilizarea principală a sărurilor de zinc se adresează acţiunii lor astringente şi antiseptice asupra tegumentelor şi mucoaselor.

Sulfatul de zinc, F.S.U. şi *clorura de zinc*, F.N., sînt săruri hidrosolubile, folosite de obicei în soluţii apoase. Sulfatul de zinc este întrebuinţat curent ca astringent şi antiseptic, în timp ce clorura de zinc se utilizează cînd este necesară acţiunea ei mai puternic cauterizantă. Sulfatul de zinc este folosit sub formă de colir (0,1—1%) în *conjunctivitele cu bacil Morax-Axenfeld*. Pentru aplicaţii pe piele, compusul este întrebuinţat într-o concentraţie de 4%. El se încorporează adesea — în părţi egale cu sulfura de potasiu — într-o soluţie denumită *loţiune albă*, F.S.U. Sulfatul de zinc este util în afecţiuni dermatologice, ca *aceea, intoxicaţia cu iederă americană, lupusul eritematos* şi *impetigoul*. Compusul este folosit de asemenea ca bază pentru majoritatea preparatelor *dezodorizante* întrebuinţate împotriva transpiraţiei. Sub

formă de *pulverizații intranazale*, sulfatul de zinc a fost de asemenea utilizat pentru a descongestiona mucoasa, permițînd drenarea sinusurilor infectate. Acest fel de tratament are însă dezavantajul de a inhiba activitatea cililor mucoasei respiratorii.

Oxidul de zinc, F.S.U., este o sare de zinc fină, albă și insolubilă, care se încorporează în pudre, unguento și paste. Are o acțiune slab astringentă și antiseptică. Este utilizat în afecțiuni cutanate, ca *eczemă*, *impetigo*, *microsporia* și *tricofiția capului*, *ulcere varicoase*, *prurit* și *psoriazis*. Preparatele oficiale cuprind: *unguentul cu oxid de zinc (unguentul de zinc)*, F.S.U. (20% *oxid de zinc*), *pasta de oxid de zinc*, F.S.U. (25% oxid) și *pasta de oxid de zinc cu acid salicilic)*, F.N. (2% acid salicilic).

Calamina, F.S.U., este o pudră roz, conținînd cel puțin 98% oxid de zinc și o cantitate redusă de oxid feric. Preparatele oficiale sînt: *loțiunea de calamină*, F.S.U. (8% calamină și 8% oxid de zinc), *loțiunea fenolată de calamină (loțiunea compusă de calamină)*, F.S.U. (1% fenol), și *unguentul de calamină*, F.N.

Stearatul de zinc, F.S.U., și *oleatul de zinc* au o acțiune asemănătoare cu aceea a oxidului.

Alți compuși antiseptici ai acestui metal sînt *permanganatul* și *peroxidul de zinc*, care au fost discutați o dată cu agenții oxidanți.

CUPRUL

Sărurile cuprului acționează ca astringente, germicide și fungicide. S-a constatat de mult că acest metal este toxic pentru alge; o concentrație de 1:1 000 000 este suficientă pentru a le opri dezvoltarea. Ca bactericid, acțiunea cuprului nu este însă la fel de evidentă. Elementul are o acțiune oligodinamică, dar aceasta nu se manifestă în apa intens contaminată. Sărurile solubile sînt bacteriostatice în diluții relativ înalte, dar chiar soluții 5% nu distrug multe microorganisme și spori. De exemplu, sporii antraxului rezistă la contactul de mai multe zile cu o soluție de sulfat cupric 15,9%.

Cuprul pare să fie mai activ ca fungicid decît ca bactericid și sărurile de cupru au unele aplicații în tratamentul micozelor. Sub forma amestecului de Bordeaux[1], cuprul este larg folosit ca fungicid la vegetale.

Sărurile de cupru sînt iritante și astringente. Cînd soluțiile sînt luate pe gură, apar rapid vărsături; din această cauză, sărurile de cupru au fost folosite ca vomitive (pag. 895). Ingerarea unor cantități mari poate produce simptomele obișnuite ale intoxicației cu corosive. Cuprul pare a fi un toxic neuro-muscular; dacă este absorbită o cantitate mare din acest element, pot apărea simptomele unei intoxicații generale. Fenomenul este însă rar, din cauza promptitudinii reflexului de vomă.

1 Denumit la noi „zeamă bordeleză", amestecul cuprinde hidroxid de calciu și sulfat de cupru și este utilizat mai cu seamă la stropitul viilor (contra manei) (N. T.).

Cuprul — în cantități mici — este un constituent normal al alimentației și poate fi decelat în sînge. Funcția sa fiziologică pare a interesa mai ales hematopoeza (capitolul 62).

Sulfatul de cupru, F.N., este singura sare oficială de cupru. El se prezintă sub forma unei pulberi cristaline, ușor solubile în apă. Sulfatul de cupru a fost întrebuințat în clinică în calitate de fungicid. Haggard și colaboratorii (1939) au comunicat rezultate bune în *epidermofiție* în urma administrării cuprului prin iontoforeză. Pentru aplicații locale pe veziculele deschise poate fi utilizată o soluție de sulfat cupric 0,4%. Sulfatul de cupru a fost folosit de asemenea în tratamentul *șancrului moale*; o soluție 10—25% se aplică pe leziune timp de cîteva minute, după o anestezie prealabilă. Sarea a fost întrebuințată pentru acțiunea ei generală în *blastomicoză*; 15—60 mg sînt date pe gură, de 3 ori pe zi. Există mai multe comunicări asupra utilizării unei soluții de sulfat de cupru 1:5 000, sub formă, de clisme de durată, în tratamentul dizenteriei bacteriene și amebiene[1].

AGENȚII TENSIOACTIVI

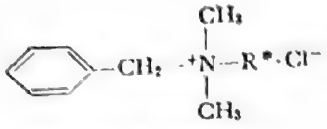
Agenții tensioactivi sînt substanțe care tulbură echilibrul de forțe de la nivelul interfețelor. Ei sînt larg întrebuințați în industrie și în gospodărie ca agenți umidificanți, detergenți și emulsionanți. Compușii prezintă interes biologic din cauza proprietății lor de a precipita sau denatura proteinele ori de a forma cu ele complexe; ei determină citoliză, inactivează virusurile, distrug microorganismele etc. Agenții tensioactivi sînt folosiți în medicină mai ales ca bactericide. Problema utilizării acestor compuși în bacteriologie a fost revăzută de Glassman (1948); autorul ia în discuție multe din amănuntele acestui important domeniu, chestiuni care depășesc cadrul prezentării noastre.

Istoric. Se știa de mult că agenții tensioactivi sînt bactericizi. De exemplu, Jacobs și colaboratorii (1916) au întreprins o cercetare de proporții asupra proprietăților bactericide ale sărurilor cuaternare de amoniu, ca hexametilentetramina. Interesul nu a fost însă suscitat, pînă cînd Domagk (1935) nu a atras din nou atenția asupra așa-numitei „categorii noi" de dezinfectante. Acest fapt a dus la o cercetare minuțioasă a efectelor biologice ale agenților tensioactivi, sub imboldul aplicațiilor lor industriale largi.

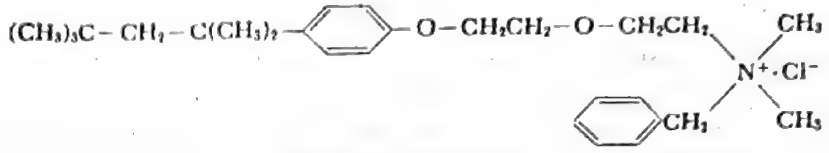
Chimie. Agenții tensioactivi cuprind compuși caracterizați printr-un echilibru structural între una sau mai multe grupe hidrofile și hidrofobe. În această categorie intră compuși cationici, anionici, nedisociați și amfoteri. Interesul biologic este centrat în jurul agenților tensioactivi *cationici*, la care un radical hidrofob (lanț parafinic, inel benzenic sau naftenic alkilat) este contrabalansat de un grup hidrofil

1 Sulfatul de cupru mai este utilizat în farmacia noastră sub forma *apei Dalibour*, care conține ca ingrediente principale, sulfat de cupru 1 parte, sulfat de zinc, 4 părți, apă distilată 1 000; se folosește nediluată, în fatingeri, și diluată cu 2 părți apă, pentru compresе (N. T.).

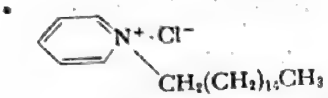
încărcat pozitiv (amoniu cuaternar, sulfoniu, arsoniu, fosfoniu sau iodiniu) şi în jurul celor *anionici*, la care aceiaşi radicali hidrofobi sînt echilibraţi de grupe hidrofile încărcate negativ (carboxil, sulfat, sulfonat, fosfat). Mai jos sînt prezentate formulele de structură ale agenţilor tensioactivi utilizaţi în medicină; numai tetradecilsulfatul de sodiu face parte din grupul anionic.



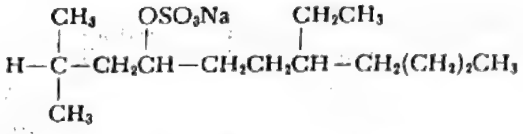
Clorura de benzalkoniu



Clorura de benzetoniu



Clorura de cetilpiridiniu



Tetradecilsulfatul de sodiu

Mecanism de acţiune. Mecanismul de acţiune al agenţilor tensioactivi reprezintă un subiect foarte controversat; au fost propuse mai multe teorii interesante. Activitatea germicidă nu pare a fi legată de capacitatea compusului de a micşora tensiunea superficială. Multe substanţe active asupra tensiunii superficiale sînt inactive ca bactericide (Gershenfeld şi Milanick, 1941). De asemenea, acţiunea bactericidă nu pare a fi datorită proprietăţii de a denatura proteinele. Concentraţiile bactericide sînt prea mici pentru a corespunde unui astfel de mecanism de acţiune. Mai mult încă, efectele germicide ale compuşilor cationici şi anionici diferă mult, deşi şi unii şi alţii denaturează proteinele.

Compuşii tensioactivi deprimă metabolismul bacterian, fapt care poate fi pus în legătură — în cea mai mare parte — cu acţiunea bactericidă (Baker şi alţii, 1941). Mecanismul fundamental al acestui fenomen nu este cunoscut. Substanţele tensioactive inhibează multe sisteme enzimatice (vezi Glassman, 1948; Knox şi alţii, 1949); acest fapt explică poate acţiunea lor germicidă. Pe de altă parte există dovezi grăitoare că sediul principal al acţiunii este membrana celulară la nivelul căreia compuşii pot determina ieşirea enzimelor şi a mediatorilor metabolici; a fost astfel demonstrată pierderea compuşilor cu azot şi fosfor de către celulele bacteriene puse în contact cu agenţii tensioactivi anionici şi cationici (Hotchkiss, 1946).

Substanţele tensioactive anionice se opun efectelor agenţilor cationici (Dubois şi Dibble, 1947); de asemenea — în anumite limite de timp — efectul bacteriostatic poate înceta (Valko şi Dubois, 1944). Totuşi se atinge repede o etapă de acţiune ireversibilă (Klein şi Kardon, 1947). Este interesant şi faptul că fosfolipidele (cum ar fi lecitina), care au o structură homeoheteropolară caracteristică şi o tensiune superficială mai joasă, sînt antagoniste ale compuşilor tensioactivi (Baker şi alţii, 1941). Este posibil ca aceştia din urmă să reacţioneze cu fosfolipidele la nivelul membranei celulare bacteriene.

Spectrul bactericid şi relaţiile dintre structură şi activitate. Agenţii tensioactivi cationici sînt bactericizi în concentraţie mică pentru o mare varietate de germeni gram-pozitivi şi negativi (vezi Baker şi alţii 1941; Quisno şi Foter, 1946). Activitatea este diminuată de substanţe organice, plasmă şi alţi compuşi reactivi. Agenţii anionici sînt activi numai împotriva bacteriilor gram-pozitive. Activitatea compuşilor cationici este în general favorizată de o reacţie alcalină; a celor anionici, de o reacţie acidă. În afară de bacterii, mai sînt sensibile la agenţii tensioactivi multe ciuperci şi virusuri (Glassman, 1948).

Relaţiile dintre structura şi activitatea bactericidelor tensioactive este foarte complexă; concluziile deduse din experienţe întreprinse asupra unui germene nu se pot aplica altuia. Activitatea compuşilor cuaternari de amoniu liniari este în funcţie de lungimea lanţului de carboni. De exemplu, în seria $R.N.^{+}(CH_3)_3$, maximum de activitate este atins cu o catenă de 16 atomi. La concluzii asemănătoare s-a ajuns cu săruri de amoniu, arsoniu sau fosfoniu mai complexe. Cînd se studiază efectul atomului „central", ordinea descrescîndă a activităţii este următoarea: arsoniu, fosfoniu, amoniu. Natura anionului are efecte relativ reduse asupra activităţii. Cercetarea relaţiilor dintre structura şi activitatea agenţilor tensioactivi anionici s-a limitat în mare parte la proprietăţile lor fizice. Glassman (1948) dă referinţe bogate asupra literaturii originale din acest domeniu.

Preparate. Numai agenţii tensioactivi cationici sînt întrebuinţaţi ca germicizi. *Clorura de benzalkoniu (clorura de alkilbenzildimetilamoniu)*, F.S.U. *(clorură de zefiran*, M.N.N.), se

* *R* reprezintă un radical alkilic oarecare, de la C_8H_{17} la $C_{18}H_{37}$; produsul este un amestec de molecule cu radicali diferiţi.

prezintă sub forma unui praf amorf alb sau alb-gălbui. Este ușor solubilă în apă, alcool sau acetonă. Soluțiile apoase sînt slab alcaline. Substanța există în farmacii ca tinctură incoloră sau colorată (1:1 000), ca soluție apoasă (1:1 000) sau ca soluție apoasă concentrată (12,8%) care poate fi diluată pînă la gradul dorit. *Clorura de benzeloniu*, F.S.U. *(clorura de femerol*, M.N.N.), este difuzată sub formă de soluție (1:1 000) sau de tinctură (1:5 000). *Clorura de cetilpiridiniu (clorura de Ceepryn)*, M.N.N., este livrată în soluție (1:1 000) adusă la izotonie cu fosfați, în soluție apoasă concentrată (10%), ca tinctură colorată (1:200 și 1:500) sau incoloră (1:500).

Întrebuințări terapeutice. Agenții tensioactivi cationici sînt utilizați ca germicizi universali și ca antiseptice pentru aplicare pe piele, țesuturi și mucoase. Ei prezintă următoarele avantaje:

— în concentrații utile sînt relativ neiritanți pentru țesuturi;

— efectul lor se instalează rapid;

— umezesc și pătrund prin suprafețele tisulare și au acțiuni detergente, keratolitice și emulsionante;

— au o toxicitate generală relativ joasă, deși s-au descris intoxicații în urma ingerării acestor substanțe (Adelson și Sunshine, 1952).

Pe de altă parte trebuie reținute și unele dezavantaje:

— nu putem să ne bazăm pe ei în distrugerea sporilor de *clostridii*;

— acțiunea lor este împiedicată de săpunuri, care sînt agenți tensioactivi anionici;

— s-a demonstrat de asemenea că, în urma aplicării pe piele, agenții cationici tind să formeze o peliculă sub care bacteriile pot rămîne vii; suprafața interioară are o putere bactericidă redusă în timp ce suprafața exterioară este intens bactericidă (Miller și alții, 1943).

Clorura de benzalkoniu este utilizată în concentrații diferite. Pentru dezinfecția chirurgicală a pielii intacte sau tratamentul unor leziuni superficiale ori infecții micotice se recomandă tinctura 1:1 000. Soluțiile apoase sînt întrebuințate pentru dezinfecția preoperatorie a mucoaselor și a suprafețelor denudate în concentrații de 1:10 000—1:2 000; pentru instilații conjunctivale și irigații vaginale 1:5 000—1:2 000; pentru irigarea unor suprafețe larg denudate 1:10 000—1:5 000; pentru vezica urinară și uretră 1:20 000; pentru spălătură vezicală reținută timp mai îndelungat 1:40 000; pentru dezinfecția dilacerărilor adînci 1:1 000; pentru irigarea rănilor infectate adînci 1:3 000; în tratamentul zonelor denudate și infectate, în pansamente umede 1:5 000; pentru păstrarea sterilă a instrumentelor metalice și a obiectelor de cauciuc, 1:1000. Ceilalți agenți tensioactivi cationici sînt folosiți, în general, în aceleași concentrații.

Agenții tensioactivi sînt detergenți și bactericizi, avînd de aceea o utilitate mare în domeniul igienei. De exemplu sînt întrebuințați pe scară largă în mulgătorii și industrii alimentare pentru a steriliza vasele de lapte, mașinile de muls etc. Compușii sînt de asemenea folosiți la sterilizarea veselei ca și pentru alte scopuri de curățire în gospodărie.

COLORANȚII

Coloranții organici sintetici sau așa-numiții coloranți „de gudron" sînt agenți terapeutici de valoare în medicină și chirurgie. Ei se întrebuințează ca antiseptice, ca agenți chimioterapici împotriva protozoarelor și ca substanțe cicatrizante. Acești compuși au, de asemenea, un domeniu special de aplicare în anumite metode diagnostice pentru aprecierea funcției hepatice sau renale. Importanța medicală a coloranților organici a fost recunoscută după ce Churchman (1912) a observat efectele violetului de gențiană asupra germenilor grampozitivi, iar Ehrlich a introdus în terapeutică, în același an, acriflavina ca agent bactericid.

Clasificare. Diferiții coloranți se deosebesc mult în privința mecanismului lor de acțiune bactericidă, a puterii germicide, a toxicității față de țesuturi etc.; avem de aceea puțin de cîștigat dintr-o discuție generală asupra celor cîteva proprietăți comune ale membrilor grupului. Există mai multe posibilități de clasificare a coloranților antiseptici, dar cea mai simplă se sprijină pe constituția chimică. În M.N.N. este folosită următoarea clasificare chimică a coloranților: 1) azoici; 2) acridinici; 3) fluoresceinici; 4) fenolftaleinici; 5) derivați ai trifenilmetanului (de rosanilină) și 6) coloranți diverși. Îi vom discuta în aceeași ordine.

COLORANȚII AZOICI

Acțiuni și aplicații terapeutice. Azocoloranții nu sînt utilizați ca antiseptice, ci ca agenți cicatrizanți. Acești compuși stimulează probabil proliferarea tisulară și sînt folosiți în tratamentul arsurilor, plăgilor, ulcerelor cronice și al escarelor de decubit. Ei sînt întrebuințați de obicei sub formă de unguente sau de soluții uleioase (4—8%). Concentrații puternice (8%) sînt probabil iritante, din care cauză în practica clinică se alternează de obicei colorantul azoic cu un unguent calmant. Părerile sînt împărțite în privința eficacității lor. Trebuie precizat că unii azocoloranți se apropie foarte mult de construcția chimică a anumitor agenți cancerigeni. Totuși nu există dovezi că utilizarea în clinică a acestor compuși a fost cauza vreunui cancer.

Preparate. *Roșul Scharlach*, F.N., este unul dintre coloranții azoici cei mai larg întrebuințați. Din punct de vedere chimic este un *o*-tolilazo-*o*-tolilazo-β-naftol. *Unguentul cu roșu Scharlach*, F.N., conține 5% colorant.

Piridiul. Acest compus este un azocolorant cu o acțiune antiseptică mai mare decît a celui menționat mai înainte. A fost introdus în terapeutică, administrat oral, ca *antiseptic urinar*. Cu toate că substanța este activă *in vitro*, după ingestie conferă urinii doar o putere bactericidă redusă. Consiliul chimico-farmaceutic a făcut un raport nefavorabil asupra ei. Deși cîțiva cercetători cred în eficacitatea acestei substanțe, existența unor antiseptice urinare atît de active ca metenamina, acidul mandelic, sulfonamidele și antibioticele a dus la îndepărtarea aproape completă a piridiului.

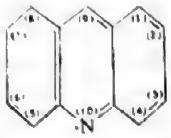
COLORANȚII ACRIDINICI

Coloranții de acridină au fost denumiți, din cauza culorii lor galbene, „flavine". *Acriflavina*, primul compus studiat din acest grup, a fost introdus în medicină de Ehrlich, în 1912, sub numele de „tripaflavină". După cum arată termenul, substanța a fost utilizată mai întîi în tripanosomiaze. Deși medicamentul are o

Scanned with OKEN Scanner

oarecare acţiune tripanocidă, el este întrebuinţat în clinică mai degrabă împotriva bacteriilor decît a protozoarelor.

Chimie. Acridina, substanţa-mamă a diverşilor coloranţi din acest grup, are următoarea structură:



Acridina

Sînt posibile numeroase substituiri în molecula de acridină; au fost sintetizaţi şi studiaţi peste 100 de derivaţi. Compuşii care ne stau la dispoziţie pentru uzul medical sînt: *acriflavina* (un amestec de clorură de 3,6-diamino-10-metilacridiniu şi 3,6-diaminoacridină) şi *proflavina* care este o 3,6-diaminoacridină.

Mecanismul de acţiune şi raportul dintre structură şi activitate. Aceste probleme au fost revăzute pe larg de Albert şi colaboratorii (1945) şi nu pot fi discutate aici decît pe scurt (vezi, de asemenea, Martin, 1944). Activitatea germicidă a compuşilor din seria acridinică depinde de gradul lor de ionizare şi ţine de cation. Anionii, amfoionii şi moleculele nedisociate sînt practic inactive. Albert şi colaboratorii cred că bacteria este afectată de către cationul acridinic prin competiţie cu ionii de hidrogen pentru ocuparea poziţiilor vitale de pe grupele acide disociabile ale fermenţilor respiratori. O fixare adecvată pe molecula enzimei depinde de anumite limite dimensionale ale mărimii şi formei moleculei colorantului. Derivaţii acridinici cu un grad înalt de ionizare pot fi obţinuţi prin introducerea în moleculă a unui grup amino în poziţia 6 sau 9, prin grefarea unui lanţ lateral bazic sau prin trecerea azotului heterociclic într-o formă cuaternară. Substituiri prin care rezultă structuri bidimensionale sau care măresc mult molecula sînt în detrimentul activităţii. În timpul cercetărilor asupra relaţiilor dintre structură şi actitate, întreprinse în grupul acridinic, au fost descrişi mulţi compuşi cu acţiune bactericidă mai mare decît a acriflavinei sau proflavinei; pînă acum însă ei nu au fost încă suficient experimentaţi în clinică (Rubbo şi alţii, 1942; Ungar şi Robinson, 1944; Goetchius şi Lawrence, 1945; Albert şi alţii, 1945; Singh şi Chaudhri, 1947). Compuşii care promit sînt 9-aminoacridina,2,6-diaminoacridina,5-metilaminoacridina, 4,5-dimetilproflavina şi 6-nitro-9-aminoacridina.

Acţiune germicidă. Derivaţii acridinici exercită o acţiune bactericidă şi bacteriostatică asupra unei mari varietăţi de germeni. Efectul cel mai mare îl produc asupra microbilor gram-pozitivi, într-un mediu alcalin. Printre germenii foarte sensibili se numără *gonococul*, *Cl. welchii* şi *streptococul piogen*, dar spectrul de activitate este larg şi include şi specii gram-negative. Activitatea nu este serios inhibată de lichidele tisulare. Indicele terapeutic este relativ înalt, iar compuşii chimic puri nu lezează ţesuturile şi nu întîrzie cicatrizarea, dacă sînt folosiţi în concentraţii eficiente.

Acţiuni generale. Flavinele nu sînt lipsite de efecte generale. Doza intravenoasă toxică pentru animale este de aproximativ 30 mg/kilocorp. Atît în cercetările experimentale, cît şi în cele clinice, administrarea continuă de flavine a fost urmată de leziuni hepatice. Deşi acestea pot fi datorite lipsei de puritate, flavinele sînt considerate prea toxice pentru a putea fi utilizate ca medicamente antiinfecţioase generale.

Preparate. *Acriflavina (acriflavină-bază, acriflavină neutră)*, F.N., este un praf brun-roşu, solubil în apă şi prezentat în tablete de 0,10 g, în fiole pentru injecţii intravenoase, sub formă de unguent şi în tablete enterale de 30—100 mg. *Clorhidratul de acriflavină*, F.N., este o pudră brună-roşie, hidrosolubilă. *Diclorhidratul de proflavină* şi *sulfatul de proflavină* sînt cristale roşii-brune, solubile în apă şi difuzate sub aceeaşi formă.

Coloranţii acridinici sînt termostabili, dar relativ sensibili la lumină. Ei trebuie păstraţi în sticle brune, iar soluţiile aruncate după o săptămînă.

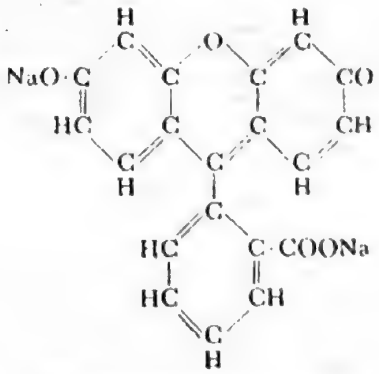
Întrebuinţări terapeutice şi posologie. Deşi coloranţii acridinici au fost introduşi în medicină ca tripanocide, ei sînt utilizaţi astăzi aproape exclusiv ca bactericide. În tratamentul *plăgilor* se foloseşte o concentraţie de 1:1 000 în soluţie clorurosodică 0,9% pentru spălături şi pansamente. Pentru rănile mici şi deschise pot fi întrebuinţate unguente. Pe *mucoasa nazo-faringiană* se poate aplica o soluţie de 1:1 000. În *infecţiile supurate* ale urechii medii şi mastoidei se utilizează o soluţie 1:500 în alcool 50%, în picături sau pentru a îmbiba o compresă de tifon. Folosirea flavinelor în tratamentul gonoreei este astăzi depăşită.

Coloranţii acridinici au fost utilizaţi ca *antiseptice urinare*, dar au fost înlocuiţi pe scară largă de compuşi mai eficace. Se prescriu în capsule, într-o doză de 0,2 g pe zi. Urina trebuie menţinută alcalină, pentru a asigura o activitate optimă. Se obţin rezultate favorabile cînd germenul invadant este *E. coli* sau *stafilococul*. Ca reacţii secundare se citează greţurile şi diareea.

COLORANŢII DE FLUORESCEINĂ (PIRONINĂ)

Există doar 2 astfel de substanţe care să aibă importanţă clinică: fluoresceina şi merbromina. Fluoresceina nu este un colorant antiseptic, dar e utilizată ca agent de diagnostic. Merbromina este o combinaţie de mercur şi fluoresceină, a cărei activitate antiseptică poate fi atribuită în cea mai mare parte metalului. Acest colorant a fost discutat o dată cu compuşii antiseptici ai mercurului.

Chimie. Fluoresceina este înrudită din punct de vedere chimic cu coloranţii fenolftaleinici. Este o combinaţie a rezorcinei şi a anhidridei ftalice. În soluţii alcaline se formează sarea sa de sodiu; aceasta are o structură chinoidă care îi conferă culoarea. Fluoresceinatul de sodiu are următoarea formulă de structură:



Fluoresceinatul de sodiu

Preparate. *Fluoresceinatul de sodiu*, F.S.U., este un praf roșu-portocaliu, ușor solubil în apă. În soluții apoase este roșu, dar are o fluorescență verde.

Întrebuințări clinice. Întrebuințările în clinică ale fluoresceinei se bazează pe faptul că substanța este intens fluorescentă, apare ușor în lichidul extracelular și poate pătrunde numai în celulele vii. Fluoresceina emite radiațiile cele mai puternice cînd sursa de lumină are o lungime de undă de 3 600 Å. Acesta este domeniul ultravioletului. Cu ajutorul unei lămpi cu mercur și al unui filtru potrivit, țesutul dorit poate fi examinat într-o cameră obscură, iar apariția și variațiile în intensitate ale fluorescenței pot fi ușor decelate.

Utilizările clinice ale fluoresceinei au fost la început limitate la domeniul *oftalmologiei*. Cînd este aplicată pe cornee o soluție 2% din sarea de sodiu, se colorează numai porțiunile dezepitelizate. Zonele ulcerate sînt colorate în verde, corpii străini înconjurați de un inel verde, iar pierderea de substanță pe conjunctivă este indicată de o colorație galbenă.

Ca o urmare a cercetărilor inițiale ale lui Lange și colaboratorii (1942 și anii următori) au fost descoperite multe utilizări ale fluoresceinei ca auxiliar în diagnostic: întrebuințarea compusului la determinarea timpului de circulație, a valorii irigației sanguine, a viabilității țesuturilor etc.

Fluoresceina este un agent excelent pentru determinarea *timpului de circulație*. Punctul terminal (al unei ture pe marea circulație; n. trad.) poate fi ușor apreciat și nu este necesară nici un fel de interpretare subiectivă din partea bolnavului. Pentru a executa testul se injectează rapid intravenos 3—4 ml dintr-o soluție 20% (pentru copii 0,19 ml 5%/kilocorp). Drept punct terminal este luată apariția fluorescenței la nivelul buzelor, ochilor, pielii intacte sau a papulelor cutanate produse prin histamină ori zgîriere. Pot fi determinate succesiv distanțele mînă-buze, mînă-mînă sau mînă-picior; această apreciere comparativă a timpului de circulație pe diverse trasee poate avea importanță diagnostică (Lange și Boyd, 1942 și anii următori; Fichback și alții, 1942; Nathanson și Mesliss, 1943; Windsor și alții, 1947; Gasul și alții, 1949).

Valoarea irigației unei extremități se poate de asemenea determina cu precizie. Embolia acută poate fi diagnosticată imediat, iar rolul vasospasmului reflex poate fi stabilit și modificat printr-o blocare nervoasă adecvată (Lange și Boyd, 1944). În bolile vasculare periferice pot fi determinate întinderea și gradul insuficienței vasculare, ca și nivelul potrivit pentru amputație; în acest scop se practică de-a lungul membrului o serie de papule și se compară intensitatea fluorescenței lor (Neller, 1945, Neller și Schmidt, 1945). Timpul de circulație mînă-picior poate să furnizeze de asemenea informații prețioase (Kramer și Abramson, 1947).

În chirurgia abdominală putem să ne asigurăm de *viabilitatea unui intestin strangulat* prin prezența fluorescenței, întrucît celulele moarte nu preiau colorantul. Necesitatea și întinderea rezecției pot fi astfel rapid determinate (Hatfield și alții, 1945).

Din motive necunoscute, *tumorile cerebrale* devin mai fluorescente după administrarea colorantului decît țesutul cerebral normal. Acest fapt a fost utilizat pentru precizarea prezenței și sediului tumorilor subcorticale. Țesutul se obține prin puncție bioptică. O altă metodă constă în folosirea fluoresceinei radioactive care este localizată cu ajutorul unui localizator diferențial de radiații (Davis și alții, 1950). Întinderea rezecției poate fi limitată prin examinarea cîmpului operator în lumină ultravioletă (Moore și alții, 1948).

Un test clinic pentru diferențierea arsurilor de gradul a II-lea și al III-lea a fost propus de Dingwall (1943). După administrarea a 10 ml dintr-o soluție de fluoresceină sodică 20% nu se observă fluorescență la nivelul unei zone cu arsură de gradul al III-lea, deoarece circulația spre stratul superficial al pielii este complet distrusă. Într-o arsură de gradul al III-lea apare o fluorescență neuniformă.

Reacții secundare. În mod practic, administrarea intravenoasă a fluoresceinei nu se însoțește de efecte nedorite. Cîte un pacient poate prezenta grețuri și vărsături. Fluorescența pielii persistă mai multe ore, iar colorantul apare în urină după o perioadă de 16—31 ore. Injecțiile pot fi repetate la interval de cîteva zile fără efecte nocive. Colorantul nu este toxic pentru animalele de experiență.

COLORANȚII FENOLFTALEINICI

Coloranții fenolftaleinici nu au acțiune antiseptică și sînt folosiți mai ales ca agenți de diagnostic.

Chimie. Structura fenolftaleinei este asemănătoare fluoresceinei; este vorba de un produs de reacție între anhidrida ftalică și fenol. În soluție acidă, compusul este incolor, dar în mediu alcalin se formează o structură chinoidă, dînd naștere unei colorații roșii-intense. Formula fenolftaleinei este arătată la pag. 886.

Preparate și întrebuințări. *Fenolftaleina*, F.S.U., este un praf alb sau alb-gălbui, insolubil în apă, dar solubil în alcool. Este utilizată în laborator, ca indicator, și în terapeutică, drept purgativ (pag. 886). *Sulfobromftaleinatul de sodiu*, F.S.U. (*bromsulftaleinatul de sodiu*, M.N.N.), este un derivat sulfonat al produsului de interreacție dintre anhidrida tetrabromftalică și fenol. Se obține sub forma sării disodice, fiind utilizat pentru cercetarea funcției hepatice. O soluție 5% de medicament se injectează intravenos, într-o cantitate de 2 mg/kilocorp. După 30 de minute se prelevă un eșantion de sînge și conținutul în colorant al serului alcalinizat se determină prin compararea colorimetrică cu o serie de etaloane. Ficatul normal excretă majoritatea[1] colorantului în 30 de minute.

Fenolsulfonftaleina (roșu de fenol), F.S.U., diferă de fenolftaleină prin faptul că are un grup SO_2 în locul unuia CO din porțiunea de moleculă care provine din anhidrida ftalică. Se găsește în farmacii sub formă de sare monosodică. Colorantul este excretat parțial prin filtrare glomerulară, dar predominant prin secreție tubulară, și este folosit pentru aprecierea funcției renale; 6 mg colorant se injectează intramuscular sau intravenos. Urina este colectată la intervale convenabile (de obicei 70 și 120 de minute după injecția intramusculară; 15 sau 30 și 60 de minute după cea intravenoasă); se determină apoi colorimetric conținutul în colorant al probelor eliminate. Pentru aceasta urina este alcalinizată, diluată pînă la un volum de 1 litru și comparată cu o serie de etaloane. Rinichiul care funcționează normal excretă colorantul injectat aproximativ în ritmul următor:

— în administrarea intravenoasă: 35—45% în 15 minute, 50—60% în 30 de minute și 65—80% în 60 de minute;

— în administrarea intramusculară: 60—80% în 120 de minute.

Insuficiența renală este dovedită prin imposibilitatea de a excreta colorantul în ritmul indicat. Întrucît o oarecare cantitate de substanță este eliminată prin bilă, valorile mai mari decît normalul sugerează existența unei insuficiențe hepatice.

Iodoftaleina sodică (iodoftaleina solubilă, tetraiodoftaleinatul de sodiu, tetiotaleina sodică), F.S.U., este utilizată pentru examenul radiologic al veziculei biliare. Substanța se introduce intravenos în doză de 30 mg/kilocorp. Din cantitatea totală se face o soluție apoasă 12,5% care este împărțită în 2 porțiuni, injectate la interval de 30 de minute. Colorantul

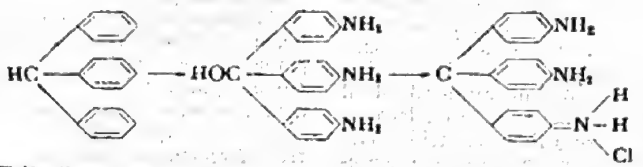
[1] Valoarea sa restantă în ser nu depășește normal 5—8% (N. T.).

poate fi administrat şi pe gură în capsule enterale. Doza orală este de 50 mg/kilocorp. Reacţiile secundare ale administrării intravenoase sînt: ameţeală, greţuri, dureri cu sediu variabil şi coborîre trecătoare a tensiunii arteriale.

COLORANŢII DE TRIFENILMETAN (ROSANILICI)

Coloranţii de trifenilmetan sau rosanilină constituie un grup de coloranţi bazici cu acţiune germicidă asupra microbilor gram-pozitivi. Acest grup cuprinde violetul de genţiană, violetul cristal, violetul de metil şi verdele strălucitor.

Chimie şi preparate. După cum arată şi numele grupului aceşti coloranţi sînt derivaţi ai trifenilmetanului. În cursul sintezei lor, trifenilmetanul este transformat în triaminotrifenilcarbinol; cînd se obţine anhidrida sării hidroclorice a acestuia, compusul rezultat — clorhidratul de pararosanilină (fucsina) — posedă structura chinoidă necesară pentru a da acestui tip de substanţe o culoare roşie. Reacţiile chimice sînt prezentate mai jos:



Trifenilmetanul — Triaminotrifenilcarbinolul — Clorhidratul de pararosanilină (fucsină)

Dacă se introduc grupe metilice în radicalii amino ai clorhidratului de pararosanilină, culoarea roşie se transformă în violet. Intensitatea culorii violete creşte paralel cu numărul grupelor metilice.

Coloranţii metilrosanilinici întrebuinţaţi în terapeutică sînt în majoritate amestecuri de derivaţi hexa-, penta- şi tetrametilici. *Clorura de metilrosanilină (violetul de genţiană, violetul de metil, violetul cristal)*, F.S.U., este o clorură de hexametilpararosanilină, de obicei amestecată cu omologi penta- şi tetrametilici. Ea se prezintă sub forma unei pulberi verde-închise, cu un luciu metalic. Este moderat solubilă în apă, alcool şi glicerină. *Violetul cristal* este o clorură de hexametilpararosanilină relativ pură, în timp ce *violetul de metil* constă în special din derivaţi pentametilici. *Verdele strălucitor* este un colorant de trifenilmetan care conţine doar 2 grupe amino.

Clorura de metilrosanilină este prezentată sub forma unei pulberi afinate sau în tablete enterale (32,4 mg). Poate fi de asemenea obţinută în soluţii oficinale: *soluţia de clorură de metilrosanilină (soluţie de violet de genţiană, soluţie de violet cristal)*, F.S.U. (1% în alcool 10%). *Soluţia colorantă carbol-fucsinică (carfusin)*, M.N.N., conţine 0,3% fucsină, acid boric, fenol şi rezorcină în acetonă — alcool — apă.

Acţiuni farmacologice. Coloranţii de metilrosanilină sînt toxici pentru germenii gram-pozitivi. Ei sînt îndeosebi eficace împotriva stafilococilor, bacilului difteric şi piocianicului. Mai sînt sensibili la acest grup de coloranţi agentul cauzal al anginei Vincent şi multe specii de *Monilia*, *Torula*, *Epidermophyton* şi *Trichophyton*. Violetul de genţiană este de asemenea şi un antihelmintic eficace. Bacteriile gram-negative sînt foarte rezistente la coloranţii rosanilinici. De asemenea sînt puţin afectaţi germenii acidorezistenţi, deşi prind coloraţia Gram. Într-adevăr încorporarea violetului de genţiană în mediu uşurează izolarea bacilului tuberculos din ţesuturile infectate cu germeni gram-pozitivi. Hoffman şi Rahn (1944) au arătat că violetul cristal are o dublă acţiune, bacteriostatică şi bactericidă. Prima dintre acestea se datoreşte probabil unei modificări a potenţialului oxidoreductor al mediului şi este favorizată de un pH alcalin. Despre efectul bactericid se presupune că s-ar produce prin combinarea chimică a medicamentului cu componenţii vitali ai protoplasmei bacteriene; fenomenul nu este influenţat de pH.

Colorantul de rosanilină formează un precipitat cu ţesutul necrotic. Această proprietate era aplicată mai înainte în tratamentul arsurilor.

Întrebuinţări terapeutice şi posologie. Clorura de metilrosanilină (violetul de genţiană) şi violetul cristal, mai purificat, sînt utilizate în combaterea multor tipuri de infecţii. Deşi violetul de genţiană este un preparat mai vechi şi mai popular, se pare însă că amîndouă substanţele au o acţiune şi o eficacitate terapeutică identice.

Pentru aplicaţii directe pe ţesuturi, coloranţii sînt folosiţi în concentraţii de 1:500 pînă la 1:1000. Pentru instilaţii în cavităţi închise, concentraţia se reduce la 1:10000. Compuşii pot fi utilizaţi în plăgile infectate, pe mucoase şi în seroase. Sutton a comunicat, în 1938, 2 cazuri de tatuare a pielii produse de contactul violetului de genţiană cu ţesutul de granulaţie; el este de părere că substanţa nu trebuie aplicată pe leziunile ulcerative ale feţei. Afecţiunile speciale în tratamentul cărora au fost utilizaţi aceşti coloranţi cuprind: *empiemul, artrita supurată, cistita şi uretrita, angina Vincent, dermatita eczematoasă infectată, eczema infantilă, furunculoza, dermatomicozele recidivante, paronichia moniliazică, ulcerele cronice, escarele de decubit, impetigoul infecţios, pruritul anal şi vulvar* etc. (vezi articolul de ansamblu al lui Sutton. 1938). Violetul de genţiană este utilizat de asemenea ca antihelmintic în tratamentul *strongiloidozei* şi *oxiurazei* (pag. 95?). Întrebuinţarea în trecut a colorantului în tratamentul *arsurilor* este discutată la pag. 862. *Verdele strălucitor* a fost utilizat mai puţin decît coloranţii de mai sus, nu este un medicament oficial şi nu este inclus în M.N.N. Poate fi totuşi obţinut şi a fost întrebuinţat în tratamentul arsurilor. S-au făcut de asemenea încercări sporadice în tratamentul infecţiilor şi bolilor de piele (Feinberg, 1948).

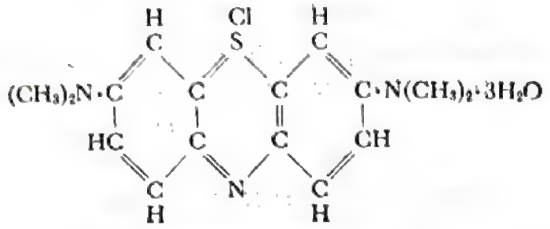
Fucsina este folosită sub forma soluţiei colorante carbol-fucsinice, a cărei compoziţie a fost arătată mai sus. Ea se aplică nediluată ca fungicid în tratamentul *dermatofiţiilor subacute şi cronice.*

ALBASTRUL DE METILEN

Albastrul de metilen a fost primul colorant antiseptic utilizat în medicină. A fost recomandat ca antiseptic intestinal încă din 1890, iar în 1891, Einhorn îşi publică rezultatele asupra eficacităţii albastrului de metilen ca antiseptic urinar. Activitatea sa redusă şi

toxicitatea înaltă au dus însă repede la părăsirea compusului. În 1891, Ehrlich și Gutman au demonstrat că albastrul de metilen prezintă o slabă acțiune antimalarică. Această observație a dus la un larg studiu chimioterapeutic al medicamentelor antimalarice; din acest efort, poate, au rezultat compuși activi.

Chimie. Albastrul de metilen este o clorură de tetrametiltionină, cu următoarea formulă de structură:



Albastrul de metilen

Compusul poate fi redus la forme incolore (leucoderivați); ca urmare, albastrul de metilen și produsele sale de reducție constituie un sistem oxidoreductor reversibil.

Proprietăți farmacologice. *Acțiune germicidă.* Albastrul de metilen este un antiseptic slab. De exemplu, *E. coli*, poate supraviețui 25 de minute într-o soluție 1:10 de colorant. *T. pallidum* nu este distrusă de concentrații 1:100. *Stafilococii* sînt mai sensibili, o diluție de 1:1 000 fiind bactericidă. Albastrul de metilen este mai eficace ca bacteriostatic și inhibează aparent creșterea *M. tuberculosis* în concentrații joase. Colorantul posedă de asemenea o moderată acțiune *antirickettsiană* (Peterson și Fox, 1947; Mc Limans și Grant, 1947; Fox și Peterson, 1948).

Formarea și reconversiunea methemoglobinei. Albastrul de metilen are două acțiuni interesante și opuse asupra hemoglobinei. În concentrații mari trece fierul bivalent al hemoglobinei reduse în formă ferică și ca urmare se produce methemoglobina. Această proprietate este împărtășită de compuși ca anilina, fericianura, nitriții etc.; fenomenul stă la baza acțiunii antidotice a albastrului de metilen în intoxicația cu cianură[1]. Pe de altă parte, concentrații joase de albastru de metilen sau de tionină (chimic înrudită) sînt capabile să grăbească *in vivo* reconversiunea methemoglobinei în hemoglobină (Hauschild, 1937; Wendel, 1937 și 1939). Procesul esențial în reducerea methemoglobinei din globulele roșii intacte este o interacțiune între difosfopiridinnucleotidul redus și methemoglobină. Acest proces este mijlocit de către albastrul de metilen. În cursul reacției, albastrul de metilen este redus de către difosfopiridinnucleotid, iar leucoderivatul format reduce în schimb methemoglobina în hemoglobină. Cînd producerea difosfopiridinnucleotidului este împiedicată, albastrul de metilen acționează numai ca oxidant (Gutmann și alții, 1947).

Acțiuni diverse. Administrarea intravenoasă de doze mici de albastru de metilen produce la animalele de experiență o creștere moderată a presiunii sanguine, prin mărirea debitului cardiac și apariția unei vasoconstricții periferice. Doze mai mari pot cauza febră.

Administrarea continuă a albastrului de metilen duce la o anemie pronunțată, datorită distrucției accelerate a eritrocitelor. Acțiunea toxică asupra hematiilor poate fi legată de capacitatea colorantului de a crește fixarea oxigenului de către eritrocit.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Absorbția, metabolismul intermediar și excreția albastrului de metilen nu au fost încă elucidate complet. Probabil că substanța este puțin absorbită din tractul gastro-intestinal, întrucît doza toxică intravenoasă este mult mai mică decît cea orală. În țesuturi, albastrul de metilen este redus rapid în forma sa incoloră, care e excretată încet în urină și bilă. O cantitate de leucoderivat poate fi parțial demetilată.

Preparate. *Albastrul de metilen (clorura de metiltionină)*, F.N., este format din cristale de culoare verde-închis, care sînt moderat solubile în apă și alcool, dînd soluții de culoare albastră închisă. Compusul este difuzat sub formă de pulbere și în fiole cu soluție apoasă. Pentru administrarea orală, colorantul este prezentat în capsule ori tablete enterale.

Reacții secundare. Unele loturi de albastru de metilen pot determina grețuri, vărsături și diaree. În parte, acestea se datoresc contaminării preparatului cu arsenic sau zinc. În ciuda faptului că F.N. specifică limitele conținutului de zinc și arsenic în albastrul de metilen medicinal, multe preparate conțin cantități mai mari decît sînt admise.

Administrarea intravenoasă a unor doze foarte mari de albastru de metilen (500 mg) determină grețuri, dureri abdominale și precordiale, amețeală, cefalee, transpirație profuză și confuzie mintală (Nadler și alții, 1934).

Întrebuințări terapeutice. Albastrul de metilen era utilizat mai înainte ca *antiseptic urinar*, dar a fost înlocuit cu compuși mai activi. Folosirea albastrului de metilen ca analgetic, antipiretic și paraziticid a fost de asemenea abandonată. El are o oarecare valoare ca antidot în *intoxicația cu cianuri* (pag. 789) dar este inferior altor medicamente. Nu există justificare pentru utilizarea albastrului de metilen în intoxicația cu oxid de carbon, în care din păcate a fost recomandat și folosit (pag. 788). Hartman și colaboratorii (1938), cît și alții, au întrebuințat cu succes albastrul de metilen în tratamentul *methemoglobinemiei* produse de medicația sulfanilamidică și au presupus că acest colorant va fi eficace și în methemoglobinemiile de alte naturi. Supoziția lor a fost din plin confirmată. De altfel, colorantul este eficace în tratamentul *methemoglobinemiei idiopatice*, unde se dă pe gură într-o doză zilnică de 300 mg, împreună cu cantități mari de acid ascorbic (vezi King și alții, 1947; Gibson și Harrison, 1947). În methemoglobinemia acută, produsă de substanțe medicamentoase, se poate administra intravenos 1 mg colorant/kilocorp (Finch, 1947, 1948; Bodansky și Gutmann, 1947).

[1] Acțiunea antidotică a substanțelor methemoglobinizante în intoxicația cu cianuri se bazează pe faptul că blochează ionul cian sub formă de cianmethemoglobină, sustrăgîndu-l efectelor sale toxice asupra țesuturilor (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

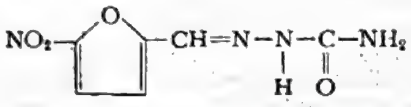
DIFERITE ALTE GERMICIDE ŞI FUNGICIDE

DERIVAŢII FURANICI

Derivaţii furanului au proprietăţi bactericide. Dodd şi Stillman (1944) au studiat relaţiile dintre structura şi activitatea unui grup larg de furani şi au observat că prezenţa unei funcţii nitro, în poziţia 5 a inelului furanic, conferă activitate antibacteriană multor furani 2-substituiţi.

NITROFURAZONA

Din acest grup, 5-nitro-2-furaldehidsemicarbazona (nitrofurazona) posedă destule proprietăţi remarcabile pentru a justifica introducerea sa în terapie ca antiinfecţios local. Medicamentul are următoarea formulă structurală:



Nitrofurazona

Acţiune antibacteriană. Nitrofurazona, într-o concentraţie activă minimă, este un puternic agent bacteriostatic. Compusul îşi exercită cea mai mare parte a acţiunii în faza de *lag*[1] a creşterii bacteriene, pe care o prelungeşte mult. S-a afirmat că are loc o reacţie chimică de reducere a nitrofurazonei într-un compus care inhibează temporar sistemele enzimatice necesare creşterii bacteriilor sensibile (Cramer şi Dodd, 1946; Cramer, 1947). Concentraţii mai mari de nitrofurazonă sînt bactericide. Multe microorganisme gram-pozitive şi negative sînt sensibile la acţiunea medicamentului. Concentraţiile bacteriostatice minime se situează, pentru majoritatea germenilor, între 1:100 000 şi 1:200 000. Concentraţiile bactericide sînt aproximativ de 2 ori mai mari (Dodd, 1946). Activitatea compusului este diminuată de plasmă şi sînge. Microorganismele care au devenit rezistente la sulfonamide şi antibiotice îşi păstrează sensibilitatea la nitrofurazonă (Green şi Mudd, 1947).

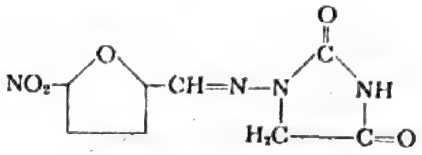
Acţiuni generale. Nitrofurazona nu exercită efecte farmacologice deosebite după administrarea parenterală sau orală. Toxicitatea acută la animale este relativ joasă şi majoritatea persoanelor tolerează 4 g pe zi (Krantz şi Evens, 1945). Compusul exercită o acţiune utilă în tratamentul general al infecţiilor bacteriene şi tripanosomice ale şoarecilor (Dodd, 1946). Totuşi nu i s-a acordat mare atenţie ca agent chimioterapic cu acţiune generală[2].

Preparate. *Nitrofurazona*, F.N. *(furacin)*, se prezintă sub forma unui preparat solubil pentru pansamente (1:500), într-un vehicul polietilenglicolic, şi ca o soluţie 1:500 într-un amestec de polietilenglicoli cu apă. Compusul îşi închide culoarea prin expunere la lumină, dar nu îşi pierde activitatea.

Întrebuinţări terapeutice. Nitrofurazona este aplicată în formele descrise mai sus, în tratamentul infecţiilor mixte ale plăgilor superficiale şi ale bolilor de piele. Dările de seamă clinice au fost în general favorabile; numărul bacteriilor este mult redus şi nu se observă efecte defavorabile vindecării. Compusul produce totuşi o sensibilizare la 5% din bolnavi, care apare uneori în primele zile de la aplicarea iniţială.

NITROFURANTOINA

Nitrofurantoina (furadantin) este un derivat furanic, cu următoarea formulă structurală:



Nitrofurantoina

Compusul este întrebuinţat în tratamentul infecţiilor căilor urinare.

Spectru antibacterian. Nitrofurantoina posedă un larg spectru antibacterian, care cuprinde microorganismele gram-pozitive, cît şi gram-negative. Concentraţii de substanţe care se realizează uşor în urină sînt bactericide pentru majoritatea tulpinilor de *E. coli*, *M. pyogenes albus* şi *aureus*, *S. pyogenes* şi *A. aerogenes*. Microorganismele mai rezistente includ specii de *Proteus*, *Ps. aeruginosa* şi *A. fecalis*, dar totuşi şi aceşti germeni pot fi uneori îndepărtaţi din căile urinare.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Nitrofurantoina este rapid şi complet absorbită din tractul gastrointestinal şi de aceea are efecte reduse asupra florei bacteriene intestinale. Aproximativ 40% se excretă în urină, procentul rămas fiind catabolizat. Degradarea metabolică a unui număr de nitrofurani a fost descrisă de Paul şi colaboratorii (1949).

Preparate, posologie şi solubilitate urinară. *Nitrofurantoina*, M.N.N. *(furadantin)*, este difuzată în tablete de 50 şi 100 mg. Doza medie zilnică este de 7,5 mg/kilocorp, divizată în 4 porţiuni şi administrată la mese şi la culcare. Doza minimă zilnică eficace este de 5 mg/kilocorp, iar doza maximă la bolnavi cu germeni rezistenţi de 10 mg/kilocorp. Doza medie de nitrofurantoină determină o concentraţie urinară de aproximativ 20 mg/100 ml. Această cantitate este uşor solubilă la un pH alcalin, dar pH 5,0 reprezintă punctul de saturaţie. Totuşi, suprasaturarea urinii nu duce la cristalurie.

Nitrofurantoina nu trebuie administrată fără întrerupere mai mult decît 14 zile, iar seriile terapeutice trebuie separate de o pauză de 4 săptămîni. Medicamentului nu i s-au descris reacţii secundare serioase, dar bolnavii trebuie supravegheaţi cu grijă în vederea unei hipersensibilităţi, pînă cînd va fi obţinută mai multă experienţă clinică cu acest agent. Greţurile şi vărsăturile apar la un mic număr de pacienţi. Incidenţa creşte vizibil cînd doza este mărită.

Întrebuinţări terapeutice. Nitrofurantoina este folosită exclusiv ca antiseptic urinar. Este indicată în tratamentul infecţiilor grave ale căilor urinare care s-au dovedit refractare la alţi agenţi antibacterieni (vezi Mintzer şi alţii, 1953).

---

[1] Fază premergătoare perioadei de înmulţire activă, pe care o pregăteşte; durează aproximativ 2 ore şi cuprinde o varietate de modificări biochimice necesare multiplicării propriu-zise (N. T.).

[2] Din nitrofurazona luată *per os* se absoarbe numai o cantitate de 1/10 pînă la 1/20. Nivelul sanguin este redus, dar substanţa se concentrează prin eliminare în urină. De aici utilizarea ei în infecţii intestinale şi urinare (compusul inhibează o furandehidrază necesară metabolismului glucidic microbian).

Cercetătorii români au meritul de a fi recunoscut în *nitrofuran* (denumirea românească a compusului) primul agent chimioterapic activ al febrei tifoide, afecţiune în care a fost folosit pentru prima dată de prof. M. Balş, în 1947. Schema de tratament pusă la punct în Clinica de boli contagioase din Bucureşti cuprinde: 8 zile cîte 3 g pe zi; rezultatele sînt foarte bune, iar incidentele sînt mai ales de natură gastro-intestinală.

În străinătate, metoda este puţin cunoscută, datorită descoperirii — la scurt timp după iniţierea ei — a cloromicetinei (N. T.).

SULFUL

Sulful are un lung istoric în medicină. Practica arderii sulfului pentru purificarea aerului este menţionat încă în Odisee. Hippocrat consideră sulful un antidot eficace împotriva ciumei. Pentru profan, sulful are o reputaţie nemeritată de antiseptic intestinal, iar practica unei „toalete de primăvară" anuale a intestinului cu sulf şi melasă este încă foarte răspîndită.

Sulful a fost utilizat de către medici pentru o varietate de scopuri, care merg de la tratamentul unor boli mintale la aplicaţii locale, în infecţiile pielii. Probabil însă că singura utilizare justificată a sulfului este folosirea sa ca fungicid şi în tratamentul diverselor afecţiuni cutanate.

Acţiuni germicide şi fungicide. Sulful el însuşi nu este prea toxic pentru microorganisme, ci trebuie transformat într-o altă formă pentru a fi activ. Investigaţii pentru a elucida mecanismul de acţiune a sulfului au fost întreprinse în cea mai mare parte de către fitopatologi, în legătură cu proprietăţile fungicide ale elementului. Medicii, în general, au acceptat sulful pe o bază empirică. Acţiunea fungicidă a sulfului a fost atribuită celor 2 compuşi ai săi, hidrogenul sulfurat şi acidul pentationic ($H_2S_5O_6$), un produs de oxidare. Ultimul dintre aceştia este — după cum s-a dovedit experimental — germicid şi fungicid. Soluţiile de hidrogen sulfurat, pe de altă parte, au un efect relativ redus asupra germenilor patogeni, astfel încît este mai probabil ca acidul pentationic să fie răspunzător de activitatea terapeutică a sulfului. Se poate presupune că oxidarea sulfului în acid pentationic este îndeplinită de anumite microorganisme sau de celulele epidermice, cînd elementul este aplicat pe piele. Sulful are de asemenea proprietăţi keratolitice, care pot constitui baza acţiunii sale terapeutice în afecţiunile pielii, neasociate cu infecţii cutanate. În plus, sulful este un paraziticid preţios. În unul din puţinele studii asupra proprietăţilor antibacteriene ale sulfului, Weld şi Gunther (1947) au observat că elementul are o acţiune bacteriostatică pronunţată împotriva unor microbi gram-pozitivi diferiţi, dar că nu este bactericid.

Acţiuni generale. Sulful are puţine acţiuni generale deosebite. Cînd este dat pe gură, elementul poate fi parţial transformat în sulfură, iar aceasta este suficient de stimulantă pentru a exercita o acţiune purgativă. Sulfura absorbită este excretată sub formă de sulfat. La anumiţi indivizi, puţini la număr, absorbţia sulfurii din intestin pare a fi asociată cu apariţia unor episoade de *cianoză enterogenă intermitentă*, cauzată de sulfhemoglobinemie. Administrarea parenterală a sulfului coloidal poate produce reacţii generale nedorite.

Preparate. *Sulful sublimat (floarea de sulf)*, F.N., este o pulbere fină, galbenă, cristalină, insolubilă în apă, cu miros şi gust slab. Compusul poate fi făcut inodor şi insipid prin spălare cu amoniac, în urma căreia se obţine *sulful spălat*, F.N. *Sulful precipitat*, F.S.U., este un compus fără gust şi fără miros, care diferă de preparatele menţionate prin faptul că este o pudră mult mai fină şi de aceea are o suprafaţă reactivă mai mare. *Sulful coloidal* nu este un medicament oficial şi nu este inclus nici în M.N.N. Sulful coloidal este cea mai activă formă de sulf (Combes, 1946). El constă în sulf elemental într-o stare de diviziune atît de înaintată, încît formează soluţii apoase coloidale stabile. El poate fi de asemenea încorporat în baze uleioase. Preparatele conţin probabil şi o proporţie importantă de acid pentationic. Singurul unguent oficial cu sulf este *unguentul sulfurat*, F.S.U., care conţine 15% sulf precipitat, într-o bază de lanolină şi unguent alb.

Întrebuinţări terapeutice. Întrebuinţarea principală a sulfului este aceea din tratamentul diferitelor afecţiuni ale pielii. Acţiunea paraziticidă a elemenului îl face preţios în terapia *tricofiţiei şi microsporiei*, *scabiei* şi a *pediculozei*. Unguentul oficinal ca atare, sau diluat este indicat în aceste scopuri. În tratamentul scabiei se preferă adesea un unguent alcalin, pentru că pătrunde mai bine în galerii. În afară de acestea, sulful singur sau în combinaţie cu alţi agenţi keratolitici (deseori 2% acid salicilic) este larg folosit în tratamentul afecţiunilor cutanate ca *psoriazisul*, *seboreea*, *eczemo-dermatita*, *lupusul eritematos* etc. Proporţia de sulf întrebuinţată poate fi aceea a unguentului nediluat sau mai redusă dacă pielea pacientului este intolerantă. Utilizarea locală prelungită a sulfului poate produce o dermatită toxică caracteristică.

Sulful coloidal a fost folosit local şi pe cale generală. Local este eficace în toate stările menţionate mai sus. El este utilizat într-o soluţie coloidală în apă sau glicerină, ori într-o bază uleioasă adecvată, în concentraţii mergînd de la 2 pînă la 10%. Aplicaţiile sulfului coloidal în dermatologie au fost rezumate de Miller (1935) şi Combes (1946).

Soluţiile de sulf coloidal au fost administrate parenteral în tratamentul mai multor boli. Utilizarea lor extinsă în tratamentul *gutei* necesită o scurtă menţiune. O justificare discutabilă a folosirii medicamentului este observaţia unor cercetători că sulful din părul şi unghiile indivizilor artritici este mai redus decît la normali şi că excreţia sa urinară este diminuată. S-a pretins în mod exagerat că tratamentul cu sulf suprimă durerea, determină o retrocedare a deformaţiilor şi ameliorează funcţia articulară. Totuşi, observaţii controlate de cercetători competenţi nu au întărit aceste afirmaţii atît de optimiste. Unii pacienţi pot beneficia de ameliorări subiective, dar probabil că puţini dintre ei prezintă îmbunătăţiri obiective. Soluţiile de sulf coloidal administrate parenteral pot produce febră, indispoziţie, cefalee severă, oboseală, somnolenţă şi o mărire temporară a durerilor articulare. Indicaţiile sulfului în tratamentul gutei au fost revăzute de Consiliul chimico-farmaceutic (*Raportul Consiliului*, 1938) şi de Comroe (1939).

BIOXIDUL DE SULF

Bioxidul de sulf este un gaz obţinut prin oxidarea elementului. Arderea sulfului a fost într-un timp larg folosită pentru *fumigaţii*, dar practica a fost în genere abandonată, întrucît gazul este un germicid relativ slab şi un agent decolorant puternic. Bioxidul de sulf este întrebuinţat ca *refrigerent* şi ca atare este cîteodată răspunzător de intoxicaţii. Gazul este puternic iritant pentru căile respiratorii. Simptomele şi tratamentul intoxicaţiei sînt în linii mari identice cu cele descrise la clor (pag. 920). Bioxidul de sulf este iritant într-o concentraţie de 0,001%, valori de 10 ori mai mari fiind apropiate de cele letale.

IHTAMOLUL

Ihtamolul (ihtosulfonatul de amoniu), F.N., este produsul obţinut prin sulfonarea şi neutralizarea cu amoniu a distilatului anumitor şisturi bituminoase. Compusul conţine aproximativ 10% sulf sub formă de sulfonaţi organici. Este un lichid brun, vîscos, cu un miros caracteristic puternic, fiind solubil în solvenţi organici şi în apă. Ihtamolul are o acţiune antiflogistică, emolientă şi uşor antiseptică. Se foloseşte singur sau în combinaţie cu alte antiseptice în tratamentul afecţiunilor dermatologice, ca: *erizipelul*, *psoriazisul şi lupusul eritematos*, ca şi pentru a grăbi vindecarea inflamaţiilor cronice. Medicamentul este întrebuinţat de obicei sub formă de *unguent cu ihtamol*, F.N., care conţine 10% substanţă într-un vehicul de parafină moale. Înainte era larg întrebuinţat, dar şi-a pierdut mult din popularitate.

Scanned with OKEN Scanner

CRISAROBINA

Crisarobina, F.S.U., este un amestec al principiilor neutre obţinute din *pulberea de Goa*, o substanţă depusă în lemnul arborelui *Andira araroba*, originar din India şi Brazilia. Este o pudră galben-portocalie, foarte puţin solubilă în apă, dar mai solubilă în diferiţi solvenţi organici.

Principiile neutre, dintre care principalul este *crisofenol-antranolul*, sînt iritante şi posedă proprietăţi fungicide. Cînd este luată pe gură, crisarobina produce vărsături şi diaree. Cantitatea absorbită poate irita suficient rinichii pentru a apărea în urină albumină, hematii şi cilindri. Aplicat pe piele, medicamentul determină o iritaţie importantă, dacă nu este diluat convenabil. El este de asemenea primejdios pentru ochi şi un contact accidental poate produce o conjunctivită severă şi opacitate corneeană.

Unguentul oficial de crisarobină este *unguentul de crisarobină*, F.S.U. (6%), care colorează pielea şi lingeria în brun-violet. Medicamentul este întrebuinţat sub formă de unguent în *tricofiţie şi microsporie, psoriazis şi alte afecţiuni cutanate*. În tratamentul psoriazisului, crisarobina este unul dintre cei mai activi agenţi pe care îi avem la dispoziţie. Uneori, mai înainte de a se obţine rezultate satisfăcătoare, este necesară o creştere a concentraţiei medicamentului, depăşind de mai multe ori pe cea a unguentului oficial.

Unele dintre principiile neutre sînt absorbite prin piele şi eliminate în urină, în parte neschimbate şi parţial oxidate în acid crisofanic; acesta colorează urina alcalină în roşu. Crisarobina nemodificată poate irita rinichiul în timpul excretării ei.

Antralina. *Antralina* (1,8,9-antratriol) este un compus sintetic care diferă de principalul component activ al crisarobinei, doar prin lipsa unui grup metilic.

Medicamentul a fost larg întrebuinţat în Europa, din 1916, dar în Statele Unite nu a fost studiat mai amănunţit pînă la investigaţiile lui Beerman şi colaboratorii (1935). Antralina este o pulbere galbenă, cristalină, insolubilă în apă, dar solubilă în solvenţi organici. Avantajele pe care le are asupra crisarobinei sînt următoarele:

— este o substanţă sintetică cu compoziţie constantă, care poate fi ieftin preparată;

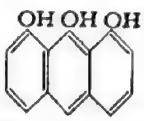
— este eficace în concentraţii joase;

— este mai puţin iritantă pentru piele şi rinichi;

— produce, comparativ, o colorare mai redusă a lenjeriei şi pielii.

Compusul este probabil tot atît de eficace ca şi crisarobina în tratamentul *psoriazisului*, *micozelor* şi al altor afecţiuni cutanate. El s-a dovedit de asemenea util în tratamentul *alopeciei areata*, dar Goodman (1939) atrage atenţia asupra utilizării prelungite a medicamentului, care poate epuiza celulele producătoare de pigment şi cauza căderea în continuare a părului.

Antralina are următoarea formulă de structură:



Antralina

Antralina, F.N., se prezintă sub formă de unguent sau cremă în concentraţii de 0,1; 0,25; 0,5 şi 1%. Se utilizează mai întîi preparatul cel mai slab, a cărui concentraţie este apoi crescută în funcţie de toleranţa bolnavului.

BETANAFTOLUL

Chimia, farmacologia generală, preparatele şi utilizarea betanaftolului ca antihelmintic sînt discutate în altă parte (pag. 9 5). Medicamentul are de asemenea importante acţiuni germicide şi fungicide. Betanaftolul este mai puternic germicid decît fenolul, dar este utilizat mai mult ca paraziticid. El este folosit de obicei într-un vehicul uleios, în concentraţii de 5—10%, în tratamentul *tricofiţiei şi microsporiei, psoriazisului şi pediculozei*.

BALSAMURILE

Balsamurile sînt amestecuri naturale de răşini, uleiuri volatile şi acizi organici. Ele sînt folosite cîteodată la pansatul rănilor, pentru acţiunea lor stimulantă şi slab antiseptică. Ele acţionează de asemenea ca paraziticide slabe. În plus sînt întrebuinţate — în mixturi inhalante — ca expectorante. Există mai multe balsamuri şi în mod tradiţional fiecare are unele utilizări specifice.

Balsamul de Peru, F.S.U., constă într-un lichid brun-închis, vîscos. El este întrebuinţat ca atare sau diluat cu ulei vegetal la pansarea rănilor şi în tratamentul unor afecţiuni, ca epidermofiţia şi pediculoza.

Balsamul de Tolu, F.S.U., este o substanţă solidă, galben-brună, plastică; era utilizat mai înainte, intern, ca expectorant. *Siropul de balsam de Tolu (siropul de Tolu)*, F.S.U., este destul de larg întrebuinţat ca vehicul pentru medicamentele expectorante, dar nu are proprietăţi specifice în acest scop. *Tinctura de balsam de Tolu*, F.S.U., este de asemenea un preparat oficial.

Benzoina, F.S.U., este un balsam folosit cîteodată în inhalaţii, ca expectorant, sub forma tincturii oficinale sau a celei compuse; dar benzoina îşi găseşte principala ei aplicaţie în prepararea *axungiei benzoinate*, F.N., o bază comună pentru unguente. Benzoina este adăugată grăsimii de porc pentru a preveni rîncezirea ei.

Copaiba (balsamul de copaiba) este un lichid galben-vîscos, care se întrebuinţa mai înainte destul de larg ca antiseptic urinar, mai ales în tratamentul gonoreei. Cu apariţia altor agenţi mai eficace, medicamentul a ieşit din uz.

ULEIURILE VOLATILE

Unele uleiuri volatile au fost întrebuinţate în trecut în tratamentul infecţiilor uro-genitale, mai ales al gonoreei. Aceste uleiuri sînt luate pe gură şi excretă în timpul excreţiei lor o acţiune slab antiseptică asupra tractului urinar; sînt însă mult inferioare antisepticelor urinare moderne, fiind practic perimate. Ca exemplu citäm *uleiul de santal (uleiul de lemn de santal)*, *uleiul de copaiba şi uleiul de cubeb*.

CLOROFILA

Derivaţii hidrosolubili ai clorofilei au fost întrebuinţaţi destul de larg ca agenţi cicatrizanţi. Clorofila exercită o acţiune bacteriostatică blîndă, probabil ca rezultat al modificărilor în mecanismele oxidoreductoare ale respiraţiei bacteriene. Compusul stimulează creşterea fibroblaştilor în culturile de ţesuturi şi pare a accelera vindecarea rănilor experimentale la animale (Smith şi Livingston, 1943, 1945; Smith şi Sano, 1944). Măsurătorile obiective ale efectelor aplicării locale a derivaţilor clorofilici asupra cicatrizării rănilor la om nu au adus dovada unei vindecări accelerate. Totuşi nu s-a observat o întîrziere a procesului de cicatrizare şi clorofila s-a dovedit

Scanned with OKEN Scanner

în mod constant un dezordorizant eficace în rănile putride; ea tinde de a da rănilor un aspect sănătos de granulaţie (Moss şi alţii, 1949). Astfel, compusul pare a fi util ca agent cicatrizant.

Derivaţii hidrosolubili de clorofilă (chloresium), M.N.N., constau în special din complexul de cupru al sării sodice sau potasice a clorofilei saponificate. Preparatul este difuzat sub forma unei soluţii 0,2% şi a unui unguent 0,5%.

Deşi derivaţii clorofilei par să acţioneze ca dezodorizante cînd o concentraţie relativ înaltă este ţinută în contact constant cu o plagă supurată, există dovezi obiective reduse că folosirea locală sporadică a clorofilei în cavitatea bucală ar avea o acţiune dezodorizantă. Este şi mai puţin probabil că ingestia unor mici cantităţi de derivaţi clorofilici are vreun efect asupra mirosurilor organismului (vezi *Editorials*, 1953).

INSECTICIDELE ŞI ARAHNICIDELE

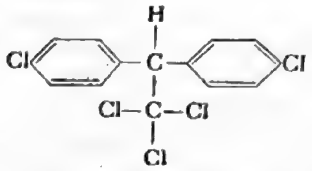
Aceste substanţe reprezintă o importantă ramură a farmacologiei, care cuprinde, sub aspectul ei cel mai larg, problema stîrpirii sau a îngrădirii tuturor speciilor animale care ameninţă securitatea economică, confortul sau sănătatea omului. De aceea, ea se extinde de la combaterea înmulţirii crustaceelor ciripede de pe carenele vaselor, la distrugerea lupilor din America de Nord, care pun în primejdie şeptelurile. Totuşi, discuţia va fi limitată la acei agenţi care se aplică direct pe gazda umană, pentru a distruge ectoparaziţii. Acest punct de vedere restrînge consideraţiile la substanţele întrebuinţate în tratamentul pediculozei şi al scabiei.

CLOROFENOTANUL (DDT)

DDT-ul a fost sintetizat în 1875. Proprietăţile insecticide ale compusului au fost descoperite mai întîi în Elveţia, cam în 1940; substanţa însă nu a ajuns cunoscută pînă cînd programul de cercetări medicale din timpul celui de-al doilea război mondial nu a demonstrat proprietăţile sale importante în combaterea malariei şi a tifosului. Datorită spectrului său larg de acţiune insecticidă, a uşurinţei cu care poate fi sintetizat, a stabilităţii la lumină şi aer (de unde rezultă o acţiune reziduală prelungită), ca şi a toxicităţii joase pentru mamifere, compusul şi-a găsit repede o aplicare largă în domeniul agriculturii şi al sănătăţii publice, şi ca insecticid casnic. De exemplu, în S.U.A. în 1946, au fost produse aproximativ 20 000 000 kg.

Discuţia va fi limitată în continuare, în ceea ce priveşte aplicaţiile sale în medicină, la utilizarea DDT-ului în tratamentul pediculozei. Totuşi, din cauza folosirii sale extinse în agricultură şi gospodărie vor fi date cîteva amănunte şi în ceea ce priveşte farmacologia şi toxicitatea sa pentru mamifere. Problema acestei toxicităţi a fost revăzută pe larg de către Glassman şi Buchan (1948), în timp ce aceea a farmacologiei şi toxicologiei generale a fost studiată de către Consiliul chimico-farmaceutic (Referatul Consiliului, 1951).

Chimia. Termenul „DDT" derivă prin eliziune de la termenul chimic de „*dicloro*difenil*tricloro*etan". O denumire chimică mai potrivită este aceea de 2,2-bis-(paraclorofenil)-1,1,1-tricloroetan. Denumirea oficială este clorofenotan. DDT-ul are următoarea formulă de structură:



Clorofenotanul (DDT)

Au fost întreprinse multe studii asupra relaţiei dintre structura şi activitatea compuşilor acestei serii. Întrucît nu au dus la obţinerea unui insecticid superior DDT-ului, ele nu vor fi discutate (vezi Oettingen şi Sharpless, 1946; Smith şi alţii, 1946; Proverbs şi Morrison, 1947; Metcalf, 1948).

Acţiunea insecticidă. DDT-ul este toxic pentru multe specii de insecte şi diverse alte artropode. Doza limită mortală (DL_{50}) pentru majoritatea insectelor, exprimată în funcţie de greutatea corporală, diferă puţin de DL_{50} intravenoasă pentru mamifere. DDT-ul, aplicat local sau injectat, este la fel de toxic pentru insectă. Sensibilitatea mare a multor artropode la DDT aplicat local se datoreşte însuşirii compusului de a trece prin cuticulă. S-a sugerat de exemplu că prezenţa unui schelet extern chitinos determină sensibilitatea la DDT a diverselor clase şi ordine de artropode. Există totuşi şi excepţii demne de notat; de exemplu, anumite insecte, acarieni şi căpuşe, cu schelet extern chitinos, sînt rezistente la DDT. O altă teorie interesantă afirmă că organul senzorial al picioarelor insectelor este sediul principal al acţiunii şi că speciile cu tarsul foarte dezvoltat, bogat în chemoceptori, sînt deosebit de sensibile.

Este aproape sigur că sediul esenţial al acţiunii letale a DDT-ului la artropode este sistemul nervos. Probabil că cele mai sensibile segmente ale sistemului nervos variază cu specia, deşi este în general admis că sistemul nervos periferic este mai serios interesat. Natura acestei acţiuni pare să fie un dezechilibru asemănător celui produs de lipsa ionilor de calciu. Detalii în plus asupra localizării şi mecanismului de acţiune (pentru cititorii care au curajul de a pătrunde în domeniul neurofiziologiei artropodelor) pot fi găsite în comunicările lui Yeager şi Munson (1945), Bodenstein (1946), Tobias şi Kolross (1946), Welsh şi Gordon (1947), Roeder şi Weiant (1948) şi ale altora.

Acţiuni farmacologice la mamifere. Cea mai importantă acţiune a DDT-ului la mamifere este cea exercitată asupra sistemului nervos central. În urma administrării orale sau parenterale, animalul prezintă mai întîi tremurături ale muşchilor scheletici. Acest fenomen se observă iniţial la muşchii capului şi se genera-

Scanned with OKEN Scanner

lizează apoi treptat, caudal, de-a lungul axului corpului şi spre periferie, în membre. Tremurătura este la început fină, dar creşte treptat, cuprinzînd mase musculare mari. În acelaşi timp, excitabilitatea reflexă este crescută şi stimulii senzoriali determină răspunsuri exagerate. Coordonarea este dificilă şi mişcările voluntare sînt însoţite de hipermetrie şi tremurături kinetice exagerate. Dacă doza este suficient de mare, se produc convulsii. Accesele decurg într-un mod tipic, care constă într-o fază iniţială scurtă tonică, urmată de contracţii clonice simetrice ale extensorilor, apărînd simultan la membrele anterioare şi posterioare. După cîteva minute, accesele încetează brusc şi sînt urmate de o stare postconvulsivă, akinetică, de epuizare. În scurt timp reapar treptat tremurăturile şi ciclul se repetă. După doze letale, intervalele între convulsii devin din ce în ce mai scurte, respiraţia este eventual deprimată şi urmează moartea. Episoadele convulsive se însoţesc de descărcări simpatice de origine centrală (Smith şi Stohlman, 1944; Woodard şi alţii, 1944; Draize şi alţii, 1944; Cameron şi Burgess, 1945; Philips şi Gilman, 1946).

Într-un studiu asupra intoxicaţiei cronice cu DDT la cîine, Bing şi alţii (1946) au fost impresionaţi de faptul că hiperkinezia şi dismetria apărute indicau un sediu cerebelos de acţiune a toxicului. Haymaker şi alţii (1946) au demonstrat existenţa modificărilor degenerative în nucleii *dentat* şi *fastigium* ai cîinilor intoxicaţi cronic. Deşi apariţia unor astfel de leziuni specifice a fost contestată (Globus, 1948), cercetări electroencefalografice au arătat că punctele principale ale acţiunii DDT-ului sînt cerebelul şi cortexul motor (Crescitelli şi Gilman, 1946). Aceste fapte nu trebuie însă interpretate în sensul că agentul acţionează exclusiv la nivelul sediilor arătate. Într-un studiu extins Bromiley şi Bard (1949) au demonstrat că la pisica decerebrată şi decerebelată DDT-ul poate declanşa convulsii tonico-clonice. Mai mult, toxicul produce tremurături în muşchii inervaţi de segmente ale măduvei care au fost complet lipsite de conexiunile nervoase cu encefalul. Substanţa tulbură de asemenea activitatea reflexă a măduvei lombo-sacrate izolate. De aceea, trebuie să conchidem că DDT-ul poate acţiona în mai multe puncte ale axului cerebro-spinal.

DDT-ul, ca şi alte hidrocarburi simple sau clorurate, sensibilizează miocardul în aşa fel, încît injectarea unor doze mici de adrenalină poate determina aritmii cardiace, inclusiv fibrilaţie ventriculară. La cîine, descărcarea simpatică din timpul convulsiilor poate precipita o fibrilaţie ventriculară mortală. Fenomenul se poate produce la animalele curarizate şi în absenţa oricărei manifestări a episodului convulsiv (Philips şi alţii, 1946).

Au fost întreprinse puţine studii în ceea ce priveşte efectul DDT-ului asupra funcţiilor metabolice la mamifere. Glicemia creşte sub influenţa toxicului (Stohlman şi Lillie, 1948); faptul poate fi datorit descărcării simpatico-suprarenale. Metabolismul bazal al şobolanilor intoxicaţi este crescut, ca şi consumul de oxigen al feliilor de ficat obţinute de la animale intoxicate. Nu s-au observat modificări în fixarea oxigenului de către ţesutul nervos (Riker şi alţii, 1946; Jandorf şi alţii, 1946).

Intoxicaţia acută şi cronică. Simptomatologia *intoxicaţiei acute* cu DDT la mamifere a fost deja prezentată. În urma administrării orale de DDT dizolvat în ulei vegetal, simptomele intoxicaţiei apar numai după cîteva ore; doza limită mortală pentru majoritatea speciilor se situează între 200 şi 500 mg/kilocorp. În urma administrării intravenoase a soluţiilor emulsionate de DDT în ulei de arahide, semnele intoxicaţiei devin evidente în 5—10 minute: doza limită mortală pentru cele mai multe specii este în jurul a 50 de mg/kilocorp. O protecţie importantă se poate obţine prin deprimante centrale, în special fenobarbital (Phillips şi Gilman, 1946). Animalele care supravieţuiesc dozelor orale toxice de DDT prezintă tulburări neuro-musculare timp de 48 de ore sau mai mult. Refacerea după doze intravenoase toxice este de obicei completă în 18 ore.

Intoxicaţia cronică după administrarea orală a DDT-ului a fost studiată la mai multe specii de mamifere (Lillie şi Smith, 1946; Nelson şi alţii, 1944; Bing şi alţii, 1946; Fitzhugh şi Nelson, 1947; Lillie şi alţii, 1947; Haag şi alţii, 1948 şi alţii). Organul cel mai sensibil este ficatul. Leziunea caracteristică este un grad moderat de necroză centrală. La animalele supuse unei expuneri cronice se observă concomitent şi o hipertrofie regenerativă. Leziunea hepatică poate fi produsă la şobolani prin administrarea zilnică a 10 mg/kilocorp, pe o perioadă mai îndelungată; dar, chiar cînd doza zilnică este mult mai înaltă rezoluţia completă a leziunilor se produce în cîteva săptămîni de la întreruperea expunerii. Cînd cîinii primesc DDT timp de mai multe săptămîni sau luni, în doze suficiente pentru a determina tulburări neuro-musculare şi leziunile cerebeloase descrise mai sus, funcţia hepatică este alterată, cea renală însă nu (Bing şi alţii, 1946). În general putem afirma că intoxicaţia cronică cu DDT poate fi uşor reprodusă la animalele de laborator; într-adevăr se poate demonstra existenţa unei acţiuni cumulative. Simtomatologia variază în raport cu dozarea, de la dovezile minime ale unei leziuni hepatice reversibile, pînă la tulburări neuro-musculare severe. Cu toate acestea, dozele necesare pentru a produce chiar aceste efecte minime sînt mari şi nu vor fi niciodată ingerate de animalele care pasc sau de oameni, în condiţiile unei utilizări rezonabile a DDT-ului.

Intoxicaţia la om. Aceasta este o problemă importantă, care necesită o analiză atentă. DDT-ul este un insecticid foarte preţios. A limita întrebuinţarea sa din cauza unor comunicări lipsite de critică asupra unei pretinse toxicităţi, ar fi aproape la fel de grav ca şi a permite utilizarea sa largă, în cazul în care ar constitui un risc pentru sănătatea publică. Dozele toxice de DDT pentru un mare număr de specii, inclusiv primatele, sînt remarcabil de asemănătoare. Adultul mijlociu ar trebui probabil să ingereze 10—20 g DDT într-o soluţie uleioasă, pentru a fi grav intoxicat. Aceasta reprezintă multe sute de mililitri din preparatele uzuale ale insecticidului. Ca un contaminant al alimentelor, DDT-ul ar trebui consumat într-o doză de aproximativ 1 g pe zi pentru

Scanned with OKEN Scanner

a produce un grad apreciabil de intoxicaţie cumulativă cronică.

Au apărut comunicări sporadice asupra unei pretinse toxicităţi a DDT-ului la indivizi care intraseră doar incidental în contact cu insecticidul. Pe de altă parte, studii făcute asupra persoanelor care suferiseră expuneri industriale masive nu au adus dovezi de toxicitate (Neal şi von Oettingen, 1946; Anderson şi Khorram, 1948). Cazuri autentice de moarte în urma ingestiei de soluţii insecticide de DDT au fost comunicate, dar în multe din ele autorii indicau în mod clar că după toate probabilităţile solventul (de obicei kerosen) era agentul toxic (Reingold şi Lasky, 1947; *Raportul Consiliului*, 1951).

Simptomatologia pretinsei intoxicaţii cu DDT la om este vagă şi rău definită, diferind atît de mult de cea observată la animalele de experienţă încît ezităm să o atribuim insecticidului. Tulburările constau în oboseală, greutate şi dureri în membre, diminuarea reflexelor, tremurături involuntare şi anxietate. La un copil care ar fi sucombat în urma unei intoxicaţii adevărate cu DDT, moartea a fost precedată de convulsii şi comă. În unele cazuri, simptomele încep atît de tîrziu după expunere şi vindecarea este atît de întîrziată, încît o interpretare farmacologică este imposibilă (Case, 1945; Wigglesworth, 1945; Hill şi Robinson, 1945).

Hill şi Damiani (1946) au comunicat un caz fatal de periarterită nodoasă, apărută după expunerea la o soluţie de DDT în kerosen, pulverizată în atmosferă, iar Wright şi colaboratorii (1946) au observat agranulocitoze după expunerea la DDT-ul eliberat dintr-o bombă de aerosol care conţinea în plus piretru şi difluorodiclorometan (freon). S-au comunicat de asemenea cazuri de dermatită severă (Hollander, 1950). Trebuie reţinută posibilitatea apariţiei unei reacţii rare şi neobişnuite la DDT; dar trebuie avută multă grijă în stabilirea unei relaţii cauzale între insecticid şi reacţia care i se atribuie.

Nu există îndoială că DDT-ul este toxic pentru mamifere şi că trebuie luate precauţii rezonabile în utilizarea sa casnică. Cercetări întinse sînt pe cale de a stabili cu certitudine ce concentraţie reziduală de DDT pe fructe sau alte produse agricole nu este primejdioasă. Standardul actual de 7 părţi la 1 000 000 este foarte moderat. Medicii ar trebui să fie cît mai obiectivi în evaluarea pericolului DDT-ului. Diatribele sentimentale, bazate pe dovezi experimentale reduse sau absente, care implică DDT-ul în sindroame atît de diverse ca gastroenterite sau tulburări neuropsihice bizare nediagnosticate, nu servesc unui scop folositor.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. DDT-ul este absorbit încet din tractul gastro-intestinal. În intestin, procesul este uşurat de grăsimi. Insecticidul sub formă de pulbere nu este absorbit prin pielea intactă. Totuşi, cînd este dizolvat în solvenţi organici se produce o absorbţie transcutanată apreciabilă. De aceea trebuie luate oarecare precauţii la mînuirea soluţiilor concentrate, deşi posibilitatea intoxicaţiei prin contact incidental este redusă. DDT-ul poate fi de asemenea absorbit din tractul respirator dacă individul este expus unor aerosoli cu particule de dimensiuni suficient de mici.

După absorbţie, cantităţi mari de DDT ajung în grăsimea de depozit. Aceasta reprezintă oarecum un mecanism de protecţie. De exemplu un animal care ingerează DDT zilnic poate să nu prezinte semne de intoxicaţie pînă cînd alimentarea normală nu este oprită; în timpul postului însă mobilizarea grăsimilor determină eliberarea unor cantităţi toxice de insecticid. De asemenea, doza toxică de compus este mai mare la animalele obeze decît la cele slabe. În depozitele de grăsime se găseşte mai mult DDT decît în alte ţesuturi ale organismului. Organele cu cel mai ridicat conţinut sînt ganglionii limfatici, glandele suprarenale, inima şi timusul.

DDT-ul este degradat lent în ţesuturi pînă la acid diclorodifenilacetic şi poate şi în alţi produşi. După administrarea de DDT, acesta apare în urină în cantitate mică sau chiar nulă. Totuşi, excreţia urinară a clorului organic creşte, atinge un maximum în 24 de ore şi după aceea scade încet pe o perioadă de 10 zile. Cea mai mare parte a acestui clor se elimină sub formă de acid diclorodifenilacetic. Există de asemenea o excreţie crescută a clorului organic în bilă. După administrarea pe gură pot fi regăsite în fecale cantităţi mari de DDT, care reprezintă însă substanţă neabsorbită.

DDT-ul este excretat ca atare în lapte. Astfel laptele animalelor de muls, care consumă furaje obţinute de pe cîmpuri contaminate cu DDT, conţine cantităţi apreciabile de insecticid. Hrănind animale în lactaţie cu doze aproape toxice de DDT este posibil să se producă un lapte care să fie într-adevăr toxic. Trebuie luate precauţii rezonabile la fermele cu vite de lapte pentru a preveni expunerea excesivă a vacilor la insecticid; dacă substanţa este aplicată direct pe animale, se vor întrebuinţa mai degrabă pulberi decît soluţii.

Studii reprezentative cu privire la absorbţia, distribuţia, metabolismul intermediar şi excreţia DDT-ului sînt acelea ale lui Smith şi Stohlman (1944, 1945), Draize şi colaboratorii (1944), White şi Sweeney (1945), Woodard şi colaboratorii (1945), Neal şi colaboratorii (1946), Laug (1946), Laug şi Fitzhugh (1946), Ludewig şi Chanutin (1946), Spicer şi colaboratorii (1947) şi Judah (1949).

Preparate. *Clorofenotanul*, F.S.U. (DDT), se prezintă sub forma unei pulberi albe, cristaline, care este aproape insolubilă în apă şi moderat solubilă în uleiuri vegetale, kerosen şi diferiţi solvenţi organici. Ea poate fi prescrisă sub formă de pudră — diluată cu talc — sau ca unguent ori emulsie. Un preparat obişnuit utilizat este *benzilbenzoatclorofenotanetilaminobenzoatul*, M.N.N. Amestecul este prezentat ca unguent, sub diverse denumiri comerciale. El este indicat în tratamentul pediculozei şi al scabiei.

Întrebuinţări terapeutice. Vom discuta numai utilizarea DDT-ului în combaterea infestaţiilor omului cu ectoparaziţi. Compusul este foarte eficace în tratamentul *pediculozei*. Păduchele de cap, cel de corp şi cel pubian sînt sensibili la acţiunea substanţei. Un preparat simplu, eficace şi sigur este un amestec de 10% pulbere de DDT cu talc sau oricare alt diluant convenabil. Pentru combaterea păduchelui de corp şi al celui pubian, praful este frecat pe păr şi lăsat acolo timp de mai multe zile. Pentru distrugerea păduchelui de corp, lenjeria se pulveri-

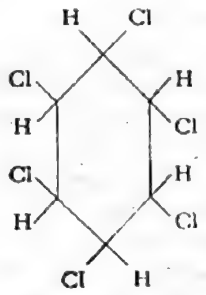
Scanned with OKEN Scanner

zează cu acelaşi preparat. Pulberea de DDT nu este iritantă pentru piele şi nu este absorbită.

Insecticidul nu este eficace în distrugerea acarienilor şi nu trebuie întrebuinţat singur în tratamentul scabiei.

HEXACLORCICLOHEXANUL

Hexaclorciclohexanul[1] (HCH) este un arahnicid cu aplicaţii medicale în tratamentul scabiei. Compusul poate exista sub forma a 9 stereoizomeri, dintre care izomerul γ, cunoscut sub numele de *gamexan*, este un insecticid mai activ decît DDT-ul. El este o pulbere aproape inodoră, insolubilă în apă, dar solubilă în solvenţi organici. Structura sa poate fi reprezentată precum urmează:



Hexaclorciclohexanul

HCH-ul produce la insecte convulsii asemănătoare cu cele determinate de DDT, dar debutul acţiunii este mai rapid. El este de asemenea convulsivant pentru mamifere, doza toxică fiind însă probabil mai mică decît la DDT. Cu toate acestea, compusul nu este absorbit uşor prin piele sau prin intestin cînd e luat pe gură (Cameron, 1945). HCH-ul pare să posede avantaje deosebite în tratamentul *scabiei* (Cannon şi McRae, 1948; Wooldrige, 1948; Halpern şi alţii, 1950). El este întrebuinţat într-o concentraţie de 1% într-o cremă sau loţiune uşor absorbabilă. Amestecul este aplicat într-un strat subţire peste întreaga suprafaţă cutanată (15—25 g pentru un adult) şi nu este îndepărtat 24 de ore. Pruritul se potoleşte de obicei în 24 de ore şi marea majoritate a pacienţilor nu necesită un al doilea tratament. Dacă este nevoie totuşi, pot fi prescrise o a doua şi a treia aplicaţie la interval de o săptămînă. Infecţia secundară a pielii nu reduce activitatea HCH-ului asupra acarienilor; tratamentul ulterior cu bactericide poate fi necesar. Iritaţii, sensibilizări sau efecte toxice datorite compusului nu au fost comunicate. *Benzenul hexaclorat*, F.S.U., se prezintă sub forma unui mare număr de denumiri neoficiale, ca loţiune sau unguent 1%.

Hexaclorciclohexanul este de asemenea foarte activ în distrugerea păduchilor, fiind eficace în tratamentul *pediculozei capului şi corpului* şi al *ftiriazei*. O singură aplicaţie de unguent 1% este de obicei suficientă pentru a distruge parazitul. HCH-ul tehnic este întrebuinţat larg în agricultură ca insecticid. Riscurile pe care le comportă utilizarea sa au fost trecute în revistă (*Raportul Consiliului*, 1951).

BENZOATUL DE BENZIL

Benzoatul de benzil este o substanţă relativ nenocivă, care în concentraţii mari devine toxică pentru *Acarus scabiei*. Compusul a fost larg utilizat în tratamentul *scabiei* (Kissmeyer, 1937; Mellanby şi colaboratorii, 1942; Graham, 1943; Slepyan, 1944 şi alţii).

Benzoatul de benzil, F.S.U., este un lichid uleios, limpede şi incolor, cu un miros uşor aromatic şi un gust intens arzător. *Benzoatul de benzil saponal*, F.N., constituie baza pentru *loţiunea de benzoat de benzil*, care conţine 25% substanţă activă. Loţiunea se întrebuinţează nediluată în tratamentul scabiei. De obicei sînt necesare mai multe aplicaţii şi nu rareori se produce o dermatită. În timpul celui de-al doilea război mondial a fost lansat în tratamentul scabiei un amestec compus de benzoat de benzil, DDT, benzocaină şi *„tween 80"* (un emulsificant neionizat). Acest amestec este mai eficace şi mai puţin iritant decît benzoatul de benzil singur şi este util şi în tratamentul *pediculozei* (Carpenter şi alţii, 1946; Eddy, 1946). Robinson şi Robinson (1947) au descris de asemenea un amestec de tirotricină, benzoat de benzil şi benzocaină, care întruneşte proprietăţi germicide şi scabicide. Deşi benzoatul de benzil este un medicament util în tratamentul scabiei, mult superior sulfului sau altor remedii mai vechi, el va fi probabil înlocuit de izomerul γ al hexaclorciclohexanului.

ARAHNICIDE DIVERSE

Din cînd în cînd au fost întrebuinţaţi în tratamentul infestaţiilor cu ectoparaziţi diferiţi compuşi naturali sau sintetici. Aceştia cuprind substanţe ca *rădăcina de derris* (Saunders, 1941), *rotenona* (Epstein, 1942), *piretrul* (Schweitzer şi Tedder, 1935; Eddy, 1948; Shapiro şi Donohoe, 1948), *tetraetiltiuram monosulfidul* (Clayton, 1943; Gordon şi colaboratorii, 1944) şi mulţi alţii. Efectele insecticide şi arahnicide deosebite ale DDT-ului şi ale izomerului γ al HCH-ului par să sorteasă substanţele de mai sus unei desuetudini timpurii.

[1] În original este folosit termenul de „benzen hexaclorat", impropriu din punct de vedere chimic, deoarece nucleul substanţei are o structură cicloparafinică şi nu aromatică. Denumirea din original indică cel mult originea compusului (N. T.).

BIBLIOGRAFIE

Adelson, L., I. Sunshine. Fatal poisoning by a cationic detergent of the quaternary ammonium compound type. *Am. J. Clin. Path.*, 1952, **22**, 656—661.

Albert, A., Rubbo, S. D., Goldacre, R. J., Davey, M. E., J. D. Stone. The influence of chemical constitution on antibacterial activity. Part. II: A general survey of the acridine series. *Brit. J. Exper. Path.*, 1945, **26**, 160—192.

Anderson, A., M. A. Khorran. Exposure to D.D.T. *Brit. M. J.*, 1948, **1**, 1126—1127.

Baker, Z., Harrison, R. W., B. F. Miller. Action of synthetic detergents on the metabolism of bacteria. *J. Exper. Med.*, 1941, **73**, 249—271.

———. The bactericidal action of synthetic detergents. *Ibid.*, 1941, **74**, 611—620.

———. Inhibition by phospholipids of the action of synthetic detergents on bacteria. *J. Exper. Med.*, 1941, **74**, 621—637.

Banti, L. The action of blood on germs presumably killed by antiseptics. *J. Am. M. A.*, 1949, **140**, 404—405.

Barron, E. S. G., T. P. Singer. Enzyme systems containing active sulfhydryl groups. The role of glutathione. *Science*, 1943, **97**, 356—358.

Beerman, H., Kulchar, G. V., Pillsbury, D. M., J. H. Stokes. Dioxyanthranol 1—8 as substitute for chrysarobin. *J. Am. M. A.*, 1935, **104**, 26—29.

Best, R. R., Coe, J. D., McMurtrey, G. B., Mary J. Henn. Effectiveness of soaps containing hexachlorophene for the surgical scrub. Special reference to bar soap. *Arch. Surg.*, 1950, **61**, 869—880.

Bigg, E., Jennings, B. H., F. C. W. Olson. Epidemiologic observations on the use of glycol vapors for air sterilization. *Am. J. Pub. Health*, 1945, **35**, 788—798.

Bing, R. J., McNamara, B., F. H. Hopkins. Studies on the pharmacology of D.D.T. (2,2-bis-parachlorophenyl-1,1,1,-trichloroethane). The chronic toxicity of D.D.T. in the dog. *Bull. Johns Hopkins Hops.*, 1946, **78**, 308—315.

Bodansky, O., H. Guttmann. Treatment of methemoglobinemia. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **89**, 46—56.

Bodenstein, D. Investigation of the locus of action of DDT in flies (Drosophila). *Biol. Bull.*, 1946, **90**, 148—157.

Braasch, G. Report on mandelic acid. *J. Am. M. A.*, 1937, **108**, 1033—1034.

Brewer, J. H. Antibacterial effects of organic mercurial compounds, with special reference to their use as germicides for sterilization of surgical and dental instruments. *J. Am. M. A.*, 1939, **112**, 2009—2018.

Bromiley, R. B., P. Bard. Tremor and changes in reflex status produced by DDT in decerebrate, decerebrate-decerebellate and spinal animals. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1949, **84**, 414—429.

Brooke, C., T. Boggs. Boric-acid poisoning. Report of a case and review of the literature. *A. M. A. Am. J. Dis. Child.*, 1951, **82**, 465—472.

Brown, E. A., Krabek, W., R. Skiffington. Glycerito of hydrogen peroxide. I. Comparison of its bacteriotoxic action with that of mercurial solutions. *J. Bact.*, 1947, **53**, 793—799.

Butterfield, C. T., E. Wattie. Influence of pH and temperature on the survival of coliforms and enteric pathogens when exposed to chloramines. *Pub. Health Rep.*, 1946, **61**, 157—192.

Calvery, H. O. Warning on the use of phenol-camphor in cases of „athlete's foot." *J. Am. M. A.*, 1942, **119**, 366.

Cameron, G. R. Risks to man and animals from the use of 2,2-bis(p-chlorophenyl), 1,1,1-trichloroethane (DDT) with a note on the toxicology of gamma benzene hexachloride (666, gammexane). *Brit. M. Bull.*, 1945, **3**, 233—235.

Cameron, G.R., F. Burgess. The toxicity of 2,2-bis (p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane. *Brit. M. J.*, 1945, **1**, 865—871.

Cannon, A. B., M. E. McRae. Treatment of scabies. Report of one hundred patients treated with hexachlorocyclohexane in a vanishing cream base. *J. Am. M. A.*, 1948, **138**, 557—560.

Carpenter, C. C., Heinlein, J. A., Sulzberger, M. B., R.L. Baer. Scabies and pediculosis treated with benzyl benzoate, DDT, benzocaine emulsion. *J. Invest. Dermal.*, 1946, **7**, 93—98.

Carroll, G., Lewis, B., L. Kappel. Further clinical and laboratory observations of mandelic acid. *J. Urol.*, 1938, **39**, 710—716.

Case, A. M. Toxic effects of 2,2-bis (p-chlorophenyl) 1,1,1-trichlorethane (DDT) in man. *Brit. M. J.*, 1945, **2**, 842—845.

Churchman, J. W. The selective bactericidal action of gentian violet. *J. Exper. Med.*, 1912, **16**, 221—247.

Clark, J. F. On the toxic effect of deleterious agents on the germination and development of certain filamentous fungi. *Botan. Gaz.*, 1899, **28**, 378—402.

Clayton, T. M. Treatment of scabies with tetraethylthiuram monosulfide. *Brit. M. J.*, 1943, **1**, 443—445.

Cochrane, W. J., R. P. Smith. A fatal case of accidental poisoning by chlorate of potassium; with a review of the literature. *Canad. M. A. J.*, 1940, **42**, 23—26.

Combes, F. C. Colloidal sulfur. *New York State J. Med.*, 1946, **46**, 401—406.

Comroe, B. I. Sulfur therapy in arthritis, with review of literature. *Medicine*, 1939, **18**, 203—219.

Cook, E. S., Kreke, C. W., McDevitt, M., M. D. Bartlett. The action of phenylmercuric nitrate. I. Effects on enzyme systems. *J. Biol. Chem.*, 1946, **162**, 43—49.

Corbit, J. D., Jr., McElroy, R., J. H. Clark. Use of silver picrate in the treatment of vaginitis: a five year study. *J. Am. M. A.*, 1941, **117**, 1764—1766.

Cramer, D. L. The mode of action of nitrofuran compounds. II. Application of physicochemical methods to the study of action against Staphylococcus aureus. *J. Bact.*, 1947 **54**, 119—125.

Cramer, D. L., M. C. Dodd. The mode of action of nitrofuran compounds. I. Action versus Staphylococcus aureus. *J. Bact.*, 1946, **51**, 293—303.

Crescitelli, F., A. Gilman. Electrical manifestations of the cerebellum and cerebral cortex following DDT administration in cats and monkeys. *Am. J. Physiol.*, 1946, **147**, 127—137.

Cromwell, H. W. Antibacterial action of commercial nitromersol preparations. *J. Am. M. A.*, 1949, **140**, 401—403.

Culmer, C. U., Atkinson, A. J., A. C. Ivy. Hydrogen peroxide as depressant of gastric acidity. *Am. J. Digest. Dis.*, 1937, **4**, 219—223.

Dakin, H. D., Cohen, J. B., J. Kenyon. Studies in antiseptics. II. On chloramine; its preparation, properties, and use. *Brit. M. J.*, 1916, **1**, 160—162.

Davis, L., Martin, J. Ashkenazy, M. LeRoy, G. V., T. Fields. Radioactive diiodofluorescein in diagnosis and localization of central nervous system tumors. *J. Am. M. A.*, 1950, **144**, 1424—1432.

Deichmann, W. B. The distribution, detoxification and excretion of phenol in the mammalian body. *Arch. Biochem.*, 1944, **3**, 345—355.

———. Local and systemic effects following skin contact with phenol—a review of the literature. *J. Indust. Hyg. & Toxicol.*, 1949, **31**, 146—154.

Deichmann, W., L. J. Schafer. Phenol studies. *Am. J. Clin. Path.*, 1942, **12**, 129—143.

Dingwall, J. A. A clinical test for differentiating second from third degree burns. *Ann. Surg.*, 1943, **118**, 427—429.

Dittmarr, H. R., Baldwin, I. L., S. B. Miller. Influence of certain inorganic salts on germicidal activity of hydrogen peroxide. *J. Bact.*, 1930, **19**, 203—211.

Dodd, M. C. The chemotherapeutic properties of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone (furacin). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **86**, 311—323.

Dodd, M. C., W. B. Stillman. The *in vitro* bacteriostatic action of some simple furan derivatives. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 11—18.

Domagk, G. Eine neue Klasse von Desinfectionsmiteln. *Deutsche med. Wchnschr.*, 1935, **61**, 829—832.

Scanned with OKEN Scanner

method of evaluating peripheral vascular diseases. *Ann. Surg.*, 1945, **121**, 328—337.

Nelson, A. A., Draize, J. H., Woodard, G., Fitzhugh, O. G., Smith, R. B., Jr., H. O. Calvery. Histopathological changes following administration of DDT to several species of animals. *Pub. Health Rep.*, 1944, **59**, 1009—1020.

Nungester, W. J., Thirlby, R. L., A. B. Vial. Evaluation of hexachlorophene and detergents as substitutes for the surgical scrub. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1949, **88**, 639—642.

Nye, R. N. Relative in vitro activity of certain antiseptics in aqueous solution. *J. Am. M. A.*, 1937, **108**, 280—287.

Oettingen, W. F. von, Calhoun, O. V., Badertscher, V. A., R. E. Pickett. Comparative studies on mercurochrome and other antiseptics. *J. Am. M. A.*, 1932, **99**, 127—134.

Oettingen, W. F. von, N. E. Sharpless. The toxicity and toxic manifestations of 2,2-bis(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT) as influenced by chemical changes in the molecule. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 400—413.

Paul, H. E., Austin, F. L., Paul, M. F., V. R. Ells. Metabolism of nitrofurans; ultraviolet absorption studies of urinary end-products after oral administration. *J. Biol. Chem.*, 1949, **180**, 345—363.

Peck, S. M., H. Rosenfeld. The effect of hydrogenion concentration, fatty acids and vitamin C on the growth of fungi. *J. Invest. Dermat.*, 1938, **1**, 237—265.

Peck, S. M., Rosenfeld, H., Leifer, W., W. Bierman. Role of sweat as a fungicide. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1939, **39**, 126—146.

Peck, S. M., W. R. Russ. Propionate-caprylate mixtures in the treatment of dermatomycoses with a review of fatty acid therapy in general. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1947, **56**, 601—613.

Perlman, H. H. Undecylenic acid given orally in psoriasis and neurodermatitis. *J. Am. M. A.*, 1949, **139**, 444—447.

Perlman, H. H., I. L. Milberg. Peroral administration of undecylenic acid in psoriasis. *J. Am. M. A.*, 1949, **140**, 865—868.

Peterson, O., J. P. Fox. The antirickettsial effect of thionine dyes. I. The use of methylene blue and toluidine blue to combat experimental tsutsugamushi disease (scrub typhus). *J. Exper. Med.*, 1947, **85**, 543—558.

Pfeiffer, C. C., Hallman, L. F., I. Gersh. Boric acid ointment. A study of possible intoxication in the treatment of burns. *J. Am. M. A.*, 1945, **128**, 266—273.

Philips, F. S., A. Gilman. Studies on the pharmacology of DDT (2,2 bis-(parachlorphenyl)-1,1,1-trichloroethane). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **86**, 213—221.

Philips, F. S., Gilman, A., F. N. Crescitelli. Studies on the pharmacology of DDT (2,2 bis-parachlorphenyl-1,1,1-trichloroethane). II. The sensitization of the myocardium to symphathetic stimulation during acute DDT intoxication. *J. Pharmacol. & Exper. Terap.*, 1946, **86**, 222—228.

Powell, H. M. Antibacterial action of merthiolate against hemolytic streptococci. *J. Am. M. A.*, 1948, **137**, 862—866.

Proverbs, M. D., F. O. Morrison. The relative insecticidal activities of DDT and related organic molecules. *Canad. J. Research.*, 1947, **25**, 12—44.

Puck, T. T. The mechanism of aerial disinfection by glycols and other chemical agents. I. Demonstration that the germicidal action occurs through the agency of the vapor phase. II. An analysis of the factors governing the efficiency of chemical disinfection of air. *J. Exper. Med.*, 1947, **85**, 729—739; 741—757.

Quisno, R., M. J. Foter. Cetyl pyridinium chloride. I. Germicidal properties. *J. Bact.*, 1946, **52**, 111—117.

Rattner, H., H. Rodin. Treatment of psoriasis with undecylenic acid by mouth. *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 1113—1115.

Reid, M. R., W. A. Altmeier. Peroxide ointments. *Ann. Surg.*, 1934, **118**, 741—750.

Reingold, I. M., I. I. Lasky. Acute fatal poisoning following ingestion of a solution of DDT. *Ann. Int. Med.*, 1947, **26**, 945—947.

Report of Committee. Status report on deodorant soaps. *J. Am. M. A.*, 1950, **142**, 814.

Report of the Council. Dihydroxy-anthranol (anthralin). *J. Am. M. A.*, 1935, **104**, 48—49.

———. Colloidal sulfur in the treatment of chronic arthritis. *Ibid.*, 1938, **111**, 1657—1659.

———. Pharmacologic and toxicologic aspects of DDT (chlorophenothane, U.S.P.). *J. Am. M. A.*, 1951, **145**, 728—733.

———. Toxic effects of technical benezene hexachloride and its principal isomers. *Ibid.*, 1951, **147**, 571—574.

Rideal, S., J. T. A. Walker. Standardization of disinfectants. *J. Roy. San. Inst.*, 1903, **24**, 424—441.

Riker, W. F., Huebner, V. R., Raska, S. B., M. Cattell. Studies on DDT (2,2 bis-parachloropehnyl-1,1,1,trichlorethane): effects on oxidative metabolism. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1946, **88**, 327—332.

Robertson, O. H. Steirlization of air with glycol vapors. *Harvey Lect.*, 1943, **38**, 227—234.

Robertson, O. H., Bigg, E., Miller, B. F., Z. Baker. Sterilization of air by certain glycols employed as aerosols. *Science*, 1941, **93**, 213—214.

Robertson, O. H., Loosli, C. G., Puck T. T., Wise, H., Lemon, H. M., W. Lester. Jr. Tests for the chronic toxicity of propylene glycol and triethylene glycol on monkeys and rats by vapor inhalation and oral administration. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **91**, 52—76.

Robertson, O. H., Puck, T. T., Lemon, H. M., C. G. Loosli. The lethal effect of triethylene glycol on air-borne bacteria and influenza virus. *Science*, 1943, **97**, 142—144.

Robinson, H. M., Jr., H. M. Robinson. A newer treatment for scabies. *South. M. J.*, 1947, **40**, 1010—1013.

Rodriguez, F. E. Mercurochrome and iodine as disinfectants of mucous membrane of mouth. *J. Am. M. A.*, 1928 **91**, 708—712.

Roeder, K. D., E. A. Weiant. The effect of DDT on sensory and motor structures in the cockroach leg. *J. Cell. & Comp. Physiol.*, 1948, **42**, 175—186.

Rosebury, T., Meiklejohn, G., Kingsland, L. C., M. H. Boldt. Disinfection of clouds of meningopneumonitits and psittacosis viruses with triethylene glycol vapor. *J. Exper. Med.*, 1947, **85**, 65—76.

Rosenheim, M. L. Mandelic acid in treatment of urinary infections. *Lancet*, 1935, **1**, 1032—1037.

———. Urinary antiseptics (including sodium and ammonium mandelate). *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1937, **30**, 501—505.

———. Mandelic acid in treatment of urinary infections. *Internat. Clin.*, 1938, **2**, 43—53.

Ross, C. A., J. F. Conway. The dangers of boric acid. Its use as an irrigant and report of a case. *Am. J. Surg.*, 1943, **60**, 386—395.

Rubbo, S. D., Albert, A., M. Maxwell. The influence of chemical constitution on antiseptic activity. I. A study of the mono-aminoacridines. *Brit. J. Exper. Path.*, 1942, **23**, 69—83.

Salle, A. J., A. S. Lazarus. Comparison of resistance of bacteria and embryonic tissue to germicidal substances; metaphen. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1935, **32**, 937—938.

Scanned with OKEN Scanner

of phenol retention to uremia and the effect of phthalylsufathiazole and streptomycin on phenol production. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1848, **33**, 845—852.

Weld, J. T., A. Gunther. The antibacterial properties of sulfur. *J. Exper. Med.*, 1947, **85**, 531—542.

Welsh, J. H., H. Gordon. The mode of action of certain insecticides on the arthropod axone. *J. Cell. & Comp. Physiol.*, 1947, **30**, 147—172.

Wendel, W. B. Use of methylene blue in methemoglobinemia from sulfanilamide poisoning *J. Am. M. A.*, 1937, **109**, 1216.

———. The control of methemoglobinemia with methylene blue. *J. Clin. Investigation*, 1939, **18**, 179—185.

Withe, W. C., T. R. Sweeney. The metabolism of 2,2 bis-(p-chlorophehyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). I. A metabolite from rabbit urine, di(p-chlorophenyl) acetic acid; its isolation, identification and synthesis. *Pub. Health Rep.*, 1945, **60**, 66—71.

Wigglesworth, U. B. Case of D.D.T. posioning in man. *Brit. M. J.*, 1945, **1**, 517.

Winsor, T., Adolph, W., Ralston, W., G. Leiby. Fractional circulation times using fluorescent tracer substances. *Am. Heart J.*, 1947, **34**, 80—86.

Wise, F., J. Wolf. The pharmacopeia and the physician; use of dermal parasiticides. *J. Am. M. A.*, 1936, **107**, 1126—1132.

Woodard, G., Nelson, A. A., H. O. Calvery. Acute and subacute toxicity of DDT (2,2-bis (p-chlorophenyl)-1,1,1-trichlorethane) to laboratory animals. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 152—158.

Woodard, G., Olner, R. R., C. M. Montgomery. Accumulation of DDT in the body fat and its appearance in the milk of dog. *Science*, 1945, **102**, 177—178.

Wooldridge, W. E. The gamma isomer of hexachlorocyclohexane in the treatment of scabies. *J. Invest. Dermat.*, 1948, **19**, 363—366.

Wright, C., Doan, C. A., H. C. Haynie. Agranulocytosis occurring after exposure to a D.D.T. pyrethrum aerosol bomb. *Am. J. Med.*, 1946, **1**, 562—568.

Wyss, O., Ludwig, B. J., R. R. Joiner. The fungistatic and fungicidal action of fatty acids and related compounds. *Arch. Biochem.*, 1945, **7**, 415—425.

Wyss, O., F. B. Strandskov. The germicidal action of iodine. *Arch. Biochem.*, 1945, **6**, 261—268.

Yeager, J. F., S. C. Munson. Physiological evidence of a site action of DDT in an insect. *Science*, 1945, **102**, 305—307.

Monografii şi referate generale

Davis, H. L. (Editor.) Symposium. Mechanism and evaluation of antiseptics. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1950, **53**, 1—219.

McCulloch, E. C. Disinfection and sterilization. Lea & Febiger, Philadelphia, 1945.

Rahn, O. Injury and death of bacteria by chemical agents. Biodynamica, Normandy, Mo., 1945.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 50

MEDICAMENTELE FOLOSITE ÎN CHIMIOTERAPIA HELMINTIAZELOR

Antihelminticele sînt medicamente întrebuinţate cu scopul de a debarasa organismul de viermii paraziţi, cunoscuţi sub numele de helminţi. Aceste medicamente au o mare importanţă, deoarece helmintiazele sînt cele mai comune boli din lume. Aproximativ 800 000 000 de oameni sînt gazde ale variatelor tipuri de viermi.

Termenul de „antihelmintic" nu trebuie limitat la medicamentele care acţionează local pentru a elimina viermii din tractul *gastro-intestinal*. Există mai multe varietăţi de viermi care pătrund în *ţesuturi*, iar substanţele întrebuinţate pentru combaterea infestaţiilor generale trebuie de asemenea incluse în termenul generic de „antihelmintic". Medicamentele antihelmintice sînt clasificate cîteodată în vermicide şi vermifuge, după cum agentul distruge într-adevăr parazitul, sau numai îl elimină din gazdă. Această împărţire arbitrară poate fi uşor abandonată, deoarece multe antihelmintice exercită amîndouă acţiunile, în funcţie de doza utilizată. De aceea, antihelminticele pot fi definite pe scurt ca medicamente întrebuinţate în combaterea oricărui fel de helmintiază. Această definiţie largă ar include şi multe medicamente care posedă o activitate antihelmintică, dar care au alte aplicaţii terapeutice de mai mare importanţă. De exemplu, oxitetraciclina este eficace în tratamentul oxiurazei şi multe infestaţii cu tenii sau trematode răspund la anumite medicamente antimalarice, compuşi de antimoniu sau arsenicale. În acest capitol vor fi discutate numai proprietăţile farmacologice ale acelor agenţi care sînt întrebuinţaţi în primul rînd ca antihelmintici. Totuşi vom lua în considerare în paragrafele consacrate terapiei, aplicaţiile tuturor medicamentelor utile în tratamentul helmintiazelor.

Viermii paraziţi pentru om aparţin unor specii foarte diferite şi se deosebesc în privinţa structurii, fiziologiei, localizării în gazda umană şi a sensibilităţii la medicamente. De aceea, mai înainte de a institui un tratament antihelmintic, este necesară identificarea precisă a viermelui cu care avem de-a face. Un tratament raţional necesită o cunoaştere amplă a tipului de viermi care parazitează omul şi a sensibilităţii lor la agenţii chimici. Mai mult încă, producerea unor noi antihelmintice şi înţelegerea mecanismului de acţiune a celor curent utilizate, depind de cunoaşterea fiziologiei helminţilor. Cercetări întinse au fost întreprinse în acest domeniu. Cititorului interesat i se indică trecerile în revistă ale lui Smyth (1947) şi Bueding (1949).

Clasificarea helminţilor. Viermii paraziţi pentru om pot fi clasificaţi în două grupe principale: plathelminţii şi nemathelminţii (nematode). Plathelminţii pot fi grupaţi în *cestode* şi *trematode*. Cestodele sînt vermi plaţi segmentaţi, nu au celom şi absorb hrana prin intermediul suprafeţei lor, care este moale şi nu posedă o cuticulă rezistentă. Trematodele sînt nesegmentate, conţin un tub digestiv cu un singur orificiu oral şi au de asemenea o suprafaţă moale. Trematodele ca şi cestodele sînt — cu rare excepţii — hermafrodite. Nemathelminţii sînt rotunzi pe secţiune transversală. Suprafaţa corpului lor este protejată de o cuticulă relativ impermeabilă. Ei posedă un tub digestiv simplu, rectiliniu, cu o deschidere orală şi una anală, şi sînt bisexuaţi.

Dăm în continuare o clasificare a celor mai importanţi helminţi care infestează omul[1]:

A. *Nemathelminţii (nematode)*:

Necator americanus, Ankylostoma duodenale } (1)
Ascaris lumbricoides (2)
Trichocephalus trichiuris (3)
Strongiloides stercoralis
Oxyuris (Enterobius) vermicularis (4)
Trichinella spiralis
Wuchereria bancrofti

1) În textul original, nomenclatura este completată cu denumirile indigene ale viermilor, pe care le citäm pentru plasticitatea lor şi pentru a uşura lectura altor texte de specialitate: (1) *hookworm*: „vierme cu cîrlig"; (2) *roundworm*: „vierme rotund"; (3) *whipworm*: „vierme cu bici"; (4) *pinworm*: „vierme-ac"; (5) *beef tapeworm*: „panglică din carne de bou"; (6) *pork tapeworm*: „panglică din carne de porc"; (7) *fish tapeworm*: „panglică din carne de peşte"; (8) *dwarf tapeworm*: „panglică pitică"; (9) *blood flukes*: „trematode sanguine" (N. T.).

B. Plathelminții:

I. *Cestode*:
Taenia saginata (5)
Taenia solium (6)
Diphyllobotrium latum (7)
Hymenolepis nana (8)

II. *Trematode* [1]:

Schistosoma haematobium, mansoni sau japonicum (9)
Paragonimus westermani
Clonorchis sinensis
Fasciolopsis buski
Heterophyes heterophyes
Metagonimus yokogawai
Gastrodiscoides hominis

Pericolele infestației parazitare. Viermii sînt vătămători pentru gazda lor din mai multe motive:

1. Pot spolia gazda de substanțe nutritive, acesta fiind însă unul dintre efectele lor nocive cele mai puțin importante. Părerea profanului că o creștere a poftei de mîncare constituie o dovadă a infestării cu viermi nu este susținută de date clinice.

2. Viermii pot leza organismul pe cale mecanică sau pot obstrua canale, cu efecte adesea grave. De exemplu, anchilostoma și necatorul pot eroda peretele intestinal, cauzînd gazdei pierderi de sînge serioase. Trematodele pulmonare pot pătrunde adînc în țesutul pulmonar, lezîndu-l. Ouăle de schistosoma sînt nocive pentru capilare. Trematodele hepatice pot obstrua canalele biliare, iar filariile pot bloca limfaticele. Chiar un parazit relativ nenociv, cum ar fi ascaridul, poate cauza o ocluzie intestinală cînd este prezent în număr mare.

3. Gazda poate absorbi substanțe toxice produse de parazit.

4. Traumatismele determinate de viermi pot constitui o poartă pentru intrarea altor germeni, mai ales bacterii.

Este de dorit, de aceea, chiar dacă pacientul nu prezintă tulburări, să-l debarasăm de paraziți de îndată ce existența lor a fost diagnosticată. Trebuie să ne reamintim, totuși, că majoritatea medicamentelor antihelmintice au proprietăți toxice și de aceea utilizarea lor este precedată obligatoriu de un diagnostic sigur de helmintiază.

Proprietățile utile ale antihelminticelor. Un considerent principal în alegerea unui antihelmintic îl constituie *indicele său terapeutic*. Multe din aceste medicamente, încă utilizate astăzi, sînt învechite și în plus foarte toxice. Substanțe sintetice noi înlocuiesc rapid agenții empirici mai vechi; ele sînt mai puțin primejdioase, au o activitate clinică mai mare și sînt antihelmintice de elecție. Un alt considerent important în alegerea unui antihelmintic îl constituie *costul* său. Unele dintre antihelminticele mai vechi se numără printre cele mai costisitoare medicamente. *Ușurința de administrare și un minimum de efecte secundare* sînt de asemenea factori importanți.

[1] Lipsesc din acest tabel și din discuția care urmează *Opistorhis felineus* și *Distomum hepaticum*, două trematode din care s-au descris cazuri sporadice și în țara noastră. (N. T.).

ASPIDIUM (FERIGA MASCULĂ)

Preparatele brute ale acestui medicament erau cunoscute anticilor, iar Pliniu și Galen utilizau feriga mascul ca antihelmintic.

Origine și preparate. Varietățile de *Aspidium* sînt plante întîlnite în întreaga lume. Medicamentul oficial se obține din *Dryopteris filix mas*, ferigă obișnuită în Europa. Tulpinile subterane (rizomele), sînt adunate în toamnă, uscate și pe urmă supuse extracției.

Principiile active ale Aspidium-ului sînt diferiți acizi neazotați, dintre care *acidul filicic*, un derivat floroglucinic, este cel mai important. Este interesant că diverse alte plante, care au fost adoptate empiric ca agenți antihelmintici, în regiuni disparate ale globului, conțin principii active de o natură chimică asemănătoare.

Preparatul oficial este *Aspidium oleoresin*, F.S.U., un extract eterat al rizomelor uscate. Este un lichid gros, verde-închis.

Acțiuni farmacologice. *Tractul gastro-intestinal.* Aspidium-ul este un iritant. Cînd se administrează nediluat, produce grețuri, vărsături și diaree sanguinolentă. În sarcina înaintată, stimularea reflexă a uterului poate cauza avorturi.

Sistemul nervos central. În doze mari, aspidium-ul stimulează măduva. Se produc tremurături, care pot ajunge la convulsii tonice. Stimularea este urmată de o depresiune ascendentă. În cele din urmă este afectat bulbul și respirația încetează. Medicamentul are de asemenea o afinitate specială pentru nervul optic și poate cauza orbiri.

Circulația. Aspidium-ul este un deprimant direct al inimii; dozele mari scad frecvența cardiacă și slăbesc forța de contracție.

Musculatura netedă. Mușchiul neted este deprimat serios de către Aspidium. Acesta reprezintă probabil mecanismul fundamental al acțiunii sale antihelmintice. Medicamentul paralizează mușchiul parazitului și viermele poate fi îndepărtat din intestin cu ajutorul unui purgativ.

Absorbție și excreție. Aspidium-ul este întrebuințat împotriva helminților intestinali. De aceea este de dorit să se limiteze absorbția sa din intestin cît mai mult posibil. Prin aceasta, se produce o concentrație mare la locul de acțiune și se reduce posibilitatea unei intoxicații generale. Absorbția este scăzută prin reducerea lipidelor din tractul intestinal. Cantitatea de Aspidium care este absorbită se excretă prin rinichi, în parte nemodificată, în parte degradată. Eliminarea sa se însoțește de apariția în urină a unei substanțe reductoare neidentificate. Medicamentul este iritant pentru rinichi.

Simptomele intoxicației. Din nefericire nu există o relație strînsă între doza de Aspidium și tulburările care pot urma. Variațiile în sensibilitatea individuală și în gradul de absorbție al medicamentului explică probabil acest fapt. De aceea, doza terapeutică poate cauza cîteodată simptome foarte neplăcute sau chiar primejdioase. Simptomatologia unei intoxicații ușoare cuprinde cefaleea, vertijul și o creștere a excitabilității reflexe. Poate fi observat de asemenea un discret icter. O intoxicație mai severă este caracterizată printr-o gastroenterită, cu dureri abdominale, greață, vărsături și diaree

sanguinolentă. Vederea este de asemenea afectată şi apar xantopsie, ambliopie sau orbire trecătoare. În cazuri foarte grave, victima prezintă crampe musculare, care sînt urmate rapid de convulsii tonice. Bolnavul este inconştient, respiraţia e deprimată şi moartea se poate produce prin insuficienţă respiratorie sau cardiacă. Dacă pacientul îşi revine, nu este rară orbirea definitivă uni- sau bilaterală.

Tratament. Tratamentul intoxicaţiei este mai ales simptomatic. Un purgativ salin trebuie administrat pentru a îndepărta medicamentul din tractul intestinal. Convulsiile pot fi stăpînite prin introducerea intravenoasă a barbituraţilor solubili. Respiraţia trebuie stimulată şi menţinută mecanic, dacă este necesar. Se vor administra parenteral lichide, pentru a înlocui apa şi electroliţii pierduţi prin vărsături şi diaree.

Indicaţii. Aspidium-ul este un medicament util în tratamentul infestaţiilor cu cestode. El este eficace mai ales împotriva *teniilor* şi *botriocefalului*.

Contraindicaţii. Medicamentul nu acţionează împotriva altor helminţi în afară de cestode. Nu trebuie folosit la indivizi asteniaţi sau emaciaţi, la persoane cu ulcer gastro-intestinal, la cei care suferă de afecţiuni cardiace, hepatice ori renale sau la femeile gravide. De asemenea este un medicament primejdios de administrat copiilor. Dacă tratamentul nu dă rezultate, utilizarea aspidium-ului nu trebuie repetată mai înainte de scurgerea unei pauze de 7—10 zile.

Tehnica de administrare. Cu cîteva zile înainte de administrarea medicamentului, pacientul trebuie supus unui regim fără grăsimi, sărac în reziduuri. Al doilea dejun şi cina sînt suprimate în ziua care precedă începerea tratamentului, dar lichidele pot fi consumate după dorinţă. În timpul serii se dă o doză purgativă de sulfat de magneziu. În dimineaţa următoare se administrează aspidium-ul. Doza totală medie pentru adult este de 5 g; pentru copil se vor da 0,3 g pe an de vîrstă, nedepăşind în total 3 g. O metodă eficace este instilarea medicamentului direct în duoden, prin sondă. Cu această tehnică se foloseşte o emulsie a dozei dorite de Aspidium în 30 ml mucilagiu de acacia, 30 ml soluţie saturată de sulfat de sodiu şi 30 ml apă. Cantitatea se împarte în 4 porţiuni egale, care se introduc la intervale de 15 minute. La o oră după ultima doză se instilează o soluţie conţinînd 30 g sulfat de magneziu, după care tubul este scos. Ca o variantă, medicamentul poate fi administrat în capsule enterale. Doza totală se divide în 3 părţi egale, date la intervale de 30 de minute. La 2 ore după ultima doză, pacientul primeşte sulfatul de magneziu. Purgativul salin serveşte pentru dublul scop al curăţirii intestinului de parazit şi de antihelminticul toxic. În timpul îndepărtării viermelui, capul se poate rupe, rămînînd în intestin. Din acest motiv se face cîteodată — la 2 ore după a doua doză de purgativ salin — o clismă abundentă cu apă şi săpun. Toate scaunele emise trebuie filtrate şi examinate cu atenţie. Identificarea capului viermelui este singura asigurare că tratamentul a fost eficace.

O caracteristică importantă a procedeului de mai sus o constituie purgativul *salin*. O substanţă uleioasă, cum ar fi uleiul de ricin, trebuie evitată, deoarece favorizează absorbţia toxicului. Grăsimile se exclud din dietă pentru acelaşi motiv. Postul preliminar şi purgativul reduc la minimum conţinutul intestinal şi permit un contact maxim între antihelmintic şi parazit.

KUOSSO (CUSSO)

Acest medicament este menţionat, deoarece principiul său activ, kosotoxina, este înrudit chimic cu constituentul activ al aspidium-ului, ambii fiind derivaţi ai floroglucinei. Kuosso se obţine din florile femele ale unei plante care se găseşte în Etiopia, *Hagenia abyssinica*. Este similar ca acţiune aspidium-ului, dar mai puţin activ şi mai puţin toxic. Cei doi antihelmintici au acelaşi spectru de acţiune şi mod de utilizare, fiind uneori folosiţi în combinaţie.

PELLETIERINA

Pelletierina este obţinută din coaja rodiului, *Punica granatum*. Arborele este originar din India, unde coaja lui era întrebuinţată de secole ca antihelmintic. Medicamentul a fost introdus în Europa în 1805.

Constituenţi activi şi preparate. Constituenţii activi ai cojii de rodiu sînt mai mulţi alcaloizi, dintre care cel mai important este pelletierina ($C_8H_{15}NO$), denumit astfel după celebrul chimist francez Pelletier, care a izolat primul compusul. Medicamentul este prescris de obicei sub formă de *tanat de pelletierină*. Acest preparat nu reprezintă alcaloidul pur, ci este un amestec de tanaţi ai mai multor alcaloizi din coajă. Este o pulbere amorfă, galben-deschis, fără miros, cu un gust astringent. E solubilă în apă în proporţie de 1:250.

Acţiuni farmacologice. Pelletierina stimulează la început, iar ulterior deprimă sistemul nervos central. Ea are de asemenea o acţiune toxică selectivă asupra nervului optic. Pe muşchii striaţi acţionează asemănător cu veratrina, prin faptul că împiedică relaxarea după contracţie. Pelletierina prezintă în plus proprietăţi curarizante.

Simptomele intoxicaţiei. Ameţeala survine în mod obişnuit, chiar după o doză terapeutică de pelletierină. În caz de intoxicaţie severă, greaţa, vărsăturile şi diareea se întîlnesc frecvent. Reflexele sînt mai întîi exagerate, dar în curînd urmează o astenie musculară. În această fază, miocloniile şi spasmele musculare sînt obişnuite. S-au notat de asemenea midriază şi tulburări de vedere. Uneori se produce o paralizie, care poate cuprinde muşchii respiratori, cauzînd moartea.

Tratament. Medicamentul trebuie îndepărtat prin folosirea unui purgativ salin. Mai departe, tratamentul este pur simptomatic. Respiraţia încetează datorită paraliziei musculare; de aceea nu sînt eficace analepticele respiratorii centrale, ci trebuie instituită respiraţia artificială.

Indicaţii. Medicamentul este eficace în special împotriva *Teniei solium*. Nu acţionează asupra lui *Hymenolepis nana*.

Contraindicaţii. Sînt aceleaşi ca şi la Aspidium. Toxicitatea medicamentului interzice utilizarea sa la adulţii insuficient de robuşti.

Posologie şi tehnică de administrare. Pacientul trebuie preparat în acelaşi fel ca şi pentru aspidium. Medicamentul este administrat de obicei într-o singură doză de 0,25 g tanat. Aceasta este urmată, după 30 de minute, de un purgativ salin.

ULEIUL DE CHENOPODIUM

Uleiul de Chenopodium se obţine din *Chenopodium ambrosioides*, o plantă cunoscută sub denumirea de stejar de Ierusalim. Este originară din regiunile sudice ale Americii de Nord şi era utilizată ca antihelmintic de indienii din America.

Constituent activ şi preparate. Medicamentul se prezintă sub forma unui ulei care conţine un amestec de substanţe volatile. Constituentul activ este *ascaridolul*, un peroxid organic cu formula empirică $C_{10}H_{16}O_2$. Uleiul, aşa cum se obţine din plantă, variază în conţinutul său de ascaridol şi deci şi în activitatea sa. F.N. cere ca preparatele medicinale de ulei să nu conţină sub 65% ascaridol. Ascaridolul poate fi obţinut în stare pură, dar costul său este prohibitiv. *Uleiul*

Scanned with OKEN Scanner

de Chenopodium („sămînța americană contra viermilor"), F.N., este un lichid galben-deschis pînă la galben-portocaliu, cu miros neplăcut caracteristic și gust amar, arzător. Este solubil în proporție de 1:8 în alcool de 70°.

Acțiuni farmacologice. Uleiul de Chenopodium este un iritant local. Cînd se aplică direct pe piele, el acționează ca rubefiant. Este toxic și pentru protozoare și era folosit mai înainte în tratamentul dizenteriei amibiene.

Tractul gastro-intestinal. Uleiul de Chenopodium este foarte iritant pentru tubul digestiv. El crește fluxul salivar și stimulează în mod reflex secreția gastrică. În doze mari, medicamentul poate produce vărsături. Este deprimant pentru musculatura netedă a intestinului și poate determina constipația, care trebuie combătută prin utilizarea unui purgativ. Acțiunea antihelmintică pare a se datori paraliziei musculaturii parazitului.

Sistemul nervos central. Medicamentul stimulează pentru scurt timp și apoi deprimă sistemul nervos central. Acțiunea inhibitoare a dozelor toxice este suficient de pronunțată pentru a duce la pierderea cunoștinței. Sînt de asemenea interesați centrii bulbari, mai ales cel vasomotor. În plus, chenopodiumul afectează văzul și auzul. Se afirmă că tulburările auditive apar cam în 20% din cazuri și variază în gravitate de la o hipoacuzie trecătoare pînă la surditate bilaterală completă, care poate persista luni întregi sau — rareori — toată viața. Studii pe cobai au arătat că acest defect de auz poate să se datorească degenerării celulelor auditive ciliate din organul Corti (Juul și Vraa-Jensen, 1947).

Circulația. După doze mari de ulei de Chenopodium, presiunea sanguină scade, ca rezultat al deprimării centrului vasomotor și a mușchiului cardiac.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Absorbția se produce ușor la nivelul intestinului. Uleiul este eliminat parțial la nivelul plămînilor și mirosul său înțepător poate fi recunoscut în respirație. Ceea ce rămîne este probabil distrus în organism, deoarece nu poate fi descoperit pe alte căi de excreție.

Simptomele intoxicației. Doze terapeutice ridicate pot cauza grețuri, vărsături, țiuituri în urechi și tulburări de vedere. Cantitățile toxice produc o deprimare profundă, urmată de pierderea cunoștinței. Respirația este lentă. Uneori apar convulsii. Medicamentul este de asemenea toxic pentru rinichi și ficat, putînd fi observate hematuria, albuminuria și icterul.

Tratament. Medicamentul neabsorbit trebuie înlăturat prin spălătură gastrică și purgative saline. Tratamentul este simptomatic și constă — în cea mai mare parte — în combaterea depresiunii sistemului nervos central și a circulației. Rinichii trebuie protejați de concentrațiile iritante ale medicamentului prin administrarea unor cantități mari de lichide.

Indicații. Uleiul de Chenopodium este util mai ales în infestările cu nematode. *Ankilostoma, necatorul și ascarizii* sînt viermii cei mai sensibili. El este de asemenea eficace împotriva lui *Hymenolepis nana*. Uleiul de Chenopodium a fost înlocuit în mare măsură de antihelmintice mai puțin toxice, dar tot atît de active.

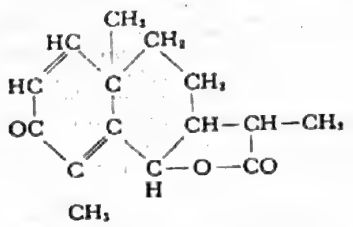
Contraindicații. Uleiul de Chenopodium nu trebuie utilizat la bolnavii cu afecțiuni renale, cardiace sau hepatice, ori cu ulcerații gastro-intestinale. Trebuie să avem o grijă deosebită cînd administrăm acest medicament copiilor.

Posologie și tehnică de administrare. Doza oficială de ulei de Chenopodium este pentru adult de 1 ml. Aceasta se divide în 3 părți și se administrează în capsule gelatinoase tari, la intervale de o oră. La o oră după ultima doză de medicament se dă sulfatul de magneziu. Pacientul nu trebuie să fi postit sau să fi făcut clismă mai înainte de a lua antihelminticul, deoarece aceste procedee mai degrabă întîrzie, decît potențează, acțiunea medicamentului. Cel mai bine este să se prescrie o dietă bogată în glucide și proteine timp de cîteva zile înaintea administrării substanței, pentru a spori rezerva de glicogen și proteine a ficatului și a reduce astfel posibilitatea unei lezări hepatice.

SANTONINA

Santonina, unul dintre cele mai vechi antihelmintice, a fost larg întrebuințată de greci și romani. Ea se obține din diverse specii ale plantelor de *Artemisia* („lemn de Levant contra viermilor"), care au o întinsă repartiție geografică. Mult timp aprovizionarea principală cu acest medicament s-a făcut din Rusia, unde speciile de *Artemisia maritima*, bogate în santonină, cresc din belșug; au fost descoperite însă și alte surse.

Constituenți activi și preparate. Santonina se obține din plantă ca o substanță cristalină chimic pură. Constituentul activ este o anhidridă internă a acidului santonic, derivat naftalenic, care are următoarea formulă de structură:



Santonina

Activitatea antihelmintică înaltă a santoninei este atribuită prezenței simultane a structurilor cetonice și lactonice, precum și modului unic în care acestea sînt combinate. Un studiu al relațiilor dintre structură și activitate, efectuat asupra a peste 200 de substanțe, dintre care multe erau lactone și cetone, a evidențiat numeroși compuși care posedau activitate antihelmintică, mult mai redusă însă decît a santoninei (Baldwin, 1948).

Santonina, F.N., se prezintă sub formă de cristale incolore, fără miros, care lasă în gură un gust ușor amărui. Este insolubilă în apă și solubilă într-o proporție de 1:43 în alcool. *Tabletele de santonină*, F.N., și *tabletele de santonină și clorură mercuroasă slabă* sînt de asemenea preparate oficiale. Rațiunea combinării santoninei cu calomelul este discutată mai jos.

Acțiuni farmacologice. *Acțiuni locale.* Santonina nu este iritantă și este relativ insipidă, fiind de aceea unul din antihelminticele cele mai ușor de administrat.

Sistemul nervos central. În doze mici, singurul efect al santoninei este acela exercitat asupra organelor senzoriale. Este tulburată în special vederea colorată. Pot apărea de asemenea modificări de auz și uneori de miros și gust. Dozele mari de santonină stimulează sistemul nervos central și pot cauza la om convulsii epileptiforme. După o stimulare atît de excesivă urmează o inhibiție severă.

Circulația. Circulația este afectată numai de dozele toxice de medicament care produc un oarecare grad de deprimare cardiacă.

Acțiunea antihelmintică. Santonina este eficace mai ales împotriva ascarizilor. Medicamentul nu ucide viermii și un

examen ocazional al parazitului eliminat arată că îşi păstrează motilitatea. Într-adevăr, cînd ascarizii intacţi sînt expuşi chiar unor concentraţii mari de santonină, efectul medicamentului asupra lor este redus. Totuşi, cînd sînt puse în contact cu antihelminticul fragmente anterioare izolate ale viermelui, paralizia se produce rapid (Baldwin, 1943; 1948). Baldwin a susţinut că santonina acţionează asupra sistemului nervos central, dar nu afectează sistemul neuro-muscular periferic. Acţiunea centrală determină lipsa de coordonare, care uşurează expulzarea viermelui prin purgativ, ascaridul însă îşi păstrează motilitatea. Mecanismul intim de acţiune al santoninei asupra sistemului nervos al parazitului şi al gazdei nu este cunoscut. Medicamentul inhibează colinesteraza, dar aceasta pare a fi o acţiune minoră (Frommel şi alţii, 1948).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Santonina se dizolvă bine şi este uşor absorbită din intestin, datorită reacţiei alcaline şi efectului solubilizant al sărurilor biliare. Absorbţia rapidă poate duce la reacţii toxice. Medicamentul este excretat sub forma unei substanţe intens pigmentate, cu o structură necunoscută, care colorează urina acidă în galben-închis şi pe cea alcalină în roz. Santonina este iritantă pentru rinichi şi hematuria se observă cîteodată după doze mari.

Simptomele intoxicaţiei. Cantitatea de santonină absorbită din intestin este variabilă şi chiar dozele terapeutice pot tulbura vederea. Obiectele apar colorate mai întîi în albastru, dar în scurt timp se instalează xantopsia şi obiectele strălucitoare apar galbene. În plus, cefaleea, vărsăturile şi confuzia mintală nu sînt neobişnuite. La o absorbţie crescută, sau după doze mai mari, intoxicaţia poate fi gravă. Cîteodată apar dureri abdominale şi diaree. Tegumentele sînt reci şi acoperite cu transpiraţie. Temperatura corpului coboară mult şi poate apărea o erupţie. În curînd se observă tremurături, care progresează pînă la convulsii epileptiforme. Inima şi respiraţia sînt deprimate. Urina poate fi sanguinolentă.

Tratament. Medicamentul va fi îndepărtat cu ajutorul sondei gastrice şi al unui purgativ. Dacă apar convulsii, ele trebuie combătute cu ajutorul unui barbiturat cu acţiune rapidă, administrat intravenos. Tratamentul simptomatic şi de susţinere trebuie de asemenea instituit, cu atenţie specială la circulaţie şi respiraţie.

Indicaţii. Santonina este activă în special împotriva infestărilor *ascaridiene.*

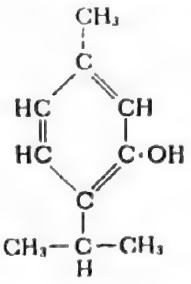
Contraindicaţii. Nu există contraindicaţii specifice la santonină; ea trebuie însă întrebuinţată cu grijă şi sub o supraveghere medicală strictă.

Posologie şi tehnică de administrare. Doza de santonină pentru adult este de 0,06—0,20 g; pentru copii, 0,01 g pe an de vîrstă. Această cantitate se dă o dată pe zi, timp de 2 sau 3 zile consecutiv. Antihelminticul este administrat împreună cu un purgativ tradiţional, calomelul; se presupune că santonina acţionează mai puternic în prezenţa bilei şi calomelul fusese — mult timp — considerat pe nedrept coleretic. Cel mai bine este să dăm un purgativ mai sigur, cum ar fi sulfatul de magneziu. Dacă se foloseşte calomelul, trebuie administrat apoi un purgativ salin. Santonina nu trebuie ingerată pe stomacul gol, pentru că aceasta sporeşte absorbţia. Grăsimile trebuie excluse din dietă înainte şi în timpul medicaţiei santoninice.

TIMOLUL

Timolul era larg întrebuinţat în trecut în tratamentul infestaţiilor cu anchilostoma şi necator, dar a fost înlocuit în mare parte de medicamente mai puţin toxice, însă tot atît de eficace.

Origine, chimie şi preparate. Timolul este conţinut în uleiurile eterice ale multor plante, dintre care cea mai comună este *Thymus vulgaris*, un arbore scund, cultivat pe mari suprafeţe. Timolul este un metilizopropilfenol şi are următoarea formulă structurală:



Timolul

Timolul constă în cristale mari, incolore, cu un miros aromatic pătrunzător. Timolul este solubil în apă într-o proporţie de 1:1 000 şi în alcool de 1:1. Nu mai este un medicament oficial.

Acţiuni farmacologice. *Acţiunile locale* ale timolului sînt asemănătoare celor ale fenolului. Este un antiseptic activ, fiind iritant pentru ţesuturile denudate. Ca şi fenolul, are o slabă acţiune anestezică.

Tractul gastro-intestinal. Timolul are un gust arzător şi un miros aromatic. După ingestie, el produce o senzaţie de căldură la nivelul stomacului. Medicamentul stimulează peristaltismul intestinal, ducînd uneori la evacuarea intestinului. În concentraţii mari, cauzează o necroză superficială a epiteliului gastro-intestinal.

Sistemul nervos central. Ca şi fenolul, timolul este un stimulant al sistemului nervos central, dar determină mai rar convulsii; el acţionează mai întîi asupra centrilor superiori. Stimularea este urmată de inhibiţie şi — eventual — de oprirea respiraţiei.

Circulaţia. Timolul este foarte toxic pentru inimă. Forţa şi amplitudinea contracţiei cordului perfuzat de mamifer scad cînd concentraţia timolului atinge 1:200 000. Aceasta este cuprinsă în limitele concentraţiilor obţinute în sînge după doze terapeutice de timol.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Majoritatea timolului administrat este absorbită de intestin. Aproximativ o jumătate din medicament este distrusă în organism, iar ceea ce rămîne se excretă, după conjugare, ca sulfat şi glicuronat. O mică parte este oxidată în timolhidroxichinonă, care conferă urinii o nuanţă verzuie. Prin şedere, culoarea se închide, pînă cînd urina apare aproape neagră. Timolul este iritant pentru rinichi şi poate determina albuminurie şi oligurie.

Simptomele intoxicaţiei. Acţiunea toxică a timolului este asemănătoare celei a fenolului. Efectele locale ale medicamentului, totuşi, nu sînt atît de severe. Cu toate acestea, după doze mari, pacientul prezintă epigastralgii, greţuri şi vărsături. Dacă sînt absorbite cantităţi mari, apare stimularea centrală. Bolnavul devine logoreic şi confuz. Faţa este congestionată, pulsul rapid şi cefaleea obişnuit întîlnită. Zgomotele în urechi şi surditatea temporară nu sînt rare. Dacă intoxicaţia progresează, pacientul devine inconştient. Convulsiile apar rareori. Moartea se produce prin insuficienţă cardiacă sau respiratorie.

Tratament. Tratamentul este pur simptomatic. Medicamentul trebuie eliminat din stomac (vezi amănunte la intoxicaţia cu fenol) şi trebuie acordată o deosebită atenţie circulaţiei şi respiraţiei.

Indicaţii. Timolul este util numai împotriva infestaţiilor cu *Ankylostoma* sau *Necator.* Deşi eficace în concentraţii

joase, timolul a fost larg înlocuit de alte antihelmintice.

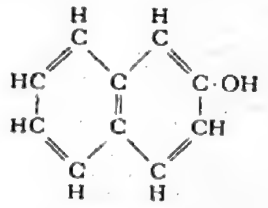
Contraindicaţii. Timolul nu trebuie prescris indivizilor debili sau celor care suferă de afecţiuni cardiace ori boli renale.

Posologie şi tehnică de administrare. Doza totală zilnică de timol nu trebuie să depăşească 4 g la bărbaţi şi 3 g la femei şi bătrîni. Doza pentru copii variază între 0,2 şi 2 g, în funcţie de vîrstă. Un purgativ salin trebuie administrat cu o noapte înainte, iar tratamentul cu timol începe în dimineaţa următoare, în timp ce pacientul este cu stomacul gol. Doza totală de timol se împarte în 2 sau 3 porţiuni egale, care se iau la intervale de 1—2 ore. Ultima doză este urmată de un purgativ salin. Medicamentul este mai uşor de administrat în capsule de gelatină. El trebuie amestecat cu lactoză, deoarece altfel formează conglomerate care nu se dizolvă în intestin. Ingestia de alcool sau grăsimi trebuie strict evitată scurt timp înainte şi în tot decursul tratamentului. O pauză de o săptămînă trebuie să se scurgă, mai înainte de a se prescrie o a doua serie.

BETANAFTOLUL

Betanaftolul a fost introdus în 1904 în tratmentul infestărilor cu *Ankylostoma* şi *Necator*. Medicamentul s-a bucurat de o scurtă perioadă de popularitate, dar a fost aproape complet înlocuit de compuşi noi, siguri şi mai eficace.

Chimie şi preparate. β-*naftolul*, F.N., o pulbere galbenă-deschis, obţinută din naftalină, are următoarea formulă de structură:



Betanaftolul

Este solubil în proporţie de 1:1 000 în apă şi de 1:0,8 în alcool.

Acţiuni farmacologice. *Acţiuni locale.* β-naftolul este un iritant local, foarte corosiv. Este de asemenea germicid şi fungicid, mai mult decît fenolul; ca şi acesta, are o oarecare acţiune locală anestezică.

Tractul gastro-intestinal. Ingerarea β-naftolului produce o amorţire a limbii şi o senzaţie de căldură la nivelul stomacului. Medicamentul stimulează musculatura tractului gastro-intestinal şi — în doze mari — determină greaţă, vărsături şi diaree.

Sistemul nervos central. β-naftolul mai întîi stimulează şi apoi deprimă sistemul nervos central. Stimularea este suficientă pentru a cauza convulsii şi ulterior o inhibţie a centrului respirator. β-naftolul are de asemenea o acţiune toxică selectivă asupra ochiului, determinînd modificări retiniene şi opacificarea cristalinului.

Circulaţia. Dozele mari de β-naftol sînt deprimante pentru inimă. În intoxicaţiile înaintate există de asemenea o inhibiţie vasomotorie centrală. Aceste 2 acţiuni coboară pronunţat presiunea sanguină.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. β-naftolul este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal. După absorbţie o anumită cantitate este degradată, iar ceea ce rămîne este excretat de rinichi, parte conjugat cu acidul glicuronic şi parte oxidat în β-naftochinonă, care colorează urina în roşu-închis.

Simptomele intoxicaţiei. Dozele terapeutice de β-naftol nu produc de obicei reacţii toxice. Dacă se administrează cantităţi mai mari sau dacă absorbţia este excepţional de rapidă apar simptomele intoxicaţiei. Ele constau în dureri abdominale, greaţă, vărsături şi diaree; uneori se poate produce o stimulare central-nervoasă, cu convulsii şi inhibiţie finală. β-naftolul este foarte toxic pentru rinichi, oliguria şi albuminuria apărînd adesea după doze mari. Medicamentul este de asemenea toxic pentru ficat, unde poate determina o degenerescenţă grasă. β-naftolul distruge globulele roşii. Cînd este administrat bolnavilor cu malarie, medicamentul poate cauza o anemie hemolitică.

Tratament. Tratamentul intoxicaţiei cu β-naftol este pur simptomatic. Dacă au fost ingerate doze mari, spălătura gastrică cu un ulei vegetal poate da rezultate bune, ca şi în cazul fenolului. Un purgativ salin trebuie de asemenea utilizat, deşi medicamentul însuşi stimulează intestinul, suficient de mult pentru a favoriza eliminarea. Circulaţia şi respiraţia trebuie susţinute. Transfuzia de sînge poate fi necesară dacă apare o anemie hemolitică severă. Dacă se produc leziuni hepatice şi renale trebuie urmat tratamentul indicat la tetraclorura de carbon.

Indicaţii. β-naftolul este eficace în infestările cu *Ancylostoma* şi *Necator*, dar ne stau la dispoziţie preparate superioare. Utilizările sale ca paraziticid şi în tratamentul bolilor de piele sînt prezentate în altă parte.

Contraindicaţii. β-naftolul este periculos mai ales la indivizii cu afecţiuni hepatice sau renale.

Posologie şi tehnică de administrare. Doza orală totală de β-naftol nu trebuie să depăşească 4 g. Ea se administrează în 2 porţiuni egale, după care se dă purgativul salin. Unele autorităţi recomandă administrarea purgativului înainte de luarea medicamentului. Alţii exclud orice purgativ, conţinînd pe acţiunea iritantă a antihelminticului însuşi pentru a asigura evacuarea paraziţilor.

TETRACLORURA DE CARBON

Tetraclorura de carbon (CCl_4) este strîns înrudită chimic cu cloroformul ($CHCl_3$). Compusul a fost preparat pentru prima dată în 1849 şi utilizat ca anestezic de către Simpson, descoperitorul anesteziei cu cloroform. Tetraclorura de carbon a fost însă curînd înlăturată, din cauza marii sale toxicităţi. Medicamentul a dispărut după aceea din terapeutică, dar a rămas în atenţia medicilor prin intoxicaţiile produse în industriile în care era larg utilizat ca solvent, mai ales pentru grăsimi, uleiuri, cauciuc şi alte produse organice. Substanţa a fost reintrodusă în terapeutică de către Hall (1921), care observase că era 100% eficace în îndepărtarea *Ankylostomei* şi a *Necator-ului* la cîine, şi care recomandă utilizarea sa la om. Medicamentul s-a folosit apoi larg ca antihelmintic, dar în anii din urmă a fost în mare parte înlocuit de tetracloroetilen.

Acţiuni farmacologice. *Acţiunea locală* a tetraclorurii de carbon este asemănătoare celei a cloroformului. Cînd este aplicată direct pe piele, acţionează ca iritant şi rubefiant. Ea este de asemenea iritantă pentru mucoase.

Tractul gastro-intestinal. Luată pe gură, tetraclorura de carbon are un gust iute şi arzător şi produce o senzaţie de căldură la nivelul stomacului. Ea stimulează peristaltica intestinală, prin acţiunea sa iritantă.

Sistemul central nervos. Acţiunea tetraclorurii de carbon asupra sistemului nervos central este exact analogă aceleia

a cloroformului. Ea produce o inhibiţie care progresează neregulat, afectînd mai întîi centrii superiori, apoi măduva şi în cele din urmă bulbul. Cînd sînt inhalaţi vaporii de tetraclorură de carbon, medicamentul este absorbit rapid şi acţiunea sa asupra sistemului nervos central apare pe prim plan. După administrarea orală a dozei terapeutice obişnuite însă, concentraţia atinsă în circulaţie este insuficientă pentru a determina efecte centrale pronunţate şi singurele simptome care se produc sînt o oarecare ameţeală şi somnolenţă.

Circulaţia. Aici, din nou, acţiunile tetraclorurii de carbon şi ale cloroformului sînt similare. Tetraclorura de carbon este toxică pentru inimă, fiind un deprimant direct al muşchiului cardiac. Această acţiune, combinată cu inhibiţia vasomotorie centrală, poate coborî notabil presiunea sanguină, dacă pătrund în circulaţie concentraţii mari.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Vaporii de tetraclorură de carbon sînt absorbiţi rapid din tractul respirator. O concentraţie de o parte vapori toxici la 1 000 de părţi aer constituie limita superioară în care se poate respira fără pericol. Absorbţia şi excreţia tetraclorurii de carbon inhalate urmează întocmai legile generale ale gazelor. După administrare orală, absorbţia intestinală este limitată, dar mai mulţi factori pot creşte notabil cantitatea de substanţă care trece în circulaţie. Durata stagnării în intestin este importantă, deoarece compusul pare a fi absorbit într-un ritm lent şi constant. De aceea, o singură doză care părăseşte repede intestinul este mult mai puţin toxică decît aceeaşi cantitate, administrată în doze divizate. Natura conţinutului intestinal influenţează de asemenea mult ritmul absorbţiei. Dacă există cantităţi mari de grăsimi, tetraclorura de carbon este absorbită în acest solvent prin vasele limfatice; tot astfel, şi soluţia alcoolică este uşor absorbită. Cînd tetraclorura de carbon şi alcoolul sînt date simultan, toxicitatea celei dîntîi este mult crescută. Acest fapt este adevărat chiar cînd tetraclorura de carbon este inhalată, mai ales că într-un număr foarte mare din cazurile de intoxicaţie se constată prealabila ingerare a alcoolului. Se crede că prezenţa acestuia poate creşte excreţia urinară a tetraclorurii de carbon fapt care ar contribui mult la o acţiune nefrotoxică. Cantitatea neabsorbită din medicamentul ingerat apare în fecale dizolvată în grăsimi şi acizi graşi.

Tetraclorura de carbon este degradată în organism într-o măsură apreciabilă. În urma inhalării de către maimuţe a tetraclorurii de carbon marcate, aproximativ 50% din cantitatea iniţială mai poate fi regăsită ca atare. Carbonul radioactiv care rămîne apare în aerul expirat sub formă de bioxid de carbon, iar în urină ca uree, bicarbonat şi produşi de excreţie neindentificaţi. Repartiţia tisulară a compusului radioactiv a fost de asemenea studiată (McCollister şi alţii, 1951).

Toxicologie. Utilizarea largă a tetraclorurii de carbon ca solvent industrial, substanţă pentru curăţat în gospodărie, şi ca antihelmintic a dus la o incidenţă crescută a intoxicaţiilor. Se produc, atît intoxicaţia acută, cît şi cea cronică; amîndouă pot apărea după ingestia compusului sau inhalarea valorilor lui.

Simptomele precoce ale *intoxicaţiei acute* prin vapori pot fi atribuite sistemului nervos central şi constau într-o senzaţie de distensie a capului, ameţeală, cefalee, obnubilaţie şi apoi inconştienţă. Inhibiţia progresivă şi paralizia bulbară urmează dacă expunerea nu încetează. Deprimarea miocardului şi a centrului vasomotor poate duce la un colaps cardiovascular. Ingestia unor mari cantităţi de tetraclorură de carbon determină în plus o simptomatologie digestivă, care cuprinde dureri abdominale, greaţă, vărsături şi diaree.

Un bolnav care îşi revine după efectele imediate ale intoxicaţiei, chiar dacă acestea nu au fost severe, poate totuşi prezenta eventuale efecte tardive. Tetraclorura de carbon este un agent hepato- şi nefrotoxic, iar simptomele tulburărilor funcţionale grave ale unuia sau ale ambelor organe sînt un fenomen obişnuit al intoxicaţiei. În faza actuală a cunoştinţelor noastre ne este imposibil să precizăm condiţiile care determină sediul principal al acţiunii toxice. Există oarecare dovezi că leziunile renale sînt mai importante după inhalare de vapori şi că ficatul este afectat mai serios cînd compusul este ingerat şi absorbit prin circulaţia portală (vezi Smetana, 1939). Leziunile hepatice produse de tetraclorură de carbon şi de cloroform sînt asemănătoare şi constau într-o necroză centrală difuză şi severă. Leziunea renală este similară celei întîlnite în sindromul de zdrobire[1] şi poate fi caracterizată în mare ca o nefroză a nefronului inferior (vezi Smetana, 1939; Corcoran şi alţii, 1943; Martin şi alţii, 1946; Melick, 1946; Woods, 1946; Abbott şi Miller, 1948; McGee, 1949; Farrier şi Smith, 1950).

Intoxicaţia subacută sau cronică cu tetraclorură de carbon se produce prin expuneri repetate la acţiunea acestui compus. Ea se întîlneşte de obicei în industrie, dar poate să rezulte şi dintr-o medicaţie necorespunzătoare. Ficatul este sediul principal al leziunilor şi poate să apară o ciroză. Atingerea rinichiului nu este rară. Hipertensiunea şi îngustarea cîmpului vizual pentru culori au fost de asemenea comunicate. Iritarea pielii şi a mucoaselor prin vapori de tetraclorură de carbon poate determina dermatite, conjunctivite şi bronşite severe.

La animalele de laborator, ciroza hepatică poate fi produsă uşor prin expunere repetată la tetraclorură de carbon (Stasney şi Higgins, 1936). O anemie hipercromă macrocitară severă poate de asemenea să apară, parte datorită lezării ficatului, parte prin acţiunea directă a substanţei asupra măduvei oaselor. La specii sensibile de şoareci au putut fi provocate şi hepatoame (Edwards şi Dalton, 1942).

Efectul regimului şi al dietelor îmbogăţite asupra acţiunii hepato- şi nefrotoxice. Cîtva timp s-a socotit că sensibilitatea ficatului la lezarea prin cloroform este crescută dacă organul posedă un conţinut *lipidic* bogat. În 1906, Wells a afirmat că prezenţa grăsimii în ficat favorizează o concentrare locală crescută a hidrocarburilor, stimulînd astfel acţiunea hepatotoxică. Această concepţie nu a fost niciodată serios combătută şi investigaţiile întinse ale lui Goldschmidt şi colaboratorii (1939) au stabilit o relaţie directă între sensibilitatea hepatică la acţiunea cloroformului şi conţinutul lipidic al ficatului. În acest mod, dietele bogate în grăsimi favorizează apariţia leziunilor hepatice sub influenţa hidrocarburilor clorurate.

Un alt factor care influenţează acţiunea hidrocarburilor hepatotoxice îl constituie *proteinele.* Studii mai vechi ale lui Opie şi Alford (1914), David şi Whipple (1919) şi Moise şi Smith (1924) au stabilit că un regim bogat în proteine protejează animalele împotriva leziunilor hepatice prin cloroform. În cercetări mai recente, Miller şi colaboratorii (1940) au arătat că ficatul cîinilor săraciţi de proteine prin plasmafereză. este extrem de sensibil la acţiunea toxică a cloroformului. Studierea efectului protector al fiecărui aminoacid în parte a arătat că numai cistina şi metionina sînt active în această privinţă, administrarea lor fiind echivalentă cu prezenţa în hrană a proteinei întregi. Mai mult încă, Miller şi Whipple (1942) au fost în stare să protejeze animalele împotriva leziunilor produse de cloroform prin administrarea de cistină sau metionină, chiar şi la 4 ore după expunere.

---

1 Este vorba de leziunile tubulare produse prin mioglobinuria paroxistică declanşată de zdrobirea unei părţi din corp (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

Factorii dietetici influenţează toxicitatea tetraclorurii de carbon aproape în acelaşi fel ca şi pe aceea a cloroformului. În urma experienţelor descrise mai sus, ale lui Miller şi colaboratorii, interesul s-a oprit asupra eficacităţii metioninei în protecţia ficatului împotriva tetraclorurii de carbon. Rezultatele au fost variabile. Shaffer şi colaboratorii (1946) nu au putut demonstra vreo acţiune protectoare a metioninei împotriva hepatitei produse de tetraclorura de carbon la ciinii cu o dietă proteinică normală. Tot astfel Drill şi Loomis (1947) au obţinut rezultate negative la ciinii care primeau în alimentaţie doar 8% proteine. Totuşi, Gyorgy şi colaboratorii (1946) au fost în stare să protejeze şobolani împotriva tetraclorurii de carbon prin adăugarea metioninei la o dietă conţinînd 8% proteine. Miller (1948) a pus de acord aceste rezultate, arătînd că nevoile dietetice în proteine sînt mai mari la şobolani decît la ciine. Totuşi pare evident că metionina îşi exercită protecţia numai împotriva sensibilităţii crescute la tetraclorura de carbon, care se datoreşte carenţei proteice; dacă aportul proteinic este suficient pentru a menţine balanţa azotată, aminoacidul este fără folos pentru animalele intoxicate.

Rolul exact al metioninei în protejarea ficatului împotriva hidrocarburilor clorurate hepatotoxice nu este cunoscut. Metionina este un agent lipotrop (capitolul 72), care acţionează probabil grăbind îndepărtarea grăsimii din organul lezat. Cu toate acestea şi cistina protejează ficatul împotriva efectelor toxice ale cloroformului, deşi nu are proprietăţi lipotrope. De aceea este mai probabil că aceşti compuşi acţionează, punînd la dispoziţia organismului o sursă de sulf. Este ştiut că sărăcirea în proteine a ciinelui determină ficatul să piardă sulful mai repede decît azotul. Concomitent se observă şi o scădere a activităţii mai multor enzime hepatice (Miller, 1944 şi anii următori). Mai mult încă, conţinutul în glutation al ficatului scade repede în timpul depletiţiei proteinice (Leaf şi Neuberger, 1947). Este logic să presupunem de aceea că hidrocarburile clorurate inactivează sistemele enzimatice hepatice sulfhidrilice şi că ficatul devine mai sensibil cînd regimul este lipsit de sulf utilizabil. În sfîrşit, este dovedit că acţiunea nefrotoxică a tetraclorurii de carbon poate fi împiedicată de metionină, chiar mai uşor încă decît cea hepatotoxică (Gyorgy şi alţii, 1946). Acest fapt trebuie corelat cu cunoscuta sensibilitate a celulelor tubului renal la acţiunea inhibitorilor enzimelor sulfhidrilice şi cu protecţia oferită de tioli.

O discuţie în jurul efectelor dietei asupra sensibilităţii ficatului la traumatismul chimic trebuie să cuprindă cîteva cuvinte despre rolul *g'ucidelor*. Cercetători mai vechi au scos în evidenţă că un regim bogat în hidraţi de carbon apără ficatul de leziuni, datorită conţinutului său în glicogen. Astăzi se crede că valoarea unei diete predominant glucidice rezidă în conţinutul ei redus în grăsimi şi în economisirea proteinelor datorită hidrocarbonatelor, factori care previn sărăcirea în proteine a ficatului (vezi Miller, 1948).

Tratament. Tratamentul intoxicaţiei *acute* cu tetraclorură de carbon reprezintă unul dintre cele mai controversate subiecte ale terapeuticii. Problema majoră este aceea a insuficienţei hepatice şi renale acute. Chiar în intoxicaţiile severe, prognosticul nu este în nici un caz disperat, deoarece capacităţile regenerative ale ficatului şi rinichiului fac posibilă o dispariţie completă a leziunilor şi o vindecare funcţională, cu condiţia ca bolnavul să poată fi menţinut suficient timp în viaţă. Aspectele funcţionale ale refacerii renale au fost urmărite de Sirota (1949). Măsurile de menţinere a homeostaziei constituie baza tratamentului. Procedeele recomandate în trecut, cum ar fi utilizarea insulinei şi a diureticelor, oferă avantaje reduse în tratamentul specific al intoxicaţiei şi servesc mai degrabă pentru a complica boala şi a spori neplăcerile pacientului. Fără îndoială că atunci cînd bolnavul este examinat pentru prima dată în faza unei depresiuni centrale avansate, toate eforturile trebuie îndreptate către prevenirea anoxiei. Se va administra oxigen şi se va institui respiraţia artificială. Sub nici un motiv nu trebuie încercată ridicarea presiunii sanguine cu ajutorul simpaticomimeticelor din cauza pericolului de a produce aritmii grave pe un miocard deprimat şi sensibilizat. Dacă bolnavul este examinat la scurt timp după ingestia de tetraclorură de carbon trebuie făcută o spălătură gastrică şi administrat un purgativ salin, pentru a reduce la minimum absorbţia.

Deşi insuficienţa hepatică este o caracteristică principală a intoxicaţiei cu tetraclorură de carbon, cercetări recente au arătat că insuficienţa renală este cea mai frecventă cauză de moarte. Chiar dacă simptomatologia apărută este legată de o insuficienţă hepatică, funcţia renală trebuie urmărită de aproape, pentru a preveni oliguria sau anuria. La primul semn de insuficienţă renală se va institui regimul schiţat la capitolul 32. Din fericire, măsurile de bază folosite în tratamentul conservator al anuriei — şi anume administrarea glucozei pentru procurarea unei surse majore de calorii şi menţinerea atentă a volumului şi compoziţiei lichidelor organismului — se potrivesc la fel de bine şi tratamentului insuficienţei hepatice.

Valoarea agenţilor lipotropi (mai precis a metioninei) în tratamentul intoxicaţiei cu tetraclorură de carbon rămîne a fi stabilită. Aşa cum arată studiile experimentale, aminoacizii sulfuraţi pot proteja ficatul împotriva unei sensibilităţi crescute la acţiunea toxicului (care apare în stările de deficit proteic), dar există puţine dovezi că aceşti compuşi pot exercita o acţiune salutară după ce organul a fost lezat. Există mai multe comunicări clinice care pretind că administrarea metioninei exercită un efect favorabil în hepatita toxică produsă de tetraclorura de carbon, dar faptul este dificil de evaluat (vezi Beattie şi alţii, 1944; Eddy, 1945). Totuşi, cum este o substanţă relativ nenocivă[1] (vezi mai jos) şi cum nu avem alt tratament cu o valoare dovedită, Miller (1948) recomandă utilizarea metioninei în special cînd există o carenţă proteică şi cînd administrarea dietetică a unor proteine adecvate nu este posibilă. O doză medie de 2 g se dă de 3 sau 4 ori pe zi, oral sau intravenos.

Deşi nu există contraindicaţii în administrarea — în hepatita necomplicată — a metioninei sau a unei diete bogate în proteine, o funcţie renală tulburată interzice utilizarea lor. În acest caz, catabolismul proteic trebuie redus la minimum pentru a preveni acumularea metaboliţilor azotaţi şi acizi. Aşa de exemplu 100% din sulful ingerat sub formă de metionină este oxidat în sulfat anorganic. Aproximativ 300 mEq de cationi fixi vor fi necesari pentru a acoperi sulfatul derivat din 25 g de metionină. Pentru a neutraliza această cantitate de sulfat va fi deplasat practic tot bicarbonatul din lichidele extracelulare. Întrucît unul din obiectivele principale ale tratamentului anuriei este combaterea acidozei,

[1] Comunicări clinice şi studii biochimice mai recente dezic lipsa de nocivitate a metioninei în insuficienţele hepatice — chiar fără leziuni renale — şi mai ales în cele toxice acute. În cadrul leziunilor enzimatice care apar în insuficienţa hepatică se poate produce şi imobilizarea sistemelor fermentative ale transmetilării şi transtiolării; catabolismul normal al metioninei este tulburat şi nu numai că substanţa nu poate fi întrebuinţată într-un mod util de organism, dar dă naştere unor produşi intermediari anormali (mercaptani, sulfoxizi); aceştia par a fi responsabili de comele descrise semnalate şi de alci suficiente motive pentru a fi precauţi în administrarea metioninei, mai ales că nu sîntem siguri de utilitatea ei (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

proteine adecvate nu este posibilă. O doză medie de 2 g se dă de 3 sau 4 ori pe zi, oral sau intravenos.

Deşi nu există contraindicaţii în administrarea — în hepatita necomplicată — a metioninei sau a unei diete bogate în proteine, o funcţie renală tulburată interzice utilizarea lor. În acest caz, catabolismul proteic trebuie redus la minimum pentru a preveni acumularea metaboliţilor azotaţi şi acizi. Aşa de exemplu 100% din sulful ingerat sub formă de metionină este oxidat în sulfat anorganic. Aproximativ 300 mEq de cationi ficşi vor fi necesari pentru a acoperi sulfatul derivat din 25 g de metionină. Pentru a neutraliza această cantitate de sulfat va fi deplasat practic tot bicarbonatul din lichidele extracelulare. Întrucît unul din obiectivele principale ale tratamentului anuriei este combaterea acidozei,

---

1 Comunicări clinice şi studii biochimice mai recente dezic lipsa de nocivitate a metioninei în insuficienţele hepatice — chiar fără leziuni renale — şi mai ales în cele toxice acute. În cadrul leziunilor enzimatice care apar în insuficienţa hepatică se poate produce şi imobilizarea sistemelor fermentative ale transmetilării şi transtiolării; catabolismul normal al metioninei este tulburat şi nu numai că substanţa nu poate fi întrebuinţată într-un mod util de organism, dar dă naştere unor produşi intermediari anormali (mercaptani, sulfoxizi); aceştia par a fi responsabili de comele deseori semnalate şi de aici suficiente motive pentru a fi precauţi în administrarea metioninei, mai ales că nu sîntem siguri de utilitatea ei (N. T.).

pericolul potenţial al administrării metioninei este evident.

În rezumat, tratamentul intoxicaţiei acute cu tetraclorură de carbon se adresează hepatitei toxice şi anuriei. În prezenţa unei funcţii renale insuficiente, sforţările terapeutice trebuie îndreptate în direcţia susţinerii vieţii individului anuric. Numai dacă funcţia renală este normală se pot administra proteine sau metionină. Problema tratamentului afecţiunii hepatice este analizată mai departe o dată cu discuţia asupra colinei (vezi „Index").

Tratamentul intoxicaţiei *cronice* cu tetraclorură de carbon diferă puţin de acela al formei acute. Totuşi, deşi funcţia renală poate fi deficitară în intoxicaţia cronică, apariţia anuriei totale nu este o complicaţie obişnuit întîlnită. De aceea, trebuie acordată o mare atenţie stabilirii unui regim optim şi instituirii terapiei specifice pentru a corecta fenomenele secundare ale intoxicaţiei, ca anemia, pneumonia etc.

Indicaţii. Tetraclorura de carbon are valoare mai ales în tratamentul infestaţiilor cu *Ankylostoma* şi *Necator*. Ea este probabil unul din cele mai eficace medicamente în aceste afecţiuni, dar are dezavantajul de a fi toxică. Este de asemenea foarte ieftină; în tratamentele de masă ale populaţiilor infestate cu *Ankylostoma* sau *Necator*, acesta este un considerent important.

Contraindicaţii. Tetraclorura de carbon nu trebuie administrată indivizilor care suferă de afecţiuni hepatice, renale, cardiace sau pulmonare. Este de asemenea contraindicată la alcoolici şi persoane subnutrite. La un bolnav cu o infestare mixtă cu anchilostoma (sau necator) şi ascarizi, tetraclorura de carbon este periculoasă dacă nu i se asociază un ascaricid.

Preparate. *Tetraclorura de carbon*, F.N., este un lichid volatil, incolor, care are un miros asemănător cloroformului şi un gust arzător. Este solubilă în apă în proporţie de 1:2 000 şi miscibilă cu solvenţii organici.

Posologie, tehnică de administrare şi precauţii. Doza medie de tetraclorură de carbon este pentru copii de 0,2 ml pe an de vîrstă, iar pentru adulţi de 3 ml. Dacă este posibil, regimul dinaintea administrării medicamentului trebuie să fie bogat în glucide şi proteine şi sărac în grăsimi. Bolnavul trebuie sfătuit să ia, cu o seară înainte, doar o masă uşoară. În dimineaţa următoare, tetraclorura de carbon este ingerată pe stomacul gol. Este bine să se dea în capsule gelatinate tari; acestea nu trebuie însă sfărîmate în gură, pentru că s-ar produce o concentraţie mare de vapori, care pot fi inhalaţi. Două ore mai tîrziu se administrează un purgativ salin. Anumiţi autori recomandă ca medicamentul să fie luat emulsionat în lapte degresat.

Uleiul de Chenopodium a fost asociat tratamentului cu tetraclorură de carbon, atunci cînd infestaţia cu ascarizi însoţea pe cea cu *Ankylostoma* sau *Necator*; primul medicament acţionează asupra ambelor specii de paraziţi. Schema terapeutică este aceeaşi de mai sus, cu excepţia dozei de tetraclorură de carbon, care este redusă la 2,2 ml; la aceasta se adaugă 0,8 ml ulei de Chenopodium. Hexilrezorcina este un medicament mai indicat la bolnavii cu această infestaţie mixtă.

Tetraclorura de carbon reuşeşte să îndepărteze, de obicei, peste 90% din anchilostomele (necatorii) tractului gastrointestinal. Dacă rezultatul unei prime administrări nu este favorabil poate fi dată şi o a doua doză, dar *numai după o pauză de 3 săptămîni*. Dacă nici aceasta nu reuşeşte trebuie să alegem alt medicament mai degrabă decît să riscăm o a treia încercare.

TETRACLOROETILENA

Tetracloroetilena a înlocuit larg ca antihelmintic tetraclorura de carbon. Ea este o hidrocarbură halogenată nesaturată, cu următoarea formulă:

$$Cl_2 : C = C : Cl_2$$

Proprietăţile sale fizice sînt mult asemănătoare celor ale tetraclorurii de carbon, deşi este de 5 ori mai puţin solubilă în apă şi în absenţa grăsimilor din intestin nu este absorbită în cantităţi apreciabile. Acestui fapt i se datoreşte probabil toxicitatea sa joasă; tetracloroetilena a fost administrată oral la animale, zilnic şi în doze mari, fără a apărea vreun indiciu de leziune hepatică sau renală. Mai mult încă, cercetările clinice nu au constatat o creştere a bilirubinemiei sau o scădere a glicemiei ori a funcţiilor hepatice. Puţinele comunicări din literatura clinică asupra efectelor secundare ale tetracloroetilenei vorbesc de depresiune centrală cu ameţeală, stare de beţie şi, foarte rar, pierderea cunoştinţei. Acţiunea centrală a tetracloroetilenei este asemănătoare celei a cloroformului, dar folosirea ei ca anestezic nu este practică, din cauza punctului ei înalt de fierbere şi vaporizării ei lente (Foot şi alţii, 1943). Toxicitatea vaporilor de tetraclorură de carbon a fost studiată de Rowe şi colaboratorii (1952).

Preparate, posologie, tehnică de administrare. *Tetracloroetilena (percloroetilen)*, F.S.U., este un lichid incolor, cu miros eterat, solubil în apă într-o proporţie de 1:10 000 şi miscibil cu solvenţii organici. Se administrează comod în capsule de gelatină moale. Capsulele oficiale conţin 0,2; 1 şi 2,5 ml medicament. Doza de tetracloroetilenă pentru adult este de 3 ml. Ea se administrează la fel ca şi tetraclorura de carbon.

Indicaţii. Tetracloroetilena este utilă mai ales împotriva *anchilostomei şi necatorului*, fiind preparatul de elecţie în tratamentul acestor infestaţii. Dacă la acelaşi bolnav coexistă şi ascarizi, medicaţia trebuie să includă şi un ascaricid. Medicamentul are o valoare redusă în oxiurază (Wright şi alţii, 1937). Situaţia în terapeutică a tetracloroetilenei a fost revăzută de Consiliul chimico-farmaceutic (1936).

HEXILREZORCINA

Hexilrezorcina este un antiseptic bine cunoscut. Ea a fost introdusă în medicină ca antiseptic urinar de către Leonard (1924) şi a fost lansată ca antihelmintic de Lamson şi colaboratorii (1931).

Acţiune locală. Hexilrezorcina aplicată local este un antiseptic eficace. Coeficientul ei fenolic este 45. Soluţiile ei au o tensiune superficială joasă, sînt inodore şi nu colorează materialul cu care vin în contact. Substanţa este destul de iritantă pentru ţesuturi şi unele persoane pot prezenta o hipersensibilitate pronunţată la aplicarea ei locală (Walter, 1935).

Scanned with OKEN Scanner

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. După ingestie este absorbită circa 1/3 din substanţă. Medicamentul este excretat de rinichi şi apare în urină într-o formă conjugată inactivă; acest fapt reduce mult eficacitatea hexilrezorcinei ca antiseptic urinar. Cantitatea neabsorbită se elimină nemodificată în fecale.

Toxicitate. Hexilrezorcina este un iritant local şi lezează ţesuturile cînd este aplicată în concentraţii înalte. Administrarea orală poate duce la iritarea mucoasei bucale şi a tractului gastro-intestinal. Toxicitatea generală a medicamentului este redusă probabil din cauza absorbţiei ei limitate. La om o singură doză terapeutică nu produce tulburări generale. La cîine, dozele repetate de medicament pot totuşi cauza inflamarea şi necrozarea intestinului subţire şi determina leziuni ale ficatului şi ale inimii.

Indicaţii. Hexilrezorcina este poate agentul antihelmintic cu cel mai preţios spectru de acţiune. Ea este activă împotriva *anchilostomei*, *necatorului*, *ascarizilor*, *oxiurilor*, *himenolepisului şi tricocefalului*. Deşi nu este poate cel mai puternic antihelmintic, are avantajul unei toxicităţi joase şi de aceea poate fi administrată în repetate rînduri, fără pericol sau pauze îndelungate. Spectrul activităţii ei antihelmintice îi permite de asemenea să fie utilizată în infestări mixte, în care alte medicamente, acţionînd doar asupra unui singur parazit, s-ar putea dovedi primejdioase. Hexilrezorcina este deosebit de utilă cînd antihelminticele mai specifice sînt contraindicate, cum ar fi cazul la indivizi slăbiţi sau la copii.

Preparate. *Hexilrezorcina*, F.S.U., este o substanţă cristalină, albă sau gălbuie, cu miros slab de grăsime şi gust pătrunzător, astringent. Ea este solubilă în apă în proporţie de 1:2 000 şi uşor solubilă în solvenţi organici. *Pilulele de hexilrezorcină*, F.S.U., conţin 0,1—0,2 g substanţă şi sînt acoperite cu un înveliş dur de gelatină.

Tehnică de administrare şi pilulele. Sînt aceleaşi, indiferent de parazitul care trebuie atacat. Medicamentul se dă de dimineaţă, pe stomacul gol, pentru că alimentele se combină cu el şi îi scad eficacitatea. Doza pentru copiii sub 6 ani este de 0,6 g; pentru cei între 6 şi 10 ani, de 0,8 g; pentru adulţi, 1 g. Substanţa se ia cel mai uşor sub forma pilulelor oficiale. Trebuie avută mare grijă ca aceste pilule să fie înghiţite întregi, deoarece contactul agentului cu mucoasa ar putea cauza ulceraţii dureroase. La 2 ore după administrare se dă un purgativ salin, pentru a curăţi intestinul de viermii morţi sau pe cale de a muri. Pacientul poate să se alimenteze deabia după 5 ore. Administrarea medicamentului poate fi repetată la intervale de 3 zile.

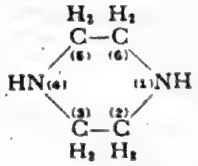
VIOLETUL DE GENŢIANĂ (CLORHIDRAT DE METIL-ROSANILINĂ)

Introducerea, de către Faust, a violetului de genţiană în Statele Unite ca antihelmintic (1930), a constituit un pas important în tratamentul helmintiazelor, deoarece a reprezentat prima terapeutică moderat eficace împotriva lui *Strongyloides stercoralis*. Mai tîrziu s-a observat eficacitatea colorantului în tratamentul *oxiurazei*. Farmacologia violetului de genţiană este discutată la capitolul antisepticelor. Metodele utilizate în tratamentul strongiloidozei şi oxiurazei sînt schiţate cu ocazia discuţiei asupra acestor boli parazitare.

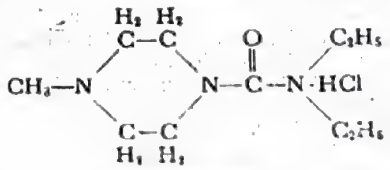
DIETILCARBAMAZINA (HETRAZAN)

În cursul celui de-al doilea război mondial s-au produs peste 15 000 de cazuri de filarioză la personalul militar american încartiruit în insulele Pacificului de vest. Acest fapt a stimulat cercetările în căutarea unui filaricid eficace. S-a constatat o oarecare acţiune favorabilă la compuşii organici ai antimoniului (pag. 826). Relaţia dintre structura substanţei şi activitatea ei filaricidă a fost de asemenea larg investigată la coloranţii cianinici (vezi Wright şi alţii, 1948; Peters, 1948), ca şi la derivaţii arsenicali, acridinici şi chinoliniei etc. (Otto şi Maren, 1949). Grupul cel mai promiţător de compuşi cu acţiune contra filariilor îl constituie totuşi derivaţii piperazinici.

Raportul dintre structură şi activitate. Relaţia dintre structura acestor compuşi şi activitatea lor împotriva filariilor a fost investigată, în cea mai mare parte, la şobolanul de bumbac infectat cu *Litomosoides carinii*. Tehnica folosită a fost revăzută de Hewitt şi colaboratorii (1947). Piperazina nesubstituită nu exercită o acţiune filaricidă. Activitatea apare cînd se substituie în poziţia 1 o grupare carbetoxi. Dintre diferiţi omologi ai 1-carbetoxipiperazinei, produşi prin substituirea de grupări alkil în poziţia 4, derivatul metilic este cel mai activ. Cu toate acestea, efectul letal este mai pronunţat asupra microfilariilor decît asupra viermilor adulţi. În căutarea unor compuşi care să posede ambele tipuri de activitate au fost cercetaţi omologi cu alţi substituenţi în poziţia 1; cel mai eficace s-a dovedit 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina (vezi Hewitt şi alţii, 1947, 1948; Kushner şi alţii, 1948). Clorhidratul acestui compus este cunoscut sub numele de dietilcarbamazină (hetrazan). Structurile piperazinei şi dietilcarbamazinei sînt următoarele:



Piperazina



Dietilcarbamazina

Activitatea antifilariană. Dietilcarbamazina este rapid letală pentru microfilariile circulante la şobolanii de bumbac şi cîinii infestaţi. Viermii adulţi sînt

de asemenea omorîţi; este necesară însă o cantitate mult mai mare de medicament şi unii viermi supravieţuiesc (Hewitt şi alţii, 1947, 1948). La indivizii infestaţi cu *Wuchereria bancrofti*, medicamentul determină o dispariţie rapidă a microfilariilor din circulaţie şi există dovezi, deşi incerte, că şi viermele adult este omorît (Santiago-Stevenson şi alţii, 1948). Mecanismul de acţiune este necunoscut. Medicamentul însuşi sau serul animalului căruia i s-a administrat mai înainte substanţa are o acţiune redusă asupra microfilariilor *in vitro*. S-a sugerat de aceea că nici compusul şi nici vreun produs de degradare metabolică nu exercită o acţiune letală directă, dar că paraziţii sînt modificaţi într-un mod oarecare, în aşa fel că pot fi rapid fagocitaţi (Hawking şi alţii, 1948 şi anii următori).

Acţiuni farmacologice. Acţiunile farmacologice ale dietilcarbamazinei au fost larg studiate de Harned şi colaboratorii (1948). Compusul este relativ netoxic şi posedă un indice terapeutic înalt la animalele de experienţă. Singurul răspuns farmacologic mai important după administrarea intravenoasă la cîine este o creştere a presiunii sanguine, urmată de o coborîre; amîndouă fazele au o durată scurtă. Răspunsul presor este însoţit de tahicardie şi vasoconstricţie periferică. Tahicardia este de origine sinuzală la cîinii anesteziaţi, dar pot fi observaţi frecvent stimuli ectopici la animalele neanesteziate. Dozele toxice produc vărsături, tremurături şi convulsii.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Dietilcarbamazina este uşor absorbită din tractul gastro-intestinal. După o singură doză, compusul poate fi decelat în sînge timp de aproape 24 de ore, iar excreţia urinară se întinde pe o perioadă de 2—3 zile. Aproximativ 30% din doza ingerată se regăseşte în urină. Soarta cantităţii care rămîne nu este cunoscută (Lubran, 1950).

Preparate. *Dietilcarbamazina*, F.S.U., este un compus cristalin, incolor, foarte solubil în apă, alcool şi cloroform. Ea este difuzată în comprimate conţinînd 50 mg substanţă sub formă de citrat.

Întrebuinţări terapeutice. Dietilcarbamazina promite mult în tratamentul filariozei, dar vor fi necesari mai mulţi ani de cercetări intense mai înainte de a putea fi făcută o evaluare finală. Datele prezente arată că medicamentul în doze suficiente elimină rapid microfilariile din sîngele bolnavilor infestaţi cu *Wuchereria bancrofti* (Santiago-Stevenson şi alţii, 1948; Oliver-Gonzales şi alţii, 1949; Hawking şi Laurie, 1949; Hawking, 1950). Este de asemenea probabil că şi viermii adulţi sînt omorîţi, întrucît urmărirea cazurilor pe o perioadă de 15 luni arată că microfilariile nu mai reapar în sînge la majoritatea pacienţilor care primesc un tratament corespunzător. Medicamentul se dă peroral. Schema de dozare optimă rămîne a fi determinată. Rezultate excelente au fost obţinute prin administrarea a 2 mg/kilocorp, de 3 ori pe zi, timp de 1—2 săptămîni. Totuşi există dovezi că o singură doză de 20 mg/kilocorp este în acelaşi timp eficace şi bine tolerată (Hawking şi Laurie, 1949). Tehnica dozei unice ar uşura mult tratamentul în masă al populaţiilor infestate.

Dietilcarbamazina este eficace şi în infestările cu alte filarii. În *loiază*[1], medicamentul îndepărtează rapid microfilariile din circulaţie, omoară viermii adulţi şi pare să determine vindecarea. Doza eficace este de 2 mg/kilocorp, de 3 ori pe zi, timp de 10—12 zile (Hawking şi alţii, 1949; Shookhoff şi Dwork, 1949). Dietilcarbamazina nu este eficace în *oncocerciază*[1]. Microfilariile sînt îndepărtate din piele, dar viermii adulţi supravieţuiesc şi tratamentul se însoţeşte de reacţii alergice violente (Murgatroyd şi Woodruff, 1949; Adams, 1953).

Dietilcarbamazina este un medicament convenabil, eficace şi neprimejdios în tratamentul *ascaridiozei* (Etteldorf şi Crawford, 1950). Doza obişnuită este de 6—10 mg/kilocorp, de 3 ori pe zi, după mese, timp de 7—10 zile. Purgativul după tratament nu este necesar. Se afirmă că medicamentul este de asemenea activ în *erupţii „tîrîtoare"* *(creeping eruption)* cauzată de *Ankylostoma braziliense*.

Reacţii secundare. Reacţiile secundare la dietilcarbamazină, deşi destul de frecvente, nu sînt grave şi dispar de obicei în cîteva zile, cu toată continuarea tratamentului. Reacţiile despre care se crede că sînt determinate direct de medicament sînt cefaleea, o indispoziţie generală, astenie, artralgii, anorexie, greaţă şi vărsături. Alte efecte secundare par a rezulta prin acţiunea filaricidă. Febra este adesea observată în a doua zi după începerea tratamentului; ea persistă aproximativ 2 zile. Tumefacţii nodulare pot apărea pe traiectul limfaticelor şi există adesea o limfadenită satelită. Nodulii pot fi sediul viermilor omorîţi. Reacţia cedează în cîteva zile. Aproape toţi pacienţii cărora li se aplică tratamentul prezintă o leucocitoză care devine evidentă în ziua a doua, atinge un maximum în ziua a patra — a cincea şi domină treptat timp de cîteva săptămîni. Eozinofilia, care apare frecvent la bolnavii cu filarioză, este mărită pentru scurt timp de tratamentul cu dietilcarbamazină.

PIPERAZINA

Piperazina a fost utilizată la începutul secolului al XX-lea în tratamentul gutei. Ea a fost introdusă în terapeutica acestei boli deoarece soluţia de piperazină este un excelent dizolvant al acidului uric. Deşi piperazina s-a dovedit a fi ineficace în eliminarea acidului uric, o experienţă clinică largă a arătat că medicamentul nu este toxic. O dată cu succesul dietilcarbamazinei ca antihelmintic au fost întreprinse cercetări asupra eficacităţii diferiţilor derivaţi piperazinici în tratamentul oxiurazei experimentale. Deşi majoritatea derivaţilor de piperazină, inclusiv dietilcarbamazina, s-au dovedit relativ ineficace, piperazina *nesubstituită* este intens activă. Studii clinice iniţiale arată de asemenea că medicamentul este foarte eficace în tratamentul oxiurazei umane.

Chimie şi preparate. Structura chimică a piperazinei a fost deja prezentată. Ea este utilizată ca monocitrat. Acesta se prezintă sub forma unor cristale stabile, albe, nehigroscopice, care sînt uşor solubile în apă. Soluţiile sînt slab acide. Citratul de piperazină se găseşte sub numele de *antepar* şi este difuzat într-un sirop care conţine 100 mg piperazină/ml.

Acţiuni antihelmintice şi farmacologice. Piperazina este eficace împotriva diverşilor oxiuri care infestează mamiferele. Mecanismul ei de acţiune nu este cunoscut. O explorare

[1] Infestare cu *Loa loa* (N. T.).

[1] Afecţiune cauzată de *Onchocerca volvulus* (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

largă a relaţiilor dintre structura şi activitatea unui mare număr de derivaţi piperazinici substituiţi va trebui încă să descopere un compus mai activ decît baza nesubstituită (Brown şi alţii, 1954). Piperazina este de asemenea foarte eficace împotriva ascarizilor.

Piperazina administrată oral este aproape lipsită de o activitate farmacologică generală; de exemplu, DL_{50} este la şoarece de 11 g/kilocorp. Administrarea intravenoasă determină o coborîre trecătoare a presiunii sanguine. Doza letală produce convulsii şi inhibiţia respiraţiei.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Piperazina este absorbită uşor din tractul gastro-intestinal. De aceea este destul de surprinzător faptul că substanţa este activă asupra unui vierme care se găseşte în intestinul gros. O parte din medicamentul absorbit este degradat în organism. Restul se excretă în urină.

Posologie. Doza de piperazină a adultului este de 1 g, de 2 ori pe zi. În tratamentul oxiurazei, medicamentul se dă în 2 serii, fiecare de cîte 7 zile, cu o pauză de o săptămînă între ele. Doza pentru copii depinde de greutatea corporală, după cum urmează:

— pînă la 7 kg: 250 mg, o dată pe zi;
— 7—14 kg: 250 mg, de 2 ori pe zi;
— 14—27 kg: 500 mg, de 2 ori pe zi;
— peste 27 kg: doza adultului.

Nu este necesar să se recurgă la purgative sau clisme. Pentru tratamentul ascaridiozei, doza zilnică este aceeaşi ca şi mai sus. Totuşi este suficient să se administreze medicamentul numai 4 sau 5 zile. Eficacitatea seriilor mai scurte trebuie încă cercetată. Postul nu este necesar (Brown şi Sterman, 1954).

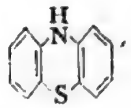
Reacţii secundare. Piperazina pare să fie practic lipsită de efecte secundare; într-adevăr, utilizarea sa nu s-a însoţit de fenomene mai grave decît o diaree uşoară şi reacţii urticariene nu prea frecvente.

Indicaţii. Piperazina a fost folosită în tratamentul *oxiurazei* şi *ascaridiozei*. Alte aplicaţii pot fi încă găsite. Piperazina promite să fie medicamentul de elecţie în tratamentul acestor infestaţii. Comunicări iniţiale arată că în oxiurază este la fel de eficace ca şi violetul de genţiana şi că produce mai puţine reacţii secundare (White şi Standen, 1953; Bumbalo şi alţii, 1954).

FENOTIAZINA

Fenotiazina este toxică pentru diferite bacterii, insecte şi helminţi. Medicamentul a fost folosit ca antiseptic urinar şi antihelmintic, dar efectele sale secundare au împiedicat aplicarea sa largă în medicină. Utilitatea cea mai mare o are în tratamentul helmintiazelor animalelor domestice (şi în primul rînd la oaie), care sînt foarte rezistente la acţiunea toxică a fenotiazinei.

Chimie, absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Fenotiazina este o substanţă înrudită cu coloranţii de tionină, dintre care albastrul de metilen este cel mai important din punct de vedere medical. După administrarea orală, fenotiazina este absorbită uşor din tractul gastro-intestinal şi o parte este oxidată în tionol şi leucotionol. Aceste 2 substanţe formează un sistem oxidoreductor al cărui potenţial este mai ridicat decît acela al albastrului de metilen şi al leucobazei sale. Fenotiazina, ca şi produsele sale de oxidare, apar în urina şi bila animalelor sau oamenilor care au ingerat medicamentul (DeEds şi alţii, 1938; DeEds şi Thomas, 1941). Structurile fenotiazinei şi produselor ei de oxidare sînt următoarele:



Fenotiazina

Tionolul Leucotionolul

Acţiuni farmacologice. Cea mai importantă proprietate farmacologică a fenotiazinei este toxicitatea ei pentru bacterii, artropode şi helminţi. Activitatea ei pare a depinde de oxidarea compusului în tionol. S-au adus dovezi care sprijină teoria interferenţei sistemului oxidoreductor tionol-leucotionol cu mecanismele respiratorii fundamentale ale organismelor sensibile (DeEds şi Thomas, 1941). La mamifere, fenotiazina nu are acţiuni farmacologice importante, exceptînd acelea care determină toxicitatea ei clinică.

Toxicitate clinică. Fenotiazina ar fi un antihelmintic preţios, dacă nu ar avea o acţiunea toxică asupra globulelor roşii. Doze mari de fenotiazină produc la animalele de experienţă o anemie hemolitică (Thomas şi alţii, 1938). Cînd medicamentul este întrebuinţat în clinică într-o doză eficace poate fi constatată o scădere semnificativă a eritrocitelor şi valorilor hemoglobinei, la un procentaj important de bolnavi; unii pot prezenta chiar o anemie hemolitică acută severă (vezi Hubble, 1941; Johnstone, 1942; Most, 1943; Sisk, 1943; Kuitunen-Eckbaum, 1946). S-a susţinut că reacţiile hemolitice serioase pot fi evitate dacă doza totală de fenotiazină se limitează pentru adult la 7 g şi dacă se întrebuinţează un preparat foarte purificat (Kuitunen-Eckbaum, 1946). Alte efecte toxice, rar întîlnite, sînt febra medicamentoasă şi reacţii cutanate moderate. Sînt dovezi că fotosensibilizarea la fenotiazină există şi că anumite reacţii ale pielii pot fi determinate de expunerea la soare (DeEds şi alţii, 1940).

Preparate. *Fenotiazina*, F.N., se prezintă sub formă de pulbere, granule sau fulgi de culoare gri-galbenă, pînă la verde-închis. Compusul este insolubil în apă şi moderat solubil în solvenţi organici. F.N. indică doar dozele pentru animale.

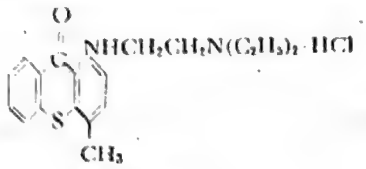
Aplicaţii terapeutice. Fenotiazina a fost puţin experimentată ca *antiseptic urinar*, dar ne stau la dispoziţie, pentru acelaşi scop, agenţi mult mai puţin toxici şi mai activi (DeEds şi alţii, 1939; Graham, 1942). Ca antihelmintic, fenotiazina este utilă mai ales în tratamentul *oxiurazei* (Miller şi Allen, 1942; Kuitunen şi Eckbaum, 1941, 1946). Compusul este poate mai eficace decît violetul de genţiană, dar acţiunea sa toxică asupra globulelor roşii a împiedicat o utilizare clinică largă. Medicamentul se administrează peroral, timp de 4 zile, în doze zilnice unice. Doza totală pentru adult în cursul unei serii de 4 zile nu trebuie să depăşească 7 g. Doza totală pentru copii se situează între 1 şi 6 g, în funcţie de vîrstă. Activitatea antihelmintică a fenotiazinei nu este însă suficient de puternică pentru a justifica utilizarea ei, avînd în vedere riscurile la care poate expune,

Scanned with OKEN Scanner

MIRACILUL D

Grupul de compuşi cunoscuţi sub numele de *miracili* a fost sintetizat pentru prima dată în Germania şi studiat în cursul celui de-al doilea război mondial ca reprezentînd agenţi chimioterapici puternici în tratamentul schistosomiazei. Din această serie, miracilul D s-a dovedit cel mai activ. După război, compusul a fost studiat intens în Anglia şi Statele Unite.

Chimia şi raportul dintre structură şi activitate. Miracilul D este un clorhidrat de 1-metil-4-β-dietilaminoetilaminotioxantonă. El are următoarea formulă de structură:



Miracil D

Miracilul D este o pulbere cristalină, galbenă-portocalie, solubilă în apă în proporţie de 1—2%. Substanţele cu care se înrudeşte, miracilii A şi C, diferă prin faptul că sînt derivaţi xantonici, respectiv xanthidronici. Miracilul B este un derivat S-cloroxantonic. Miracilul D are un indice chimioterapic optim la primate.

Acţiune antihelmintică. Miracilul D acţionează în primul rînd asupra formelor adulte de *S. haematobium* şi *mansoni*. El pare a fi inactiv asupra *S. japonicum*. Concentraţiile eficiente împiedică producerea ouălor şi pot eventual determina moartea parazitului. Concentraţii mai joase pot tulbura funcţia organelor reproducătoare ale viermelui, cauzînd o dispariţie trecătoare a ovulelor, dar după oprirea medicamentului, funcţia de reproducere revine şi pacientul prezintă o recădere. Mecanismul de acţiune nu este cunoscut (vezi Wood, 1947; Kikuth şi Gonnert, 1948; Vogel şi Minning, 1948; Watson şi alţii, 1948).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Miracilul D este absorbit uşor din tractul gastro-intestinal. Majoritatea substanţei este degradată în organism, probabil de către ficat, şi doar aproximativ 10% apare în urină. Medicamentul este metabolizat în aşa fel, încît administrarea dozelor terapeutice la intervale de 12 ore menţine un nivel sanguin aproape constant. Repartiţia substanţei a fost studiată de Hawking şi Ross (1948).

Preparate şi posologie. Miracilul D nu este difuzat în Statele Unite. El se administrează pe gură, în tablete enterale. Doza eficace este de 5 mg/kilocorp, de 2 ori pe zi. Aceasta trebuie continuată 12 zile, pentru a evita recăderile, deoarece viermii adulţi sînt distruşi lent.

Toxicitate clinică. Efectele toxice principale ale miracilului D sînt cele de la nivelul tractului gastro-intestinal. Anorexia, greaţa sau vărsăturile apar la aproape 20% din pacienţi. Vertijul, tremurăturile, zgomotele în urechi, neliniştea, insomnia, cefaleea şi transpiraţiile au fost observate ocazional. Reacţii toxice grave nu au fost comunicate. Dozele letale produc la animalele de experienţă convulsii, iar toxicitatea cronică este manifestată prin pierdere în greutate şi leziuni hepato-renale.

Indicaţii clinice. Părerile asupra valorii miracilului D în tratamentul schistosomiazei sînt variabile. De exemplu, rezultatele au fost mai promiţătoare în Africa decît în Egipt (Blair şi alţii, 1949; Newsome şi Halawani, 1950; Newsome, 1951; Seitz, 1953). În general, cînd miracilul D a fost administrat într-o doză suficientă, în serii repetate, rezultatele au fost echivalente cu cele care pot fi obţinute cu derivaţi de antimoniu. Faptul că miracilul D poate fi dat pe gură ar reprezenta un avantaj în terapia de masă, cu condiţia ca să poată fi asigurată cooperarea bolnavilor.

COMPUŞII DE ANTIMONIU

Compuşii antimoniului sînt întrebuinţaţi în tratamentul bolilor cauzate de diferite specii de trematode. Farmacologia şi toxicologia antimoniului şi ale compuşilor lor sînt discutate în altă parte. Utilizarea specifică a derivaţilor de antimoniu în helmintiaze va fi prezentată la discuţia asupra tratamentului anumitor infestaţii cu viermi.

TRATAMENTUL HELMINTIAZELOR

NEMATODELE

Necator americanus şi Ankylostoma duodenale. Aceste 2 specii înrudite sînt cunoscute respectiv sub numele de „vierme american cu cîrlig" şi „vierme european cu cîrlig". Paraziţii sînt răspîndiţi în climatele calde din toată lumea. În emisfera vestică, specia obişnuită este *Nector americanus*, cunoscut şi ca *Uncinaria americana*, boala denumindu-se adesea uncinariază. Ciclul de viaţă şi simptomele produse de ambii paraziţi sînt atît de similare, încît vor fi discutate împreună.

Anchilostoma şi necatorul parazitează intestinul subţire, unde se prind de mucoasă şi trăiesc extrăgînd sînge din gazdă. Ouăle fecundate se elimină cu fecalele şi se dezvoltă în solul umed. Într-un stadiu precoce al evoluţiei lor, larvele devin infestante şi ajung din nou în gazda umană, trecînd prin piele. Ele străbat ţesutul subcutanat, pătrund în venule şi sînt transportate la plămîni, unde trec prin pereţii capilarelor, pentru a intra în alveole. De aici migrează ascendent prin arborele bronşic spre epiglotă, trecînd în tractul digestiv unde se prind de vilozităţi şi se dezvoltă pînă la maturitate.

Simptome. Simptomele produse de infestarea cu *Ankylostoma* sau *Necator* pot fi împărţite în 2 grupe: cele determinate de larve şi cele cauzate de viermii adulţi. *Larvele* produc o reacţie locală în timpul trecerii lor prin piele; simptomele constau în prurit, arsuri, eritem, erupţie papuloasă şi veziculaţie la locurile de penetraţie, de obicei pe picioare. Sindromul este cunoscut în America sub numele popular de „rîie de pămînt". „*Creeping eruption*" („erupţia tîrîtoare") este un alt tip de afecţiune cutanată, produsă de larvele de *Ankylostoma braziliense*, un parazit al cîinilor şi pisicilor. Cînd ajung în contact cu pielea umană, aceste larve sapă tunele prin stratul germinativ într-un ritm de cîţiva centimetri pe zi, producînd un prurit intens. Gratajul duce adesea la infecţii. Larvele nu pătrund în circulaţie, determinînd numai reacţii locale.

Larvele de *Ankylostoma* şi *Necator* umane pot determina modificări pulmonare, care constau în special în hemoragii peteşiale în locurile unde larvele străbat pereţii capilari. Simptomele nu sînt de obicei severe şi pneumonia se întîlneşte rareori.

Scanned with OKEN Scanner

Adulții de *Ankylostoma* și *Necator* sînt mult mai periculoși. Ei nu se hrănesc din conținutul intestinal, ci din sîngele gazdei. Astfel apare o anemie de diverse grade. Dacă sîngele pierdut nu are importanță la un individ bine hrănit trebuie reamintit că infestarea cu anchilostoma și necator se produce de obicei la persoane din clasele mai sărace, care au o alimentație lipsită de substanțele necesare regenerării hemoglobinei. Cîtva timp s-a discutat dacă această anemie rezultă dintr-o simplă pierdere de sînge, ori este determinată de acțiunea vreunei toxine eliberate de parazit. Problema era complicată de faptul că anemia infestărilor cu *Ankylostoma* și *Necator* este adesea hipercromă și macrocitară. În general se admite astăzi că anemia acestei boli este secundară pierderii de sînge. Simptomele obișnuite ale acestor helmintiaze — cele ale unei anemii secundare severe cu o deficiență nutrițională generală — sînt paliditatea, emacierea, astenia dispneea, insuficiența digestivă și edemele hipoproteinemice.

Tratament. Tratamentul infestării cu *Ankylostoma* și *Necator* include 2 obiective. În primul rînd trebuie aduse valorile sanguine la normal, în al doilea rînd eliminați viermii din intestin. Adesea este necesar să se amelioreze starea generală a bolnavului mai înainte de a putea administra fără pericol antihelminticul. O dietă corespunzătoare și medicația marțială sînt de obicei de ajuns de eficiente în această privință, dar uneori pot fi necesare transfuzii de sînge.

Pentru tratamentul anchilostomiazei și al infestării cu necator ne stau la dispoziție un număr destul de mare de antihelmintice. Unii consideră încă *timolul* util în această afecțiune. *Tetraclorura de carbon* a fost probabil utilizată în mai multe cazuri decît oricare alt preparat, dar poate produce reacții toxice. *Tetracloretilena* este astăzi antihelminticul cel mai larg întrebuințat. Ea este aproape la fel de activă ca tetraclorura de carbon și mult mai puțin toxică. Marele dezavantaj al acestor 3 medicamente este pericolul pe care îl prezintă folosirea lor izolată în infestarea cu *Ankylostoma* sau *Necator* asociată cu ascaridioză. În astfel de cazuri se administrează o doză preliminară de *hexilrezorcină*, cu o săptămînă mai înainte de a da tetracloretilena. Hexilrezorcina singură este eficace, dar trebuie repetată la intervale de 3 zile, pentru a elimina complet parazitul. Dozele și tehnica de administrare ale acestor antihelmintice au fost deja indicate.

„Erupția tîrîtoare" poate fi tratată cu pulverizații de clorură de etil sau dietilcarbamazină.

Ascaris lumbricoides. Ascaridul este un vierme cu răspîndire universală. Deși cazurile de ascaridioză nu sînt rare în climatele temperate, parazitul se dezvoltă mai ales în regiunile calde. În partea de sud a Statelor Unite, incidența ascaridiozei este foarte înaltă, mai ales la copiii claselor mai sărace.

Viermii adulți trăiesc în lumenul intestinului subțire și se hrănesc din alimentele gazdei. Ei au o lungime de 15—35 cm. Ouăle fecundate se elimină în scaun și dau naștere, pe sol, formelor embrionate. Cînd acestea sînt ingerate, membrana este dizolvată de enzimele digestive și larvele eliberate. Ele ajung în venele mezenterice și sînt transportate la plămîni, unde străbat pereții capilarelor și pătrund în alveole. De aici migrează ascendent în arborele bronșic, ating epiglota sînt înghițite și ajung încă o dată în intestinul subțire, unde se dezvoltă în cele din urmă forma adultă.

Simptome. Simptomele ascaridiozei pot fi împărțite în tulburări cauzate de larvele în migrație și în simptome determinate de parazitul adult. În plămîni, larvele lezează pereții capilarelor și produc hemoragii petețiale. Dacă infestația pulmonară este severă, combinația infiltrației leucocitare, a resturilor epiteliale și a exsudatului seros duce la o condensare întinsă. Această afecțiune a fost denumită „pneumonie ascaridiană" și poate cauza cîteodată moartea. În infestații foarte severe, larvele ajung în circulația generală, se localizează în diferite țesuturi și determină simptome în funcție de organele interesate.

Viermii adulți din tractul intestinal nu sînt de obicei periculoși. Simptomatologia unei infestări serioase cuprinde dureri abdominale, greață, vărsături, febră, constipație sau diaree, cefalee, convulsii, anorexie, pierdere în greutate etc. *Adevăratul pericol al viermilor adulți este reprezentat însă de migrarea lor*, consecutivă de cele mai deseori, unui tratament insuficient. În astfel de condiții, ascarizii pot bloca lumenul apendicelui, producînd simptomele apendicitei. Ei obstruează adesea canalul coledoc și pot uneori să invadeze parenchimul hepatic. Perforația peretelui intestinal cu peritonită consecutivă se produce rareori. Dacă viermii sînt iritați în așa fel încît să intre într-o activitate neobișnuită, ei pot forma ghemuri, cauzînd ocluzii intestinale[1].

Tratament. Ascaricidele mai vechi, cu o eficiență mai redusă și mai toxice, deși încă folosite, sînt pe cale de a fi cu încetul înlăturate. Două, care rămîn populare, sînt *santonina* și *uleiul de Chenopodium*. Un preparat la fel de activ, dar mai puțin toxic, este *hexilrezorcina*. O singură doză din acest compus este capabilă să elimine aproximativ 95% din ascarizi. Cînd hexilrezorcina este corect administrată se poate obține o vindecare completă în 90% din toate cazurile. Tehnica tratamentului a fost deja descrisă. *Dietilcarbamazina* este de asemenea utilă în terapeutica ascaridiozei; pentru a fi eficace, ea trebuie însă administrată într-o cură destul de prelungită. *Piperazina* este poate medicamentul de elecție în tratamentul ascaridiozei. Ea posedă o activitate înaltă și se administrează ușor (Brown și Sterman, 1954). Dozajul este descris la paragraful respectiv.

Trebuie reținut că un tratament insuficient poate determina migrarea ascarizilor cu consecințe nefericite. Aceasta se poate produce prin alegerea unui medicament neindicat, printr-o eroare în identificarea parazitului sau prin tratarea infestărilor mixte cu substanțe ineficace împotriva ascaridului. Dacă se suspectează o infestație dublă, trebuie utilizat, fie un medicament activ asupra ambilor paraziți, fie un tratament combinat.

Împotriva formei larvare a ascaridului nu există agent chimioterapic activ.

[1] Mai trebuie amintită posibilitatea asfixiei prin aspirarea viermilor vomitați (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

Trichocephalus trichiuris. Tricocefalul se întîlneşte în întreaga lume, mai ales însă în climatele calde şi umede. El este găsit adesea în zonele în care sînt endemici ascaridul, *ankylostoma* şi *necator*. Parazitul adult se prinde de mucoasa intestinului. El este întîlnit de obicei în cec, mai puţin frecvent în apendice şi colon, şi rareori în ileonul terminal. Ouăle sînt eliminate cu scaunul, se dezvoltă în sol şi sînt ingerate cu apa şi alimentele contaminate. În intestin, larvele ies din ouă şi cresc pînă la formele adulte.

Simptome. Simptomele produse de acest parazit sînt uşoare. Rareori viermii se pot localiza în apendice sau pătrund prin peretele intestinal, dînd naştere unei peritonite. Copiii infestaţi pot prezenta simptome toxice uşoare şi un oarecare grad de anemie.

Tratament. Nu este cunoscut un agent antihelmintic care să fie complet eficace împotriva acestui vierme deosebit, dar multe substanţe duc la reuşite parţiale. *Uleiul de Chenopodium* reuşeşte citeodată să elibereze gazda de majoritatea paraziţilor. În aceeaşi categorie intră *tetraclorura de carbon* şi *tetracloretilena*. *Ficina* este probabil agentul cel mai activ împotriva viermelui, dar nu poate fi uşor procurată. Medicamentul cel mai larg întrebuinţat este *hexilrezorcina*. Combinarea a 1 g substanţă, administrată pe gură, cu o clismă medicamentoasă cu 2 g hexilrezorcină şi 2 g gumă de tragacanta într-un litru de apă, este terapeutica cea mai eficace. Tratamentul trebuie uneori repetat. Burrows şi colaboratorii (1947) au comunicat utilizarea cu succes a unor tablete enterale de *emetină hidroclorică* în tratamentul tricocefalozei la un grup de adulţi cu tulburări mintale. Toxicitatea generală a emetinei şi dificultăţile legate de administrarea ei pe gură vor constitui probabil argumente împotriva întrebuinţării ei largi ca antihelmintic.

Strongyloides stercoralis. *Strongyloides strecoralis* este întîlnit de obicei în regiunile tropicale; infestaţia cu acest vierme este de asemenea frecventă în sudul Statelor Unite.

Viermii femeli, care au aproape 2 mm lungime, trăiesc în duoden şi jejun, unde se prind de peretele intestinal şi pătrund în musculară. Ouăle sînt depuse şi se dezvoltă la baza vilozităţilor. Larvele ies în lumenul intestinal şi sînt eliminate cu fecalele. Pe solul umed se transformă în adulţi; aceştia depun ouă, care eclozează, iar larvele rezultate nu mai sînt dependente de vreo gazdă. Această formă liberă de viermi[1] poate continua generaţii întregi, atît timp cît condiţiile rămîn favorabile. În caz contrar însă, larvele se metamorfozează, devenind direct infestante pentru om. Această nouă formă larvară[2] pătrunde în organismul uman trecînd prin piele sau prin mucoasa bucală. Larvele ajung în circulaţia venoasă şi sînt transportate la plămîni, unde străbat capilarele şi intră în alveole. Aici se dezvoltă pînă la formele adolescente. Unele dintre femele pot să se localizeze în epiteliul pulmonar, dar majoritatea migrează ascendent prin arborele bronşic, descendent prin esofag şi apoi în tractul intestinal. Femelele rămîn pe loc, iar masculii îşi continuă migraţia şi ies din corp cu fecalele.

Infestaţia cu strongiloizi se poate autoîntreţine, nu numai pentru că acest parazit se bucură de o existenţă independentă în afara gazdei, dar şi pentru că generaţiile se pot succeda chiar în organismul ei. Aceasta se întîmplă cînd ouăle eclozate în intestinul subţire ating un stadiu de dezvoltare care le permite să pătrundă prin peretele intestinal şi astfel să poată ajunge în circulaţie. Există pacienţi urmăriţi, care au suferit de strongiloidoză continuu timp de 15 ani, fără a fi avut acces la o sursă externă de reinfecţie.

Simptome. Simptomele variază în gravitate. Chiar un mare număr de paraziţi pot să nu cauzeze decît o senzaţie de jenă abdominală. Alteori paraziţii pot fi neobişnuit de patogeni pentru ţesuturi. Cînd larvele invadează pielea sau mucoasele produc o reacţie locală, constînd în congestie, edeme şi prurit intens. Trecerea larvelor prin capilarele pulmonare poate determina zone întinse de condensare. Dacă larvele se maturizează în căile aeriene se poate produce o bronşită cronică. Strongiloizii produc probabil leziuni intestinale, diaree severă şi enterite cronice, mai mult decît oricare alt parazit.

Tratament. Violetul de genţiană este unul dintre puţinii agenţi chimioterapici activi în strongiloidoză. Medicamentul se administrează de obicei înainte de masă, în capsule enterale. Doza pentru adult este de 65 mg, de 3 ori pe zi, timp de aproximativ 2 săptămîni. Doza unică pentru copii este de 10 mg sau mai mult, în funcţie de vîrstă. În cazurile refractare pot fi introduşi pe sondă direct în duoden 25 ml dintr-o soluţie de colorant 1%. În cazuri grave, aduse tîrziu la tratament, sau cînd parazitul a invadat ţesutul pulmonar, violetul de genţiană se poate introduce intravenos, injectînd foarte încet 20 ml dintr-o soluţie apoasă 0,5%. Această injecţie se repetă la fiecare 2 zile, pînă cînd s-au administrat nu mai mult de 5 doze.

Oxyuris vermicularis. *Oxyuris vermicularis (Enterobius vermicularis)* este un vierme cu răspîndire generală. Oxiuraza este cea mai comună helmintiază din Statele Unite.

Oxiurii infestează de obicei cecul şi intestinul din apropiere. Masculul are 2—5 mm şi femela 8—13 mm în lungime. Viermii sînt ataşaţi cu capetele lor de mucoasă. Femelele fecundate se desprind de peretele intestinal, migrează afară prin anus şi se tîrăsc în jurul cutelor epidermice din regiunea perianală şi cea perineală. Aici se usucă şi mor repede, dar ouăle lor embrionate sînt răspîndite cînd se rup tegumentele viermelui. Viermii, ca şi ouăle, produc o mîncărime intensă. Scărpinarea determină reinfestarea prin intermediul mîinii şi al gurii. De asemenea, ouăle sînt suficient de uşoare pentru a fi răspîndite în gospodărie de către curenţii de aer. Ouăle ajung în tractul gastro-intestinal, unde eclozează. Larvele liberate se dezvoltă pe măsură ce coboară în intestin, ating în cec forma adultă, sînt fecundate şi repetă ciclul de mai sus. Nu există reproducţie în interiorul gazdei; pentru fiecare vierme produs trebuie înghiţit în prealabil cîte un ou.

Simptome. Simptomele generale determinate de parazit sînt uşoare şi adesea trecute cu vederea. Pruritul însă este deosebit de sever şi iritant, iar scărpinarea poate cauza reinfestarea. Caracterul îngrijorător al simptomelor poate fi uşor definit prin succinta afirmaţie a lui Brady (1947): „Deşi oxiurul este unul dintre agenţii parazitari cei mai puţin importanţi, nu există pacient mai recunoscător decît mama hărţuită, a cărei familie aţi tratat-o cu succes pentru oxiuri".

[1] Rabditoizi, spre deosebire de forma parazită, strongiloidă (N. T.).
[2] Larve filariforme (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Oxiuraza a fost tratată cu diferite medicamente antihelmintice, dintre care violetul de genţiană, şi piperazina s-au dovedit a fi cele mai active. Datele lui Wright şi Brady (1940) şi ale lui D'Antoni şi Sawitz (1940) arată că *violetul de genţiană*, corect administrat, este eficace la 90% din bolnavi. Doza recomandată pentru adult este de 65 mg, de 3 ori pe zi, înaintea meselor. Copiii vor primi cîte 10 mg zilnic, pentru fiecare an de vîrstă biologică (nu cronologică), divizate în 3 doze. Medicamentul este administrat uşor în capsule enterale. Violetul de genţiană trebuie dat în 2 serii de cîte 8 zile, separate de o pauză de o săptămînă. E important să ţinem minte că infestarea este totdeauna familială. Părinţii şi fraţii unui bolnav diagnosticat pot fi infestaţi intermitent, maturaţia şi migraţia unui singur vierme femel fecundat de la o persoană netratată putînd cauza reinfecţia întregii familii. De aceea, toţi membrii gospodăriei trebuie trataţi simultan, iar tratamentul trebuie continuat timp suficient pentru a asigura moartea tuturor ouălor de oxiuri din locuinţă. Această perioadă a fost fixată la 23 de zile şi ea furnizează baza schemei de dozare descrisă mai sus (Brady, 1947).

Tratamentul cu violet de genţiană se însoţeşte de reacţii secundare uşoare, a căror incidenţă este de 35—50 %. Ele constau mai ales în greaţă, vărsături, diaree şi dureri abdominale moderate. Cîte un bolnav se poate plînge de cefalee, ameţeală sau stare de oboseală. Deoarece se absoarbe numai o mică proporţie din substanţa ingerată, reacţiile trebuie atribuite acţiunii locale a colorantului asupra tractului gastro-intestinal. Ele sînt întîlnite de obicei în primele cîteva zile ale tratamentului şi pot înceta fără întreruperea medicaţiei; uneori însă este necesar să se reducă dozele sau să se înceteze tratamentul pentru cîteva zile. Bolnavii trebuie preveniţi că substanţa colorează scaunul în violet.

Violetul de genţiană este contraindicat în tratamentul oxiurazei complicate cu ascaridioză, atîta timp cît ascarizii nu au fost îndepărtaţi. Alte contraindicaţii posibile ale utilizării acestui medicament sînt afecţiunile cardiace, hepatice sau renale mai avansate şi bolile tubului digestiv. Abţinerea de la alcool se recomandă pe timpul duratei tratamentului.

Citratul de piperazină (antepar) s-a dovedit şi el activ în tratamentul oxiurazei. Cînd este administrat în doze corespunzătoare, el se poate compara în eficacitate cu violetul de genţiană şi produce bolnavului mai puţine neplăceri. Schema de dozaj a fost deja descrisă.

Agenţii chimioterapici care alterează flora bacteriană a intestinului sînt de asemenea activi în tratamentul oxiurazei. *Oxitetraciclina*, administrată în doza orală obişnuită, timp de 1—2 săptămîni, vindecă un mare procent din cazuri. În mod asemănător, *bacitracina* (30 000 u.) şi *sulfasuccidina* (0,75 g), de 4 ori pe zi, timp de 7 zile, reprezintă un tratament foarte eficace (Chan şi Brown, 1953). Dezavantajul terapiei cu antibiotice îl constituie costul ei ridicat, mai ales cînd trebuie tratată întreaga familie.

Hexilrezorcina, tetracloroetilena şi *santonina* au fost experimentate cu atenţie în tratamentul oxiurazei. Nici una nu se compară în eficacitate cu violetul de genţiană. Alte medicamente cercetate sînt *p-benzilfenilcarbamatul* (difenan) şi un alt carbamat, cunoscut sub denumirea de *egressin*. Nici unul nu are vreo valoare dovedită (vezi Bumbalo şi alţii, 1953; Jung şi Beaver, 1953; White şi Standen, 1953).

Trichinella spiralis. Parazitul este răspîndit în întreaga lume. Viermii adulţi sînt adăpostiţi în tractul intestinal, unde femelele pătrund adînc în mucoasă, pentru a depune ouă. Larvele ajung în circulaţie şi migrează în tot organismul, dar se dezvoltă numai în muşchii striaţi, unde se închistează. Muşchii interesaţi în mod deosebit sînt diafragmul, muşchii laringeni, linguali, orbitali, abdominali şi intercostali. Larvele închistate pot rămîne viabile ani de zile. Omul ia acest vierme prin consumarea cărnii insuficient fierte sau fripte a porcului infestat.

Simptome. Simptomele pe care le enumerăm se întîlnesc numai în cazurile severe. În timpul perioadei de invazie apar greaţă, vărsături, colici şi diaree apoasă, care durează aproximativ o săptămînă. În faza de migrare a larvelor, simptomele caracteristice sînt: dureri musculare, miozită, astenie, edeme localizate şi febră remitentă. Există adesea o leucocitoză marcată, cu eozinofilie importantă. Consecutiv închistării larvelor pot apărea anemia şi caşexia cauzate de absorbţia toxinelor şi, în cazuri grave, delir şi somnolenţă. Persoanele cu forme uşoare pot suferi numai cîteva zile; simptome nedefinite, ca febra, cefaleea, mialgiile şi astenia, duc rareori la un diagnostic de trichinoză.

Tratament. Trichinoza este una din puţinele infestaţii parazitare aparent rezistentă la toate tipurile de terapie cunoscute. Antihelminticele obişnuite, arsenicalele organice, preparatele de antimoniu, razele roentgen, radiul, serurile imune etc. au fost toate întrebuinţate fără succes. Dacă diagnosticul este pus în timpul cît parazitul este încă în tractul intestinal, este indicată o purgare atentă pentru a reduce numărul viermilor. Altfel tratamentul este pur simptomatic. Examinările necroptice de rutină au arătat că aproximativ 18% din populaţia urbană a Statelor Unite este infestată, dar puţini din aceşti indivizi prezintă simptome (vezi Lewis şi alţii, 1940). Cu toate acestea este foarte necesară descoperirea unui agent chimioterapic activ în trichinoză. În prezent, numai măsurile profilactice oferă promisiunea unei reduceri a incidenţei infestării. Orice carne de porc trebuie gătită cu grijă, mai înainte de a fi consumată. Larvele închistate sînt distruse prin expunere la o temperatură de 60°, timp de 5 minute.

Wuchereria bancrofti. Acest vierme este unul din multele filarii endoparazite ale omului. *Wuchereria bancrofti* este filaria comună a emisferei vestice, răspîndită mai ales în America de Sud, insulele Virginia, Indiile de vest şi insulele din apusul Oceanului Pacific. Viermii adulţi se găsesc în canalele limfatice mari, în special în jumătatea inferioară a corpului. Embrionii vii (microfilariile) sînt eliberaţi în circulaţie şi în acest fel ajung în gazda intermediară, *Culex fatigans*. Embrionii se dezvoltă în stomacul şi toracele acestui ţînţar şi în 10—14 zile devin infestanţi pentru om. Înţepătura unui ţînţar infestat este urmată de o perioadă de latenţă de 1 an, mai înainte ca viermele să devină adult şi să elibereze un număr apreciabil de microfilarii în circulaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Simptome. Simptomatologia este determinată mai degrabă de prezenţa viermelui adult în căile limfatice, decît de microfilariile circulante; ea include limfangită, adenită şi obstrucţie limfatică cu apariţia elefantiazisului.

Tratament. Pentru ca tratamentul să reuşească este necesară distrugerea viermilor adulţi mai înainte ca reacţiile inflamatoare şi fibroza să determine leziuni ireversibile. Derivaţii piperazinici, dintre care *dietilcarbamazina* este cel mai eficace, sînt filaricide promiţătoare, fiind primele medicamente în stare să ne dea perspectiva optimistă a unui tratament reuşit al filariozei. Detaliile terapeutice sînt discutate la medicamentul respectiv. Compuşii organici de antimoniu şi arsen au fost de asemenea studiaţi ca filaricide (vezi „Index").

Alte filarii cu importanţă clinică sînt *Onchocerca volvulus* şi *Loa loa*. Loiaza răspunde uşor la tratamentul cu dietilcarbamazină. Oncocerciaza s-a dovedit rezistentă la acest medicament şi trebuie tratată cu suramină (vezi „Index").

CESTODELE

Taenia saginata. *Taenia saginata* este specia cea mai comună de cestode. Ea se întîlneşte în toată lumea.

Infestarea umană se produce prin ingestia cărnii de bou crude sau insuficient fripte (fierte), care conţine larvele parazitului. Viermele adult are de obicei o lungime de 10—15 m şi este localizat în jejun, cu capul prins în mucoasă şi corpul liber în intestin. Un tratament reuşit necesită îndepărtarea capului.

Simptome. Simptomele infestaţiei nu sînt severe şi de obicei nu apar pînă cînd parazitul nu a ajuns la stadiul adult. În această fază pot fi observate diareea, pierderea în greutate şi leucocitoza cu eozinofilie. Diagnosticul este în funcţie de identificarea în fecale a unui segment cu ouă. Identificarea ouălor izolate poate stabili faptul că un parazit din grupul teniilor există în intestin, dar nu poate diferenţia între ele speciile.

Tratament. Trebuie accentuat că succesul terapiei în teniază poate fi asigurat numai de identificarea capului viermelui în fecale. Sub influenţa unui antihelmintic, motilitatea crescută a parazitului determină adesea o separare a extremităţii cefalice de corp, capul rămînînd încastrat în mucoasa intestinală. De la acesta poate fi regenerat un nou vierme adult complet, şi tratamentul nu a realizat mare lucru. De aceea, toate scaunele eliminate după administrarea antihelminticului trebuie filtrate şi examinate cu grijă. Dacă extremitatea cefalică nu este identificată trebuie administrată o a doua serie de medicament, după o pauză convenabilă.

Medicamentul de elecţie cel mai folosit în tratamentul teniazei este *atebrina hidroclorică*. În ziua care precedă tratamentul, pacientul este pus la regim lactat, iar seara i se administrează un purgativ salin. În dimineaţa următoare, alimentaţia este oprită. După o clismă salină de evacuare se dau cîte 0,2 g atebrină, din 5 în 5 minute, pînă la o doză totală de 0,8 g. La 2 pînă la 4 ore după ultima doză se repetă purgativul salin. Viermele este eliminat de obicei în urma acestei purgări.

În al doilea rînd se foloseşte în tratamentul teniazei *oleorezina de Aspidium*. Tehnica medicaţiei a fost deja descrisă. Deşi probabil la fel de eficace, aspidium-ul este mult mai toxic decît atebrina.

Taenia solium. *Taenia solium* este şi ea un vierme universal răspîndit. El pătrunde în organismul uman ca urmare a ingerării cărnii de porc infestate cu larve, insuficient friptă sau fiartă.

Viermele are o lungime de aproximativ 2—8 m şi trăieşte în cele 2/5 superioare ale intestinului subţire, cu capul încastrat în mucoasă. De obicei există un singur parazit; dar un astfel de vierme poate trăi 25 de ani şi de aceea tratamentul antihelmintic trebuie făcut.

Simptome. Simptomele pe care le determină viermele adult nu sînt grave. Ele constau în uşoare tulburări de digestie, diaree alternată cu constipaţie, anorexie şi hiperestezie. Rareori capul viermelui străbate peretele intestinal şi se produce o peritonită. Un diagnostic pozitiv poate fi pus prin identificarea în fecale a segmentelor încărcate cu ouă.

Un pericol legat de infestaţia cu *Taenia solium*, care este unic la acest tip de cestode, este acela al cisticercozei, localizare a cisticercilor (larvelor) în ţesuturile gazdei umane. Aceasta se produce de obicei, fie prin ingestia ouălor parazitului, ca rezultat al contaminării mîinilor cu fecale, fie prin faptul că ouăle eliberate din segmentul care le conţine migrează ascendent în duoden, unde sînt digerate. În ambele cazuri, larvele libere ajung în circulaţie şi în ţesuturi, la fel ca în ciclul lor din gazda intermediară, porcul. Gravitatea simptomelor care rezultă depinde de organul care este invadat. Sediile obişnuite sînt creierul, orbita, muşchii, ficatul şi plămînii.

Tratament. Tratamentul infestaţiei cu *Taenia solium* este acelaşi ca şi la *Taenia saginata*. În cazul teniei solium este mai important însă ca terapia să ducă la eliminarea completă a parazitului, pentru că există pericolul real al unei cisticercoze. De aceea, dacă extremitatea cefalică nu este identificată după prima administrare a medicamentului, cura trebuie repetată la intervale potrivite. *Tanatul de pelletierină* este deosebit de activ asupra teniei solium, putînd fi alternat cu *atebrină* sau *oleorezină de Aspidium*, dacă parazitul se dovedeşte rezistent, aşa cum se întîmplă cîteodată. Metoda administrării tanatului de pelletierină a fost arătată.

În tratamentul unui bolnav care are o tenie solium este indicat să se utilizeze capsule enterale sau să se instileze medicamentele direct printr-o sondă duodenală, pentru a evita greaţa şi vărsăturile cauzate de iritaţia gastrică; undele antiperistaltice sînt foarte probabil în stare să deplaseze ouăle parazitului în duodenul superior, sporind astfel pericolul cisticercozei, pentru care nu există o terapie medicamentoasă specifică.

Diphyllobothrium latum. *Diphyllobothrium latum* este un parazit obişnuit în multe ţări ale Europei. În Statele Unite, infestaţia se întîlneşte mai ales în regiunile cu lacuri din Minnesota şi Michigan, unde anu

Scanned with OKEN Scanner

miţi peşti de apă proaspătă, în special ştiuca, sînt purtători de larve. Consumarea peştelui infestat, insuficient fript sau fiert, introduce larvele în intestinul omului. Gustarea preparatelor de peşte în timpul pregătirii lor este o altă cauză obişnuită de infestare (vezi Sandweiss şi Sugarman, 1947). Viermele adult poate atinge în lungime 9 m.

Simptome. Simptomele sînt în mare aceleaşi ca şi la alte tipuri de infestaţii cu cestode. În ţările unde botriocefaloza este obişnuită există o incidenţă înaltă a unei anemii macrocitare, care seamănă în toate privinţele cu anemia pernicioasă. Acest sindrom care a fost denumit „anemie botriocefalică", predomină mai ales în Finlanda, unde în anumite provincii 90% din populaţie este infestată. Incidenţa anemiei macrocitare la aceste persoane a fost apreciată la 1 caz pentru 136 de purtători. Mecanismul prin care helmintiaza produce anemia este necunoscut. Totuşi o relaţie cauzală există foarte probabil, întrucît eliminarea viermelui determină remisiunea hematologică. Această problemă interesantă a fost revăzută de Bonsdorff (1948).

Tratament. O dată în plus, medicamentele de elecţie sînt *atebrina* şi *oleorezina de Aspidium*. Tehnica de administrare nu diferă de cea utilizată în alte forme de infestaţii cu cestode. Dacă simptomele pacientului sînt severe, este probabil că există în intestin mai mulţi viermi. În astfel de cazuri, identificarea unui singur cap nu este o indicaţie suficientă de reuşită a tratamentului. Dacă lungimea totală a segmentelor recuperate din fecale depăşeşte 9 m este probabil că se găseau în intestin mai mulţi viermi în momentul cînd s-a instituit terapia.

Hymenolepis nana. *Hymenolepis nana* este un vierme întîlnit pretutindeni, dar infestaţia este mai obişnuită în climatele calde. Este cel mai frecvent tip de helmintiază cu cestode din sudul Statelor Unite.

Ciclul de viaţă al acestui vierme este monoxen, prin aceea că nu necesită gazdă intermediară. Infecţia trece de la un individ la altul prin ingerarea ouălor cu alimentele sau cu apa. Viermele adult are doar 25—40 mm în lungime şi trăieşte în ileon, cu capul ascuns în mucoasă.

Simptome. Copiii sînt mult mai des infestaţi decît adulţii. Dacă există un mare număr de viermi, simptomele pot fi severe, cuprinzînd dureri abdominale, diaree, insomnii, ameţeală şi convulsii epileptiforme. Eozinofilia este frecvent observată. Diagnosticul depinde de identificarea ouălor în fecale.

Tratament. Atebrina este medicamentul de elecţie al himenolepidiozei. Ea se administrează în modul deja descris. Atît *oleorezina de Aspidium*, cît şi *uleiul de Chenopodium* sînt eficace împotriva parazitului; totuşi, după cum s-a menţionat, aceste medicamente sînt prea toxice pentru a fi date fără grijă copiilor, la care se găseşte cel mai adesea acest helmint. De aceea, *hexilrezorcina*, care este mai puţin activă, dar mult mai puţin toxică, este un alt medicament util în astfel de cazuri pentru copii. Ea se administrează pe stomacul gol, într-o doză de 0,6—0,8 g, şi este urmată, după 2 ore, de un purgativ salin.

TREMATODELE

Schistosoma haematobium, S. mansoni, S. japonicum. Infestaţia cu aceşti paraziţi este cunoscută sub numele de *schistosomiază*. Boala este larg răspîndită în Orient, Africa, Asia apuseană şi Brazilia de nord. Diferitele specii de schistosoma au însă o distribuţie mai puţin generală. Întrucît multe din simptomele produse de aceşti 3 paraziţi sînt asemănătoare şi tratamentul împotriva lor identic, ei vor fi discutaţi împreună.

Formele adulte de *Schistosoma haematobium* se localizează în plexurile venoase mezenterice şi pelvine; *S. mansoni*, în venulele mezenterice ale colonului şi ale porţiunii inferioare a ileonului; *S. japonicum*, în vasele mezenterice ale porţiunii superioare a tractului intestinal. Ouăle depuse în aceste vene trec spre vezică sau lumenul intestinal şi ies la exterior prin urină ori fecale. Ele eclozează în apă şi larvele utilizînd melci şi moluşte ca gazde intermediare se transformă într-un stadiu cunoscut sub numele de *cercar*, care este infestant pentru om. Cercarii pătrund în gazda umană, trecînd prin piele, după care ajung în venule. Toate 3 speciile se acumulează apoi în sîngele portal, unde se dezvoltă pînă la stadiul adolescent şi apoi migrează spre localizările lor caracteristice.

Simptomele tuturor tipurilor de schistosomiază pot fi repartizate în 3 stadii: (1) perioada de incubaţie; (2) perioada de depunere şi expulzie a ouălor şi (3) perioada de proliferare tisulară.

Perioada de incubaţie durează 1—3 luni şi cuprinde intervalul dintre invazia pielii de către cercari şi începutul depozitării ouălor de către femela adultă. Invazia pielii este caracterizată printr-o reacţie cutanată locală; se formează peteşii minuscule în locurile unde larvele pătrund în vasele sanguine. Sfîrşitul stadiului de incubaţie se însoţeşte de o reacţie generală pronunţată mai ales în cazul infestaţiei cu *S. haematobium*. Simptomele sînt: anorexie, cefalee, indispoziţie, dureri în spate şi extremităţi, urticarie, febră, abdomen destins şi hipoton şi hepato-splenomegalie.

Simptomele celui de al doilea stadiu, acela al depunerii ouălor, depind de localizarea parazitului. Expulzia ouălor determină reacţii inflamatoare severe, cu formare de abcese şi pseudotuberculi. Cînd parazitul infestant este *S. haematobium*, vezica, ureterul şi uretra sînt serios afectate. Peretele intestinal este lezat de ceilalţi doi paraziţi.

În al treilea stadiu, acela al proliferării şi reparării tisulare, apare o hipertrofie marcată a organelor afectate, iar simptomele decurg din insuficienţa funcţională rezultată.

Tratament. Succesul terapiei este în funcţie de un diagnostic precoce şi de un tratament prompt. Dacă boala a ajuns în stadiul cronic, caracterizat prin modificări tisulare, nu se mai poate realiza mare lucru. Medicamentele de elecţie sînt *sărurile antimoniului trivalent*. Preparatele de care dispunem şi tehnicile de administrare sînt explicate cu ocazia discutării antimoniului. Multe alte medicamente au fost utilizate în schistosomiază, printre care *miracilul D* este cel mai promiţător. Tehnica folosirii sale a fost descrisă.

Paragonimus westermanni. Acest trematod este foarte răspîndit în Extremul Orient, dar s-au descris cazuri şi în Mexic. Omul se infestează consumînd crabii care conţin cercari. Cercarii închistaţi sînt eliberaţi în duoden. Ei migrează apoi prin peretele intestinal, cavitatea peritoneală, diafragm şi pleură, pentru a invada plămînii; aici se închistează în preajma bronhiolelor şi determină afecţiunea cunoscută sub numele de *paragonimiază pulmonară*.

Scanned with OKEN Scanner

S i m p t o m e. Paraziţii din plămîn dau naştere unei infiltraţii leucocitare urmate de dezvoltarea unui strat gros de fibroză tisulară, care îi încapsulează. Simptomele pe care le prezintă bolnavul sînt tusea, hemoptizia şi junghiul. Adesea cercarii se abat din drum în migraţia lor şi se pot închista în aproape oricare alt organ. Simptomele variază atunci cu organul interesat.

T r a t a m e n t. Clorhidratul de emetină este singurul medicament cu o oarecare acţiune asupra acestei specii deosebite de trematode, dar rezultatele sînt adesea dezamăgitoare. Se administrează în serii, exact în modul schiţat la tratamentul amebiazei (pag. 1010).

Clonorchis sinensis. Această parazitoză este răspîndită predominant în Extremul Orient. Paraziţii ajung la gazda umană prin ingerarea peştilor infestaţi; ei migrează prin canalul coledoc către căile biliare intrahepatice unde se maturizează în forma adultă.

S i m p t o m e. Acestea variază ca severitate în funcţie de gradul de afectare a ficatului. Infestaţiile grele pot duce la ciroze portale severe. Reacţiile generale cuprind tahicardie, tremurături şi spasme ale muşchilor scheletici şi depresiune psihică.

T r a t a m e n t. Cazurile recente răspund destul de bine la *tartratul de sodiu şi antimoniu*, injectat intravenos. Se urmează tehnica schiţată pentru tratamentul schistosomiazei. *Violetul de genţiană* este de asemenea un medicament eficace. El se administrează în doze de 65 mg, în capsule enterale, timp de o lună, de 3 ori pe zi, înainte de mese. În infestări grave, tratamentul nu poate decît să reducă numărul paraziţilor invadanţi şi deci severitatea simptomelor. Medicamentul cel mai recent întrebuinţat şi poate cel mai eficace este *difosfatul de clorochină*. El se dă pe gură într-o doză de 1 g pe zi, timp de 3 zile, urmate de 0,5 g zilnic, timp de 20 de zile.

Fasciolopsis buski. Acest trematod este răspîndit predominant în Orient. Omul se infestează ingerînd plante acvatice care conţin cercari închistaţi, iar formele adulte se prind de peroţii duodenului şi ai jejunului.

S i m p t o m e. Simptomele sînt produse de inflamaţia şi ulcerarea peretelui intestinal. În plus, viermii cauzează o toxemie generalizată, care poate fi fatală.

T r a t a m e n t. Tetraclorura de carbon, tetracloroetilena şi *hexilrezorcina* sînt foarte eficace în această infestaţie. Medicamentele se administrează exact în acelaşi mod ca în infestaţia cu *Ankylostoma* şi *Necator*. Betanaftolul este de asemenea activ, dar nu suficient pentru a fi preferat.

Heterophyes heterophyes. Infestaţia cu acest parazit este obişnuită în delta Nilului şi în Orient. Omul se infestează consumînd peşte care conţine cercari; viermii adulţi se prind de peretele intestinului subţire. Simptomatologia cuprinde colici severe şi diaree cu mucus. *Tetraclorura de carbon* şi *tetracloroetilena*, administrate în modul obişnuit, sînt foarte eficace în tratamentul acestei afecţiuni.

Metagonimus yokogawai. Acest trematod infestează populaţia zonei Sino-Japoneze, a provinciilor din nordul Siberiei, a statelor balcanice şi a Spaniei. Infestarea omului se produce prin ingerarea peştelui cu cercari, insuficient fript sau fiert; viermele adult se localizează în intestinul subţire. Simptomul cel mai obişnuit este diareea. Infestaţia răspunde foarte bine la *tetracloroetilenă* şi *tetraclorură de carbon*, administrate în modul obişnuit.

Gastrodiscoides hominis. Această specie de trematod este răspîndită predominant în India şi Assam. Paraziţii adulţi se fixează de peretele cecului şi al colonului ascendent, cauzînd diaree. Antihelmintice eficace sînt *tetraclorura de carbon* şi *tetracloroetilena*, administrate în modul obişnuit.

BIBLIOGRAFIE

Abbott, G. A., M. J. Miller. Carbon tetrachloride poisoning. *Publ. Health Rep.*, 1948, **63**, 1619—1624.

Adams, J. C. L. Diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 1953, **47**, 66—69.

Baldwin, E. In vitro method for chemotherapeutic investigation of anthelmintic potency. *Parasitology*, 1943, **35**, 89—111.

——. A study of anthelmintic potency in relation to chemical constitution. *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, **3**, 91—107.

Beattie, J., Herbert, P. H., Wechtel, C., C. W. Steele. Studies on hepatic dysfunction. I. Carbon tetrachloride poisoning treated with casein digest and methionine. *Brit. M. J.*, 1944, **1**, 209—211.

Blair, D. M., Hawking, F., Meeser, C.V. W. F. Ross. Miracil. Clinical trial on patients infected with Schistosoma haematobium and S. Mansoni. *Brit. J. Pharmacol*, 1949, **4**, 68—80.

Bonsdorff, B., von. Pernicious anemia caused by Diphyllobothrium latum, in the light of recent investigations, *Blood*, 1948, **3**, 91—102.

Brady, F. J. Pinworm infection and trichinosis. *Am. Pract.*, 1947, **1**, 583—588.

Brown, H. W., Chan, K. F., K. L. Hussey. The efficacy of piperazine compounds against *Syphacia obvelata*, a pinworm of mice. *Am. J. Trop. Med.*, 1954, **3**, 504—510.

Brown, H. W., M. M. Sterman. Treatment of *Ascaris lumbricoides* infections with piperazine citrate. *Am. J. Trop. Med.*, 1954, **3**, 750—754.

Bumbalo, T. S., Gustina, F. J., Rose E. Oleksiak. The treatment of enterobiasis with thymyl-n-isoamylcarbamate (egressin). *J. Parasitol.*, 1953, **39**, 166—168.

——. The treatment of pinworm infection (enterobiasis). *J. Pediat.*, 1954, **44**, 386—391.

Burrows, R. B., Morehouse, W. G., J. E. Freed. Treatment of trichuriasis with „enseals" of emetine hydrochloride. *Am. J. Trop. Med.*, 1947, **27**, 327—338.

Chan K.F., H. W. Brown. The treatament of pinworm (Enterobius vermicularis) infection with bacitracin and sulfasuxidine. *J. Pediat.*, 1953, **43**, 290—293.

Corcoran, A. C., Taylor, R. D., I. H. Page. Acute toxic nephrosis; a clinical and laboratory study based on a case of carbon tetrachloride poisoning. *J. Am. M., A.*, 1943, **123**, 81—85.

Council on Pharmacy and Chemistry. Tetrachlorethylene. *J. Am. M. A.*, 1936, **107**, 1132—1133.

D'Antoni, J. S., W. Sawitz. The treatment of oxyuriasis. *Am. J. Trop. Med.*, 1940, **20**, 377—383.

Davis, N. C., G. H. Whipple. The influence of fasting and various diets on the liver injury effected by chloroform anesthesia. *Arch. Int. Med.*, 1919, **23**, 612—635.

DeEds, F., Eddy, C. W., J. O. Thomas. Studies on phenothiazine. V. Fate of phenothiazine in the body. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1938, **64**, 250—262.

DeEds, F., Stockton, A. B., J. O. Thomas. Studies on phenothiazine. VIII. Antiseptic value of phenothiazine in urinary tract infections. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **65**, 353—371.

Scanned with OKEN Scanner

DeEdes, F., J. O. Thomas. Studies on phenothiazine. IX. The biliary excretion and anthelmintic action of thionol. *Parasitology*, 1941, **27**, 143—151.

DeEds, F., Wilson, R. H., J. O. Thomas. Photosensitization by phenothiazine. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 2095—2097.

Drill, V. A., T. A. Loomis. Methionine therapy in experimental liver injury produced by carbon tetrachloride. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **90**, 138—149.

Eddy, J. H., Jr. Carbon tetrachloride poisoning. A preliminary report on the use of methionine in hepatitis. *J. Am. M. A.*, 1945, **128**, 994—996.

——. Methionine in the treatment of toxic hepatitis *Am. J. M. Sc.*, 1945, **210**, 374—380.

Edwards, J. E., A. J. Dalton. Induction of cirrhosis of the liver and hepatomas in mice with carbon tetrachloride. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1942, **3**, 19—41.

Etteldorf, J. N., L. V. Crawford. Treatment of ascariasis in children. Use of 1-diethylcarbamyl-4-methyl piperazine dihydrogen citrate (hetrazan). *J. Am. M. A.*, 1950, **143**, 797—799.

Farrier, R. M., R. H. Smith. Carbon tetrachloride nephrosis. A frequently undiagnosed cause of death. *J. Am. M. A.*, 1950, **143**, 965—967.

Foot, E. B., Kingsley, B., V. Apgar. Tetrachloroethylene as an anesthetic agent. *Aanesthesiology*, 1943, **4**, 283—292.

Frommel, E., Beck, I. T., Favre, M., F. Vallette. De l'action cholinergique de la santonine. *Arch. internat. de pharmacodyn, et de thérap.*, 1948, **75**, 339—345.

Goldschmidt, S., Vars, H. M., I. S. Ravdin. Influence of foodstuffs upon susceptibility of liver to injury by chloroform, and probable mechanism of their action. *J. Clin. Investigation*, 1939, **18**, 277—289.

Graham, W. H. Experiences with phenothiazine as a urinary antiseptic. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1942, **35**, 431—433.

György, P., Seifter, J., Tomarelli, R. M., H. Goldblatt. Influence of dietary factors and sex on the toxicity of carbon tetrachloride in rats. *J. Exper. Med.*, 1946, **83**, 449—462.

Hall, M. C. Carbon tetrachloride for the removal of parasitic worms, especially hookworms. *J. Agr. Res.*, 1921, **21**, 157—175.

Harned, B. K., Cunningham, R. W., Halliday, S., Vessey, R. E., Yuda, N. N., Clark, M. C., Hine, C. H., Cosgrove, R., Y. Subba Row. Studies on the chemotherapy of filariasis. VI. Some pharmacodynamic properties of 1-diethylcarbamyl-4-methylpiperazine hydrochloride, hetrazan. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1948, **33**, 216—235.

Hawking, F. Some recent work on filariasis. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 1950, **44**, 153—192.

Hawking, F., W. Laurie. Action of hetrazan on filariasis and onchocerciasis. *Lancet*, 1949, **2**, 146—147.

Hawking, F., W. F. Ross. Miracil D, its toxicity absorption, and excretion in animals and human volunteers. *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, **3**, 167—173.

Hawking, F., Sewell, P., J. P. Thurston. Mode of action of hetrazan in filariasis. *Lancet*, 1948, **2**, 730—731.

Hewitt, R. I., Kushner, S., Stewart, H. W., White, E., Wallace, W. S., Y. Subba Row. Experimental chemotherapy of filariasis. III. Effect of 1-diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine hydrochloride against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1947, **32**, 1314—1329.

Hewitt, R. I., Wallace, W. S., White, E., Y. Subba Row. Experimental chemotherapy of filariasis. I. Experimental methods for testing drugs against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1947, **32**, 1293—1303.

Hewitt, R. I., White, D. E., Kushner, S., Wallace, W. S., Stewart, H. W., Y. Subba Row. Parasitology of piperazines in the treatment of filariasis. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1948, **50**, 128—140.

Hewitt, R. I., White, E., Wallace, W. S., Srewart, H. W., Kushner, S., Y. Subba Row. Experimental chemotherapy of filariasis. II. Effect of piperazine derivatives against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1947, **36**, 1304—1313.

Higgins, G. M., J. Stasney. The peripheral blood in experimental cirrhosis of the liver. *Folia haemat.*, 1936, **54**, 129—144.

Hubble, D. Toxicity of phenothiazine. *Lancet*, 1941, **2**, 600—601.

Johnstone, R. D. C. Acute hemolytic anemia following phenothiazine therapy. *Brit. M. J.*, 1942, **1**, 259.

Jung, R. C., P. C. Beaver. Treatment of enterobiasis (pinworm infestation) with diphenan, egressin and gentian violet. *Pediatrics*, 1953, **2**, 611—616.

Juul, A., G. Vraa-Jensen. On the effect of ascaridole on the inner ear. *Acta Pharmacol. & Toxicol.*, 1947, **3**, 51—72.

Kikuth, W., R. Gönnert. Experimental studies on the therapy of schistosomiasis. *Ann. Trop. Med.*, 1948, **42**, 256—267.

Kuitunen-Ekbaum, E. Phenothiazine in the treatment of enterobiasis. *Canad. J. Pub. Health*, 1941, **32**, 308—313.

———. Phenothiazine in the treatment of enterobiasis (II) *Canad. J. Pub. Health*, 1946, **37**, 103—113.

Kushner, S., Brancone, L. M., Hewitt, R. I., McEwen, W. L., Subba Row, Y., Stewart, H. W., Turner, R. J., J. J. Denton. The chemistry of piperazine compounds in the chemotherapy of filariasis. *Ann. New. York Acad. Sc.*, 1948, **50**, 120—127.

Lamson, P. D., Caldwell, E. L., Brown, H. W., C. B. Ward. Hexylresorcinol in treatment of human ascariasis. *Am. J. Hyg.*, 1931, **13**, 568—575.

Leaf, G., A. Neuberger. Effect of diet on glutathione content of liver. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 280—287.

Leonard, V. Hexylresorcinol; development and clinical application of synthetic compound possessing experimental requirements of an ideal internal urinary antiseptic. *J. Urol.*, 1924, **12**, 585—610.

Lewis, W. L., Boller, Anna E., Hoskins, H. P., Merillat, L. A., H. R. Smith. Trichinosis and nonclinical infections with Trichinella spiralis. *J. Am. M. A.*, 1940, **114**, 35—39.

Lubran, M. Determination of hetrazan in biological fluids. *Brit. J. Pharmacol.*, 1950, **5**, 210—216.

McCollister, D. D., Beamer, W. H., Atchison, G. J., H. C. Spencer. The absorption, distribution and elimination of radioactive carbon tetrachloride by monkeys upon exposure to low vapor concentrations. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1951, **102**, 112—124.

McGee, C. J. Lower nephron nephrosis: carbon tetrachloride poisoning with a report of 3 cases. *Am. J. M. Sc.*, 1949, **218**, 636—645.

Martin, W. B., Dyke, L. H., Coddington, F. L., A. M. Snell. Carbon tetrachloride poisoning; a report of one case with necropsy and one nonfatal case with clinical laboratory studies. *Ann. Int. Med.*, 1946, **25**, 488—497.

Melick, W. F. Acute toxic nephrosis due to poisoning by carbon tetrachloride: a case report. *J. Urol.*, 1946, **55**, 342—347.

Miller, L. L. Metabolism of *dl*-methionine and *l*-cystine in dogs on very low protein diet. *J. Biol. Chem.*, 1944, **152**, 603—611.

———. Nutritional factors affecting the toxicity of halo-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 51

MEDICAMENTELE FOLOSITE ÎN CHIMIOTERAPIA MALARIEI

CHINACRINA (ATEBRINA), CLOROCHINA, CLOROGUANIDUL (PALUDRINA), PIRIMETAMINA, PAMACHINA (PLASMOCHINUL), PRIMACHINA şi CHININA[1]

Acest capitol se ocupă în special cu medicamentele folosite în chimioterapia malariei. Pentru a putea înţelege acţiunile şi utilizările lor, este însă necesar să cunoaştem caracterele fundamentale ale biologiei infecţiei malarice, ca şi principiile majore şi obiectivele tratamentului ei. În consecinţă, aceste două aspecte vor fi prezentate mai înainte de discutarea farmacologiei fiecărui medicament în parte.

Principalii agenţi utilizaţi în tratamentul malariei sînt atebrina, clorochina şi substanţele înrudite, paludrina, pirimetamina, plasmochinul, primachina şi chinina; ei vor fi descrişi în ordinea arătată. Deşi clorochina a înlocuit larg atebrina, aceasta este discutată prima, deoarece este încă utilizată în malarie şi în alte infecţii, şi pentru că reprezintă prototipul agentului de supresiune a infecţiei malarice şi de întrerupere a accesele clinice declarate, dar care nu previne şi nici nu vindecă radical boala. Deşi primachina a înlocuit larg plasmochinul, acesta este descris mai întîi, pentru că este prototipul antimalaricelor 8-aminochinolinice. Cu toată importanţa ei istorică şi utilizarea largă în anumite părţi ale lumii, chinina este discutată ultima, deoarece este astăzi cel mai puţin important dintre medicamentele folosite în malarie; mai mult încă, chinina are multe acţiuni farmacologice şi aplicaţii terapeutice diverse şi disparate; discutînd acest medicament ultimul, desfăşurarea ordonată a capitolului nu este compromisă.

BIOLOGIA INFECŢIEI MALARICE

Parazitul care determină malaria umană a fost descoperit în 1880, de Laveran, un chirurg militar francez din Alger. În 1897, Ross, un chirurg militar scoţian, din Serviciul medical indian, a demonstrat că ţînţarul *anofel* era vectorul agentului patogen. Natura infecţioasă a bolii şi acţiunea etiotropă a chininei fuseseră însă susţinute mai înainte de Binz. Într-adevăr se pare că înşişi anticii asociaseră boala cu ţînţarii.

Întrucît eficacitatea medicamentelor în prevenirea şi tratarea malariei este legată de specia de parazit infectant şi de stadiul său de dezvoltare, este esenţial să revedem pe scurt natura infecţiei malarice. Malaria este o boală produsă de 4 specii de protozoare din genul *Plasmodium*, care formează una dintre familiile subordinului *Haemosporidia*. Acestea sînt *sporozoarele*, care s-au adaptat la un ciclu asexuat în ţesutul reticulo-endotelial şi în hematiile circulante ale anumitor vertebrate şi la un ciclu sexuat în femelele speciilor anofelice ale ţînţarului.

La om, forma *terţă benignă* a malariei este produsă de *Plasmodium vivax*; acest parazit are o fază eritrocitară de reproducere, care durează 48 de ore şi astfel accesul de frisoane şi febră se repetă din 2 în 2 zile. Există mai multe tulpini de paraziţi *vivax*; unele cauzează o malarie caracterizată prin recidive repetate. Forma *malignă, subterţă* sau *estivo-autumnală* de malarie este produsă de *Plasmodium falciparum*, care necesită 36—48 de ore pentru reproducere. Paroxismele de frisoane şi febră pot apărea la intervale neregulate. Accesul clinic are adesea un caracter fulgerător şi poate fi rapid fatal. El necesită un tratament antimalaric intens; o dată stăpînită, însă, boala prezintă rareori recăderi, din motivele mai jos discutate. Forma *cvartă* de malarie este cauzată de *Plasmodium malariae*, care are un ciclu de reproducţie schizogonică de 72 de ore. Forma rară a malariei determinată de *Plasmodium ovale* are un ciclu de 48 de ore; ca manifestări clinice seamănă cu malaria vivax. Pot apărea şi forme *mixte*, ca rezultat al unei infecţii cu mai multe specii de parazit malaric.

Ciclul de viaţă şi reproducţia plasmodiilor sînt următoarele: omul este o gazdă intermediară, în care parazitul îşi îndeplineşte ciclul *asexuat* (endogen) şi se reproduce printr-un proces de *schizogonie*. Ţînţarul anofel este vectorul şi gazda definitivă, în care se desfăşoară ciclul *sexuat* (exogen) şi reproducţia se realizează prin *sporogonie*. La om, parazitul trăieşte în celulele fixe ale ţesuturilor şi în globulele roşii ale sîngelui. Ciclul asexuat începe cînd *sporozoiţii* din saliva unui ţînţar infectat sînt introduşi în torentul circulator al omului. Ei dispar din circulaţie în 30 de minute pînă la 2 ore şi se localizează în macrofage şi alte celule reticulo-endoteliale, unde cresc, se segmentează şi sporulează. Acesta constituie *stadiul exoeritrocitar* al dezvoltării, în timpul căruia pacientul nu prezintă simptome. După una sau mai multe generaţii de evoluţie exoeritrocitară, plasmodiile capabile de a invada hematiile sînt eliberate din celulele reticulo-

[1] Cum în literatura noastră sînt utilizate în mod curent denumirile de „atebrină", „paludrină" şi „plasmochin", ne permitem — pentru uşurinţa lecturii — să le substituim în text sinonimelor originale, cu excepţia preparatelor oficiale (N.T.).

endoteliale; în infecţiile produse prin sporozoiţi, aceasta se petrece în 1—2 săptămîni, un interval anumit fiind caracteristic pentru fiecare specie.

Faza eritrocitară începe cînd paraziţii, denumiţi acum *trofozoiţi*, invadează globulele roşii, în care se înmulţesc. După diviziunea materialului lor cromatinic nuclear, este atins stadiul de *schizont*. Ca o urmare a creşterii şi diviziunii care se succed, eritrocitul poate fi distrus. Cînd hematia explodează sînt eliberate în torentul circulator numeroase organisme mici, denumite *merozoiţi*. Această distrugere periodică a globulelor roşii determină frisonul atît de caracteristic al malariei. Febra care urmează frisonului este datorită eliberării proteinelor străine şi a produselor celulare. În timpul unui singur paroxism febril pot fi distruse pînă la 1/5 din eritrocitele circulante. Merozoiţii eliberaţi invadează din nou hematiile şi procesul de schizogonie este astfel repetat. După un număr variabil de cicluri şi mai ales cînd condiţiile de dezvoltare sînt nefavorabile datorită medicaţiei sau apariţiei unei imunităţi, unii dintre merozoiţii care invadează eritrocitele încetează să mai urmeze calea asexuată de reproducere. Ei se diferenţiază în paraziţi masculi şi femeli, cunoscuţi sub denumirea de *gametociţi*. Gametociţii cresc pînă cînd umplu hematia, din care se eliberează; la om, ei nu se mai divid şi nu produc simptome. Gametociţii rămîn liberi în sîngele „purtătorilor" umani pînă cînd sînt preluaţi de femela ţînţarului.

Numai individul care are gametociţi în circulaţia sa este infectant pentru ţînţari. Insecta femelă ingerează parazitul cînd suge sînge de la om, şi în 1—3 săptămîni devine infectantă pentru acesta. În ţînţar se desfăşoară ciclul *sexual* şi reproducerea *sporogonică*. Fecundarea are loc în stomacul insectei, după ce formele sexuate au suferit o transformare premergătoare. Formele fecundate, *zigoţii*, trec prin modificări suplimentare şi după multiplicare şi migrare ajung ca *sporozoiţi* în toate ţesuturile ţînţarului, dar mai ales în celulele şi canalele glandei salivare. Cînd femela ţînţarului înţeapă un om, sporozoiţii din salivă sînt eliberaţi în sîngele victimei şi astfel reîncepe ciclul asexuat, baza malariei umane.

Toate amănuntele ciclului de viaţă al parazitului malaric la vertebrate au fost elucidate doar de curînd. Se credea mai înainte că sporozoiţii din ţînţar invadează direct eritrocitele. Astăzi se ştie însă că paraziţii pătrund mai întîi în macrofage şi alte celule reticulo-endoteliale, în special din ficat şi splină, unde cresc, se diferenţiază şi se multiplică. În cele din urmă se dezvoltă paraziţi care sînt capabili să invadeze torentul circulator, iniţiind *faza eritrocitară* a bolii.

O descriere amănunţită a evoluţiei complete a paraziţilor malarici de la sporozoiţi la stadiul eritrocitar ne stă la dispoziţie numai pentru plasmodiile păsărilor. Totuşi, principalele caractere ale unui tip similar de evoluţie au fost demonstrate şi la maimuţe şi om. Confirmarea existenţei unui stadiu tisular exoeritrocitar al infecţiei malarice la om a furnizat o explicaţie mult aşteptată pentru perioada preclinică (intervalul dintre infectare şi apariţia parazitemiei), perioada de latenţă (infecţia e inaparentă, atît clinic, cît şi parazitologic) şi recăderile repetate care apar mai ales în malaria *vivax*. Persistenţa îndelungată a stadiului tisular, chiar în cazul unei terapii suficiente pentru a elimina paraziţii eritrocitari, constituie un rezervor din care trofozoiţii trec periodic în curentul circulator, declanşînd din nou ciclul eritrocitar al malariei clinice (fig. 70). Nereuşita tratamentului în prevenirea infecţiei se explică prin rezistenţa relativ mare a sporo-

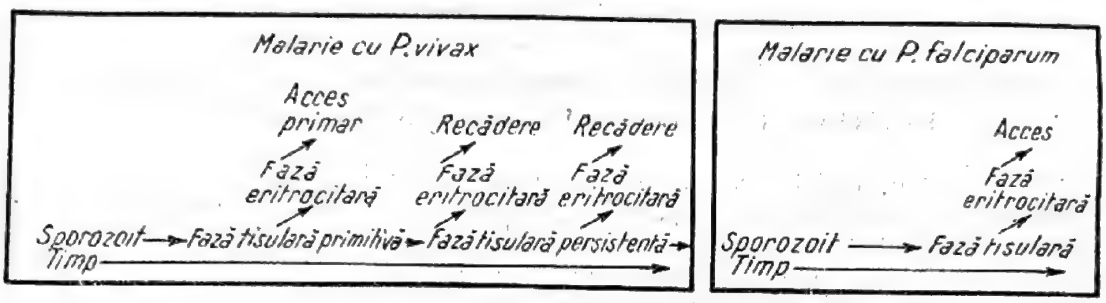


Fig. 70. — Reprezentarea schematică a fenomenelor principale care caracterizează infecţia malarică la om. *Pentru amănunte, vezi textul.*

zoiţilor şi a formelor tisulare precoce la antimalaricele actuale. Incapacitatea medicamentelor de a preveni recăderile în multe cazuri de malarie *vivax* se datoreşte faptului că ciclul schizogonic exoeritrocitar al acestei specii continuă adesea luni şi ani de zile, independent de activitatea sau inactivitatea temporară a ciclului eritrocitar ca rezultat al proceselor imunologice sau al terapiei antimalarice. Cum majoritatea tulpinilor de *P. falciparum* nu determină recăderi, se presupune că nu au de obicei un ciclu exoeritrocitar persistent sau că formele tisulare ale parazitului sînt sensibile la antimalaricele curente ori la procesele imunologice. În sfîrşit, uşurinţa cu care medicamentele vindecă infecţiile determinate de trofozoiţi[1], spre deosebire de acelea produse de sporozoiţi, provine din absenţa unei faze exoeritrocitare în infecţiile trofozoitice (vezi *Simpozion* 1948, 1951).

RELAŢIILE CHIMIOTERAPIEI ANTIMALARICE CU BIOLOGIA INFECŢIEI

Malaria este o boală foarte veche, care rămîne încă cel mai mare flagel al lumii. Ea a fost un factor determinant în evoluţia civilizaţiei. A decimat populaţii întregi, a înfrînt armate invadatoare, s-a împotrivit încercărilor de formare a imperiilor. Cu toate progresele considerabile în prevenirea şi tratamentul malariei, aproximativ 300 000 000 de oameni se îmbolnăvesc şi 3 000 000 mor în fiecare an. Deşi boala este mai frecventă în regiunile tropicale şi subtropicale, ea este universală ca distribuţie. Forma terţă predomină în zonele temperate. Malaria este încă o boală importantă în multe regiuni ale Statelor Unite.

Problema combaterii malariei a fost considerabil clarificată în urma experienţelor de teren şi a cercetărilor clinice şi de laborator din timpul celui de-al doilea război mondial. Este

[1] Infecţiile *trofozoitice* sînt realizate artificial prin inocularea sîngelui de la individul parazitat (cu scop piretoterapic, de exemplu); cele *sporozoitice* sînt infecţiile obişnuite, transmise de anofel (N. T.).

recunoscut astăzi că există măsuri deajuns de eficace pentru a combate malaria în orice parte a lumii, indiferent de condițiile înconjurătoare, cu condiția ca să se dea unui personal experimentat (entomologi, ingineri, malariologi) materialele și autoritatea necesară. Programele de sănătate publică destinate să stîrpească țînțarii, să-i împiedice să înțepe pe oameni și să apere indivizii de infectare sînt multidimensionale. Ele includ:

— drenarea zonelor de reproducere a insectei, utilizarea chimicalelor (petrol, verde de Paris, DDT) și creșterea masivă a micilor pești care se hrănesc cu larve de țînțari, ca metode antilarvare;

— construirea de ecrane eficiente și împiedicarea pătrunderii insectelor în sectoarele de locuit;

— distrugerea țînțarilor adulți prin DDT și piretru;

— prevenirea înțepăturilor de insecte cu ajutorul insectifugelor;

— diagnosticarea corectă și precoce și chimioterapia exactă a infecțiilor umane cu agenți antimalarici.

Discuția care urmează prezintă aspectele chimioterapice ale problemei în legătură cu biologia infecției malarice.

Chimioterapia malarici urmărește 5 obiective: 1) profilaxia cauzală propriu-zisă; 2) tratamentul supresiv; 3) combaterea accesului clinic; 4) cura radicală și 5) terapia gametocidă (vezi tabelul 48).

Profilaxia cauzală propriu-zisă. Un profilactic adevărat (complet) este un agent care previne o infecție demonstrabilă, prin exercitarea unui efect letal asupra sporozoiților sau asupra stadiilor exoeritrocitare care urmează în dezvoltarea parazitului. În acest mod, infecția este complet împiedicată de a se instala; întrucît omul este propriul lui rezervor de infecție, profilaxia cauzală previne de asemenea transmiterea mai departe a malariei la țînțari. Pentru a fi eficace, o astfel de terapie trebuie continuată atît timp cît individul rămîne într-o regiune unde malaria este endemică.

Plasmochinul și *pentachina* au proprietăți profilactice cauzale mai pronunțate împotriva malariei *falciparum*; dar din păcate doza necesitată este prea toxică pentru a face întrebuințarea lor practică sau neprimejdioasă. *Paludrina* exercită un efect profilactic pronunțat împotriva paraziților *falciparum*, fiind însă doar parțial activă în infecțiile *vivax*. În plus are o puternică acțiune supresivă asupra ambelor specii de plasmodii. Astfel, chiar dacă infecția se instalează, accesele clinice nu apar și vindecarea se poate produce, mai ales în malaria *falciparum*.

Tratamentul supresiv. Din cauza lipsei unui agent ideal pentru profilaxia cauzală, atenția trebuie centrată asupra terapiei cu medicamente supresive. Prin „acțiune supresivă" se înțelege inhibiția stadiului eritrocitar de dezvoltare a paraziților, astfel încît individul infectat este scutit de manifestările clinice ale bolii. Infecția nu este prevenită de un medicament supresiv, stadiul exoeritrocitar persistă și accesele clinice pot surveni la intervale variabile după ce medicația supresivă este oprită, mai ales în anumite tipuri de malarie *vivax*.

Două medicamente eficace ne stau la dispoziție pentru acest scop: clorochina și paludrina, care au înlocuit atebrina. În infecțiile *vivax* este necesar un tratament supresiv continuu pentru a preveni accesele clinice și recăderile apar cînd medicația este oprită. Dimpotrivă, majoritatea infecțiilor *falciparum* sînt destul de rapid vindecate de un astfel de tratament; administrarea unui medicament supresiv este continuată numai dacă se produce întîmplător o reinfecție. Tratamentul supresiv este utilizat în timpul perioadelor de expunere la țînțari infectați și cîteva săptămîni după aceea. El este folosit de asemenea în timpul afecțiunilor acute medicale sau chirurgicale, la bolnavi cunoscuți ca purtători ai unei infecții latente cu *vivax*.

Combaterea accesului clinic. Agenții din această categorie întrerup ciclul schizogonic eritrocitar al parazitului malaric și — în acest mod — opresc accesul clinic. Clorochina, amodiachina și paludrina sînt medicamentele de elecție. Malaria *vivax* și cea *falciparum* răspund la fel de bine la tratament. Atacurile de malarie *falciparum* trebuie tratate 10 zile cu paludrină, dar numai 3 zile cu clorochină. Alte diferențe în acțiunile terapeutice ale acestor medicamente sînt descrise mai tîrziu tot în acest capitol. Dacă nu se obțin rezultate satisfăcătoare cu unul dintre acești agenți, tratamentul trebuie reluat cu un alt compus, deoarece nu a fost încă descrisă o tulpină de parazit malaric care să fie rezistentă la toate medicamentele. În ținuturile sărace, care cultivă arborele de cinchona, chinina sau amestecurile de alcaloizi naturali vor rămîne probabil încă de salvare în tratamentul accesului malaric, pentru încă mulți ani de aici încolo.

Cura radicală. Termenul de „cură (vindecare) radicală" se referă la eradicarea, nu numai a paraziților eritrocitari, ci și a celor exoeritrocitari ai unei infecții instalate. Singurele medicamente care duc la o vindecare radicală în malaria *vivax* sînt plasmochinul, pentachina și primachina, în doze însă care — excepțînd primachina — sînt adesea toxice. Din fericire, combinarea chininei cu plasmochin sau pentachină, ori asocierea clorochinei cu plasmochin acționează sinergic, constituind o cură eficace în malaria *vivax*. Tratamentul trebuie continuat timp de 2 săptămîni; el dă rezultatele așteptate, atît în accesele primare, cît și în recăderi. Primachina are avantajul că este radical curativă, chiar neasociată, și în doze netoxice (vezi mai jos). La indivizii care trăiesc în regiuni endemice tratamentul radical nu este indicat din cauza posibilității considerabile de reinfecție. O astfel de terapie este de obicei rezervată persoanelor care suferă de o malarie *vivax* cu recăderi, după ce părăsesc regiunile malarigene.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia radicală a malariei *falciparum* este relativ uşoară. Tratamentul corect al accesului clinic este singurul lucru necesar. La persoanele care primesc o medicaţie supresivă, simpla continuare a unei astfel de terapii reprezintă de obicei o asigurare suficientă împotriva unei recăderi clinice; medicamentul supresiv trebuie continuat cel puţin 4 săptămîni din momentul ultimei expuneri la ţînţari infectaţi potenţial. Infecţia cu sporozoiţi de *falciparum* poate reveni repetat în timpul medicaţiei supresive, dar stadiul exoeritrocitar nu persistă.

Terapia gametocidă. Medicamentele din această categorie distrug formele sexuate ale paraziţilor malarici din sîngele uman, desfiinţînd astfel rezervorul din care se reinfectează ţînţarii. Evoluţia bolii la om nu este modificată de această medicaţie. Profilaxia cauzală, terapia supresivă şi tratamentul prompt şi adecvat al acceselor clinice previn dezvoltarea sau persistenţa gametociţilor de *Plasmodium vivax* sau *falciparum*. Paludrina nu distruge gametociţii, dar pare să-i facă neinfectanţi pentru ţînţari. Celelalte medicamente antimalarice sînt toate eficace împotriva gametociţilor de *Plasmodium vivax*. Gametociţii de *falciparum* sînt relativ rezistenţi la majoritatea antimalaricelor; totuşi, chiar doze mici de plasmochin, pentachină sau primachină îi distrug în 3 zile.

Aspectele importante ale prezentării de mai sus sînt rezumate în tabelul 48. Cei pe care îi interesează amănuntele chimioterapiei moderne a malariei vor cerceta monografiile şi articolele enumerate la sfîrşitul acestui capitol.

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL MEDICAMENTELOR ANTIMALARICE

Mecanismul de acţiune al medicamentelor antimalarice este şi astăzi aproape tot atît de misterios ca şi pe vremea cînd decoctul de coajă de cinchona era întrebuinţat pentru prima dată în friguri de către indienii din Peru. Această constatare, deşi adevărată, nedreptăţeşte eforturile enorme cheltuite din dorinţa de a elucida mecanismele prin care diferite medicamente sînt nocive pentru parazitul malaric. Un principal obiectiv ascuns îndărătul acestor eforturi este descoperirea unor agenţi antimalarici mai activi, mai specifici şi mai puţin toxici, cu scopul de a scădea morbiditatea şi mortalitatea bolii şi eventual a o stîrpi.

Anumite caractere ale mecanismului de acţiune al antimalaricelor sînt prezentate în discuţia asupra compuşilor luaţi în parte. Putem face aici numai o scurtă menţiune asupra altor aspecte ale acestei probleme complexe. Complexitatea rezultă din numeroşi factori:

1) Sensibilitatea la medicamente variază cu speciile de parazit, cu stadiul lor de dezvoltare în gazda umană şi în ţînţar, durata şi intensitatea infecţiei, terapia anterioară, rezistenţa la medicament, gradul de imunitate a gazdei, virulenţa tulpinii, tendinţa la recăderi etc.

2) Plasmodiile sînt greu de cultivat şi au fost studiate oarecum indirect, prin intermediul hematiilor parazitate.

3) Anumite antimalarice acţionează probabil numai după ce au suferit o degradare metabolică în organism; structura chimică a acestor produşi de degradare este incomplet cunoscută şi numai cîţiva au fost cercetaţi în privinţa proprietăţilor lor antimalarice.

4) În sfîrşit, experienţele *in vitro* nu pot permite decît o apreciere limitată a aspectului fenomenelor *in vivo;* aici pot acţiona — în mecanismul ultim prin care un medicament antimalaric distruge plasmodiile din gazdă — multe procese complexe, înglobînd imunitatea şi activitatea sistemului reticulo-endotelial.

Una din căile de investigare care a fost intens urmărită este studiul nutriţiei şi metabolismului paraziţilor malarici şi al *efectelor medicamentelor asupra sistemelor lor enzimatice.* Un obiectiv major a fost descoperirea unei verigi decisive în metabolismul sau necesităţile de creştere ale plasmodiilor, care să poată furniza o cale pentru sinteza unor antimalarice superioare. Din nefericire nu a fost descoperit în parazitul malaric un sistem enzimatic unic, iar efectele inhibitoare ale medicamentelor încă nu ne-au procurat o bază sigură pentru sinteze.

O a doua cale de investigare a fost cercetarea în amănunt a *efectelor morfologice ale medicamentelor antimalarice* asupra diferitelor stadii de dezvoltare eritrocitară şi exoeritrocitară a paraziţilor, *in vitro* şi *in vivo*. Modificările în motilitate, pigmentaţie, viabilitate, multiplicare, putere infectantă, virulenţă etc. au fost urmărite cu sîrguinţă. Rezultatele obţinute au fost utile în determinarea concentraţiilor eficiente şi a rapidităţii şi selectivităţii de acţiune a antimalaricelor. Este sugerată cu tărie existenţa unui efect plasmodicid mai degrabă direct decît indirect al antimalaricelor. De asemenea a fost demonstrată rezistenţa mare a paraziţilor exoeritrocitari la agenţii terapeutici care ne stau la dispoziţie. Totuşi astfel de experienţe nu au revelat încă mecanismul fundamental de acţiune al acestor substanţe.

O a treia cale de investigare a fost examinarea *acţiunii medicamentelor antimalarice asupra unui sistem chimic izolat,* cum ar fi un substrat, un metabolit sau o enzimă, în speranţa de a găsi un paralelism semnificativ între activitatea antimalarică şi efectele medicamentului asupra acestui sistem. Astfel de studii pot avea valoare în căutarea unor fire conducătoare în ceea ce priveşte mecanismul de acţiune şi în punerea la punct a unor metode simplificate de laborator pentru testarea antimalaricelor în cauză. Vom cita aici numai 2 dintre numeroasele exemple ale acestui domeniu de experimentare. S-a observat că medicamentele antimalarice se opun anumitor acţiuni farmacologice ale adenozinei, constituent al unor coenzime, şi că activitatea antiplasmodială se desfăşoară paralel cu efectul antagonic. Paludrina exercită acest efect numai după ce a fost transformată într-un metabolit activ întîlnit în sînge (vezi mai jos). O constatare contestată este aceea că substanţele antimalarice inhibă *in vitro,* specific şi puternic, acţiunea hemolitică a unui acid gras nesaturat obţinut din plasmă şi ţesuturile animalelor; acesta este o lizină foarte activă şi a fost identificat chimic cu acidul *cis-*

Scanned with OKEN Scanner

Proprietăţi şi utilizări ale antimalaricelor majore

Tabelul 48

Agent antimalaric*	*Chinina (diclorhidrat)*	*Plasmochin* 1 *(naftoat)*	*Primachină* 1 *(fosfat)*	*Atebrină* 2 *(clorhidrat)*	*Clorochină* 2 *(fosfat)*	*Paludrină (clorhidrat)*
Sinonime	—	Pamachină Aminochină	SN-13 272	Chinacrină Mepacrină	SN-7 618 Aralen Resochin	Cloroguanid; M.4 888, SN-12 837, Proguanil Guanatol
Poziţie oficială	F. S. U.	F. N.	F. S. U.	F. S. U.	F. S. U.	M. N. N.
Natură chimică	Alcaloid natural de cinchona	Un derivat 8-amino-chinolinic sintetic	Un derivat 8-amino-chinolinic sintetic	Un colorant acridinic sintetic	Un derivat 4-amino-chinolinic sintetic	Un biguanid sintetic
Activitate antimalarică şi doze						
I. Profilaxia cauzală *P. vivax* *P. falciparum* Doză	0 0 —	+ ++ primejdioasă	+ ++ nu este utilizat profilactic	0 0 —	0 0 —	+ ++ 0,3 g săptămînal sau 0,1 g de două ori pe săptămînă[3]
II. Tratamentul supresiv *P. vivax* *P. falciparum* Doză	+ + 0,6 g pe zi[4]	0 0 —	0 0 —	++ ++ 0,1 g pe zi	++ ++ 0,5 g pe săptămînă	++ ++ 0,3 g pe săptămînă
III. Combaterea accesului clinic *P. vivax* *P. falciparum* Doză	++ ++ 1 g timp de 2 zile; apoi 0,6 g timp de 5 zile	0 0 —	0 0 —	++ ++ 0,2 g la intervale de 4 ore, 4 doze; apoi 0,1 g, 6 zile	++ ++ 1 g, apoi 0,5 g la 8 ore; în continuare 0,5 g pe zi, timp de 3 zile	++ ++ 0,25 g la 12 ore; 3 doze *(P. vivax)*; încă 0,25 g pe zi, timp de 9 zile *(P. falciparum)*
IV. Cura radicală *P. vivax* *P. falciparum* Doză	0 ++ Pentru *P. falciparum*, aceeaşi de la punctul III de mai sus	++ ++ Vezi nota 5	+++ Vezi nota 6	0 ++ Pentru *P. falciparum*, aceeaşi de la punctul III de mai sus	0 ++ Pentru *P. falciparum*, aceeaşi de la punctul III de mai sus	0 ++ Pentru *P. falciparum*, aceeaşi de la punctul III de mai sus
V. Tratamentul gametocid *P. vivax* *P. falciparum* Doză	++ 0 Pentru *P. vivax*, aceeaşi de la punctul III de mai sus	++ ++ Pentru *P. vivax*, vezi nota 5; pentru *P. falciparum*, 30 mg zilnic, timp de 3 zile	++ ++ Nu este utilizată în acest scop	++ 0 Pentru *P. vivax*, aceeaşi de la punctul III de mai sus	++ 0 Pentru *P. vivax*, aceeaşi de la punctul III de mai sus	Nota 7 Nota 7 Aceeaşi de la punctul III de mai sus

* Toate dozele sînt pentru *adulţi*, reprezentînd *cantităţi de sare, nu de bază* (dacă nu se indică altfel). Infecţiile cu *P. malariae* şi *P. ovale* răspund la medicamente asemănător malariei *vivax*.
0 = ineficace; cu plusuri (+) este indicată mărimea activităţii.
1 Primachina este preferabilă plasmochinului.
2 Clorochina este preferabilă atebrinei.
3 Numai parţial eficace împotriva *P. vivax*.
4 Va fi utilizată numai în lipsa altor agenţi.
5 În doză eficace, plasmochinul este toxic. Se vor administra 90 mg de plasmochin cu 2 g de chinină sau cu 2 g de clorochină, zilnic, timp de două săptămîni (în accesele primare); pentru recăderi, se va reduce doza de plasmochin la 60 mg.
6 În *cura radicală* a malariei vivax cu recăderi, primachina singură este eficace în doze de 10—15 mg (bază), zilnic, timp de două săptămîni; ea poate fi utilizată singură sau cu clorochină pentru a obţine o vindecare radicală chiar mai înainte de apariţia simptomelor unui acces clinic iniţial.
7 Gametociţii nu sînt distruşi, ci doar făcuţi neinfectanţi pentru ţînţari (vezi textul).

Scanned with OKEN Scanner

vaccenic. Concentraţia acestui acid în eritrocite creşte de 50 de ori cînd hematiile sînt parazitate. De aici sugestia tentantă că medicamentele antimalarice întrerup — prin inhibarea hemolizei — ciclul eritrocitar al dezvoltării plasmodiilor, împiedicînd eliberarea parazitului din globulele roşii.

Se poate anticipa că urmarea cercetărilor va aduce noi informaţii importante privind mecanismul de acţiune al antimalaricelor şi va furniza o bază mai raţională pentru tratamentul medicamentos curativo-profilactic al malariei (vezi *Simpozion*, 1946, 1951; Faulton, 1951; McKee, 1951 şi alţii).

ATEBRINA (CHINACRINA)

Istoric. Atebrina (chinacrina, mepacrina) este un derivat acridinic introdus în tratamentul malariei de către Schulemann, în 1930. Descoperirea ei a fost rezultatul unui program de cercetări sistematice şi intense asupra antimalaricelor de sinteză, întreprins în laboratoarele concernului I. G. Farbenindustrie din Germania, între 1920 şi 1930. Acest program a implicat prepararea şi cercetarea a peste 12 000 de compuşi şi a dus la plasmochin şi atebrină. Atebrina a fost sintetizată de către Mauss şi Mietzch, pe baza rezultatelor clinice obţinute cu plasmochin. Deplasarea cercetărilor de la seria chinolinică la cea acridinică este explicată de faptul că acridinele pot fi considerate ca derivaţi ai plasmochinului sau chininei în care un inel benzenic este condensat cu nucleul chinolinic. O altă explicaţie atribuie descoperirea atebrinei unui accident istoric. Se spune că Paul Erlich a constatat la un preparat de dicloroparafucsină o intensă activitate tripanocidă; fabricarea însă a unor cantităţi mai mari, printr-o metodă diferită, a dus la o substanţă mult mai puţin activă. Reexaminarea compusului original a scos la iveală impurificarea lui cu un derivat acridinic al cărui studiu ulterior ar fi dus la descoperirea atebrinei ca antimalaric.

Deşi utilizarea atebrinei devenise foarte răspîndită înaintea celui de-al II-lea război mondial, chinina rămînea încă antimalaricul principal. O dată cu întreruperea aprovizionării cu chinină a naţiunilor aliate, datorită invaziei japoneze din Pacificul de sud-vest, a devenit necesară fabricarea atebrinei în Statele Unite. Problemele tehnice au fost rapid rezolvate şi „atebrina americană" s-a dovedit a fi chimic şi farmacologic identică cu varietatea germană. În timp ce înainte de război cererea de atebrină fusese în Statele Unite de 540 kg anual, producţia necesitată de război a urcat la aproape o tonă pe zi.

Experienţa de teren cîştigată de forţele armate a stabilit în curînd superioritatea atebrinei asupra chininei şi atebrina a devenit medicamentul oficial în tratamentul malariei (vezi *Office of the Surgeon General*, 1943). Totuşi, toxicitatea atebrinei şi incapacitatea ei de a vindeca malaria sau de a acţiona ca un profilactic cauzal adevărat au constituit stimulentul pentru căutarea unor medicamente mai active (Wiselogle, 1946). Realizările programului comun de cercetări din perioada de război asupra antimalaricelor, întreprins cu speranţa de a găsi compuşi superiori atebrinei şi chininei, sînt citate în decursul întregului capitol. Un aspect important al acestui program a fost recercetarea atentă a atebrinei în comparaţie cu alte antimalarice; în acest fel au fost obţinute multe informaţii suplimentare. Cînd ostilităţile celui de-al II-lea război mondial au încetat în 1945, se bănuia deja că atebrina va fi înlocuită de clorochină în tratamentul malariei; evoluţia ulterioară a confirmat această presupunere. Cu toate acestea, o discuţie destul de detailată asupra atebrinei este necesară, nu numai pentru că medicamentul e încă utilizat în malarie şi în alte boli, dar şi pentru că el este prototipul unei clase de antimalarice sintetice eficace, dar care nu previn şi nici nu vindecă radical boala.

Chimie. Atebrina este o 6-cloro-9-(1-metil-4-dietilamino)-butilamino-2-metoxiacridină, a cărei formulă structurală este indicată în tabelul 49. Ea ne stă la dispoziţie sub forma unui dihidroclorid, denumit *clorhidrat de atebrină* (chinacrină). Solubilitatea uşoară a atebrinei în solvenţi organici permite extracţia sa completă din materialele biologice; de aici, posibilitatea determinării cantitative prin măsurarea intensităţii fluorescenţei ei. Cu ajutorul unor astfel de procedee au fost elucidate detaliile absorbţiei, distribuţiei, metabolismului intermediar, excreţiei şi concentraţiilor sanguine ale atebrinei.

Raportul dintre structură şi activitate. Dintre miile de compuşi selecţionaţi iniţial pentru activitatea lor antimalarică, atebrina s-a dovedit a fi cea mai promiţătoare. Ea reprezintă un derivat alkilaminosubstituit al acridinei. Catena laterală este aceeaşi ca şi la plasmochin. Efectele substituţiilor din inel şi din lanţul lateral asupra activităţii în malaria experimentală a păsărilor şi în cea umană au fost rezumate de Blanchard şi Schmidt (1946) şi de Berliner şi Butler (1946). Forma dextrogiră a atebrinei este aparent la fel de activă ca şi cea racemică; afirmaţia că e mai puţin toxică necesită confirmare. Programul comun de cercetări antimalarice întreprinse în timpul celui de-al doilea război mondial a renunţat în mod intenţionat la compuşii înrudiţi cu atebrina, deoarece toate dovezile existente arătau că agenţii de profilaxie cauzală şi cei curativi propriu-zişi nu erau probabil de găsit în seria acridinică. *Acranilul*, 3-cloro-7-metoxi-9-(2-hidroxi-3-dietilamino)-propilaminoacridindihidroclorid, un compus îndeaproape înrudit cu atebrina, fusese încercat mai întîi în tratamentul himenolepidozei şi al lambliazei la copii. Chimia şi utilizările altor derivaţi acridinici sînt prezentate în legătură cu coloranţii antiseptici.

Preparate, posologie şi căi de administrare. Preparatul de atebrină disponibil pentru uz clinic este *clorhidratul de chinacrină (clorhidratul de mepacrină)*, F.S.U. El conţine aproximativ 80% bază atebrinică. Medicamentul este o pulbere cristalină, galbenă-deschis, inodoră, cu un gust amar şi solubilă în apă în proporţie de 1:35. Substanţa trebuie păstrată în recipiente etanşe, netransparente. Chinacrina există în comerţ sub formă de tablete oficiale, care conţin 50 sau 100 mg medicament.

Calea obişnuită de administrare a atebrinei este cea bucală. Fiecare doză trebuie luată după masă cu un pahar plin de apă. Medicamentul a fost administrat de asemenea şi pe cale rectală, intravenoasă sau intramusculară. Calea intramusculară este preferabilă dacă e necesar un tratament parenteral (la pacienţii cu greaţă şi vărsături şi în anumite urgenţe, cum ar fi malaria *falciparum* fulminantă, malaria cerebrală sau pernicioasă, coma, delirul etc.). În acest scop se dizolvă 0,2 g pulbere în 7 ml apă distilată sterilă şi injecţia se face în regiunea fesieră; dozele izolate şi cea totală sînt în general aceleaşi ca şi la calea orală. Pentru administrarea intravenoasă, se dizolvă 0,1 g în 10 ml apă distilată sterilă şi injecţia se face *foarte încet*. O altă metodă este administrarea unor doze mai mari (0,4 g) în 3—4 ore, printr-o perfuzie intravenoasă. Terapia parenterală trebuie înlocuită cu cea orală, de îndată ce este posibil. La copii, atebrina poate fi introdusă intrarectal în julep gumos.

Pentru tratamentul *accesului clinic* de malarie, doza de atebrină este la adulţi de 0,2 g, plus 1 g bicarbonat de sodiu, date pe gură, cu 200—300 ml apă, ceai îndulcit sau suc de fructe. Se repetă 5 doze la fiecare 4—6 ore una, apoi se dă 0,1 g de 3 ori pe zi, timp de 6 zile. Pentru *tratamentul supresiv* într-o zonă malarigenă, schema de dozare la adulţi este de

Scanned with OKEN Scanner

0,1 g zilnic, începînd cu 2 săptămîni înaintea expunerii şi continuînd — după ce individul părăseşte regiunea — încă cel puţin o lună de la ultima expunere posibilă. La persoanele care au avut accese de malarie *vivax* timp de 6 luni, dar nu au primit atebrină cel puţin 3 săptămîni, doza supresivă este de 0,1 g, de 3 ori pe zi, timp de 3 zile, apoi de 0,1 g zilnic. Dozele pentru copiii peste 8 ani sînt aceleaşi ca şi la adulţi; pentru copiii mai mici, se reduc în raport cu vîrsta şi greutatea.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. *Absorbţie.* Atebrina este foarte uşor absorbită din tractul intestinal. Chiar existenţa unei diaree severe nu tulbură absorbţia. Medicamentul ajunge de asemenea repede în circulaţie în urma injecţiilor intramusculare.

Distribuţie şi metabolism intermediar. Atebrina este repartizată larg în toate ţesuturile, care o eliberează foarte încet. De aceea, medicamentul se acumulează progresiv atunci cînd este administrat mai mult timp. Marea aviditate cu care ţesuturile reţin atebrina poate fi apreciată din faptul că organele parenchimatoase ale şobolanilor cărora li s-au administrat cîte 50 mg substanţă zilnic, timp de 60 de zile, conţin 6—17 g/kg (Schmidt şi alţii, 1947). Date asemănătoare în legătură cu clorochina şi paludrina sînt expuse în altă parte. Cele mai mari concentraţii se găsesc în ficat, splină, plămîni şi glandele suprarenale; cantităţi mai moderate sînt depuse în rinichi, pancreas, măduva oaselor şi peretele intestinal; concentraţiile cele mai joase se întîlnesc în creier, inimă şi muşchii striaţi. În hematii, medicamentul este aproximativ de 2 ori mai concentrat decît în plasmă, iar în leucocite, de 200 de ori. Substanţa se depune în unghii, unde poate fi descoperită în lumină ultravioletă prin fluorescenţa sa strălucitoare, galben-verzuie; aceasta poate persista pînă la 1 an după suprimarea terapiei. Atebrina se găseşte de asemenea în păr, la bruneţi, de 5 ori mai multă decît la blonzi. Compusul trece prin placentă şi ajunge la făt. Concentraţia în salivă este aceeaşi ca şi în sînge; concentraţia în lichidul cefalorahidian variază de la 5% la mai puţin de 1% din cea a plasmei.

Soarta metabolică a atebrinei în organism este incomplet cunoscută. Mai mulţi dintre compuşii ei de degradare au fost izolaţi în mici cantităţi din urină. Cînd este ingerată forma racemică a atebrinei, numai izomerul *l* poate fi izolat din urină. Rămîne încă de determinat dacă atebrina îşi exercită proprietăţile sale antimalarice ca atare sau după transformări metabolice.

Excreţie. Atebrina este eliminată încet din organism. Cantităţi neglijabile sînt excretate în transpiraţie, lapte, salivă şi bilă. Zilnic se elimină în urină sub 11% din doza supresivă convenţională (0,1 g). Cantităţi semnificative de atebrină pot fi decelate în urină timp de încă cel puţin 2 luni după ce tratamentul a fost oprit. Alcalinizarea urinii prin ingestia de bicarbonat de sodiu scade eliminarea renală a atebrinei (şi clorochinei), în timp ce acidificarea cu ajutorul clorurii de amoniu o creşte (Trager şi Hutchinson, 1946; Jailer şi alţii 1947, 1948). Influenţa pH-ului urinar asupra excreţiei renale a medicamentelor este de asemenea evidentă la salicilaţi, nicotină şi alţi compuşi. În general, un pH care permite medicamentului să existe în stare ionică în lumenul tubular facilitează excreţia, prin limitarea reabsorbţiei. În cazul atebrinei, eliminarea renală este atît de limitată (în mare parte deoarece substanţa este legată de proteinele plasmatice), încît diferenţa dintre excreţia de atebrină din urina acidă (4% din cantitatea ingerată) şi cea din urina alcalină (0,2%) nu afectează concentraţia sanguină şi nu scade eficacitatea unei doze orale date. Ca atare, sărurile acide nu au nici o valoare practică în accelerarea eliminării în cazurile de intoxicaţie cu atebrină. Ceva mai mult, acidoza creşte temporar nivelul plasmatic al atebrinei prin tulburarea distribuţiei medicamentului între ţesuturi şi plasmă.

Concentraţii plasmatice şi activitate antimalarică. Atebrina din circulaţie este în mare parte legată de constituenţi nedifuzibili; la concentraţii apreciate ca terapeutice, 80–90% din substanţă sînt legate de proteinele plasmatice. Multiplii factori care influenţează nivelul sanguin al atebrinei şi eficacitatea ei clinică au fost studiaţi complet (Shannon şi alţii, 1944; Ellerbrook şi alţiii 1945; Taggart şi alţii, 1948 etc). Scopul principal al acestor cercetări a fost punerea la punct a unor scheme de dozare capabile să asigure concentraţii plasmatice clinic eficiente, presupunînd că există o corelaţie satisfăcătoare între dozele orale şi concentraţia plasmatică, pe de o parte, între aceasta şi activitatea antimalarică, pe de altă parte. S-a constatat că stadiul eritrocitar al infecţiei cu *P. vivax* poate fi complet înlăturat dacă nivelul atebrinei în plasmă se menţine în jurul a 30 $\mu g\%_{00}$ timp de cel puţin 4 zile; infecţiile cu *P. falciparum* necesitau concentraţii de aproximativ 50 $\mu g\%_{00}$, timp de 6 zile. Dozele supresive de atebrină (0,1 mg/zi) determină concentraţii plasmatice de 25—30 $\mu g\%_{00}$. Cînd medicaţia este suprimată, nivelul plasmatic scade cu aproximativ 50% pe săptămînă. Cu toate acestea, rezultatele cercetărilor ulterioare au tins să minimalizeze rolul concentraţiei plasmatice a atebrinei ca factor de maximă importanţă în tratament. S-a arătat că factorul esenţial este concentraţia în hematiile parazitate şi că aceasta nu prezintă relaţii cu nivelul plasmatic, care variază mult, cu tot dozajul constant. În schimb există o corelaţie strînsă între dozare şi efectul terapeutic (Marshall şi Dearborn, 1946; Marshall, 1946, 1952).

Toxicitate. Majoritatea covîrşitoare a sutelor şi miilor de indivizi care au primit atebrină nu au suferit efecte secundare din partea medicamentului. O cercetare atentă a acestor persoane timp de mai multe luni în cursul administrării orale a compusului nu a arătat vreo alterare importantă a funcţiilor hepatice, renale sau hematopoetice. Terapeutica obişnuită sau dozele supresive nu sînt nocive pentru sistemul cardio-vascular şi nu alterează ECG. Urina devine galben-închisă (după acidificare) din a patra zi a tratamentului, dar funcţia renală nu este afectată. Medicamentul produce doar rar tulburări vizuale sau auditive. El nu are acţiunea ocitocică a chininei şi poate fi întrebuinţat fără grijă în orice perioadă a sarcinii. *Efectele secundare uşoare* ale atebrinei cuprind: colorarea pielii, greaţă, vărsături, colici abdominale, cefalee, diaree, vertij, transpiraţii excesive, febră, prurit, insomnie, mialgii şi artralgii. Doze enorme de atebrină pot fi fatale — însă în unele cazuri chiar doze mari, luate în scop de sinucidere, nu au produs moartea. Un individ a ingerat cel puţin 6 g şi s-a vindecat fără sechele; concentraţia plasmatică a atebrinei ajunsese la 475 $\mu g\%_{00}$ (practic, la saturaţie). Cu toată benignitatea sa relativă, atebrina poate determina o *diversitate de efecte toxice* care cuprind mai ales *pielea, tractul gastro-intestinal* şi *sistemul nervos central* unele dintre acestea pot fi severe sau chiar fatale. Toxicitatea atebrinei, în comparaţie cu aceea a unor antimalarice la fel de eficace, reprezintă un inconvenient terapeutic major.

Pielea şi mucoasele. La maj ritatea persoanelor care primesc atebrină, în doze supresive, mai mult decît o săptămînă, apare o *pigmentaţie galbenă-citrină* a pielii. Această coloraţie dispare în circa 2 săptămîni după ce medicamentul este suprimat, dar poate persista mai multe luni. Toate ţesuturile, inclusiv sistemul nervos central, sînt colorate de substanţă. Transpiraţia, lacrimile şi secreţiile nazale pot apărea de asemenea galbene-deschis. Pigmentaţia cutanată este difuză, dar mai intensă pe faţa dorsală a braţelor, mîinilor şi picioarelor şi în plicile cutanate. Faţa şi fruntea sînt de asemenea colorate şi uneori se poate forma un cerc auriu

Scanned with OKEN Scanner

în jurul gurii. Cînd administrarea medicamentului se prelungeşte peste 6 luni, la un număr mic dintre pacienţi apare o coloraţie cenuşie-albastră a palatului tare, a cartilajelor urechilor şi nasului şi a paturilor unghiale. Pigmentul conţine fier şi este poate identic cu hemosiderina; el dispare foarte încet după oprirea administrării medicamentului. Pigmentaţia atebrinică nu trebuie confundată cu icterul, de care poate fi uşor deosebită prin constatarea *hiperbilirubinemiei*. Pigmentaţia sclerelor poate fi diferenţiată de aceea din icter, prin faptul că este mult mai marcată în jurul limbului corneean, diminuînd înspre fundurile de sac; în icter este tocmai invers. Pigmentaţia atebrinică nu determină simptome şi nu pare a fi nocivă.

Atebrina dă naştere, de asemenea, la diverse tipuri de *dermatite*; incidenţa lor este sub 1%. Doza şi durata tratamentului nu par a fi factori adjuvanţi, decît doar în tipul lichenoid al dermatitei. La baza leziunilor stă probabil hipersensibilitatea la medicament. Tipul cel mai comun este o *„dermatită eczematoasă simetrică"*, care poate fi polimorfă în manifestările ei. Ea poate apărea după luni sau ani, în urma unor expuneri la căldură, frecare sau chimicale. O altă categorie, căreia i s-au consacrat multe studii, este un *lichen plan atipic („New Guinea rot"* sau *„jungle rot")*, un „tip fix" de erupţie medicamentoasă. El se poate asocia cu forma eczematoasă. Cîteodată leziunile pot semăna cu psoriazisul sau lupusul eritematos. *Dermatita exfoliativă*, uneori fatală, se poate produce ca o reacţie primară la medicament sau ca un răspuns secundar la diferite alte tipuri de erupţii atebrinice. De asemenea poate apărea şi o *dermatită de contact*.

Tratamentul dermatitelor atebrinice constă în suprimarea din timp a medicamentului, tratament local blînd în leziunile veziculoase şi pruriginoase şi folosirea pe cale generală a antibioticelor, în infecţiile secundare. Leziunile lichenoide sînt mai refractare la tratament şi cedează cu încetul; printre sechelele lent regresive ale cazurilor severe se întîlnesc: o pigmentaţie brună-deschis, depigmentare, atrofie a pielii din zonele afectate, onichodistrofie şi alopecie parţială. Hepatita şi anemia severă, uneori aplastică, pot însoţi formele mai serioase ale dermatitei; ele necesită un tratament adecvat. Administrarea din nou a medicamentului la un individ care avusese mai înainte o dermatită atebrinică determină adesea o recidivă a erupţiilor cutanate; acestea îmbracă frecvent acelaşi tip ca şi erupţiile iniţiale.

Tractul gastro-intestinal. Dozele supresive zilnice de 0,1 g atebrină pot determina ocazional simptome gastro-intestinale şi cefalee. Acestea sînt de obicei reduse la minimum cînd medicamentul este luat în timpul mesei şi dispar în general în cîteva zile, cu toată continuarea tratamentului. Dozele unice mari (0,6 g) pot determina cefalee severă, greaţă, vărsături, colici abdominale, activitate secretoare şi motorie a stomacului şi diaree moderată. Toleranţa la efectele secundare minore ale dozelor supresive obişnuite este menţinută cel mai bine cînd intervalul dintre doze nu depăşeşte două zile.

Sistemul nervos central. Doze foarte mari de atebrină (determinînd concentraţii plasmatice de peste 100 μg/l) produc la om o *excitaţie a sistemului nervos central*, manifestată prin stimulare psihică, tahikinezie, nelinişte, insomnie, capacitate crescută de muncă şi o deviere semnificativă în electroencefalogramă către frecvenţele rapide (Engel şi alţii, 1947). *Convulsiile epileptiforme* pot fi produse de doze masive sau de doze terapeutice administrate unor bolnavi predispuşi — cum ar fi cei cu paralizie generală progresivă care primesc medicamentul pentru oprirea unei malarii provocate.

Psihozele toxice apar în aproximativ 0,2—0,3% din cazurile de malarie tratate cu atebrină. Psihoza este produsă de medicamentul însuşi şi nu de infecţia malarică sau de factori asociaţi. Doze mari, repetate la intervale mici, par a creşte mult posibilitatea episoadelor psihotice; într-adevăr, incidenţa este destul de joasă la pacienţii care primesc dozele obişnuite de atebrină. Se observă 2 tipuri de reacţii; cel mai frecvent dintre ele este caracterizat printr-o creştere bruscă a activităţii motorii şi psihice, halucinaţii vizuale şi auditive şi iluzii. Celălalt tip este mai insidios ca debut, fiind caracterizat printr-o întunecare progresivă a senzoriului, dezorientare, amnezie pentru evenimente recente şi confabulaţie. Tabloul clinic este determinat probabil de personalitatea anterioară a bolnavului. Durata psihozei este de obicei de 2—4 săptămîni şi evoluţia ei relativ benignă. Este indicat numai un tratament simptomatic. Administrarea din nou a atebrinei determină rareori recidivarea sindromului. Cu toată posibilitatea apariţiei convulsiilor şi a psihozelor în timpul medicaţiei atebrinice, manifestările neuropsihice ale malariei cedează uşor la terapia cu această substanţă.

Vederea. Dozele obişnuite de atebrină nu afectează vederea. Dacă sînt rapid atinse, concentraţiile plasmatice mari de atebrină se pot asocia cu scotoame şi mărirea petei oarbe. La unii pacienţi hipersensibili pot apărea edeme corneene superficiale bilaterale, care scad acuitatea vizuală. Consecutiv se produce uneori la aceşti pacienţi o hepatită severă. Complicaţia corneeană cedează complet cînd se suprimă medicamentul, iar vederea revine la normal în 2—4 săptămîni.

Sîngele. S-a pretins şi s-a negat pe rînd că atebrina determină o eozinofilie moderată în sîngele periferic. Anemia aplastică este o manifestare rară şi de obicei fatală a hipersensibilităţii la atebrină; ea apare de obicei în asociere cu o dermatită sau cu o hepatită severă. Anemia hemolitică produsă de atebrină este practic necunoscută; aşadar, medicamentul a înlocuit chinina în cazurile de febră bilioasă hemoglobinurică. Agranulocitoza din cursul tratamentului cu atebrină este foarte rară. Administrarea prelungită a unor doze mari de compus la diverse animale de laborator produce modificări hematologice, cum ar fi anemia, leucopenia şi incluziile bazofile în limfocite. Spre deosebire de plasmochin, atebrina nu determină methemoglobinemie.

Modificări tisulare. Doze mari de atebrină, administrate animalelor de experienţă, produc o coloraţie galbenă generalizată, necroză hepatică, fibroză şi necroză a miocardului şi a muşchilor striaţi, leziuni ale cortexului suprarenal, rinichiului şi sistemului reticulo-endotelial, leucocitoză şi granulaţii bazofile în celulele renale şi hepatice. Tipurile de modificări patologice variază cu animalul folosit. Moartea se produce de obicei prin leziunile hepatice sau miocardice. Dieta modifică reacţiile toxice la atebrină. Un regim bogat în proteine pare a micşora întîrzierea în creştere şi leziunile hepatice; invers, postul măreşte toxicitatea medicamentului.

Toxicitatea combinată. Administrarea concomitentă a atebrinei sporeşte mult toxicitatea plasmochinului, crescînd de 5—10 ori concentraţia acestuia în plasmă şi prelungindu-i prezenţa în organism; atebrina creşte aparent toxicitatea pentachinei, mai ales în ceea ce priveşte methemoglobinemia şi hemoliza (vezi mai jos). Astfel de asocieri nu trebuie deci întrebuinţate în terapeutică.

Acţiuni farmacologice. În dozele obişnuite, atebrina exercită puţine acţiuni farmacologice în organism, exceptînd pe acelea asupra agentului malariei sau a altor anumiţi paraziţi. Acţiunile toxice vor fi discutate în amănunt mai jos. Unele dintre ele necesită comentarii.

S-a constatat că atebrina *inhibează o serie de sisteme enzimatice*. De exemplu, concentraţii ale medicamentului asemănătoare cu cele acumulate în ţesuturi deprimă consumul de

Scanned with OKEN Scanner

oxigen al feliilor de ficat, rinichi şi creier de şobolan, probabil prin interferenţă cu sistemele fermentului galben. Atebrina este de asemenea un inhibitor puternic al colinesterazei. S-a sugerat că o astfel de inhibiţie ar putea contribui la apariţia simptomelor toxice produse de medicament. *Sistemul cardiovascular* este şi el influenţat de atebrină; doze toxice sau concentraţii plasmatice mari (aşa cum se obţin trecător în timpul injectării intravenoase rapide a unor cantităţi altfel nenocive) determină o deprimare a centrului respirator şi vasomotor, vasodilataţie periferică, hipotensiune, scăderea forţei de contracţie a inimii şi a debitului cardiac, bradicardie, prelungirea intervalului de conducere atrio-ventricular şi aritmii. Doze de atebrină echivalente celor terapeutice readuc la normal ritmul sinuzal la cîinii cu fibrilaţie atrială experimentală, probabil printr-un mecanism similar celui al chinidinei; pe această bază s-au făcut încercări preliminare ale medicamentului în tratamentul aritmiilor umane. S-a comunicat de asemenea că atebrina previne fibrilaţia ventriculară produsă prin epinefrină la cîinii sub anestezie cu cloroform.

Acţiuni antimalarice şi eficacitate. În timpul deceniului care a urmat introducerii în terapeutică a atebrinei, valoarea sa antimalarică a fost solid stabilită prin numeroase şi largi încercări de teren (Bastianelli şi alţii 1937; *Fourth General Report*, 1937 etc.). Deoarece atebrina se aseamănă îndeaproape cu clorochina în ceea ce priveşte spectrul ei de acţiune antiplasmodială şi pentru că nu mai este antipaludicul de elecţie, o discuţie largă a activităţii ei antimalarice este inutilă.

În *malariile aviare*, atebrina este de 2—15 ori mai activă decît chinina. Ea acţionează mai ales în faza eritrocitară a evoluţiei parazitului, exercitînd un efect foarte redus asupra formelor sexuate de *P. falciparum*, dar distrugînd cele ale *P. vivax* şi *P. malariae*. Formele tisulare preeritrocitare nu sînt afectate. În *malariile umane*, provocate experimental sau cîştigate natural, atebrina este mai activă, mai eficace şi mai bine tolerată decît chinina. Experienţa enormă cîştigată de forţele armate aliate în timpul celui de-al doilea război mondial a dovedit fără discuţie superioritatea atebrinei asupra chininei. Referindu-ne la concentraţia plasmatică necesară pentru a produce o întrerupere permanentă a fazei eritrocitare a malariei *vivax*, atebrina (25 $\mu g^0/_{00}$) apare de 200 de ori mai activă decît chinina (5 mg $^0/_{00}$); un raport asemănător există între cele două medicamente şi în privinţa activităţii supresive (Shannon şi alţii, 1948; Taggart şi alţii 1948). Pe baza însă a dozelor orale necesare pentru a produce concentraţii plasmatice cu eficacitate comparabilă atebrina este doar de 5 ori mai activă decît chinina.

Atebrina nu este un profilactic cauzal adevărat şi nici un agent curativ radical al malariei, dar este foarte activă ca medicament supresiv şi în tratamentul acceselor clinice declarate. Tratamentul supresiv zilnic poate fi continuat timp de 1 an sau mai mult, fără efecte nocive, la marea majoritate a indivizilor. Totuşi, cînd o astfel de medicaţie este întreruptă, malaria clinică apare din nou în cîteva săptămîni sau luni la majoritatea persoanelor infectate cu *P. vivax*. Rezistenţa formelor eritrocitare ale plasmodiilor la atebrină pare a nu se produce în clinică, iar accesele declarate care apar cu toată terapia supresivă răspund prompt la doze adecvate de medicament. În accesul clinic, atebrina împiedică rapid progresiunea bolii, distrugînd trofozoiţii eritrocitari asexuaţi ai tuturor tipurilor de malarie. Durata tratamentului este mai scurtă decît la chinină şi proporţia recăderilor ceva mai joasă. Atebrina este superioară chininei în special în tratamentul malariei cu *P. falciparum* şi vindecă adesea această formă a infecţiei. Medicamentul combate eficace simptomele, febra şi parazitemia în toate tipurile de malarie, dar este în această privinţă mai puţin prompt decît clorochina; mai mult încă, perioada de latenţă pînă la recădere este mai lungă după terapia cu clorochină, care este în plus mai uşor de administrat şi mai bine tolerată decît atebrina (Most şi alţii, 1946; Pullman şi alţii, 1948; Young şi Eyles, 1948 şi alţii).

În malaria umană transmisă de ţînţar, ca şi în cea produsă prin inoculare cu sînge infectat, terapia profilactică cu atebrină oferă o protecţie completă împotriva malariei cu *P. falciparum*, dar nu previne malaria cu *P. vivax* (*Fourth General Report*, 1937; Cooper şi alţii, 1949). O analiză mai adîncă ne arată că protecţia împotriva *P. falciparum* nu este datorită unei acţiuni asupra sporozoiţilor sau formelor preeritrocitare, deoarece o parazitemie discretă şi trecătoare poate fi observată la 7—10 zile după infecţia produsă de ţînţar; profilaxia aparentă este astfel explicată printr-o acţiune curativă schizontocidă a atebrinei (Fairley, 1945).

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Întrebuinţări terapeutice în malarie. Atebrina este un agent eficace în tratamentul supresiv al malariei şi în combaterea acceselor clinice declarate. Ea nu este un profilactic cauzal adevărat şi nici un agent curativ radical. Atebrina nu previne recăderile în malaria cu *P. vivax*, dar din motivele indicate mai sus, chiar doze supresive pot fi curative în multe cazuri de malarie cu *P. falciparum*; în toate aceste privinţe se aseamănă cu chinina şi clorochina. Este mai activă şi mai puţin toxică decît chinina, dar mai puţin eficace şi categoric mai toxică decît clorochina.

Alte utilizări decît în malarie. În afară de malarie, atebrina a fost încercată în diverse alte infecţii parazitare. O serie de comunicări clinice atestă eficacitatea ei terapeutică în *lambliază*. Schema de dozaj este aceea folosită în tratamentul accesului declarat de malarie. Paraziţii dispar din scaune şi simptomele infecţiei cedează rapid. Deşi parazitul este considerat de unele autorităţi în materie ca nepatogen, preponderenţa dovezilor arată că poate determina cîteodată o gastroenterită, mai ales la copii mici, şi că atebrina este un agent chimioterapic specific al afecţiunii. S-a afirmat şi s-a negat pe rînd că tratamentul cu infiltraţii locale de alcaloid este util în *leishmanioza cutanată*. Atebrina a fost de asemenea întrebuinţată ca *tenifug*; unii cercetători sînt de părere că este agentul de elecţie în infestarea cu *Taenia saginata* şi că poate avea o valoare restrînsă în *himenolepidoză*. Medicamentul a fost, de asemenea, încercat cu rezultate favorabile în *oxiuraza* umană. Valoarea teniciidă a atebrinei necesită investigaţii ulterioare. S-a comunicat de asemenea utilitatea medicamentului în *amebiaza intestinală* şi în infestarea cu *Trichomonas*, dar i se preferă de obicei alţi agenţi. Pe baza observaţiilor asupra capacităţii atebrinei de a restabili ritmul sinuzal normal la cîini cu fibrilaţie atrială experimentală s-au făcut încercări preliminare cu acest medicament la pacienţii cu *aritmii cardiace* refractare la chinidină şi procainamidă; rezultate încurajatoare au fost obţinute în special în fibrilaţia atrială şi în unele cazuri de tahicardie paroxistică ventriculară. Această utilizare a atebrinei necesită studii ulterioare. Medicamentul a fost folosit cu succes la pacienţi bine aleşi cu *lupus eritematos discoidal cronic*, dar trebuie întrebuinţat cu mare grijă din cauza hipersensibilităţii medicamentoase pe care o prezintă aceşti bolnavi (Kierland şi alţii, 1953).

CLOROCHINA

Istoric. Clorochina (SN-7618, aralen, rezochin) este unul din compuşii unei largi serii de 4-aminochinoline, investigată în cadrul programului comun, de mari proporţii, al cercetărilor antimalarice efectuate în Statele Unite, în timpul

Scanned with OKEN Scanner

celui de-al doilea război mondial (Wiselogle, 1946; Elderfield, 1946; Loeb, 1946). Obiectivul acestora era descoperirea unor agenţi supresivi mai activi şi mai puţin toxici decît atebrina. Deşi 4-aminochinolinele fuseseră descrise anterior de către cercetătorii sovietici ca antimalarice posibile, o atenţie mai serioasă nu se acordase grupului pînă cînd au comunicat francezii că 3-metil-7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamine)-chinolina (SN-6911, santochin, sontochin) era bine tolerată şi foarte activă în malariile umane. Începînd din 1943, un mare număr din aceşti compuşi au fost sintetizaţi şi studiaţi în privinţa activităţii lor în malaria aviară şi a toxicităţii la mamifere; 10 compuşi din serie au fost apoi cercetaţi la persoane cu malarie experimentală. Dintre aceştia, clorochina s-a dovedit cea mai promiţătoare şi a fost lansată în încercări de teren. Cînd ostilităţile încetaseră s-a descoperit că substanţa fusese sintetizată şi studiată sub numele *rezochin* de către germani, încă din 1943.

Chimie şi preparate. Clorochina este o 7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-chinolină, a cărei formulă structurală este arătată în tabelul 49. Compusul se utilizează în general sub formă de *fosfat de clorochin*, F.S.U. *(aralen fosfat*, M.N.N.). Este o pulbere cristalină, albă, amară, solubilă în apă. Aproximativ 60% din acest (di)fosfat sînt reprezentate de bază. O soluţie din medicament este acidă la turnesol (pH circa 4,5). Gradul de neomogenitate este mai mic decît 4%. Fosfatul este prezentat în tablete de 0,25 g pentru uz oral.

Raportul dintre structură şi activitate. Clorochina conţine acelaşi lanţ lateral alkilic ca şi atebrina; ea diferă de aceasta prin existenţa unui nucleu chinolinic în locul celui acridinic şi prin lipsa radicalului metoxi. Clorochina prezintă de asemenea o asemănare strînsă cu plasmochinul şi pentachina: ea diferă de acestea prin poziţia catenei laterale alchilice şi prin existenţa unui clor în locul substituentului nuclear metoxi. Formele *d*, *l*, şi *dl* ale clorochinei nu se deosebesc în testul de activitate asupra malariei raţelor, dar la mamifere izomerul *d* este ceva mai puţin toxic decît izomerul *l*. 4-aminochinolinele cu cea mai mare activitate în malaria aviară şi cea umană au un atom de clor în poziţia 7 a nucleului chinolinic. Amănuntele asupra relaţiilor dintre structura şi activitatea clorochinei şi a substanţelor înrudite sînt discutate de către Blanchard şi Schmidt (1946), Berliner şi Butler (1946) şi Berliner şi colaboratorii (1948).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. În general, absorbţia, metabolismul intermediar şi excreţia clorochinei şi a 4-aminochinolinelor înrudite sînt asemănătoare atebrinei (Blanchard şi Schmidt, 1946; Berliner şi alţii, 1948). Clorochina este absorbită aproape complet din tractul gastro-intestinal şi numai mici cantităţi trec în fecale; ea este absorbită ceva mai rapid decît atebrina. Deoarece ţesuturile fixează mai puţină substanţă decît în cazul atebrinei, concentraţiile plasmatice ale clorochinei sînt apreciabil mai înalte, orice schemă de dozare am folosi. Aproximativ 55% din medicamentul din plasmă sînt legate de constituenţi plasmatici nedifuzibili. Excreţia clorochinei este destul de lentă; numai 10—20% se regăsesc nemodificate în urină, în condiţiile obişnuite. Totuşi, ritmul şi mărimea excreţiei renale a medicamentului pot fi apreciabil influenţate de administrarea concomitentă a substanţelor acide sau alcaline; excreţia clorochinei este crescută de acidificarea urinii şi scăzută de alcalinizarea ei (Jailer şi alţii, 1947).

Clorochina este depozitată în ţesuturi în cantităţi considerabile. La animale se pot găsi concentraţii de 200—700 ori mai mari decît cele din plasmă, în ficat, splină, rinichi şi plămîn; leucocitele concentrează de asemenea medicamentul. Spre deosebire de acestea, creierul şi măduva spinală conţin cantităţi numai de 10—30 de ori mai mari decît cele prezente în plasmă (Berliner şi alţii, 1948). Aspectele generale ale repartiţiei clorochinei sînt similare celor ale atebrinei.

Clorochina este degradată în organism în cea mai mare parte şi numai puţină mai poate fi recuperată ca atare din excrete. Natura produşilor de degradare nu este complet cunoscută. Într-o oarecare măsură se produce desetilarea pînă la amina secundară corespunzătoare. Această substanţă este excretată în urina pacienţilor care primesc clorochină (Titus şi alţii, 1948); ea este foarte activă în malaria aviară. Produşii metabolici ai clorochinei sînt poate agenţii antimalarici activi, cel puţin în parte. Din cauza aviditătii ţesuturilor pentru medicament şi datorită transformării sale metabolice, o doză de saturaţie sau de atac este esenţială dacă vrem să atragem şi să menţinem concentraţii plasmatice eficiente. Cînd medicamentul este întrerupt el dispare încet din ţesuturi—într-o perioadă de mai multe săptămîni. Cu doza de 0,5 g, o dată pe săptămînă, concentraţia plasmatică maximă variază între 150 şi 250 $\mu g^0/_{00}$; imediat înainte de doza următoare, valorile sînt între 20 şi 40 $\mu g^0/_{00}$ (Alving şi alţii, 1948).

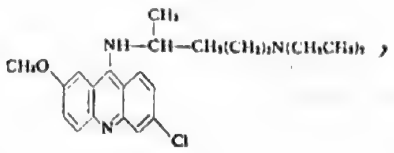
Posologie şi căi de administrare. Fosfatul de clorochină se administrează în tablete, pe cale orală, înainte sau după mese. Clorhidratul de clorochină poate fi întrebuinţat parenteral (intramuscular), cînd este nevoie (Culwell şi alţii, 1948; Spicknall şi alţii 1949).

Pentru *terapia supresivă* se dă în aceeaşi zi a fiecărei săptămîni o doză de 0,5 g fosfat. Pentru tratamentul *accesului* malariei *vivax* sau *falciparum*, se dă o doză iniţială de substanţă de 1,0 g; aceasta este urmată de un adaos de 0,5 g după 6 sau 8 ore şi de o doză unică de 0,5 g în fiecare din cele 3 zile consecutive, în aşa fel, încît sînt date în total 3 g în 3 zile. Această schemă de dozaj este de obicei suficientă pentru a vindeca radical infecţiile cu *P. falciparum* şi a opri prompt febra şi parazitemia în infecţiile acute cu *P. vivax*. Absenţa acceselor clinice în malaria *vivax* se menţine apoi cu doze supresive săptămînale de 0,5 g.

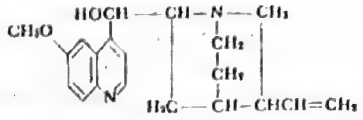
Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 49

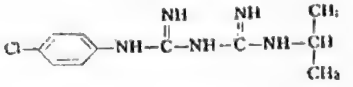
Formulele chimice ale antimalaricelor



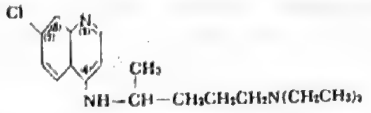
Atebrina



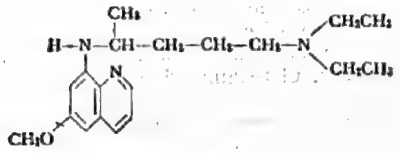
Chinina



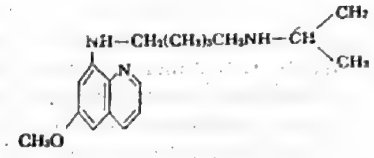
Paludrina



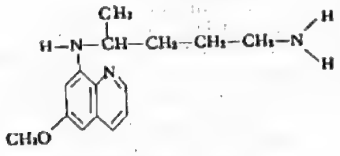
Clorochina



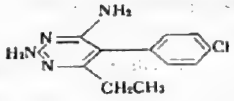
Plasmochinul



Pentachina



Primachina



Pirimetamina

Toxicitate. La animale, raportat la greutate, clorochina este de 5—10 ori mai toxică decît chinina și nu are avantaje asupra atebrinei în ceea ce privește toxicitatea acută sau cronică. În funcție de schema de dozare și de specie, este ceva mai mult sau ceva mai puțin toxică decît atebrina. Cînd șobolanilor li se administrează clorochină timp de 2 ani, în doze corespunzătoare celor terapeutice pentru om, toxicitatea este redusă sau discutabilă; doze mult mai mari determină o diversitate de modificări patologice, dar tulburările hematopoetice sau neurologice sînt minime ori absente (Blanchard și Schmidt, 1946; Berliner și Butler, 1946; Fitzhugh și alții, 1948; Nelson și Fitzhugh, 1948). Relația dintre structura chimică și toxicitatea seriei antimalarice 4-aminochinolinice a fost revăzută de Blanchard și Schmidt (1946).

Cu toate acestea, *la om*, clorochina este mai puțin toxică și mai bine tolerată decît atebrina. Cantitățile folosite în tratamentul accesului malaric pot produce o cefalee moderată și trecătoare, tulburări vizuale, suferințe gastro-intestinale și prurit. O terapie prelungită pentru scopuri supresive determină puține efecte secundare importante și numai rareori necesită întreruperea medicamentului datorită intoleranței. Simptomele nu sînt serioase și dispar complet și ușor cînd medicamentul este suprimat. Clorochina nu colorează pielea, ca atebrina. Principalele efecte secundare sînt pruritul și tulburările gastro-intestinale.

Tratamentul prelungit cu clorochină determină o erupție cutanată lichenoidă la un număr redus de pacienți; sindromul este blînd și cedează prompt cînd se oprește medicația (Craige și alții, 1948; Berliner și alții, 1948). Erupții cutanate similare se observă după atebrină. Administrarea din nou a clorochinei nu produce reapariția leziunii și medicamentul a fost utilizat cu succes la indivizii cu

dermatită atebrinică. Doze mari administrate timp de 1 an la un grup de voluntari normali au produs cîteodată unele simptome vizuale (începătoşarea vederii datorită dificultăţii de acomodare, diplopie), decolorarea părului, diminuarea undelor *T* în unele sau toate conducerile ECG (fără dovezi de tulburări cardiovasculare), erupţii cutanate discrete, cefalee şi pierdere moderată în greutate. Efectele toxice observate nu determinau incapacitate fizică şi erau reversibile cu îndepărtarea medicamentului (Alving şi alţii, 1948). Aceste constatări scot în evidenţă relativa securitate a clorochinei, în cadrul dozelor recomandate.

Acţiuni farmacologice. Acţiunile principale ale clorochinei se exercită asupra anumitor paraziţi patogeni, care includ *plasmodiile* şi *amebele*. Alte acţiuni asupra organismului sînt în cea mai mare parte efecte secundare aşa cum s-a arătat mai sus.

Activitate antimalarică. Ca agent supresiv în *malariile aviare*, clorochina este de 15—60 de ori mai activă decît chinina şi de 2—13 ori mai puternică decît atebrina; ca şi chinina sau atebrina, are o valoare profilactică sau curativă redusă ori nulă (Blanchard şi Schmidt, 1946; Berliner şi Butler, 1946)

În *malariile umane*, clorochina nu exercită vreo activitate semnificativă asupra stadiului tisular exoeritrocitar al plasmodiilor, chiar cînd este dată în doze masive. Medicamentul nu este de aceea un agent profilactic cauzal şi nu împiedică instalarea infecţiei. Cu toate acestea, el este foarte eficace împotriva formelor eritrocitare ale *P. vivax* şi *P. falciparum*. Clorochina este superioară chininei şi atebrinei ca *supresiv* în malariile *vivax*. Ea este aproximativ de 3 ori mai activă decît atebrina asupra tulpinilor standardizate de *P. vivax* şi *P. falciparum*. În *accesul malaric*, ea stăpîneşte rapid parazitemia şi simptomele clinice; majoritatea pacienţilor devin complet afebrili în 24—48 de ore după administrarea dozelor terapeutice şi examenul în picătură groasă se negativează de obicei în 48-72 de ore. În general malaria falciparum se vindecă radical. Clorochina, ca şi chinina şi atebrina, nu previne recăderile în malaria *vivax*, dar măreşte substanţial intervalul dintre ele. Clorochina este bine tolerată, fiind de aceea mai uşor de administrat decît chinina sau atebrina.

Malaria umană produsă experimental. Testată pe *voluntari umani*, în *prevenirea* malariei *vivax* inoculată de ţînţari (tulpinile *Chesson* din Pacificul de sud-vest şi Sf. Elisabeta), clorochina s-a dovedit lipsită de activitate profilactică sau curativă (Berliner şi alţii, 1948; Coatney şi alţii, 1949; Lints şi alţii, 1950) (tulpina *Chesson* a malariei *vivax* este caracterizată prin: 1) paraziţi eritrocitari mai puţin sensibili la chinină şi atebrină; 2) frecvenţă mare a recăderilor; 3) o perioadă latentă scurtă pînă la recăderea de după întreruperea terapiei supresive şi 4) absenţa aproape completă a unor atacuri primare întîrziate). Chiar doze de 20—40 de ori mai mari decît cele eficace împotriva formelor eritrocitare ale malariilor *vivax* nu erau în stare să distrugă formele tisulare ale *P. vivax*. La toţi indivizii trataţi cu clorochină poate apărea eventual malaria clinică; prin folosirea unor tehnici corespunzătoare pentru concentrarea eritrocitelor parazitate, prezenţa plasmodiilor a putut fi demonstrată la sfîrşitul celei de a doua săptămîni de la inoculare. Durata medie a perioadei de invazie (adică intervalul dintre prima inoculare şi apariţia paraziţilor o dată cu debutul malariei *clinice)* este la indivizii trataţi cu clorochină de 50 de zile.

Spre deosebire de aceasta, clorochina s-a dovedit foarte eficace în *oprirea accesele clinice* ale malariilor *vivax, falciparum* şi *malariae* produse la voluntari umani prin sînge sau sporozoiţi; în această privinţă, ea este superioară substanţelor înrudite, chininei şi atebrinei (Berliner şi alţii, 1948; Pullman şi alţii, 1948; Young şi Eyles, 1948; Coatney şi alţii, 1949). Paraziţii dispar din sînge în 2 zile, iar simptomele clinice sînt rapid înlăturate. În plus, malaria *falciparum* este complet vindecată. Cu toate acestea, *frecvenţa recăderilor* în malaria produsă prin sporozoiţi (tulpina *Chesson)* este aceeaşi, indiferent dacă se foloseşte clorochina, chinina sau atebrina: 90% sau mai mult. În plus *perioada de latenţă pînă la apariţia paraziţemiei* după terminarea clorochinei este de 4 ori mai lungă decît după chinină şi de 2 ori mai mare decît după atebrină; explicaţia o găsim în excreţia şi degradarea lentă a clorochinei şi, de asemenea, în faptul că de multe ori concentraţia plasmatică eficace minimă a medicamentului poate fi atinsă fără pericol în timpul tratamentului. Clorochina diferă de chinină şi de atebrină prin faptul că nu se manifestă vreun sinergism terapeutic sau toxic cînd este administrată împreună cu pentachina (Atchley şi alţii, 1948).

Experimentare pe teren. Probarea pe teren a clorochinei a confirmat întrutotul şi a extins rezultatele mai sus-enumerate, obţinute în studii clinice controlate pe cazuri de malarie inoculată experimental. Medicamentul a fost folosit eficient la mai multe sute de mii de indivizi civili şi militari. Putem cita cîteva exemple. Chimioprofilaxia eficace de masă a malariei cu clorochină a fost obţinută la populaţiile civile din zonele hiperendemice ale Libanului, în condiţii certe de expunere severă (Berberian şi Dennis, 1948). Compusul s-a dovedit de asemenea complet satisfăcător în combaterea acceselor clinice de malarie produse de *P. vivax, P. falciparum* şi *P. malariae*. Doze săptămînale supresive, administrate după tratarea accesului, reduceau frecvenţa recăderilor de *vivax* aproape la zero; malaria cu *P. falciparum* era complet vindecată. Clorochina a fost luată fără tulburări de copii şi femei gravide. Rezultate similare s-au obţinut în Assam (Goldsmith, 1946). Clorochina s-a dovedit cel puţin la fel de activă ca atebrina în suprimarea recăderilor de malarie *vivax* la trupele din Bataan; numai 1% din pacienţi au trebuit să întrerupă medicamentul din cauza efectelor secundare, mai ales gastro-intestinale (Maier, 1948). Most şi colaboratorii (1946) au cercetat cu atenţie valoarea clorochinei, în comparaţie cu chinina şi atebrina, la personalul militar spitalizat cu accese clinice de malarie *vivax* (accese primare şi întîrziate, recăderi precoce şi tardive) contractate în campaniile de peste ocean. Superioritatea clorochinei se manifestă prin combaterea mai promptă a febrei, dispariţia mai rapidă a paraziţilor din sînge, un interval mai mare pînă la recădere şi abolirea aproape completă a recăderilor timpurii, incidenţa foarte joasă a accidentelor toxice şi uşurinţa de administrare. Numeroase comunicări ulterioare au întărit întru totul constatările iniţiale citate mai sus.

Mecanism de acţiune. Mecanismul acţiunii plasmocide a clorochinei nu este cunoscut. Medicamentul

reacţionează puternic cu nucleinaţii şi nucleoproteinele; acest fapt explică probabil acumularea compusului în ficat, splină, leucocite şi hematii parazitate, şi poate fi pus în legătură cu mecanismul efectului său schizontocid (Parker şi Irvin, 1952). În condiţiile indicate pentru a favoriza dezvoltarea rezistenţei medicamentoase la pui, o tulpină de *P. gallinaceum*, tratată 16 luni cu clorochină, nu a arătat modificări în sensibilitate faţă de compus (Bishop şi McConnackie, 1952). O rezistenţă clinică semnificativă la clorochină (naturală sau cîştigată) a plasmodiilor care determină malaria umană nu a fost încă demonstrată.

Întrebuinţări terapeutice. *M a l a r i a.* În malariile umane *vivax*, clorochina nu are vreo valoare profilactică sau radical curativă. Totuşi, în doze bine tolerate, ea este foarte eficace în oprirea acceselor malariei *vivax* şi, cînd este administrată timp îndelungat, acţionează ca un agent supresiv activ. La întreruperea medicaţiei apar recăderi; dar, deşi frecvenţa lor nu este modificată, intervalul pînă la apariţia lor creşte. În malaria *falciparum*, medicamentul este foarte eficace în întreruperea acceselor şi de regulă vindecă total boala. Clorochina este superioară chininei şi atebrinei fiind mai activă şi mai puţin toxică, şi trebuind administrată ca agent supresiv numai o dată pe săptămînă; în plus, spre deosebire de atebrină, clorochina nu colorează pielea. *Ea este medicamentul malaric cu cea mai generală utilitate, iar plasmodiile nu prezintă rezistenţă naturală sau cîştigată la acest compus.*

A l t e u t i l i z ă r i. Indicaţiile clorochinei în tratamentul amibiazei sînt discutate la pag. 1017. S-a comunicat de asemenea că este eficace în *lambliaza umană*; a fost de asemenea întrebuinţată cu oarecare succes în *teniază* şi *leishmanioză*. Sînt necesare mai multe cunoştinţe asupra utilizării medicamentului în aceste afecţiuni. Ca şi atebrina, clorochina poate avea o valoare considerabilă în tratamentul *lupusului eritematos cronic discoid* (Pillsbury şi Jacobson, 1954).

SUBSTANŢE ÎNRUDITE CU CLOROCHINA

Din cei peste 200 de derivaţi ai 4-aminochinolinei, activi asupra paraziţilor malariei aviare (Wiselogle, 1946), clorochina a fost cel mai bine studiată. Şi alţi compuşi înrudiţi prezintă însă posibilităţi terapeutice promiţătoare.

Sontochina [SN 6911, santochină, sontochin, 3-metil-7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-3-metilchinolină] este unul din aceşti derivaţi. Ea a fost sintetizată în 1936 şi experimentată în Germania ca antimalaric; informaţii asupra ei nu au putut fi însă obţinute în Statele Unite pînă în 1941. O mare atenţie a fost acordată sontochinei numai cînd s-a aflat, după invazia aliată din Africa de nord (1943), că anumiţi cercetători francezi au constatat activitatea clinică şi toleranţa bună a compusului în încercările de teren. Principalele caracteristici ale farmacologiei şi eficacităţii antimalarice a sontochinei au fost comunicate de Berliner şi alţii (1948) şi de Ruhe şi alţii (1949). Sontochina se aseamănă îndeaproape cu clorochina în privinţa spectrului ei de activitate antiplasmodială şi a utilizărilor terapeutice.

Încercările de teren preliminare indică valoarea ei în tratamentul şi profilaxia de masă a malariei. Medicamentul este tolerat uneori mai puţin bine decît clorochina. Este necesară o cunoaştere mai amănunţită, mai înainte ca sontochina să poată fi corect evaluată în comparaţie cu clorochina şi atebrina. Medicamentul nu este oficial şi nu este în general la îndemînă pentru a fi utilizat în clinică.

Amodiachina. Un alt medicament antimalaric din seria 4-amino-chinolinică este *amodiachina* (SN 10 751, miachin, camochin). Ea este o 7-cloro-4-(3-dietilaminometil-4-hidroxianilino)-chinolină. Multe din proprietăţile ei au fost rezumate în trecerile în revistă ale lui Wiselogle (1946) şi Berliner şi colaboratorii (1948). Amodiachina este un agent foarte eficace pentru supresiunea şi uşurarea clinică a malariei *vivax* cu tulpina *Chesson*, produsă prin sporozoiţi la voluntari umani; este comparabilă, ca activitate, cu clorochina. Compusul este activ numai asupra formelor eritrocitare ale parazitului; cînd medicaţia este oprită apar recăderile (Coatney şi alţii, 1950). Medicamentul combate în mod eficace accesul clinic de malarie *vivax* sau *falciparum*. Încercările de teren cu amodiachină în diferite regiuni ale globului arată că substanţa este un antimalaric activ şi relativ netoxic (Villarejos, 1951; Hoekenga, 1952; Love şi alţii, 1953 şi alţii); ea s-a administrat pacienţilor cu afecţiuni hepatice, cardiace şi renale, fără a provoca reacţii secundare. Medicamentul este prezentat, pentru uz clinic, în tablete de 200 mg de diclorhidrat dihidrat, o pulbere galbenă-deschis, hidrosolubilă. Amodiachina nu este un medicament oficial, dar este inclusă în M.N.N. Chiar şi o *doză unică*, de 0,8—1,2 g poate fi suficientă pentru a opri accesul clinic de malarie. Calea orală este destul de satisfăcătoare, dar în malaria pernicioasă medicamentul poate fi injectat fără pericol, intramuscular sau intravenos. Valoarea supresivă de lungă durată a amodiachinei, ca şi multe din aspectele metabolismului ei, rămîn încă a fi determinate.

Investigaţiile preliminare arată că amodiachina, ca şi clorochina, este eficace în *hepatita amibiană*; ea nu este însă utilă în amibiaza intestinală.

CLOROGUANIDUL (PALUDRINA)

Istoric. Paludrina (M-4 888, SN-12 837, cloroguanid, proguanil, guanatol) reprezintă o contribuţie britanică deosebit de utilă la cercetarea antimalarică din timpul celui de-al doilea război mondial. Structura sa chimică este complet diferită de aceea a altor antipaludice. Compusul a fost sintetizat de Curd şi colaboratorii (1945), care au revăzut consideraţiile chimice rezultate din sinteza paludrinei şi a substanţelor înrudite. Medicamentul s-a dovedit mai activ decît chinina în malaria aviară; el posedă o zonă de securitate suficientă la animalele de laborator. A fost întrebuinţat pentru prima oară în tratamentul malariei umane *vivax* şi *falciparum* de către Adams, Maegraith şi colaboratorii lor (1945), în Institutul de medicină tropicală din Liverpool. Compusul a fost apoi larg încercat în clinică, în privinţa proprietăţilor sale profilactice, curative şi supresive, în malariile *falciparum* şi *vivax* contractate natural sau produse experimental, mai ales de către Fairley şi colaboratorii (1945, 1946), de la L.H.Q., Secţia de cercetări medicale, din Cairns, Australia. Investigaţiile lui Fairley au conturat precis acţiunile antiplasmoidale ale paludrinei şi au consacrat-o ca antimalaric interesant şi util. Totuşi, valoarea medicamentului

Scanned with OKEN Scanner

este serios compromisă de posibilitatea dezvoltării unor tulpini de plasmodii paludrinrezistente (vezi mai jos).

Chimie şi preparate. Paludrina este un N_1-(*p*-clorofenil)-N_5-izopropilbiguanid, a cărui formulă structurală este indicată în tabelul 49. Mai multe din sărurile sale au fost întrebuinţate în clinică, inclusiv acetatul hidrosolubil pentru administrarea intravenoasă. Sarea cea mai comun întîlnită este clorhidratul. *Clorhidratul de cloroguanid (clorhidratul de proguanil)*, M.N.N. (F.S.U. XIV), se prezintă sub forma unor cristale fine, inodore şi incolore sau ca o pulbere cristalină. El are un gust amar şi este doar puţin solubil în apă. Medicamentul este difuzat în tablete conţinînd 0,025; 0,05; 0,1 sau 0,3 g clorhidrat. Baza formează aproximativ 87% din greutatea sării.

Raportul dintre structură şi activitate. Paludrina este doar unul dintre reprezentanţii unei serii întinse de plasmocide biguanidice; dintre omologii examinaţi pare însă a avea cea mai largă zonă de securitate. Omologul 5-metilic este de asemenea foarte activ la om, dar ceva mai toxic. Substituţia dihalogenică în poziţiile 3 şi 4 ale inelului benzenic, duce la un compus mai activ decît paludrina. Amănunte asupra relaţiilor dintre structură şi activitate în seria biguanidică pot fi găsite în comunicările lui Curd şi colaboratorii (1945) şi ale lui Spinks (1948).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Din tubul digestiv paludrina este absorbită în cantitate suficientă dar într-un ritm destul de lent. Între 70 şi 90% din doza administrată se absoarbe, dar numai aproximativ jumătate din aceasta în primele 3 ore de la ingestie. După doze orale unice, concentraţiile plasmatice maxime ale medicamentului sînt atinse în 2—4 ore; concentraţia scade apoi rapid şi devine practic nulă după 24 de ore. În timpul unei administrări îndelungate, nivelul plasmatic este proporţional cu doza, dar indivizi cu aceeaşi schemă de dozaj prezintă diferenţe mari în concentraţia plasmatică a substanţei. Aproximativ 75% din paludrina din sînge este legată de proteine, iar concentraţia medicamentului în eritrocite este de 6 ori mai mare decît în plasmă. Compusul determină o creştere pronunţată a nivelului plasmatic al pentachinei luată concomitent.

Administrarea îndelungată a paludrinei nu duce la acumularea sa în plasmă. Medicamentul este reţinut într-o mică măsură în ţesuturi, ficatul conţinînd mai mult şi creierul mai puţin decît alte organe. În ceea ce priveşte concentraţiile tisulare, paludrina diferă mult de atebrină şi clorochină (Schmidt şi alţii, 1947; Spinks, 1947). De exemplu, cînd li se dau şobolanilor 50 mg de paludrină pe zi, timp de 60 de zile, se găsesc în organele parenchimatoase, numai 2,5—5 mg/kilocorp în comparaţie cu 1 000—3 700 mg/kilocorp pentru clorochină şi 6 000—17 000 mg/kilocorp pentru atebrină. Mai mult încă, paludrina este foarte rapid eliminată din ţesuturi, după întreruperea administrării. La om, 40—60% din paludrina absorbită este excretată în urină şi aproximativ 10% secretată direct în lumenul intestinal şi eliminată cu fecalele (Maegraith şi alţii, 1946).

Paludrina este degradată în ţesuturi, dar sediile şi natura modificărilor metabolice nu sînt pe deplin determinate. Nu se găsesc în urină sau fecale derivaţi paludrinici conjugaţi sau *p*-cloroanilină. S-a sugerat că agentul antimalaric activ este un produs oarecare de degradare a paludrinei. De exemplu, medicamentul nu este activ *in vitro* asupra culturilor de forme endo- sau exoeritrocitare ale anumitor plasmodii, chiar în concentraţii mai mari decît acelea obişnuit atinse în timpul terapiei la om. În plus, serul de păsări sau de maimuţe cărora li s-a administrat paludrină împiedică dezvoltarea plasmodiilor şi le distruge în cultură. În special, incubaţia medicamentului cu ţesut hepatic produce o substanţă plasmocidă neidentificată, în timp ce incubaţia cu eritrocite, macrofage şi fibroblaşti splenici nu are această acţiune; de aici s-ar părea că ficatul transformă paludrina într-un antimalaric activ. Într-adevăr, din urina umană a fost izolat un metabolit al paludrinei care este mult mai activ decît substanţele înrudite asupra malariei aviare, dar nu şi asupra celei a maimuţelor.

Posologie şi căi de administrare. Paludrina este administrată aproape totdeauna pe cale *orală*. Rezultate favorabile s-au comunicat în privinţa utilizării cloroguanidacetatului pe cale *intravenoasă* la pacienţi cu malarie pernicioasă, care nu erau în stare să înghită din cauza vărsăturilor sau a comei; s-au dat pînă la 400 mg pe doză unică, fără efecte nocive. Administrat pe cale intramusculară, determină o mionecroză localizată.

Doza *supresivă* pentru malaria *vivax* sau *falciparum* este la adult de 0,3 g clorhidrat, luat pe gură, o dată pe săptămînă, sau 0,1 g zilnic. Doza *profilactică* pentru malaria *falciparum* este de 0,3 g, o dată pe săptămînă; la persoanele neimune, care pătrund într-o zonă intens malarigenă, este indicată o cantitate de 0,1 g. O astfel de medicaţie este doar parţial eficientă asupra *P. vivax*. În tratamentul *acceselor* de malarie *falciparum*, doza curativă este de 0,1 g, de 3 ori pe zi (sau 0,3 g o dată), timp de 10 zile. Aceeaşi schemă este de obicei eficace şi în combaterea acceselor malariei *vivax*; adesea ea nu este însă curativă şi trebuie întrebuinţate în continuare doze supresive. Alte scheme de dozare sînt indicate în tabelul 68.

Toxicitate. La *animalele* de laborator, medicamentul este de 10—25 de ori mai toxic decît chinina şi aproximativ la fel de toxic ca atebrina sau clorochina. Un aspect particular observat după administrarea îndelungată a unor doze mari este limitarea aproape absolută a efectelor secundare la tractul gastro-intestinal; animalele prezintă o anorexie totală, devin caşectice şi pot muri prin inaniţie. Natura acţiunii toxice nu este cunoscută, dar ea este repede reversibilă cînd se înlătură medicaţia (Schmidt şi alţii, 1947).

La *om* paludrina este cea mai puţin nocivă dintre antimalaricele curent întrebuinţate; în doze terapeutice, practic nu produce efecte secundare. Dozele mari (1 g pe zi) pot determina vărsături, dureri abdominale şi diaree. Cantităţi excesiv de mari pot cauza o hematurie şi apariţia trecătoare în urină a epiteliilor şi cilindrilor; în sîngele bolnavilor cu malarie declarată clinic se pot observa mielocite într-o proporţie de 10%. Medicamentul nu colorează pielea, ca atebrina. S-au dat pînă la 700 mg, de 2 ori pe zi, timp de peste 2 săptămîni, fără apariţia unor efecte toxice care să necesite întreruperea tratamentului; această cantitate este mult peste cea folosită în terapeutică. Este evident deci că zona de securitate a paludrinei este pe deplin satisfăcătoare.

Acţiuni farmacologice. Paludrina exercită asupra organismului puţine acţiuni în afara celor antimalarice. Dozele excesive pot influenţa defavorabil tubul digestiv, tractul urinar şi sîngele (vezi mai sus). Cantităţile mari scad de asemenea — după cum s-a arătat — volumul, ca şi aciditatea răspunsului gastric secretor la alimente sau histamină, la pisici şi la om. În plus, concentraţiile mari ale medicamentului determină oprirea atriului izolat de iepure şi inversează efectul inhibitor al acetilcolinei asupra musculaturii atriale; mecanismele implicate în acest curios fenomen rămîn a fi elucidate (Vane, 1948, 1949).

Acţiuni antimalarice şi eficacitate. În *malaria aviară*, paludrina este de 3—10 ori mai activă decît chinina (ca supresiv); ea manifestă o activitate cauzal profilactică la variate tipuri de infecţii malarice ale păsărilor. Aceste proprietăţi, ca şi toxicitatea sa joasă, recomandau o evaluare atentă a compusului în *malaria umană*. Paludrina exercită o activitate profilactică şi supresivă asupra malariei

Scanned with OKEN Scanner

falciparum produsă prin sporozoiţi, stăpîneşte suficient de bine accesul clinic şi de obicei înlătură total infecţia. Medicamentul prezintă o acţiune supresivă asupra infecţiilor cu *P. vivax* şi combate atacul clinic; nu este însă complet profilactică împotriva malariei *vivax* inoculată de ţînţari, deoarece nu afectează stadiul tisular exoeritrocitar al infecţiei. De asemenea, în infecţii cu *P. vivax*, formele eritrocitare ale paraziţilor reapar adesea în sînge la scurt timp după ce dozele supresive de paludrină au fost oprite. Gametociţii nu sînt distruşi, dar devin neinfectanţi pentru ţînţari.

Asocieri medicamentoase. A fost cercetată eficacitatea diverselor asocieri ale paludrinei cu alte antimalarice. Deşi paludrina creşte mult concentraţia pentachinei concomitent îngerate, cele 2 medicamente nu prezintă efecte terapeutice sinergice în combaterea acceselor de malarie *vivax* (Atchley şi alţii, 1948; Jones şi alţii, 1948). Asocierea însă a paludrinei (250 mg) cu plasmochinul (10 mg), administrate la fiecare 8 ore timp de 10 zile, în decursul accesului primar sau al recăderilor de malarie *vivax* la indivizi care primiseră un tratament supresiv cu atebrină, scade serios frecvenţa ulterioară a recăderilor (22%), în comparaţie cu rezultatele obţinute numai prin medicaţia paludrinică. Aceste efecte sînt comparabile cu cele produse de chinină asociată cu plasmochin sau cu pentachină; combinaţiile chinină-aminochinolină produc însă efecte toxice mai puţine (Ménk, 1948). Paludrina şi chinina nu acţionează sinergic în prevenirea recăderilor de malarie *vivax*, cum se întîmplă prin asocierea chininei cu plasmochinul sau cu pentachina; rezultatele terapeutice sînt practic aceleaşi ca şi cu paludrina izolată. Cînd compusul este utilizat în terapia malariei produse de tulpini mai rezistente (vest-africane) ale *P. falciparum* se obţin rezultate mai bune în ceea ce priveşte rapiditatea opririi infecţiei şi prevenirea recăderilor, dacă se asociază în prima zi a tratamentului atebrină sau chinină (Covell şi alţii, 1949).

Rezistenţa cîştigată a plasmodiilor la paludrină. O serioasă rezistenţă cîştigată la paludrină a fost demonstrată concludent la pui şi maimuţe infectate cu speciile corespunzătoare de plasmodii (vezi trecerea în revistă a lui Bishop, 1951). Pentru producerea – la plasmodiile păsărilor domestice – a unor astfel de tulpini rezistente la medicament sînt necesare mai multe luni şi pasaje repetate. Fenomenul se produce probabil numai la paraziţii din stadiul eritrocitar, dar aceştia dau naştere ulterior formelor exoeritrocitare, care sînt de asemenea rezistente. Paraziţii aviari rezistenţi la paludrină îşi păstrează sensibilitatea lor la chinină, plasmochin, clorochină şi atebrină. Administrarea continuă de paludrină nu este necesară pentru a menţine rezistenţa. Aceasta a fost, de asemenea, obţinută la plasmodiile malariei maimuţelor; o terapie subeficace, continuată mai multe luni, produce în cele din urmă paraziţi care supravieţuiesc la cantităţi de 1 000—2 000 de ori mai mari de medicament decît cele iniţial eficiente (Schmidt şi alţii, 1949). Rezistenţa persistă cu toată trecerea parazitului prin ţînţar. Tulpina paludrinrezistentă rămîne sensibilă la alte antimalarice. Asemănarea biologică strînsă dintre speciile de plasmodii umane şi cele ale maimuţelor a ridicat întrebarea hotărîtoare dacă *P. vivax* şi *P. falciparum* pot deveni rezistente la paludrină. Într-adevăr s-a produs o rezistenţă notabilă la medicament la o tulpină de *P. vivax*, administrînd doze mici de substanţă la pacienţii succesivi dintr-o serie de voluntari în care tulpina era menţinută prin inoculare sanguină; au fost necesare multe săptămîni şi pasaje repetate, în ciuda unor condiţii experimentale care favorizau dezvoltarea rezistenţei (Scoton şi Lourie, 1949). Această importantă observaţie a fost confirmată şi s-a demonstrat că formarea subtulpinilor rezistente de *vivax* este deosebit de favorizată cînd schema de dozare este sub valorile curative (Cooper şi alţii, 1950). Apariţia malariei paludrin rezistente în condiţiile naturale ale utilizării pe teren este discutată mai jos.

Mecanismul de acţiune antimalarică. Mecanismul prin care paludrina îşi exercită efectele sale antiplasmodiale nu este cunoscut. În concentraţii medii, medicamentul inhibă într-o măsură moderată oxidarea glucozei şi lactatului de către eritrocitele de pui parazitate şi scade consumul de oxigen al acestor celule cu peste 50%. Din cauza asemănării structurale dintre porfirinele naturale şi complexul pe care paludrina îl formează cu cuprul s-a sugerat că medicamentul tulbură metabolismul porfirinic al plasmodiilor. Eficacitatea compusului împotriva malariei aviare este semnificativ inhibată de acidul pteroilglutamic, în timp ce acţiunea altor agenţi antimalarici nu este influenţată. S-a sugerat că paludrina acţionează prin împiedicarea utilizării de către plasmodii a vreunui produs de metabolism al acidului paraaminobenzoic.

Paludrina este un schizontocid puternic; ea atacă schizonţii tineri şi împiedică diviziunea nucleară, distrugînd nucleii respectivi în aşa fel, încît nu se mai formează merozoiţi (Mackerass şi Ercole, 1947). Interesul în problema paludrinei este îndreptat mai ales asupra faptului că medicamentul nu acţionează numai în stadiul eritrocitar al plasmodiilor, dar şi în cel tisular, exoeritrocitar, mai ales la *P. falciparum*. Aceasta înseamnă că s-a făcut un pas înainte către descoperirea unor agenţi antimalarici profilactici cauzali propriu zişi şi curativi. De asemenea, de un interes considerabil este faptul că medicamentul nu distruge gametociţii în gazda umană, dar îi face neinfecţioşi pentru ţînţari. Observaţiile lui Fairle (1946) şi Mackerass şi Ercole (1947) sugerează că la gametociţii în prealabil expuşi acţiunii paludrinei nu se constată vreun efect nociv în privinţa numărului sau morfologiei, pînă nu ajung în intestinul ţînţarului vector. Shute şi Maryon (1948) par a fi demonstrat că plasmodiile femele şi nu cele mascule sînt afectate de paludrină; gametociţii femeli sînt influenţaţi lent de către antimalarice şi un mare număr dintre ei sînt distruşi sau sterilizaţi mai înainte de a fi fecundaţi sau de a fi capabili să pătrundă în intestinul ţînţarului. Totuşi, nu toate tulpinile de gametociţi *falciparum* sînt influenţate defavorabil de către medicament (Ramakrishnan şi alţii, 1952). Informaţii suplimentare asupra acţiunilor unice ale paludrinei vor lămuri eventual mecanismul de acţiune al medicamentelor antimalarice şi vor preciza calea pentru sinteza unor compuşi mai activi.

Malaria umană produsă experimental. Fairley (1946) a demonstrat că voluntarii expuşi înţepăturilor ţînţarilor infectaţi cu *P. falciparum* (tulpina de Noua Guinee) nu contractează malaria dacă sînt sub paludrină şi nu li se pot găsi niciodată paraziţi în sînge. Efectuarea unor treceri din sîngele lor, după a şaptea zi (momentul primei apariţii a formelor asexuate eritrocitare de *P. falciparum*) nu produce malaria la receptivi, un fapt care arată că valul primar de paraziţi eritrocitari provenind din formele exoeritrocitare iniţiale este întîrziat sau lipseşte. Încetarea administrării medicamentului nu duce la accese clinice sau la apariţia paraziţilor în sînge, fapt care sugerează hotărît distrugerea plasmodiilor preeritrocitare. De aceea, paludrina acţionează ca un profilactic cauzal propriu-zis asupra *P. falciparum*. Într-adevăr, medicamentul este mai activ împotriva paraziţilor preeritrocitari decît a celor asexuaţi eritrocitari; este îndoielnic dacă se exercită şi vreo acţiune letală asupra sporozoiţilor ca atare. Chiar şi o doză unică de 50—100 mg, dată la timpul potrivit, acţionează ca un profilactic cauzal complet asupra unei infecţii serioase cu *falciparum*. Fairley a efectuat de asemenea experienţele de mai sus asupra unor

Scanned with OKEN Scanner

voluntari expuşi la înţepăturile ţînţarilor infectaţi cu *P. vivax*. Malaria nu s-a dezvoltat, paraziţii nu au apărut în sînge şi inocularea acestui sînge altor persoane, după ziua a noua (momentul primei apariţii a formelor asexuate eritrocitare de *P. vivax*), a fost negativă. Totuşi, după încetarea administrării de paludrină, toţi indivizii infectaţi au prezentat accese întîrziate de malarie *vivax*. Din cele arătate reiese limpede că medicamentul acţionează ca un profilactic cauzal parţial, adică inhibă temporar stadiul preeritrocitar şi astfel prelungeşte timpul de apariţie a paraziţilor asexuaţi eritrocitari în sîngele circulant.

În malaria *falciparum* produsă prin sporozoiţi, cînd paludrina este administrată în momentul apariţiei paraziţilor în sînge sau al prezenţei accesului clinic, infecţia este complet vindecată prin acţiunea schizontocidă a medicamentului (Fairley şi alţii, 1946). Acelaşi fapt este adevărat pentru malaria *falciparum* inoculată prin sînge (Earle şi alţii, 1948). În malaria *vivax* transmisă prin sporozoiţi sau prin sînge (tulpinile McCoy şi Chesson), paludrina suprimă notabil dezvoltarea eritrocitară a paraziţilor, în aşa fel, încît apariţia accesului este împiedicată; cînd compusul se administrează pentru tratamentul accesului, febra şi parazitemia sînt stăpînite mai încet decît cu clorochină sau atebrină (Jones şi alţii, 1948; Earle şi alţii, 1948). Încetarea tratamentului la pacienţii serios infectaţi este urmată de recăderi, dar perioada latentă pînă la recădere este mai lungă decît aceea constatată după tratamentul cu chinină, ceva mai scurtă decît după atebrină şi considerabil mai redusă decît după clorochină.

Eficacitatea în malaria umană naturală. Primele încercări de teren cu paludrină au confirmat larg rezultatele obţinute la voluntarii umani cu malarie produsă experimental. S-a văzut că doze de numai 50 mg, administrate la fiecare 12 ore, timp de 14 zile, opreau accesele clinice ale malariei terţe benigne sau maligne. Paraziţii asexuaţi dispăreau din sînge în 1—4 zile şi temperatura devenea normală în 4 zile; formele sexuate însă persistau. Nu s-au observat efecte secundare serioase. Vindecarea radicală a putut fi obţinută la 99% din pacienţii cu malarie *falciparum* sensibilă la medicament (tulpini de Noua Guinee), cu o doză de 100 mg, de 3 ori pe zi, repetată timp de 10 zile. Vindecarea clinică a malariei *vivax* s-a putut obţine în mod satisfăcător, dar cura radicală nu a fost posibilă la bolnavii cu tulpini care produc recăderi frecvente. Chiar şi o singură doză de 100 mg oprea febra şi parazitemia acceselor clinice de malarie *vivax* sau *falciparum*.

Experienţele de teren ulterioare, întreprinse asupra populaţiilor civile din India, Africa, Malaya şi din alte zone intens endemice au stabilit proprietăţile profilactice, supresive şi radical curative ale paludrinei în malarie. La populaţiile semiimune, frecvenţa vindecărilor radicale este înaltă; la persoanele neimune, însă, s-au constatat recăderi, mai ales în malaria *vivax*. Faptul că vindecarea radicală a malariei *vivax* poate să nu se producă chiar după o terapie supresivă continuă şi îndelungată cu paludrină (de peste 1 an) este demonstrat — în unele cazuri — de apariţia promptă a recăderilor, cînd tratamentul se suprimă. Sensibilitatea naturală la medicament variază de asemenea cu tulpina geografică a malariei *falciparum*. De exemplu, tulpinile din Noua Guinee, iniţial sensibile, răspund bine la tratament, în timp ce tulpinile vest africane sînt relativ insensibile la acţiunea schizontocidă a paludrinei. În afară de *rezistenţa naturală* la medicament, plasmodiile îşi pot forma şi o rezistenţă cîştigată, aşa cum s-a discutat mai sus. Într-adevăr, un număr mereu mai mare de comunicări clinice dovedeşte apariţia unei paludrinrezistenţe importante la *P. falciparum* în Malaya, Indochina, Africa de vest, India şi în alte locuri, şi chiar în Noua Guinee. De asemenea, se acumulează dovezi clinice că diversele tulpini de *P. vivax* şi *P. malariae* sînt pe cale de a deveni rezistente la paludrină. Această desfăşurare defavorabilă diminuează serios valoarea medicamentului în profilaxia sau terapia de masă. Rămîne de văzut dacă scheme diferite de dozare, asociate cu administrarea concomitentă a altor antimalarice, vor zădărnici, în oarecare măsură, dezvoltarea rezistenţei la paludrină şi vor restabili utilitatea generală a medicamentului în tratamentul de masă (Covell şi alţii, 1949; Fairley, 1949; Bruce-Chwatt, 1951; Gunther şi alţii, 1952 şi încă mulţi alţii).

Întrebuinţări terapeutice. Exceptînd valoarea sa posibilă în tratamentul lambliazei, paludrina este întrebuinţată numai în *malarie*. În malaria *falciparum* ca şi în cea *vivax*, compusul stăpîneşte suficient accesul clinic, dar este mai lent în abolirea febrei şi parazitemici decît atebrina sau clorochina. În malaria *falciparum*, paludrina este un agent profilactic cauzal adevărat, supresiv şi radical curativ, dacă plasmodiile nu şi-au format o rezistenţă la medicament; la pacienţii neimuni însă, infectaţi cu anumite tulpini de *P. falciparum* (în special vest-africane), recăderile pot apărea, dacă nu se folosesc doze mai mari şi un tratament mai prelungit decît se recomandă de obicei. Atebrina sau chinina, date în prima zi a unei astfel de terapii, ameliorează considerabil frecvenţa vindecărilor radicale.

În malaria *vivax*, paludrina opreşte accesul, dar nu are avantaje asupra clorochinei. Ea este de asemenea un supresiv eficace, dar nu produce o vindecare radicală, mai ales, în infecţiile cauzate de tulpini cu tendinţă mare la recăderi; în această privinţă, ea este mult inferioară combinaţiei de chinină şi pentachină.

Paludrina reprezintă un progres chimioterapic important, deoarece — pe lîngă faptul că este un schizontocid puternic — medicamentul distruge formele tisulare preeritrocitare, în dezvoltare activă, ale anumitor plasmodii şi exercită o acţiune sterilizantă unică asupra gametociţilor. Mai mult încă, paludrina este cel mai puţin toxic dintre antimalaricele care ne stau la dispoziţie. Sînt necesare date suplimentare în privinţa schemelor de dozare adecvate tulpinilor de paraziţi cu *rezistenţă naturală*. De asemenea, trebuie să se răspundă multiplelor întrebări ridicate de *rezistenţa cîştigată*. Identificarea produsului activ de degradare metabolică a paludrinei va furniza poate baza pentru sinteza unor antimalarice superioare, concurînd la descoperirea mecanismului biochimic prin care sînt distruşi paraziţii.

PIRIMETAMINA (DARAPRIM)

Pirimetamina (daraprim) este o 2,4-diamino-5-(*p*-clorofenil)-6-etilpirimidină, una dintre cele mai recente adăugiri la lista antimalaricelor de sinteză. Formula de structură este prezentată în tabelul 49, din care rezultă limpede că pirimetamina nu este chimic înrudită cu agenţii plasmocizi curent întrebuinţaţi. Totuşi, ea este apropiată de un metabolit al paludrinei. Deoarece, atît paludrina, cît şi diferite purine şi pirimidine substituite manifestă un oarecare antagonism faţă de efectul stimulant al acidului pteroilglutamic asupra creşterii *Lactobacillus*-ului *casei*, o substanţă apropiată de pirimetamină a fost încercată în malaria puilor, în care s-a dovedit la fel de activă ca şi chinina; alte structuri înrudite au fost sintetizate şi examinate pe animale în privinţa proprietăţilor lor antimalarice. Pirimetamina a fost găsită foarte eficace (Falco şi alţii, 1951; *Symposium*, 1952). Într-adevăr, comparativ cu paludrina, ea era de 200 de ori mai activă asupra infecţiilor cu *P. gallinaceum* la pui şi de 60 de ori mai activă asupra infecţiilor cu *P. berghei* la şoareci.

Scanned with OKEN Scanner

Schmidt şi Genther (1953) au studiat cuprinzător proprietăţile profilactice, supresive şi curative ale pirimetaminei la maimuţele *Rhesus* infectate cu *P. cynomolgi*. Medicamentul prelungea pronunţat perioada de incubaţie, dar nu distrugea stadiul tisular al infecţiei; înlătura parazitemia din sîngele periferic şi acţiona asupra infecţiilor produse prin sporozoiţi. Pirimetamina s-a dovedit a fi mult mai activă — la aceeaşi greutate — decît paludrina şi clorochina. Reproducţia asexuată era afectată într-un mod similar cu acela al paludrinei. Cu toate acestea, dispariţia parazitemiei se petrecea lent şi *P. cynomolgi* devenea rezistent la pirimetamină; formele rezistente supravieţuiau transmiterii prin ţînţar. Pirimetamina în doze mici s-a dovedit a fi un agent supresiv foarte eficace împotriva *P. vivax (tulpina Chesson)* la *voluntarii umani*, fiind însă mai puţin activă în tratamentul acceselor; deşi medicamentul nu pare a fi un profilactic cauzal adevărat, tratamentul prelungit acţionează supresiv la multe dintre infecţii (Coatney şi alţii, 1953). Paraziţii pirimetaminrezistenţi sînt de asemenea refractari la paludrină, nu însă şi la clorochină. Într-adevăr, rezistenţa încrucişată dintre pirimetamină şi paludrină a fost demonstrată la voluntarii umani infectaţi cu *P. falciparum* sau *P. vivax* (Hernandez şi alţii, 1953). Paraziţii au devenit de asemenea rezistenţi în cursul utilizării clinice a pirimetaminei. Dovezi experimentale preliminare arată că medicamentul poate fi un agent gametocid eficace împotriva *P. vivax* şi *P. falciparum* (Shute şi Maryon, 1954).

Experimentările pe teren ale pirimetaminei întreprinse în diferite părţi ale lumii (Africa apuseană, Malaya, India etc.) arată că medicamentul este un agent *supresiv* şi că *poate opri accesele* malarice. El *nu este un profilactic cauzal* şi nici *nu constituie o cură radicală* pentru malaria *vivax* cu recăderi *(Symposium*, 1952). Accesul clinic de malarie este oprit mai încet de pirimetamină decît de alte antimalarice, şi bolnavul în fază acută trebuie să primească un schizontocid cu acţiune mai rapidă. Gametociţii de *falciparum* nu sînt uşor distruşi de medicament. S-a comunicat existenţa unor tulpini de *P. falciparum* natural rezistente la pirimetamină (Malaya) şi este posibil ca tulpini de plasmodii, iniţial sensibile, să devină cu timpul rezistente. Este necesară o mai amănunţită investigare clinică pentru a evalua proprietăţile antimalarice ale pirimetaminei şi mai ales toxicitatea ei (vezi mai jos).

Pirimetamina nu este un medicament oficial şi nu este descrisă în M.N.N. Este o pulbere albă, insipidă, solubilă în apă şi prezentată în tablete crestate, conţinînd 25 mg substanţă. Doza *supresivă* recomandată pentru adult este de 25 mg, o dată pe săptămînă. Pentru tratamentul accesului se dă o doză de 50 mg în prima zi, urmată de 25 mg zilnic timp de 2 zile.

Datele asupra *metabolismului intermediar* şi excreţiei pirimetaminei la om sînt încă reduse. Cercetările pe maimuţe ale lui Schmidt (1953) arată că medicamentul este absorbit destul de încet (dar complet) din tractul gastro-intestinal şi că există diferenţe considerabile la animale, în privinţa concentraţiilor plasmatice atinse după administrarea unei aceleiaşi doze de substanţă. Pirimetamina este metabolizată în cea mai mare parte în organism şi mai puţin de 20% din compus se elimină nemodificată în urină.

Toxicitatea clinică a pirimetaminei este îndoielnică şi necesită cercetări de durată. Deşi dozele din limitele terapeutice par a fi bine tolerate — cu excepţia tulburărilor gastro-intestinale la unii pacienţi — doze mai mari pot determina o anemie *megaloblastică* şi alte manifestări ale carenţei de acid folic. Schmidt şi colaboratorii (1953) au observat că medicamentul este mai puţin toxic decît paludrina sau clorochina la *şobolani*, dar că se deosebeşte de aceşti doi agenţi prin producerea de leziuni cutanate, neutropenie şi aplazie a măduvei oaselor. Aceiaşi cercetători au constatat că pirimetamina este cu mult mai toxică decît paludrina şi clorochina *la maimuţe* şi — în doze destul de reduse — produce astenie musculară, anorexie, diaree, pigmentare a pielii, gingivită, agranulocitoză şi leziuni ale splinei, ganglionilor limfatici, cortexului suprarenal, măduvei oaselor şi ale calicelor renale; doze mai mari determină accese convulsive. Într-adevăr, Schmidt şi colaboratorii conchid că dacă cercetări pe om, serios controlate, nu vor demonstra că pirimetamina posedă proprietăţi antimalarice excepţionale la doze care să ofere o zonă largă de securitate, utilizarea generală a medicamentului nu este justificată. În studii pe voluntari umani, Myatt şi colaboratorii (1953) au observat că 6 din 12 indivizi sănătoşi, cărora li se dăduse zilnic o doză unică de 25 mg pirimetamină, timp de 7 săptămîni, făceau o anemie de tip megaloblastic, care dispărea repede cînd medicamentul era întrerupt; nivelul dozei întrebuinţate era însă mult mai mare decît acela recomandat pentru o terapie supresivă eficace.

Din cele arătate reiese limpede că este necesar un studiu mai amănunţit asupra toxicităţii clinice a pirimetaminei, în special în condiţiile unei utilizări de teren pentru o terapie supresivă de masă. De asemenea trebuie rezolvată problema serioasă a importanţei şi condiţiilor de dezvoltare a tulpinilor de plasmodii pirimetaminrezistente. Pînă cînd nu se vor lămuri aceste chestiuni, antimalaricele uzuale vor avea preferinţă.

PAMACHINA (PLASMOCHINUL)

Istoric. Plasmochinul (aminochin, pamachină, plasmochin) a fost sintetizat de către Schulemann şi colaboratorii şi introdus în medicină ca antimalaric de către Mühlens, în 1926. În 1891, Ehrlich descoperise că albastrul de metilen manifesta o slabă acţiune plasmocidă; colorantul fusese cercetat deoarece se fixa de preferinţă pe parazitul din sîngele circulant, lăsînd incolore alte elemente. Mai tîrziu s-a demonstrat că 8-aminochinolina are o acţiune schizontocidă slabă la canari şi că uşoara activitate antimalarică a albastrului de metilen poate fi intensificată prin substituirea unui radical dialkilaminoalkil în locul unuia dintre grupele N-metil ale colorantului. Deoarece grupul metoxi al inelului chinolinic era considerat, ca şi în chinină, important pentru activitatea antimalarică, au fost sintetizaţi un mare număr de derivaţi chinolinici la care erau prezente ambele grupe, metoxi şi 8-amino. În această serie, plasmochinul a dovedit o activitate deosebită, fiind în malaria canarilor de 60 de ori mai eficace decît chinina.

Chimie şi preparate. Plasmochinul este o 8-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)-6-metoxichinolină, a cărei formulă structurală este arătată în tabelul 49. Sarea de care dispunem este un metil-bis-β-hidroxinaftoat, *pamachinnaftoatul (aminochinnaftoat)*, F.N. IX; conţine 44% bază. Este o pulbere de culoare galbenă pînă la galben-portocaliu, inodoră, insolubilă în apă. Este aproape fără gust şi are o acţiune anestezică locală asupra limbii. Medicamentul este prezentat în tablete conţinînd 20—40 mg; el se găseşte de asemenea în combinaţie cu chinina, în tablete conţinînd 20 mg naftoat de plasmochin şi 0,13 g sulfat de chinină. Preparatele neoficiale de plasmochin prezintă o neomogenitate de 10—30%. Contaminantul principal este „izoplasmochinul", o 8-(3′-dietilamino-1-etilpropilamino)-6-metoxichinolină; impurificarea nu modifică sensibil proprietăţile antimalarice sau farmacologice ale plasmochinului.

Scanned with OKEN Scanner

Posologie şi căi de administrare. Practic plasmochinul este administrat totdeauna pe cale orală. Doza orală completă pentru combaterea acceselor malarice este la adulţi de 60–90 mg zilnic (exprimate ca bază), dată în 3 doze egale, la masă, timp de 14 zile. Puţini indivizi sînt însă în stare să tolereze o astfel de medicaţie fără a prezenta cel puţin unele efecte secundare. Chiar şi 10—20 mg plasmochin zilnic, timp de 3 zile, sînt suficiente în scop *gametocid*. Compusul este rareori întrebuinţat singur. De obicei se prescrie pentru 12–14 zile, în combinaţie cu chinina şi clorochina, cu scopul de a *vindeca radical* boala şi a preveni recăderile. Doza de plasmochin este de 20—40 mg pe zi, cea de chinină de 2 g, cea de clorochină de 1,5 g. Plasmochinul a fost administrat concomitent cu atebrina sau imediat după o cură cu acest medicament, dar metoda nu este recomandată, din cauza incidenţei ridicate şi severităţii reacţiilor toxice.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. După ingestie, plasmochinul este rapid şi complet absorbit din tractul intestinal. Concentraţiile plasmatice obţinute după administrarea orală şi intramusculară sînt în mare aceleaşi; valorile maxime apar la 2—4 ore după ingestia compusului, dar la sfîrşitul a 8 ore nu se mai găsesc decît cantităţi neglijabile. Se observă variaţii considerabile ale nivelurilor maxime din plasmă, la indivizi cu aceeaşi schemă de dozare. Experienţe pe cîini au arătat că plasmochinul se acumulează în ficat, plămîn şi creier într-un grad moderat. Sub 1% din medicament este eliminat ca atare în urină. Compusul este distrus de fecale. Se pare că în organism plasmochinul este supus unei transformări metabolice rapide (Berliner şi Butler, 1946; Zubrod şi alţii, 1948).

Ca şi alte 8-aminochinoline, plasmochinul este oxidat mai întîi în hidroxiderivaţi şi—de aici—în chinonimine şi chinone. Produşii de degradare metabolică sînt probabil responsabili, nu numai de methemoglobinemia pe care o produce plasmochinul, dar şi de efectele sale schizontocide (Blanchard şi Schmidt, 1946; Bradie şi Udenfriend, 1950).

Efectele atebrinei asupra metabolismului plasmochinului. Se ştia de mult că atebrina sporeşte mult toxicitatea plasmochinului *(Fourth General Report*, 1937); dar mecanismul nu a fost înţeles pînă cînd nu au devenit accesibile teste cantitative pentru determinarea concentraţiilor sale plasmatice. Administrarea concomitentă a atebrinei creşte de 5—10 ori concentraţia plasmochinului în plasmă şi prelungeşte considerabil rămînerea chinolinei în organism (Zubrod şi alţii, 1948). Atebrina pare a împiedica într-un mod oarecare degradarea metabolică a plasmochinului; chiar şi cantităţi foarte mici (10 mg) de atebrină exercită un efect detectabil. Deoarece atebrina dispare foarte încet din organism, fenomenul de mai sus este observat chiar cînd plasmochinul este administrat la 3 luni după ultima doză de atebrină. Medicaţia concomitentă cu plasmochin nu modifică însă nivelul plasmatic al atebrinei. Nici chinina şi nici clorochina nu exercită efecte semnificative asupra concentraţiei plasmatice a plasmochinului.

Acţiuni farmacologice. Pe lîngă acţiunile sale antimalarice, plasmochinul exercită puţine efecte farmacologice în doze terapeutice nepericuloase. Principalele sale acţiuni sînt de natură toxicologică (vezi mai jos) şi se exercită în special asupra sîngelui şi sistemului nervos central. Plasmochinul nu este antipiretic, analgetic sau musculotrop, diferind prin aceasta de chinină. La animale, dozele mari produc hipotensiune, deprimă cordul şi centrul vasomotor şi cauzează moartea prin insuficienţă respiratorie.

Activitatea antimalarică. Plasmochinul a fost introdus în tratamentul malariei ca schizontocid datorită activităţii sale în malaria catemerală a canarilor; medicamentul este de 40–150 de ori mai activ decît chinina ca agent supresiv în diversele forme de malarie aviară şi manifestă de asemenea oarecare proprietăţi profilactice. Cu toate acestea, formele eritrocitare de *P. vivax* şi *P. falciparum* sînt mult mai rezistente la plasmochin decît plasmodiile aviare. Plasmochinul exercită o acţiune gametocidă unică împotriva tuturor celor 3 specii de plasmodii care infectează omul, dar mai ales împotriva gametocitilor de *P. falciparum*, ai cărui schizonţi sînt foarte rezistenţi la compus.

Înaintea celui de-al doilea război mondial, plasmochinul a fost folosit în diferite asociaţii cu chinina sau atebrina, pentru a spori frecvenţa vindecărilor şi a preveni recăderile. Că plasmochinul ajută la îndeplinirea acestor obiective este un fapt care nu poate fi negat. Cu toate acestea, experienţele ulterioare de teren ale armatelor aliate au dus la abandonarea tratamentului adjuvant cu plasmochin; s-a socotit că zona de securitate a plasmochinului este prea îngustă şi că frecvenţa recăderilor nu este considerabil scăzută. Discrepanţa aceasta se explică probabil prin dificultăţile inerente studiilor clinice de teren, în special în timp de război; sînt implicate multe variabile, cum ar fi diferenţe în intensitatea infecţiei, variaţii importante ale tulpinilor, imunitatea cîştigată sau naturală, efectul terapeutic anterior cu medicamente supresive şi starea de sănătate a populaţiei studiate.

Către 1941 se părea că clorochina, antimalaricul cel mai activ din seria 4-aminochinolinică, nu ar preveni recăderile la pacienţii infectaţi cu anumite tulpini de *P. vivax*. Cercetările au fost apoi deplasate de la agenţii supresivi la cei curativi şi astfel s-au centrat din nou asupra grupului 8-aminochinolinic, în aşteptarea descoperirii unor agenţi curativi mai puţin toxici decît plasmochinul (Blanchard şi Schmidt, 1946; Berliner şi Butler, 1946). Mai multe sute de compuşi au fost sintetizaţi şi o parte din ei au ajuns în faza de încercare clinică; printre acestea erau şi pentachina şi plasmochinul (vezi mai jos). Pentru utilizarea sa ca standard de comparaţie, plasmochinul a fost studiat din nou, cu multă grijă, în condiţii determinate şi s-au obţinut multe date noi, nu numai cu privire la plasmochin, dar şi în privinţa problemelor complexe ale tratamentului malariei.

Majoritatea studiilor, precis controlate, întreprinse asupra plasmochinului, au fost executate pe *voluntari umani* sănătoşi sau pe bolnavi de paralizie generală progresivă, cu malarii inoculate cu ajutorul sîngelui (trofozoitică) sau al ţînţarilor (sporozoitică). Feldman şi colaboratorii (1947) au constatat că plasmochinul (70—80 mg de bază zilnic), dat exact înainte de inocularea sporozoiţilor de *P. vivax* (McCoy) şi cîteva zile după aceea prevenea accesele primare sau le amîna cu luni de zile; cu *P. falciparum* (Costa), profilaxia era completă şi nu mai apăreau accese primare întîrziate. Pentru a asigura o acţiune selectivă a medicamentului asupra sporozoiţilor în decursul stadiului primar (preeritrocitar) al infecţiei, medicaţia se limitează la perioada preclinică a bolii; cu alte cuvinte, perioada de administrare era mai scurtă decît incubaţia necesară pentru apariţia accesului primar. Tulpinile utilizate nu prezentau însă o frecvenţă deosebit de mare de recăderi. Mai mult încă, durata medicaţiei de numai o săptămînă determină la toţi indivizii, methemoglobinemie, creşterea bilirubinemiei şi scăderea moderată a hematocritului. Mecanismul profilaxiei plasmochinice este necunoscut.

Folosind tulpini Chesson de *P. vivax*, cu frecvenţă mare de recăderi, Jones şi colaboratorii (1948) au constatat că plasmochinul şi încă trei 8-aminochinoline înrudite pot exercita o acţiune profilactică la unii pacienţi, dar nu protejează toţi indivizii — chiar la doze apropiate de limita toleranţei. Nu există o corelaţie între eficacitatea profilactică şi concentraţiile plasmatice de plasmochin. O observaţie importantă a fost faptul că afecţiunea la cei care făceau malaria cu tot tratamentul profilactic — era atît de modificată, încît devenea mult mai sensibilă; se obţineau vindecări prin cure medica-

Scanned with OKEN Scanner

mentoase de obicei ineficace în prevenirea recăderilor. Fără îndoială că plasmochinul exercită un oarecare efect nociv asupra stadiului preeritrocitar al plasmodiului. Dovada care confirmă acest fapt este prelungirea fazei preclinice a malariei aviare inoculate prin sporozoiți, sub influența 8-aminochinolinelor.

Berliner și colaboratorii (1946, 1948) au demonstrat că dozele maxime de plasmochin sînt incapabile să întrerupă ciclul eritrocitar schizogonic al malariei *vivax* și *falciparum*. Numai cînd medicamentul se administra în doze mari (60–90 mg de bază), în asociere cu 2 g de chinină zilnic, timp de 2 săptămîni, se putea observa o acțiune curativă asupra acceselor primare ale malariei *vivax* (Chesson) produsă prin sporozoiți. Craige și colaboratorii (1947) au comunicat rezultate în mare asemănătoare în malaria *vivax* (Chesson) inoculată de țînțar; mai multe scheme terapeutice (plasmochin singur, în asociere cu chinină sau înainte de aceasta) ofereau protecție împotriva recăderilor numai la puțini din indivizii infectați. Efectele curative comunicate de cercetători anteriori erau atribuite unei sensibilități mai mari a tulpinii, unei densități mai mari a infecției sau administrării medicamentului într-un stadiu mai tardiv al bolii. De exemplu, Most și colaboratorii (1946) au constatat că doze de numai 27 mg zilnic (exprimat ca bază) coborau remarcabil frecvența recăderilor la militarii care încetau tratamentul medicamentos supresiv după reîntoarcerea din regiunile hiperendemice.

Toxicitate. Efectele toxice acute și cronice, *la animale* ale plasmochinului și ale 8-aminochinolinelor înrudite, au fost revăzute în amănunt de Blanchard și Schmidt (1946) și de Schmidt și Schmidt (1948); ei au analizat de asemenea relațiile dintre structura chimică și toxicitate în seria 8-aminochinolinică. Sindromul „reacției plasmochinice" este observat mai net la maimuțe și cîini; el include o depresiune psihică și fizică mare, astenie, anorexie, cașexie, cianoză, tulburări respiratorii și circulatorii, semne oculare (absente la maimuțe), stomatită ulceroasă, leucopenie, neutropenie, methemoglobinemie, anemie, leziuni hepatice întinse și ușoare leziuni cerebrale. La cîini, dozele toxice de plasmochin produc modificările oculare caracteristice ale paraliziei simpatice: mioză, enoftalmie și relaxare a membranei nictitante; leziunea este centrală, deoarece, atît conducerea ganglionară, cît și cea periferică autonomă rămîn neatinse. Afectarea central-simpatică determină de asemenea hipotensiune, bradicardie și absența răspunsurilor cardio-vasculare reflexe care necesită o descărcare simpato-adrenalinică; tulburări neurologice asemănătoare apar și după pentachină și izopentachină (Moe și alții, 1949).

În general, efectele toxice ale plasmochinului *la om* sînt similare celor observate la animale. Tubul digestiv, sistemul nervos central și organele hematopoetice sînt în special afectate. Efectele secundare cuprind cefalee, anorexie, greață, vărsături, jenă sau dureri epigastrice, diaree, astenie, vertij, somnolență, uneori psihoze, rareori comă, midriază, tulburări urinare, tahicardie, aritmii, deprimare tranzitorie a undelor *T* în electrocardiogramă, colaps cardio-vascular brutal, hepatosplenomegalie dureroasă, necroză hepatică acută, hipoglicemie, methemoglobinemie, cianoză, icter, anemie hemolitică acută, hemoglobinurie, leucopenie și granulocitopenie. Aproximativ 50% din pacienții care primesc zilnic 60 mg plasmochin (bază) prezintă dureri abdominale, vărsături, methemoglobinemie și neutropenie; aceste efecte sînt rare la doze de 30 mg, dar apar aproape la toate persoanele care primesc 90 mg/zi. Toxicitatea plasmochinului este sporită considerabil de atebrină; mecanismul acestui fenomen este elucidat (vezi mai sus). Chinina crește toxicitatea plasmochinului numai în mică măsură; paludrina, moderat.

Efecte hematologice. Cele mai serioase efecte toxice ale plasmochinului la om se manifestă asupra sîngelui; ele au fost studiate foarte amănunțit. Medicamentul determină formarea de *methemoglobină*, căreia i se datoresc cianoza și — în parte — simptomele atribuite anemiei. Gradul methemoglobinemiei este aproximativ paralel cu doza de plasmochin și este crescut de medicația atebrinică administrată concomitent. Acest efect asupra hemoglobinei este rareori serios și prin el însuși nu constituie o piedică în calea terapiei plasmochinice. Granulocitopenia reprezintă un accident toxic foarte serios; din fericire, dozele întrebuințate de obicei în terapeutică nu acționează defavorabil asupra neutrofilelor. De exemplu, o doză zilnică de 30 mg este fără influență, dacă nu se administrează și atebrină; spre deosebire de aceasta, o doză de 90 mg/zi, timp de 2 săptămîni, scade aproape totdeauna în mod semnificativ numărul granulocitelor. Neutropenia debutează progresiv și dispare de obicei repede cînd medicamentul este suprimat. *Anemia hemolitică acută* este un accident grav al terapiei plasmochinice, care poate fi fatal. Aproximativ 5—10% din indivizii de culoare fac o hemoliză intravasculară acută urmată de sindrom icteric, anemie, hemoglobinurie și leziuni renale. Incidența este mult mai joasă la albi. Hemoliza apare de obicei la a treia—a cincea zi a administrării plasmochinului; ea nu are probabil relații cu dozajul sau cu concentrația sanguină a medicamentului. Se crede că hemoliza este determinată de un produs metabolic al plasmochinului, care are o acțiune precipitantă, cînd sînt prezenți anumiți alți factori predispozanți ca rasa, hipersensibilitatea, malaria, leziunea hepatică și atebrina. Un individ care a suferit de o criză hemolitică acută datorită plasmochinului, va avea foarte probabil un al doilea acces dacă se repetă medicația. După cum se amintește în discuția asupra chininei, *methemalbumina* (un complex serin-hematinic) apare constant în ser cînd plasmochinul și chinina se administrează simultan, dar nu se produce cînd fiecare medicament este dat singur sau cînd plasmochinul se folosește în asociere cu atebrina (Rosenfeld și alții, 1948; Blake, 1948).

Prevenirea și tratamentul efectelor secundare. Contraindicațiile utilizării plasmochinului cuprind bolile hepatice, renale sau cardiace, anemia, neutropenia și existența în istoric a unor episoade hemolitice anterioare.

Limitele zonei de securitate nu trebuie depășite. Plasmochinul nu va fi administrat în asociere cu atebrina sau la cîteva săptămîni după această medicație. Cianoza sau primele dovezi de neutropenie necesită încetarea tratamentului cu plasmochin. Supravegherea medicală strînsă, de preferat într-un spital, este de dorit; acest fapt limitează mult utilizarea plasmochinului. Nu avem la dispoziție un tratament specific al acestei intoxicații. Măsurile de susținere a organismului sînt întrebuințate așa cum s-a indicat. Din nefericire, anemia hemolitică acută apare brusc, fără semne premonitorii; transfuziile de sînge și introducerea intravenoasă a unor lichide conținînd electroliți adecvați sînt indicate în tratamentul hemoglobinuriei severe; alcalinizarea urinii este probabil și ea de valoare. Dacă methemoglobinemia este excesivă putem administra — pentru a o combate — albastru de metilen[1].

Întrebuințări terapeutice. Plasmochinul este un agent gametocid foarte eficace; sub acțiunea sa sîngele persoanelor la care există forme sexuate de plasmodii devine neinfectant pentru țînțari. Totuși, o astfel de terapie nu influențează evoluția bolii la pacienți și nu mai este considerată un aspect esențial

[1] În doze reduse, deoarece concentrațiile mai mari exercită un efect tocmai contrar (sînt methemoglobinizante). Vezi la paragraful respectiv al capitolului 49 (N. T.).

sau realizabil al combaterii în masă a malariei. În doze neprimejdioase, plasmochinul singur nu este destul de puternic ca supresiv şi nici suficient de curativ pentru a justifica riscurile utilizării sale clinice în combaterea multor tulpini de *P. vivax*; mai mult încă, medicamentul are doar o activitate moderată împotriva formelor asexuate de *P. falciparum*. Chiar dozele maxime pot eşua în întreruperea ciclului eritrocitar. Medicamentul este deosebit de riscant la oamenii de culoare. În asociere cu chinina sau clorochina, plasmochinul creşte mult frecvenţa vindecărilor radicale şi scade incidenţa recăderilor (Garrison şi alţii, 1952). Din seria 8-aminochinolinică, plasmochinul nu este cel mai puţin nociv şi nici cel mai eficace antimalaric; el nu are alte întrebuinţări decît în tratamentul malariei. Proprietăţile sale în acest sens, în comparaţie cu ale altor antipaludice, sînt prezentate în tabelul 48.

PENTACHINA

Pentachina (SN-13 276, *plachinol*) a fost descoperită în decursul unui program comun de cercetare antimalarică pe scară mare, întreprins în Statele Unite în timpul celui de-al doilea război mondial. În cadrul acestui program au fost selecţionaţi pentru posibilitatea unei activităţi antimalarice aproximativ 14 000 de compuşi chimici, reprezentînd aproape 70 de clase de substanţe organice; circa $^1/_3$ au fost sintetizaţi special pentru acest scop (Wiselogle, 1946; Elderfield, 1946). Către 1944 era evident că medicamente pur supresive, ca atebrina, nu sînt în stare să preîntîmpine recăderile frecvente ale anumitor tipuri de malarie *vivax* şi că proprietăţile curative ale antimalaricelor depindeau de factori diferiţi de cei care determinau supresiunea bolii. Atenţia s-a îndreptat apoi către descoperirea unor agenţi capabili de a efectua „cura radicală"; au fost sintetizate multe substanţe înrudite cu plasmochinul, încercîndu-se să se descopere compuşi mai puternici şi mai puţin toxici decît acesta. Dintre cele cîteva sute de *8-aminochinoline* explorate, pentachina a fost una dintre cele mai promiţătoare, pe baza testelor de laborator pentru toxicitate şi a eficacităţii în malariile aviare. Au fost apoi studiate farmacologia şi toxicitatea la om şi medicamentul a fost supus examinării clinice, atît în malaria produsă experimental, cît şi în încercările de teren.

Pentachina este o 8-(5-izopropilaminoamilamino)-6-metoxichinolină, a cărei formulă de structură este arătată în tabelul 49. Ea diferă de plasmochin prin prezenţa unui grup terminal aminic secundar, în locul unuia terţiar şi prin natura lanţului alifatic dintre cei 2 atomi de azot. Ambele caracteristici determină eficacitatea mai înaltă şi toxicitatea mai coborîtă a pentachinei. Relaţiile dintre structura chimică şi activitatea antimalarică a 8-aminochinolinelor au fost revăzute de Blanchard şi Schmidt (1946), Berliner şi Butler (1946), Alving şi alţii (1948).

Absorbţia, metabolismul intermediar şi repartiţia pentachinei în organism sînt asemănătoare celor ale plasmochinului, cu excepţia concentraţiilor plasmatice, menţinute timp mai îndelungat la pentachină şi a degradării metabolice, probabil mai puţin rapide; numai 15% dintr-o doză administrată se excretă în urină. Pentachina este larg şi rapid degradată în organism, probabil la chinonimine şi chinone; există dovezi probabile că produşi de oxidare de acest fel sînt agenţi plasmocizi activi.

Aspectele generale ale *toxicităţii* pentachinei la animale şi om sînt asemănătoare plasmochinului. Totuşi, în dozele terapeutice care se recomandă (pînă la 60 mg bază zilnic), pentachina este mult mai puţin toxică şi determină rareori efecte secundare serioase (de exemplu anemie hemolitică acută) la pacienţi albi (Alving şi alţii, 1948; Craige şi alţii, 1948). Dozele mari de pentachină produc o hipotensiune posturală marcată; tulburarea ortostatică a mecanismelor cardio-vasculare compensatoare de reglare se aseamănă celei observate în hipotensiunea posturală idiopatică şi poate fi datorită unei afectări funcţionale similare a simpaticului central. Dovezi ale leziunilor simpatice centrale se observă şi după doze toxice de plasmochin (Moe şi alţii, 1949). Un examen atent şi cuprinzător al efectelor secundare al unui mare număr de 8-aminochinoline, la diferite specii de animale, a relevat 3 categorii destul de distincte de efecte toxice (Blanchard şi Schmidt, 1946). Un grup (de tip plasmochinic) este caracterizat printr-o scădere a elementelor mieloide din sîngele periferic şi măduva oaselor; un altul (de tip plasmocidic), prin modificări degenerative localizate ale sistemului nervos central, asociate cu tulburări funcţionale; şi un al treilea (atipic), caracterizat prin efecte toxice asupra inimii şi circulaţiei. Toxicitatea pentachinei intră în mare parte în prima categorie, dar de asemenea parţial şi în a doua. Efectele neurotoxice ale medicamentului şi ale substanţelor înrudite au fost cercetate pe larg la maimuţe (Schmidt şi Schmidt, 1951).

În malaria umană experimentală ca şi în cea *clinică*, pentachina are o activitate curativă mai mare şi o toxicitate mai joasă decît plasmochinul, la o aceeaşi cantitate de bază. Chinina potenţează considerabil acţiunea antimalarică a pentachinei. În dozele mari pe care le necesită, pentachina este prea toxică pentru a fi utilizată ca profilactic cauzal sau ca supresiv de durată al malariei. Medicamentul nu are avantaje asupra altor agenţi utilizaţi în combaterea simptomelor accesului clinic. El este util — în asociere cu chinina — mai ales pentru cura radicală şi pentru a reduce frecvenţa recăderilor la malariile *vivax* cu recăderi. Pentachina este net superioară plasmochinului, dar mai puţin utilă decît primachina. Într-adevăr, ea a fost înlocuită în general de primachină şi nu mai este oficială în F.S.U.

IZOPENTACHINA

Izopentachina (SN-13 274) este o 8-(4-izopropilamino-1-metilbutilamino)-6-metoxichinolină. Substanţa a fost sintetizată de către un grup de cercetători de la Universitatea Columbia, sub supravegherea lui R. C. Elderfield, în decursul programului de cercetări antimalarice din timpul războiului. Legătura chimică strînsă cu izomerul ei, pentachina, este evidentă.

Ca agent supresiv în malaria aviară izopentachina este de 20—40 de ori mai activă decît chinina. La animale şi la om, efectele toxice produse de izopentachină se aseamănă cu acelea cauzate de pentachină. Cercetări clinice preliminare par a arăta că izopentachina poate avea o zonă mai mare de securitate — între doza terapeutică şi cea maximă — decît pentachina (Berliner şi Butler, 1946; Alving şi alţii, 1948). Sînt necesare mai multe date pentru o evaluare exactă a importanţei terapeutice a izopentachinei. Medicamentul este disponibil numai pentru cercetări.

PRIMACHINA

Primachina (SN-13 272) este unul dintre cele mai eficace medicamente descoperite pînă astăzi în seria *8-aminochinolinică*, care a fost preparat de Elderfield şi colaboratorii (1946) în legătură cu programul de cercetări antimalarice al celui de-al doilea război

Scanned with OKEN Scanner

mondial. Ea este o 8-(4-amino-1-metilbutilamino) -6-metoxichinolină (vezi tabelul 49). Primachina diferă de plasmochin şi de pentachină prin posesia unei funcţii amino primare terminale pe lanţul alifatic lateral ataşat nucleului chinolinic. Medicamentul a fost studiat cu grijă la animale şi probat la om mai întîi în 1948; el a fost apoi experimentat pe teren în Nicaragua şi utilizat ulterior în serviciile armate (Alving şi alţii, 1952). Primachina este preparată sub formă de difosfat (56,9% bază). Medicamentul este oficial în F.S.U. sub formă de *fosfat de primachină*, în tablete conţinînd 16 mg bază.

La *voluntarii umani* cu malarie *vivax* (tulpina Chesson) produsă prin sporozoiţi sau trofozoiţi, primachina este de 3—4 ori mai activă — la aceeaşi greutate — decît plasmochinul şi izopentachina (Edgcomb şi alţii, 1950; Cooper şi alţii, 1953). Compusul este mult mai puţin toxic decît substanţele strîns înrudite cu el şi prin urmare are un indice chimioterapic mai mare. Vindecarea radicală a malariei *vivax experimentale* (de tip Chesson) nu se obţine cu primachină singură, dar poate fi realizată cu o combinaţie de primachină şi chinină sau clorochină.

Întinse experienţe de teren au demonstrat valoarea mare a primachinei ca antimalaric.

De exemplu Garrison şi colaboratorii (1952) au studiat 709 pacienţi infestaţi cu malarie *vivax* coreană; această tulpină este asemănătoare celei de Sf. Elisabeta a Americii de Nord temperate, prin faptul că există un interval lung între accesul clinic primar şi prima recădere clinică.

Tratamentul se aplica în timpul *accesului* şi pacienţii erau urmăriţi 4—11 luni. Din 232 de indivizi trataţi *numai cu clorochină*, 27,6% au prezentat recăderi cel puţin o dată după tratament; din 246 de pacienţi cărora li s-a administrat cura obişnuită de 3 zile de *clorochină* plus 7 mg *plasmochin* (bază) zilnic, timp de 14 zile, numai unul (0,4%) a prezentat o recădere; din 231 de persoane tratate cu *clorochină* plus 15 mg *primachină* (bază) zilnic, timp de 2 săptămîni, nici unul nu a arătat recăderi. Efectele toxice au fost fără importanţă; anemie hemolitică şi cianoză nu se produceau. Frecvenţa răului de mare la trupele de pe vapoare nu era crescută de primachină. Rezultate demonstrative s-au obţinut prin studiile de durată ale lui Alving, Jones şi Di Lorenze şi ale colaboratorilor respectivi (1953). Primachina-bază (15 mg zilnic, timp de 14 zile), asociată cu tratamentul standard de clorochină (1,5 g bază, 3 zile), s-a dovedit a fi schema de elecţie pentru *cura radicală* a malariei *vivax* coreene tratată, fie în timpul *accesului clinic*, fie în decursul *stadiului tardiv*. Este posibil un tratament ambulatoriu, cu o supraveghere medicală minimă, iar frecvenţa recăderilor este sub 3%. Într-un studiu asupra efectului primachinei singure la 294 de soldaţi expuşi infecţiei cu malarie *vivax* coreană, Coatney şi colaboratorii (1953) au constatat că 15 mg bază, administrate zilnic, timp de 14 zile, în decursul unei perioade lungi de latenţă a infecţiei, ofereau o protecţie completă împotriva malariei, a cărei incidenţă era în grupul de control netratat (331 de indivizi) de 17,5%. În acest fel, *vindecarea radicală* poate fi obţinută cu primachină, în condiţiile indicate, fără medicaţie supresivă concomitentă.

Toxicitatea primachinei a fost larg cercetată la albi adulţi şi bărbaţi negri (Clayman şi alţii, 1952; Hockwald şi alţii, 1952; Jones şi alţii, 1953 şi alţii). La albi, dozele dintre limitele terapeutice (15—30 mg bază zilnic, timp de 2 săptămîni) s-au dovedit de obicei absolut nenocive. La unii indivizi, care primiseră doze mai mari, apăreau crampe abdominale slabe sau moderate şi, uneori, dureri epigastrice; o discretă anemie, cianoză (methemoglobinemie) şi leucocitoză erau singurele modificări hematologice observate. Doze mai mari (zilnic 60—240 mg de primachină-bază) accentuau simptomele abdominale şi determinau methemoglobinemie cu cianoză la majoritatea pacienţilor şi leucopenie la unii. Chinina dată concomitent cu primachina părea să reducă incidenţa şi intensitatea methemoglobinemiei, dar nu modifica nivelul sanguin al primachinei administrată în doze terapeutice. Medicaţia concomitentă cu clorochină nu influenţa toxicitatea primachinei. Nu s-au observat efecte secundare asupra secreţiei gastrice; funcţiile hepatice nu erau afectate de primachină, chiar şi la bolnavii cu hepatită infecţioasă. Tulburările abdominale nu se uşurau cu antiacide sau prin ingerarea medicamentului în timpul mesei. Deşi methemoglobinemia era ceva mai mare la primachină decît la plasmochin (la doze similare), în alte privinţe prima s-a dovedit mai puţin toxică. Astfel, 15 mg primachină (bază) pot fi administrate fără pericol, zilnic, timp de 2 săptămîni, fără o supraveghere medicală specială la indivizii albi adulţi; doze de 30 mg se vor da numai persoanelor care pot fi observate la un ambulatoriu. Doze şi mai mari trebuie prescrise numai la pacienţii care pot fi supravegheaţi (mai ales cei cu tulburări hematopoetice). Toxicitatea primachinei pentru negri este, în linii mari, cea descrisă mai sus, cu excepţia faptului că incidenţa şi gradul anemiei şi hemolizei intravasculare sînt mai mari la doze zilnice de 20 mg (bază) sau mai mult. Primachina este prea toxică pentru a fi utilizată la negri în doze zilnice de 30 mg (bază), dar 15 mg pot fi administrate fără primejdie timp de 2 săptămîni; o supraveghere medicală specială nu este necesară.

Doza de primachină recomandată curent în *tratamentul radical al malariei vivax cu recăderi* (varietatea zonei temperate) este de 10—15 mg (bază) zilnic,

Scanned with OKEN Scanner

timp de 14 zile. Această din urmă cantitate este probabil suficientă pentru a vindeca 99% din bolnavi; o doză zilnică de 30—45 mg (bază), timp de 2 săptămîni, însănătoşeşte practic toţi pacienţii infectaţi cu tulpină Chesson (din Pacificul de sud-vest) a malariei *vivax* cu recăderi.

Primachina nu trebuie întrebuinţată în terapia supresivă sau în tratamentul accesului clinic de malarie. Utilizarea sa foarte importantă este aceea din cura radicală a malariei *vivax* cu recăderi. În acest scop, ea poate fi prescrisă cînd pacientul părăseşte o regiune malarigenă hiperendemică, după ce medicaţia supresivă (de exemplu clorochina) a fost oprită. Ea poate fi de asemenea folosită singură sau concomitent cu clorochina, pentru a obţine vindecarea radicală a infecţiilor *vivax*, chiar înaintea apariţiei vreunui simptom sau a accesului clinic iniţial. Primachina este mai puţin toxică decît plasmochinul şi este în general cel mai promiţător antimalaric din seria 8-aminochinolinică. Vor fi necesare cercetări clinice ulterioare, în special în practica medicală civilă, pentru a contura definitiv valoarea şi toxicitatea sa.

CHININA ŞI ALCALOIZII DE CINCONA

Istoric. Chinina este alcaloidul principal al *cinconei*, scoarţa arborelui de cincona, originar din anumite regiuni ale Americii de Sud; ea este numită de asemenea „coajă peruviană", sau „a iezuiţilor" sau „a cardinalului". Nu este sigur dacă indigenii cunoşteau proprietăţile medicinale ale cinconei. Prima ştire scrisă despre utilizarea ei apare într-o carte religioasă din 1633, publicată în Spania în 1639. Autorul, un călugăr augustin, numit Calancha, din Lima (Peru) scria: „În regiunea Loxa creşte un arbore pe care locuitorii îl numesc „arborele de friguri", şi a cărui coajă, de culoarea scorţişoarei, transformată în pulbere într-o cantitate echivalentă cu greutatea a 2 monede mici de argint, şi dată într-o băutură, vindecă febra şi accesele; ea a dat rezultate miraculoase în Lima".

Există o mare varietate de versiuni colorate şi fanteziste ale descoperirii „cojii de friguri". O versiune populară care se menţine este aceea că scoarţa arborelui a fost folosită în 1639 pentru a trata pe contesa Anna del Chinchon, văduva viceregelui din Peru, şi că vindecarea ei miraculoasă a dus la introducerea cinconei în Spania, în 1639, pentru tratamentul malariei. Nu există dovezi că această contesă a folosit vreodată coaja; însă mult timp medicamentul a fost denumit *les Polvos de la Condesa*. Totuşi, viceregele a adus o încărcătură mare de cincona în Spania. Către 1640, medicamentul a început să fie întrebuinţat în Europa pentru friguri. Utilizarea sa este menţionată pentru prima dată în literatura medicală europeană în 1643, de către un belgian, Herman van der Heyden.

Termenul de „cincona" a fost ales de Linné (care întîmplător l-a pronunţat greşit) pentru speciile de plante care produc medicamentul. Deşi acest termen derivă probabil de la numele contesei, a cărei pretinsă vindecare a dus la utilizarea sa largă, unii cred că provine dintr-un cuvînt de origine incaşă, *kinia*, care înseamnă „scoarţă". Părinţii iezuiţi au fost principalii importatori şi distribuitori ai cinconei în Europa, şi termenul de „scoarţă a iezuiţilor" a denumit în curînd medicamentul. El a fost susţinut în Roma în primul rînd de eminentul filosof cardinalul de Lugo; de aici, denumirea de „scoarţă a cardinalului". Cercurile medicale conservatoare priveau noul antipiretic cu dispreţ, deoarece folosirea lui nu era conformă cu prescripţiile lui Galen. Alţii îl priveau cu suspiciune, deoarece era utilizat de iezuiţi. Din aceste motive, medicamentul a fost vîndut mulţi ani mai ales de şarlatani şi sub forma unor remedii secrete. Cel mai prodigios dintre aceştia a fost incomparabilul Robert Talbor. Prima recunoaştere oficială a cinconei a avut loc în 1677, cînd a fost inclusă într-o ediţie a *Farmacopeei londoneze* sub numele de *„Cortex Peruanus"*.

Timp de aproape 2 secole, scoarţa a fost folosită în medicină ca pulbere, extract sau infuzie. În 1820, Pelletier şi Caventou au izolat din ea chinina şi cinconina şi utilizarea alcaloizilor separaţi a început astfel să se răspîndească rapid. Cei pe care îi interesează fascinanta istorie a „cojii de friguri" se vor adresa referatelor lui Haggis (1941), Taylor (1945) şi Duran-Reynals (1946).

Origine. Chinina şi alcaloizii înrudiţi se obţin din coaja rădăcinilor, trunchiurilor şi ramurilor mai multor specii din două genuri ale familiei *Rubiacee*: *Cinchona* şi *Remijia (Cuprea)*, originare de pe versantele estice înalte ale Anzilor. Aceşti arbori au cerinţe de creştere speciale şi cultivarea lor în alte părţi ale lumii a întîmpinat multe dificultăţi. Primii iezuiţi au hotărît ca în locul fiecărui copac care este cojit, să fie plantat unul nou. Mai tîrziu însă, exploatarea neraţională a dus la distrugerea arborelui de cincona; de aici, preţul ridicat al chininei către mijlocul secolului al XIX-lea, care a constituit un impuls pentru plantarea copacului în alte ţări ale lumii. Guvernul britanic, ca şi cel olandez, au cheltuit mult timp şi sume mari de bani pentru a studia aspectele chimice şi botanice ale problemei. Actualmente izvorul principal de chinină (peste 90% din producţia mondială) se află în copacii plantaţi pe insula Java; aici creşte specia cunoscută sub numele de *Cinchona ledgeriana*, care dă cel mai mare procent de chinină. Scoarţa sa uscată conţine 6% alcaloizi totali, dintre care 70% îi formează chinina. India şi Ceilonul au de asemenea plantaţii de cincona; scoarţa uscată a speciei *succirubra*, care e cultivată în această regiune, produce 6% alcaloizi totali, dar numai cu 30% chinină. Înaintea celui de-al doilea război mondial, s-au produs anual peste 600 de tone de chinină, dar această cantitate este doar o mică fracţiune din ceea ce era într-adevăr necesar pentru a permite un tratament adecvat cu chinină al tuturor bolnavilor de malarie.

Chimie. Pînă de curînd, alcaloizii cinconei desfidau sinteza chimiştilor. În 1944, Woodward şi Doering au realizat dificila sinteză de laborator a chininei. Procedeul este însă prea complex şi costisitor pentru a constitui o sursă practică a substanţei, care trebuie de aceea încă obţinută în întregime din izvoare naturale. Prin mici modificări ale moleculei de chinină au fost produse în laborator multe serii de compuşi semisintetici.

Cincona conţine un amestec de peste 20 de alcaloizi. Cei mai importanţi dintre aceştia sînt 2 perechi de izomeri, *chinina* şi *chinidina*, *cinconidina* şi *cinconina*. Chinina şi cinconidina sînt levogiri, ceilalţi 2 compuşi dextrogiri. Întrucît din chinină şi substanţele înrudite au fost obţinuţi sute de compuşi, diferind fiecare prin proprietăţile sale chimice şi farmacologice, alcaloizii de cincona ne furnizează un prilej favorabil pentru studiul relaţiilor dintre structura chimică şi acţiunea farmacologică.

Scanned with OKEN Scanner

Formula de structură a chininei este arătată în tabelul 49, care indică cei 4 atomi de carbon asimetrici cu caractere aldine.

Chinina conţine un grup chinolinic ataşat printr-o legătură de alcool secundară unui inel chinuclidinic. Un lanţ lateral metoxi este grefat pe nucleul chinolinic şi unul vinil pe cel chinuclidinic. *Chinidina* are aceeaşi structură ca şi chinina, cu excepţia configuraţiei sterice a grupării alcoolului secundar. Numeroşi alcaloizi naturali înrudiţi cu chinina şi compuşii semisintetici derivaţi din ea diferă în special prin natura substituienţilor lanţului lateral. Evident sînt posibile multe modificări chimice în structura chininei. Citeva exemple vor ajunge. *Cinconidina* şi *cinconina* nu posedă radical metoxi; ele diferă una de celelalte prin configuraţia spaţială a 2 dintre cei 4 carboni optic activi. *Cupreina*, un alcaloid natural al cinconii, se deosebeşte de chinină numai prin prezenţa unui grup hidroxil în locul unui radical metoxi; *hidrochinina*, un alcaloid semisintetic, este obţinut din chinină, prin reducerea grupului vinil într-un etil. De aceea, chinina este o metilcupreină, iar hidrochinina, o metilhidrocupreină. Într-un sens, cupreina este adevărata substanţă-mamă a acestor alcaloizi. Fiecare modificare a modelului chimic al chininei determină schimbări corespunzătoare în proprietăţile farmacologice ale compuşilor astfel rezultaţi.

Raportul dintre structura chimică şi activitatea farmacologică. Toţi alcaloizii naturali de cinconă şi mulţi dintre derivaţii lor semisintetici manifestă, calitativ, aceleaşi proprietăţi farmacologice. Au fost studiate efectele modificărilor chimice din molecula de chinină asupra diverselor acţiuni farmacologice, în special cu privire la activitatea antimalarică.

Dintre multele cercetări asupra acestei probleme sînt reprezentative studiile hotărîtoare ale lui Earle şi Taggart şi ale colaboratorilor lor (1948), care au testat pe fiecare din cei 4 alcaloizi majori ai cinconei în privinţa capacităţii lor de a opri accesele malariei *falciparum* produsă prin inoculare de sînge (McClendon) şi ale malariei *vivax* (McCoy) la om. Au fost determinate doza zilnică totală şi concentraţiile sanguine necesare pentru a întrerupe permanent, în 4—6 zile, faza eritrocitară asexuată a infecţiei. Doza zilnică totală (în grame) şi concentraţiile plasmatice eficace (în mg%) au fost următoarele: chinină 0,5 şi 5,0; chinidină 0,25 şi 1,0; cinconină, 1,0 şi 0,1; cinconidina, 1,0 şi 2,5. Este vădit că diversele substanţe înrudite diferă larg în concentraţiile lor plasmatice eficace. Cu toate acestea, pe baza dozajului zilnic necesar pentru a produce concentraţii sanguine terapeutice, activitatea antimalarică a celor 4 substanţe este de acelaşi ordin de mărime; chinidina e aproximativ de 2 ori mai activă decît chinina, iar ceilalţi 2 alcaloizi sînt cam de 2 ori mai slabi decît aceasta. Concentraţia plasmatică redusă necesară activităţii cinconinei sugerează că produsul ei de degradare carbostirilic (2-hidroxichinolina) ar putea fi agentul antimalaric activ; totuşi, carbostirilul cinconinic se dovedeşte a avea numai a zecea parte din activitatea compusului înrudit, luînd ca bază concentraţiile sanguine, şi numai a treia parte, pe baza dozei zilnice (Earle şi alţii, 1948). Cupreina, ca şi hidrochinina, sînt plasmocide cînd se administrează în doze adecvate.

Datele de mai sus arată că prezenţa radicalilor metoxi şi vinil în molecula de chinină nu este necesară pentru activitatea ei antimalarică. Dimpotrivă, grupul alcool secundar este absolut esenţial, iar reducerea lui creşte toxicitatea şi suprimă activitatea antipaludică. Stereoizomeria este un factor relativ neimportant.

Detalii asupra relaţiilor dintre structura şi activitatea alcaloizilor cinconei trebuie căutate în altă parte (Oettingen, 1933; Wiselogle 1946, şi alţii). Din punct de vedere istoric, acest domeniu important a furnizat baza necesară căutării unor antimalarice mai eficace şi mai puţin toxice.

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Acţiunile tipice ale cinconei pot fi atribuite, în mare parte, conţinutului ei în chinină. În paginile următoare va fi prezentată farmacologia chininei, iar variaţiile mai importante în acţiunea alcaloizilor înrudiţi vor fi indicate cînd se va ivi ocazia.

Acţiuni locale. Chinina afectează o diversitate atît de mare de sisteme biologice, încît a fost numită „toxic protoplasmatic general"; cu oarecare rezervă, această apreciere este probabil corectă. Ca şi multe alte toxice din această categorie, ea poate fi stimulantă în concentraţii joase, dar deprimă în concentraţii înalte. Chinina reduce activitatea browniană a coloizilor, inhibă o serie de procese enzimatice, împiedică fagocitoza, reduce activitatea ciliară a epiteliului şi inhibă creşterea fibroblaştilor în culturile de ţesuturi. Ea este toxică pentru multe bacterii şi alte organisme unicelulare, cum ar fi tripanosomele, infuzoriile, levurile, plasmodiile şi spermatozoizii. Cu tot spectrul ei larg de activitate, chinina nu arată o specificitate considerabilă în acţiunea ei asupra protoplasmei. De exemplu, mucegaiurile cresc liber în soluţii de chinină; numai concentraţii mari ale medicamentului atacă spermatozoizii şi bacteriile; amebele de apă sărată (nu şi cele de apă dulce) sînt rezistente la chinină; spirochetele bucale, dar nu şi cele patogene ale febrei recurente, sînt sensibile la alcaloid.

Acţiune asupra enzimelor. A fost cercetată acţiunea chininei asupra unui mare număr de procese enzimatice la plante şi animale. De exemplu, fermentaţia alcoolică este inhibată, reacţia invertazică diminuată, enzimele de autoliză tisulară sînt deprimate şi activitatea reninei şi a lipazei scăzută. Chinina inhibă colinesteraza plasmei şi a eritrocitelor umane, dar mai ales pe prima; chinidina este activă în special ca inhibitor competitiv selectiv al colinesterazei plasmatice şi se apropie de ezerină ca intensitate de acţiune. Utilizarea riboflavinei de către anumite bacterii este diminuată de chinină. Alcaloidul inhibă de asemenea luminiscenţa bacteriană, denaturînd reversibil catalizatorul proteinic intersat în emiterea luminii.

Acţiunea asupra bacteriilor. Se ştie de la comunicarea lui Pringle, din 1765, că pulberea de cinona apără carnea de putrefacţie. Pentru a distruge bacteriile este necesară o concentraţie ridicată de chinină, soluţiile diluate putînd chiar stimula creşterea anumitor germeni. Deşi chinina nu are o valoare bactericidă semnificativă, unii dintre derivaţii ei prezintă o înaltă toxicitate selectivă pentru bacteriile specifice. Astfel, etilhidrocupreina este eficace — în anumite condiţii — împotriva pneumococului, iar octilhidrocupreina, împotriva bacilului difteric.

Acţiune anestezică locală. Toxicitatea celulară a chininei se manifestă de asemenea în acţiunea ei asupra nervilor senzitivi, care sînt pentru scurt timp stimulaţi, iar apoi paralizaţi. Eficacitatea chininei şi a derivaţilor ei ca anestezici locali este direct proporţională cu toxicitatea pentru protoplasmă. Concentraţii doar puţin mai mari decît cele necesare pentru anestezie determină probabil edeme, dureri şi fibroză reactivă. Anestezia poate dura mai multe ore sau zile şi prin aceasta se deosebeşte net de efectul anestezicelor locale obişnuite.

Acţiunea iritantă. Chinina are o pronunţată acţiune locală iritantă. Cînd este luată pe gură, poate produce dureri gastrice, greaţă şi vărsături. Cînd este administrată intrarectal,

Scanned with OKEN Scanner

în soluţie, iritaţia care urmează determină expulzia ei rapidă. Acţiunea iniţială asupra nervilor senzitivi este iritantă, în aşa fel încît injecţiile subcutanate sau intramusculare sînt dureroase. Din cauza leziunilor tisulare locale se pot produce abcese sterile. Administrarea intravenoasă poate determina tromboza venei respective, prin lezarea intimei. Acest fenomen stă la baza utilizării soluţiilor de chinină pentru *scleroza rea venelor varicoase*. Proprietăţile iritante apar de asemenea cînd medicamentul este concentrat la nivelul aparatului excretor al organismului; astfel se pot produce leziuni renale.

Acţiuni antimalarice şi eficacitate. Pînă în al treilea deceniu al secolului nostru, alcaloizii de cincona reprezentau singurii agenţi chimioterapici în tratamentul specific al malariei. O dată cu apariţia antimalaricelor de sinteză, poziţia de prim plan a chininei a fost serios atacată. Experienţa imensă cîştigată în acest domeniu de forţele armate aliate în timpul celui de-al doilea război mondial a stabilit definitiv superioritatea atebrinei asupra chininei. Prin urmare, nu este necesară o descriere amănunţită a proprietăţilor antimalarice ale chininei. Cu toate acestea, medicamentul a servit ca standard de comparaţie în aprecierea valorii unui mare număr de compuşi noi, agenţi antiplasmodici în malariile umane (Shannon şi alţii, 1948). Mai mult încă, configuraţia sa moleculară a furnizat un punct de plecare pentru descoperirea seriilor chinolinice, acridinice şi a altora.

Chinina nu este un agent profilactic cauzal adevărat; ea nu este în stare să prevină malaria *vivax* sau *falciparum* produsă prin sporozoit la voluntari umani (Fairley, 1945; Coatney şi alţii, 1948). Totuşi ca şi atebrina şi clorochina, ea este eficace, atît ca medicament supresiv, cît şi în întreruperea acceselor clinice declanşate. Acţiunea sa principală este schizontocidă; alcaloidul nu exercită vreun efect letal asupra sporozoiţilor sau formelor tisulare preeritrocitare. În plus, chinina este gametocidă pentru *P. vivax* şi *P. malariae*, dar nu şi pentru *P. falciparum*. Atît ca supresiv, cît şi ca agent terapeutic, chinina este mai puţin bine tolerată şi mai puţin activă decît atebrina, şi mult mai puţin decît clorochina. O utilizare preţioasă a chininei este combinarea ei cu o 8-aminochinolină în tratamentul radical al malariilor *vivax*, în special al varietăţii refractare (cu recăderi). Schemele de dozare pentru acest scop sînt prezentate la discuţia asupra 8-aminochinolinelor. Proprietăţile antimalarice şi întrebuinţările chininei în comparaţie cu alte medicamente din această categorie sînt rezumate în tabelul 48.

Sistemul nervos central. Dozele terapeutice de chinină exercită puţine efecte asupra sistemului nervos central, în afara unei acţiuni *analgetice* şi *antipiretice*. Cantităţile mici de medicament tind să mărească acuitatea auditivă la anumiţi indivizi. Efectele secundare asupra vederii şi auzului sînt discutate la intoxicaţiile cu chinină. Cantităţile toxice de alcaloid produc mai întîi o scurtă stimulare, iar apoi inhibiţia marcată a sistemului nervos central (vezi „intoxicaţia chininică"). Anumiţi derivaţi de chinină, mai ales cinconidina, sînt convulsivanţi în doze mari, şi chinina ca însăşi exercită această acţiune la unele specii. Convulsiile observate cîteodată la om după doze toxice de chinină au probabil un caracter asfixiant. Dozele terapeutice sînt practic fără efect asupra respiraţiei, dar intoxicaţia este caracterizată printr-o stimulare centrală a acesteia, urmată de o inhibiţie care determină moartea.

Acţiunea antipirelică. Descoperirea reducerii febrei malarice sub influenţa cinconei a dus rapid la utilizarea ei în toate formele de boli febrile. Efectul remarcabil al chininei asupra febrei din malarie este datorit unei acţiuni specifice a alcaloidului asupra cauzei bolii; rezultatele, mai degrabă indiferente, obţinute în stări febrile de altă natură arată că substanţa nu este un antipiretic puternic. Mulţi ani s-a crezut că chinina diferă de alte medicamente febrifuge prin faptul că scade metabolismul şi prin aceasta coboară producţia de căldură. Totuşi, experienţele lui Hardikar (1925) par să demonstreze că alcaloidul nu are o astfel de acţiune asupra metabolismului şi că produce scăderea febrei în acelaşi mod ca şi celelalte antitermice (pag. 253). Problema a fost redeschisă de cercetările lui Ten Cate şi ale colaboratorilor (1946); ca o urmare a studiilor întreprinse la şobolani cu ajutorul diferitelor tipuri de rezecţii ale sistemului nervos central şi autonom sau al tiroidectomiei s-a ajuns la concluzia că scăderea febrei sub acţiunea chininei nu este legată de o pierdere crescută a căldurii, ci este produsă mai ales printr-o acţiune periferică asupra metabolismului. S-a sugerat de către Dutta (1948) că chinidina determină hipotermie prin scăderea activităţii muşchilor striaţi şi deci micşorarea producerii de căldură. Efectul chininei asupra temperaturii normale a corpului, ca şi acela al altor agenţi din această categorie, este neglijabil. 2 g medicament, practic, nu determină scăderea temperaturii unui adult normal. Doze toxice de chinină (4 g) duc la o scădere a temperaturii, prin pierdere mai mare de căldură şi printr-o micşorare a producţiei ei. Comparată cu medicamente ca salicilaţii şi derivaţii pirazolonici sau paraaminofenolici, chinina este un antipiretic destul de slab. Acţiunea ei nu este prea rapidă, puternică sau sigură, dar persistă timp mai îndelungat. Simptomele toxice ale dozelor complete de chinină limitează de asemenea utilitatea ei.

Acţiune analgezică. În ceea ce priveşte proprietăţile analgezice, chinina se aseamănă cu salicilaţii şi medicamentele înrudite. Doze potrivite diminuează durerile, în special pe cele musculare sau articulare. Chinina este ineficace împotriva durerilor mari. Sediul acţiunii este central. Chinina poate fi folosită pentru analgezie în mod analog cu alte medicamente analgezic-antipiretice. Este interesant de notat că verificarea experimentală a capacităţii chininei de a ridica pragul dureros lipseşte (Goetzl, 1946).

Sistemul cardio-vascular. Acţiunile chininei asupra muşchiului cardiac sînt calitativ similare celor ale izomerului ei, chinidina. Acestea sînt descrise pe larg în cadrul discuţiei despre chinidină. Dozele terapeutice de chinină au — la omul sănătos — un efect redus sau nul asupra cordului sau presiunii sanguine şi nu modifică sensibil electrocardiograma. Dozele unice mari (peste 5 g) deprimă direct miocardul. Chinina determină vasodilataţie prin acţiune directă asupra muşchiului neted din peretele vascular. La om, doze ceva mai mari decît cele clinice produc un eritem cutanat. Vasodi-

Scanned with OKEN Scanner

lataţia este considerabilă în intoxicaţia cu chinină şi, în asociere cu depresiunea cardiacă, explică, în mare parte, presiunea sanguină scăzută. Vasodilataţia nu este de natură colinergică şi nu este antagonizată de atropină. Cînd este administrat intravenos, alcaloidul produce o hipotensiune netă şi cîteodată alarmantă, mai ales cînd injecţia se face rapid. Epinefrina şi fenilepinefrina pot preveni această hipotensiune, cînd sînt administrate concomitent cu chinina; epinefrina, mai ales, este un agent activ de reanimare, cînd se dă după dezvoltarea colapsului circulator (Dreisbach, 1949). Invers, chinina şi chinidina sînt antagonişti ai efectelor circulatorii ale epinefrinei (Hiatt, 1950).

Alcaloizii majori ai cinconei şi unii din derivaţii lor sînt capabili să blocheze efectele cardioinhibitoare ale stimulării vagale. Un astfel de bloc exercită, în doze clinice, chinidina; la ceilalţi compuşi, însă, această acţiune necesită cantităţi mai mari (Hiatt şi alţii, 1945). S-a sugerat că alcaloizii chininici exercită o oarecare acţiune paralizantă asupra joncţiunilor neuromotorii autonome periferice, în afara efectului lor curarizant asupra ganglionilor şi joncţiunilor neuromotorii scheletice (vezi mai jos). La cîinii cărora li s-au administrat alcaloizii majori ai cinconei, în doze de mărimea celor terapeutice, fluxul plasmatic renal creşte cu 30—50%, dar debitul de filtraţie glomerulară este mărit într-un grad mai redus; modificarea hemodinamicii renale nu este determinată de o variaţie a presiunii sanguine generale, ci poate fi atribuită unei dilataţii arteriolare renale (Hiatt şi Suhrie, 1947). La cîinii cu hipertensiune experimentală neurogenă, dar nu la cei cu hipertensiune experimentală renală, doze orale de chinină sau chinidină, comparabile cu cele clinice, produc o vasodilataţie renală şi o coborîre importantă a presiunii sanguine; ambele fenomene pot fi menţinute printr-o medicaţie de durată (Hiatt, 1948; Green şi Hiatt, 1951).

Uterul. Acţiunea ocitocică a chininei şi a alcaloizilor înrudiţi este puţin înţeleasă. La unele specii, uterul *in situ* şi izolat este stimulat de doze moderate şi inhibat de doze mari de alcaloid. Fibrele uterului uman *in vitro* sînt, fie neinfluenţate, fie inhibate de către medicament, care este de asemenea un antagonist el efectului amplificator al epinefrinei asupra contracţiilor uterine (Gunn şi Russell, 1946). Uterul uman negravid este doar slab influenţat de chinină, dar progresiv, pe măsură ce sarcina se dezvoltă, acţiunea ocitocică devine mai importantă. Medicamentul nu produce spasme uterine, ca ergotina sau hipofiza posterioară. Clinic, nu este util pînă cînd travaliul nu a început; din acest moment poate accentua contracţiile uterine ritmice, dar slabe. Deşi chinina a fost utilizată, împreună cu alte medicamente, pentru a declanşa travaliul, ea nu poate fi considerată drept un stimulent uterin puternic sau indispensabil, iar acţiunea sa este nesigură. Cantităţi toxice de chinină pot duce la un avort, dar este îndoielnic dacă acesta se datoreşte unei acţiuni directe asupra uterului. Chinina străbate bariera placentară şi poate duce la intoxicarea fătului.

Alţi muşchi netezi. *Splina* se poate contracta în urma acţiunii directe a chininei asupra musculaturii ei capsulare. Acest fapt poate explica limfocitoza întîlnită cîteodată după doze terapeutice de medicament. *In vitro*, concentraţiile mari de chinină pot stimula musculatura *intestinală*; tonusul este scăzut, dar amplitudinea contracţiilor creşte. Alcaloidul determină rareori constricţia muşchilor bronşici; el poate produce, la indivizi hipersensibili un astm.

Muşchii striaţi. Chinina şi alcaloizii de cincona înrudiţi exercită asupra muşchilor striaţi efecte interesante, cu aplicaţii clinice. Chinina creşte răspunsul tensional la un singur stimul maxim aplicat direct pe muşchi sau prin intermediul nervului, dar prelungeşte perioada refractară a muşchiului, în aşa fel încît răspunsul la stimularea tetanică este diminuat. Chinina reduce de asemenea excitabilitatea plăcii neuromotorii, astfel încît răspunsurile la stimularea nervoasă repetată şi la acetilcolină sînt diminuate. Prin aceasta exercită o acţiune curarizantă asupra musculaturii striate. Potenţarea secuselor musculare realizată de ezerină şi neostigmină prin determinarea unui răspuns iterativ la un singur impuls nervos este prevenită de chinină. La fel şi fibrilaţia declanşată de ezerină la nivelul muşchilor striaţi. Medicamentul abolește probabil fibrilaţia spontană a muşchiului striat denervat şi reduce sensibilitatea sa exagerată la acetilcolină; el nu previne însă atrofia consecutivă denervaţiei. Chinina este antagonică acţiunilor ezerinei asupra muşchiului striat, fiind la fel de eficace ca şi curara, dar ezerina este mai puţin activă împotriva efectelor curarizante ale chininei, decît împotriva celor determinate de curara propriu-zisă. Chinina abolește de asemenea răspunsul iterativ declanşat de veratrină la un singur stimul nervos; faptul concordă cu capacitatea ei de a preveni răspunsurile tetanice cele mai diferite, cum ar fi miotonia la om şi capre, tetanosul prin stimulare directă sau indirectă, contractura neuro-musculară Bremer etc. Proprietatea ei antitetanică este deosebit de utilă în terapeutică.

Efectele mai sus descrise ale chininei arată că medicamentul are o dublă acţiune asupra muşchiului striat; el acţionează direct pe fibra musculară, dar afectează de asemenea transmisia neuro-musculară prin creşterea pragului de excitabilitate a plăcii neuromotorii (Harvey, 1939; Oester şi Maaske, 1939; Ravin, 1940). Efectele chininei şi ale alcaloizilor înrudiţi asupra muşchiului striat au rămas obiectul unui interes pur teoretic pînă cînd nu s-a arătat — fapt surprinzător — că miotonia congenitală poate fi ameliorată simptomatic de către chinină (Wolf, 1946). Această afecţiune este o antiteză farmacologică a miasteniei *gravis* (pag. 364) şi cercetările au descoperit în curînd că medicamentele care sînt eficace într-unul din sindrome, îl agravează pe celălalt. Astfel, chinina accentuează slăbiciunea musculară a bolnavilor cu miastenie şi are o utilitate diagnostică în cazurile incipiente sau discutabile ale afecţiunii (vezi mai jos). Chinina poate agrava într-atît simptomele miasteniei, încît să se producă disfagie şi o insuficienţă respiratorie alarmante. De asemenea, la pacienţii cu miastenie, care sînt bine compensaţi prin terapia ezerinică, chinina determina revenirea simptomelor. Invers, neostigmina agravează simptomele miotoniei congenitale şi anulează complet efectele binefăcătoare ale chininei asupra acestei boli.

Scanned with OKEN Scanner

Derivaţii curarizanţi ai chininei. Un număr de derivaţi cvaternari de amoniu ai chininei au fost sintetizaţi şi studiaţi pentru acţiunile lor asupra muşchiului striat, în dorinţa de a găsi înlocuitori ai curarei. Majoritatea compuşilor cercetaţi erau derivaţi halogeno-alkilici cu lanţ scurt, cum ar fi metoclorura, metobromura, metoiodura, etiiodira etc. În plus au fost exploraţi şi derivaţii analogi ai chinidinei, cinconinei şi cinconidinei. Metoclorura de chinină a fost studiată mai complet decît alţi derivaţi; de aceea, o descriere a proprietăţilor ei va servi pentru a caracteriza întreg grupul. Medicamentul este eficace pe cale orală la animale şi om. El posedă acţiuni curarizante tipice asupra muşchiului striat, la animale, şi asupra transmiterii neuro-musculare, la om (Harvey, 1940; Harvey şi Masland, 1941). Acţiunea sa curarizantă este însă mai scurtă şi mai slabă decît aceea a curarei. În doze mari, medicamentul blochează de asemenea transmiterea sinaptică a ganglionilor vegetativi. Compusul a fost folosit în clinică, ca înlocuitor al curarei, de exemplu în prevenirea fracturilor din timpul şocoterapiei cu pentazol. Harvey şi Masland (1941) au examinat metoclorura de chinină în privinţa eficacităţii ei, pe cale parenterală, în diverse afecţiuni spastice, şi au găsit-o nesatisfăcătoare. Acţiunea curarizantă era slabă şi nu persista peste o oră. De asemenea, medicamentul producea confuzie, dezorientare şi mici modificări circulatorii la unii indivizi, şi, citeodată, reacţii gastro-intestinale serioase. La copiii cu paralizie spastică de origine cerebrală nu s-a notat vreo ameliorare după administrarea orală a chininei.

Sîngele. *Hematiile.* Reacţiile hemolitice acute la chinină pot apărea rareori la pacienţi cu malarie sau la gravide. Cauza este necunoscută. Experimental, cantităţi mici de chinină măresc hemoliza alexinică *in vivo* şi de asemenea potenţează acţiunea litică a veninului de cobra. Această ultimă acţiune este împiedicată de colesterol şi s-a sugerat că hemoliza constatată după medicaţia chininică din febra bilioasă hemoglobinurică poate fi în legătură cu reducerea colesterolului, constatată la unii din aceşti pacienţi. Maegraith (1949), pe baza unor studii ample asupra febrei bilioase hemoglobinurice, este de părere că hemoliza se produce cînd substanţele inhibitoare prezente în mod normal, au o concentraţie suficient de scăzută pentru ca un agent litic, normal întîlnit, să nu mai poată fi menţinut în echilibru; anumite medicamente antipaludice (mai ales chinina) şi, în unele cazuri, infecţia malarică însăşi, pot diminua concentraţia inhibitorilor procesului litic.

La pacienţii care primesc chinină concomitent cu plasmochin, dar nu şi la cei cărora li se administrează numai unul sau altul dintre aceste medicamente, apare constant în ser un pigment brun cunoscut sub numele de *methemalbumină* (Fairley); acest pigment este un complex serin-hematinic, care nu e un intermediar normal în metabolismul hemoglobinei (Rosenfeld şi alţii, 1948). Cînd se administrează unui pacient chinină şi se injectează apoi intravenos hemoglobină, apare de asemenea methemalbuminemia; se bănuieşte că alcaloidul creşte cantitatea de hemoglobină intravasculară, care este degradată în hematină (Blake, 1948).

Acţiunea asupra leucocitelor. În concentraţii mult peste cele atinse clinic, chinina inhibă fagocitoza leucocitară şi este toxică pentru globulele albe. Doze mari pot determina, la animale, leucopenie; totuşi, neutropenia gravă, datorită medicaţiei chininice la om, este foarte rară. Dozele terapeutice produc mai întîi o creştere a leucocitelor, mai ales limfocite, poate ca un rezultat al splenocontracţiei; aceasta este urmată, în 1—2 ore, de o leucopenie datorită reducerii elementelor polimorfonucleare. În continuare apare un stadiu final de leucocitoză cu creşterea granulocitelor. Nu se ştie dacă alcaloidul produce aceste modificări printr-o acţiune directă asupra globulelor albe sau printr-o redistribuire a lor în organism. Există anumite dovezi că diluţii mari de chinină stimulează activitatea leucocitară, iar indicele opsonic pare a fi ceva mai ridicat după doze clinice. Nici una dintre aceste acţiuni nu formează o bază pentru aplicaţii terapeutice ale chininei.

Tractul gastro-intestinal. Sărurile solubile de chinină sînt extrem de amare şi cantităţi foarte mici de preparate de cincona se utilizează ca *stomahice.* Doze mai mari pot inhiba — prin intermediul vagului — secreţia gastrică. Proprietăţile iritante ale alcaloizilor de cincona determină *tulburări gastrice* considerabile; greaţa, vărsăturile şi diareea sînt importante cînd se iau pe gură doze mari. Cantităţi toxice produc de asemenea vărsături, prin acţiune centrală asupra bulbului. *Musculatura* tractului intestinal nu este stimulată de concentraţiile medicamentului atinse în clinică şi succesele aparente obţinute prin utilizarea supozitoarelor sau clismelor cu chinină în cazuri de constipaţie trebuie atribuite acţiunii locale, iritante, a medicamentului asupra mucoasei intestinale.

Absorbţie, repartiţie, metabolism intermediar şi excreţie. Multe investigaţii au fost consacrate aspectelor cantitative ale absorbţiei, distribuţiei, metabolismului intermediar şi excreţiei alcaloizilor majori ai cinconei, la animale şi om, cu referire specială la concentraţiile antimalarice active din sînge şi ţesuturi. Întrucît există diferenţe pronunţate între specii, discuţia care urmează va fi consacrată mai ales rezultatelor obţinute la om.

Absorbţie. Chinina şi substanţele înrudite sînt uşor absorbite cînd sînt administrate pe cale orală. Absorbţia are loc mai ales în intestinul subţire superior şi este aproape completă, chiar la pacienţii cu diaree pronunţată. Nu pot fi regăsite în scaun mai mult de 5% din chinina administrată în serie. În tubul digestiv nu se petrec transformări metabolice apreciabile ale alcaloizilor de cincona. Concentraţiile plasmatice atinse în 1—4 ore după o doză orală unică de chinină sînt aproximativ aceleaşi ca şi după introducerea intravenoasă. Calea orală este de aceea cea mai satisfăcătoare pentru administrarea alcaloizilor de cincona. Absorbţia rectală a chininei este redusă şi inconstantă, în special din cauza efectelor iritante locale, şi deci a tendinţei de a elimina medicamentul. Administrată subcutanat, chinina este precipitată din soluţie ca bază liberă şi poate rămîne neabsorbită la locul injecţiei timp de mai multe zile; se pot produce leziuni tisulare locale, abcese şi necroze, în special cînd soluţiile folosite sînt concentrate. Chinina apare în urină mai repede după administrarea orală, decît după cea intramusculară.

Repartiţie. Nivelul plasmatic maxim al alcaloizilor de cincona este atins în 1—3 ore după o doză orală unică. Concentraţia plasmatică medie variază în limite foarte largi la indivizi diferiţi, care primesc o aceeaşi doză, orală dintr-unul din derivaţii majori ai cinconei. După administrarea îndelungată a unor doze zilnice *totale* de 1 g medicament, concentraţia plasmatică

Scanned with OKEN Scanner

medie a chininei (aproximativ 7 mg%₀₀) este de 30 de ori mai mare decît aceea a cinconinei (0,2 mg%₀₀); chinidina şi cinconidina au concentraţii intermediare între acestea (Taggart şi alţii, 1948). Nivelul redus al cinconinei în plasmă se datoreşte transformării foarte rapide în derivatul ei 2-hidroxi, un produs metabolic care este mult mai puţin activ ca antimalaric decît substanţa din care rezultă (Earle şi alţii, 1948). După terminarea tratamentului cu alcaloizi de cincona, concentraţia plasmatică descreşte rapid şi după 24 de ore nu mai pot fi decelate decît cantităţi neglijabile.

Studii asupra repartiţiei chininei între eritrocite şi plasmă au dus la rezultate larg discordante, raportul hematie/plasmă variind între 1/5 şi 1/0,2. Totuşi, majoritatea citrelor arată că eritrocitele conţin mai mult medicament decît plasmă; prezenţa parazitului malaric în globule nu condiţionează existenţa unor concentraţii mai mari de alcaloid. O mare parte (aproximativ 70%) din chinina plasmatică este legată de proteine. Aceasta explică probabil, în parte, de ce concentraţia alcaloidului din lichidul cefalorahidian este de numai 2—5% din aceea a plasmei.

Datele asupra localizării tisulare la om sînt reduse. La animale se ajunge în organele parenchimatoase la concentraţii ale alcaloizilor de cincona care depăşesc de 10—40 de ori pe cele din plasmă. Muşchii striaţi, cordul şi creierul conţin mult mai puţin alcaloid decît ţesutul glandular şi plămînii, fapt care sugerează combinarea medicamentului cu constituenţii nucleari. În ficat există cea mai mare concentraţie de chinină (ca şi de atebrină) după administrarea orală, iar în plămîni, după injectarea intravenoasă. Aceasta sugerează că medicamentul este prelevat mai ales de organele în primul rînd expuse (topografic vorbind). Este încă o chestiune dezbătută dacă endoteliul capilar joacă un rol principal în fixarea temporară a chininei în diverse organe. Medicamentul trece uşor prin placentă şi ajunge în ţesuturile fătului.

După cum a accentuat Marshall (1947, 1952), nu există o dovadă netă că valorile din plasmă şi ţesuturi ale antimalaricelor sînt strîns legate de eficacitatea clinică; aceste date asupra concentraţiilor nu furnizează în prezent o bază valabilă pentru reglarea dozajului sau pentru compararea activităţii antimalarice a diverselor medicamente.

Metabolism intermediar. Alcaloizii de cincona sînt degradaţi în mare măsură în organism, în aşa fel încît doar sub 5% din doza administrată se elimină *ca atare* în urină. Nu se produce acumularea acestor medicamente în organism prin administrarea lor continuă. Ficatul, mai ales, este un sediu important al transformărilor metabolice ale derivaţilor cinconici. Ficatul iepurilor conţine o enzimă care oxidează fiecare din cei 4 alcaloizi majori ai cinconei în carbostirilii corespunzători (derivaţi 2-hidroxichinolinici); enzima este o flavoproteină, cu proprietăţi similare aldehidoxidazei hepatice. Date comparabile în privinţa ficatului uman nu ne stau încă la dispoziţie, dar se ştie că circuitul metabolic al degradării cinconei variază la diverse specii, cu diferiţii alcaloizi. Alte ţesuturi sînt, de asemenea, în stare să modifice alcaloizii. Leziunile hepatice, blocarea reticulo-endotelială parţială şi leucopenia nu influenţează ritmul de dispariţie a medicamentului din plasmă. Produşii de degradare metabolică sînt excretaţi în urină, unde mulţi dintre ei au fost identificaţi sub formă de hidroxiderivaţi.

Excreţie. Calea principală de excreţie a alcaloizilor din cincona o constituie urina, dar cantităţi mici apar de asemenea în fecale, suc gastric, bilă şi salivă. Chinina poate fi decelată în urină la 15 minute după ingestie; ea atinge concentraţia maximă în 4 ore, indiferent de doza administrată. Excreţia descreşte brusc după 8 ore şi este practic completă după 24 de ore. Distrucţia rapidă în ţesuturi, mai degrabă decît eliminarea de către rinichi, determină intervalele optime dintre dozele de chinină pentru a menţine concentraţii plasmatice relativ constante (6 ore).

După administrarea unuia din cei 4 alcaloizi majori ai cinconei, excreţia urinară de substanţă nemodificată nu depăşeşte 5%. Un plus de 20% pentru chinină şi 80% pentru cinconină, dar mai puţin de 5% pentru chinidină şi cinconidină sînt eliminaţi ca produşi metabolici. La om, excreţia renală exercită numai un rol minor în reglarea concentraţiei plasmatice a chininei şi a substanţelor înrudite (Craig, 1944; Earle şi alţii, 1948; Brodie şi alţii, 1951).

Eliminarea renală a chininei este de două ori mai rapidă cînd urina este acidă, decît cînd este alcalină (Haag şi alţii, 1943). Aceasta se datoreşte probabil unei reabsorbţii tubulare mai mari a alcaloidului-bază, ca şi în cazul nicotinei. Excreţia este de asemenea limitată prin legarea unei largi părţi a alcaloizilor cinconei de proteinele plasmatice; la câini, *clearance*-ul plasmatic renal este, pentru aceste substanţe numai de 10—20% din valoarea filtraţiei glomerulare (Hiatt şi Suhrie, 1947).

Toxicitate. Întrucît reacţiile toxice ale chininei şi ale celorlalţi alcaloizi ai cinconei sînt absolut similare, descrierea toxicităţii chininei va servi pentru întregul grup. Cîteodată este dificil de deosebit adevărata toxicitate a chininei de complicaţiile bolii pentru care se administrează medicamentul. De asemenea, intoxicaţia cu chinină este uneori greu de diferenţiat de reacţiile de hipersensibilitate.

S i m p t o m e. Intoxicaţia cu chinină este datorită de obicei unui supradozaj clinic sau unei idiosincrazii. Doza letală de chinină pentru adulţi este de aproximativ 8 g. S-au comunicat supravieţuiri şi după ingestia unor cantităţi mult mai mari, dar absorbţia a fost poate incompletă.

Cînd chinina este administrată repetat, în doze clinice complete, apare un grup tipic de simptome, cunoscut sub numele de *cinconism*. Sindromul este

determinat, nu numai de alcaloizii cinconinei, dar şi de salicilat sau cincofen. În forma sa cea mai blîndă el constă în zgomote în urechi, cefalee, greaţă şi uşoare tulburări de vedere; dar cînd se continuă medicaţia sau după doze unice mari, simptomele cuprind de asemenea tractul gastro-intestinal, sistemul nervos şi cardio-vascular şi pielea.

Auzul şi văzul sînt în mod special tulburate. Afectarea funcţională a celei de-a opta perechi de nervi cranieni se traduce prin ţiuituri, acuitate auditivă scăzută şi vertij. Semnele vizuale sînt înceţoşarea vederii, percepţia tulburată a culorilor, fotofobia, diplopia, hemeralopia, îngustarea cîmpului vizual, scotoame şi midriază. Termenul de „ambliopie chininică" şi „amauroză chininică" au apărut ca un rezultat al frecvenţei acestor tulburări vizuale în formele mai severe ale intoxicaţiei. Cercetări întinse asupra mecanismului interesării nervului optic şi auditiv nu au putut stabili dacă acţiunea nocivă a chininei se exercită secundar, prin modificări vasculare în retină şi organul Corti, sau printr-o lezare primitivă a celulelor ganglionare şi fibrelor nervoase. Atenţia s-a îndreptat de repetate ori asupra contracţiei spastice marcate a vaselor retiniene. Retina este ischemică, papilele sînt palide şi se produce un edem retinian. În cazuri grave apare o atrofie optică. Modificările degenerative în celulele ganglionului spiral, similare acelora constatate în neuronii retinei, întăresc părerea că leziunea celulară este determinată de chinină printr-un mecanism direct. Este posibil să fie implicate ambele componente, vasculară şi nervoasă, ale procesului lezional. Se crede că utilizarea chininei în timpul sarcinii este o cauză a surdităţii sau orbirii congenitale a nou-născutului; acest punct de vedere a fost însă contestat.

Simptomele gastro-intestinale ocupă şi ele un loc important în cinconism. Greaţa şi vărsăturile, durerile abdominale şi diareea se produc prin acţiunea iritantă locală a chininei, dar primele două simptome au şi o origine centrală.

Pielea are adesea o temperatură ridicată şi este congestionată, iar transpiraţia e importantă. Erupţiile apar frecvent; ele au un caracter papulos, scarlatiniform sau urticarian. Cîteodată se observă edeme angioneurotice, mai ales ale feţei.

Simptome din partea sistemului nervos central apar în intoxicaţiile mai severe, mai ales sub formă de cefalee, febră, vărsături, nelinişte, stare de excitaţie sau confuzie, delir şi sincopă. Respiraţia este mai întîi stimulată, apoi devine superficială şi este deprimată. Pielea devine rece şi cianotică, pe măsură ce intoxicaţia progresează, temperatura corpului şi presiunea sanguină coboară, astenia este extremă, pulsul slab, apoi apare coma. Moartea se produce prin oprirea respiraţiei, în cîteva ore sau după 1—2 zile. Dacă pacientul îşi revine, simptomele dispar de obicei complet, cu excepţia unor sechele optice şi auditive, variabile de la caz la caz.

Cîteodată pot fi determinate de chinină *leziuni renale*, în urma cărora să apară anuria şi uremia. *Anemia hemolitică acută* este o complicaţie rară a terapiei cu chinină; ea pare a fi cauzată de medicament numai la femeile gravide sau la pacienţii cu malarie. Chinina este de asemenea capabilă să determine o *hipoprotrombinemie*; administrarea concomitentă a vitaminei K împiedică prelungirea timpului de protrombină. Rareori, chinina poate produce o purpură simptomatică la indivizii hipersensibili, printr-o acţiune trombocitolitică[1]. În cîteva cazuri, medicamentul pare a fi cauzat o agranulocitoză. O supradozare a chininei poate declanşa un avort, dar acest fenomen nu este neapărat datorit unei acţiuni ocitocice a medicamentului. Alcaloidul poate produce, la indivizi hipersensibili, un *astm. Tahicardia* ventriculară trecătoare este foarte rareori observată după supradozări acute masive.

Tratament. Întrucît chinina este rapid distrusă în organism, cu cît pacientul supravieţuieşte un timp mai îndelungat, cu atît prognosticul devine mai favorabil. Absorbţia poate fi lentă, dacă s-au ingerat săruri relativ insolubile. De aceea, stomacul trebuie spălat din abundenţă cu apă prin sondă gastrică şi se vor întrebuinţa precipitantele alcaloizilor, dacă le avem la îndemînă. Trebuie introdusă în stomac o soluţie hipertonică de sulfat de sodiu, pentru a accelera trecerea prin intestin a toxicului neabsorbit. Tensiunea trebuie susţinută şi se vor lua măsuri simptomatice pentru a menţine funcţia renală şi a învinge depresiunea centrală. Cafeina, adrenalina, oxigenul şi chiar respiraţia artificială pot fi necesare pentru a combate insuficienţa respiratorie. Temperatura corpului trebuie menţinută constantă. Hemoglobinuria poate necesita o transfuzie de sînge şi utilizarea alcalinelor pentru a preîntîmpina blocada renală se poate dovedi utilă. Fenomenele angio-neurotice sau astmatice pot necesita întrebuinţarea adrenalinei şi a antihistaminicelor. Tulburările vizuale reziduale cedează uneori la vasodilatatoare, ca nitriţii şi metacolina; în faza acută a amaurozei toxice determinate de chinină, nitritul de sodiu, administrat intravenos, poate avea un efect salutar.

Idiosinerazie. Cînd doze mici de alcaloizi cinconici duc la manifestări toxice, individul este de obicei hipersensibil la medicament. Cinconismul poate apărea

[1] Este vorba de o acţiune proprie mai ales chinidinei (compus dextrogir) în care tromboliza are un substrat imunologic, bazat pe reacţia dintre un complex cu proprietăţi antigenice (trombocit-chinidină), un factor aglutinant plasmatic (o globulină cu rol de anticorp) şi complement (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

şi după o singură doză de chinină, dar este de obicei blînd. Eritemul cutanat, pruritul, erupţiile, febra, tulburările gastrice, dispneea, zgomotele în urechi şi diminuarea vederii constituie expresia obişnuită a hipersensibilităţii; un eritem extrem al pielii, însoţit de un prurit intens, generalizat, este forma cea mai comună. Hemoglobinuria şi astmul datorite chininei sînt tipuri rare de idiosincrazie. Toate au fost discutate la intoxicaţia cu acest alcaloid.

Contraindicaţii. Chinina trebuie folosită cu o grijă deosebită, sau chiar de loc, la pacienţii care prezintă idiosincrazie, mai ales cînd aceasta îmbracă forma unor simptome cutanate, angioneurotice, vizuale sau auditive. De asemenea, gravidelor aproape de termen nu li se va administra chinină, dacă nu este absolut necesară. Alcaloidul trebuie oprit imediat ce apar semnele unei hemolize. Chinina nu va fi întrebuinţată la pacienţii cu ţiuituri în urechi. Nevrita optică contraindică de asemenea utilizarea alcaloizilor de cincona. La bolnavii cu fibrilaţie atrială, administrarea chininei necesită aceleaşi precauţii ca şi cele schiţate pentru chinidină.

Preparate, posologie şi căi de administrare. La dispoziţia practicianului stau numeroase preparate de alcaloizi de cincona, în special în colectivităţile tropicale, unde malaria este endemică şi unde medicaţia ieftină a cinconei este esenţială. În Statele Unite, alcaloizii puri sînt utilizaţi mai frecvent decît preparatele galenice. *Chinina*, F.N., este o pulbere microcristalină, fără miros, cu un gust amar intens şi persistent. Chinina expusă la aer uscat este eflorescentă; ea este solubilă în apă în proporţie de 1 :1 560 şi de 1 : 1 în alcool. Din chinină rezultă un mare număr de săruri, dintre care multe sînt oficiale în F.S.U. şi F.N. Majoritatea sărurilor de chinină sînt pulberi albe, cristaline, intens amare. În soluţie acidă, ele au o fluorescenţă albastră. Relativ insipide sînt numai sărurile insolubile, de exemplu *etilcarbonatul de chinină* (euchinina) sau *carbonatul de dichinină* (aristochina); aceşti esteri sînt saponificaţi în intestinul subţire şi absorbiţi lent.

Sărurile oficiale ale chininei, înregistrarea lor şi solubilitatea în apă sînt următoarele:

Sarea	Înregistrare în	Solubilitate în apă
Bisulfatul de chinină	F.N.	1:10
Diclorhidratul de chinină	F.N.	1:0,6
Clorhidratul de chinină	F.S.U.	1:16
Fosfatul de chinină	F.N.	1:600
Sulfatul de chinină	F.S.U.	1:500
Clorhidratul de chinină şi uree	F.N.	1:1

Dintre sărurile curent întrebuinţate, diclorhidratul şi bisulfatul sînt cele mai solubile şi trebuie preferate. O serie de preparate de chinină sînt rar utilizate; citäm fosfatul şi salicilatul. *Clorhidratul de chinină şi uree*, F.N., este o sare întrebuinţată ca anestezic local şi agent sclerozant, dar soluţiile ei sînt intens acide; *soluţia injectabilă de chinină şi uretan*, F.S.U. (XIV), este preferabilă ca agent sclerozant, deoarece este neutră.

Cincona şi preparatele ei galenice sînt rareori utilizate în Statele Unite şi nu mai sînt oficiale. În afară de preparatele enumerate, există mixturi care conţin chinină, cum ar fi *elixirul cu fier, chinină şi stricnină (elixir I.Q.&S*[1]*)*, F.N., şi *elixirul cu fier şi fosfaţi de chinină şi stricnină (elixir I.Q.&S. Fosfaţi), F.N.*; deşi *elixirul I.Q.&S.* este larg utilizat, toate aceste formule sînt complicate inutil, reprezintă relicve terapeutice neraţionale şi nu sînt de recomandat.

Totachina, F.N., conţine aproximativ 10% chinină anhidră şi 75% alcaloizi totali cristalizabili anhidri de cincona; restul este vehiculul (amidon, lactoză sau zaharoză). Medicamentul este un praf alb, inodor, insolubil în apă şi amar. Este mai ieftin decît chinina şi există din abundenţă în regiuni ale globului unde alcaloidul pur este scump sau greu de procurat. În doze potrivite este la fel de eficace în malarie ca şi chinina, întrucît conţine alcaloizi de cincona care au aproape acelaşi grad de activitate antimalarică (Green, 1945; Taggart şi alţii, 1948). Dozajul uzual al totachinei în malarie este acelaşi ca şi la chinină, şi anume 1 g, de 3 ori pe zi, după mese timp de 2 zile, urmate de 0,6 g, de 3 ori pe zi, timp de 5 zile.

Doza orală uzuală a chininei sau a sărurilor ei este de 0,3—0,6 g, iar doza zilnică totală nu depăşeşte de obicei 2 g. Dozele de chinină folosite în terapia antimalarică sînt indicate în tabelul 48. La chinină nu apare *toleranţă* şi de aceea doza nu trebuie crescută chiar după o medicaţie prelungită. Alcaloizii de cincona se iau după mese, pentru a reduce la minimum iritaţia gastrică. Cel mai bun mijloc de administrare îl constituie capsulele gelatinizate; acestea înlătură necesitatea mascării gustului amar şi asigură o absorbţie rapidă a substanţei din intestin. Pilulele nu trebuie utilizate decît dacă sînt proaspete şi moi; tabletele vor avea un înveliş uşor solubil în lichidele gastro-intestinale. Adesea chinina se dă în pilule sau tablete, pe cît de tari, pe atît de compacte, din care cauză medicamentul nu este absorbit şi se elimină cu fecalele. La copiii mici, chinina poate fi administrată în soluţie. Siropul de lichiriţie şi cel aromatic de eriodiction sînt vehicule utile pentru acest scop.

Calea orală trebuie întrebuinţată pentru administrarea chininei de cîte ori este posibil. Ea este cea mai puţin periculoasă şi mai puţin neplăcută şi permite o absorbţie suficient de rapidă şi de mare. Instilarea rectală a medicamentului este nesatisfăcătoare şi adesea iritantă. Injecţia intramusculară sau subcutanată este dureroasă şi poate determina leziuni tisulare, abcese sau necroze. Injectarea intravenoasă a chininei trebuie rezervată anumitor urgenţe, cum ar fi malaria pernicioasă sau cerebrală. Se utilizează clorhidratul

[1] Iniţialele corespund componenţilor (fier = *iron*) (N.T.).

Scanned with OKEN Scanner

sau diclorhidratul şi injecţia trebuie făcută foarte lent, de preferinţă în perfuzie; se poate încorpora în soluţie adrenalina, pentru a neutraliza efectele secundare asupra sistemului cardio-vascular.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Indicaţii ca antimalaric. Exceptînd acele regiuni ale globului în care antipaludicele mai noi nu se pot obţine sau sînt prea scumpe, chinina este rareori folosită singură ca antimalaric. Ea este mai toxică şi mai puţin eficace decît atebrina, clorochina sau paludrina, şi nu posedă proprietăţile profilactice cauzale şi curative ale acesteia din urmă. O utilizare antimalarică valabilă este administrarea ei, în asociere cu o 8-aminochinolină, în cura radicală a malariei *vivax* cu recăderi. Proprietăţile antimalarice şi utilizările totachinei sînt în mare aceleaşi ca şi la chinină. Indicaţiile chininei, în comparaţie cu acelea ale altor antimalarice, sînt rezumate în tabelul 48.

Utilizarea ca analgezic şi antipiretic. Chinina este folosită în doze orale de 0,3—0,6 g, pentru a calma cefaleea, mialgiile, artralgiile, nevralgiile şi a combate febra. Ea are deci acelaşi domeniu general de utilizări ca şi salicilaţii, dar este ceva mai puţin eficace. Medicaţia repetată poate determina simptomele neplăcute ale cinconismului.

Utilizarea chininei în travaliu. Chinina este cîteodată folosită pentru a declanşa travaliul, aşa cum s-a arătat la întrebuinţarea clinică a ocitocicelor. Ea se bucură de asemenea printre profani de o oarecare popularitate ca agent abortiv, dar este mult mai puţin sigură în această privinţă.

Miotonia congenitală şi alte miopatii. Miotonia congenitală este o miopatie rară, de origine necunoscută; ea mai este numită şi boala Thomsen, după medicul care a descris-o mai întîi şi în a cărei familie a existat la 5 generaţii. Boala este caracterizată printr-un spasm tonic al muşchilor striaţi, declanşat de efectuarea mişcărilor voluntare. Contracţia, ca şi relaxarea, sînt lente. Reacţia electrică miotonică a lui Erb este caracteristică acestei afecţiuni. În unele cazuri de *miotonie atrofică* poate exista o participare a aceleiaşi tulburări a contracţiei. Farmacologic cel puţin, miotonia congenitală este opusul miastheniei şi medicamentele eficace în una din boli agravează pe cealaltă; fiziologic, totuşi, cele 2 sindrome nu sînt opuse, deoarece miotonia congenitală nu este o tulburare a transmiterii neuro-musculare. Chinina, după cum s-a arătat, poate determina o ameliorare spectaculoasă în miotonia congenitală cînd este administrată peroral, într-o doză de 0,3—0,6 g, repetată de 2—3 ori pe zi (Wolf, 1936; Kennedy şi Wolf, 1938; Kolb şi alţii, 1938). Simptomele miotonice sînt ameliorate rapid şi cîteodată complet. Reacţiile electrice revin de asemenea la normal. Alcaloidul nu este curativ şi exercită efectele sale favorabile atît timp doar cît este administrat. Mecanismul de acţiune al chininei asupra muşchilor striaţi a fost deja descris. Chinina ameliorează de asemenea forma rară de contractură miotonică, care apare la frig.

Este interesant de notat că alcaloidul şi o parte din substanţele înrudite sînt de asemenea eficace în abolirea rigidităţii musculare la caprele cu miotonie congenitală (Kolb, 1938), o boală asemănătoare celei care apare la om. Natura tulburărilor fiziologiei musculare în această afecţiune şi influenţa diverselor medicamente asupra sindromului au fost studiate de Brown şi Harvey (1939). Muşchiul miotonic pare a fi într-o stare de necontenită activitate, fiind deosebit de sensibil la excitaţii mecanice. Tensiunea izometrică maximă atinsă de muşchiul miotonic, ca răspuns la un stimul maxim şi unic, aplicat nervului său, depăşeşte cu mult pe aceea a muşchiului corespunzător de la animalul normal. Timpul necesar pentru relaxarea completă după contracţie este mai mare decît cel normal. Stimularea tetanică a nervului motor (cu o frecvenţă de 50 de excitaţii/secundă) agravează miotonia şi muşchiul rămîne contractat tetanic şi după ce a încetat stimulul. Această contracţie persistentă se aseamănă rigidităţii observate în boala Thomsen după un efort voluntar brusc. Stimularea cu o frecvenţă de 5 excitaţii/sec determină o diminuare progresivă a activităţii anormale, fenomen care reaminteşte ameliorarea simptomelor miotonice la om, printr-o activitate ritmică de exerciţii moderate. Muşchii miotonici nu sînt anormal de sensibili la acetilcolină, deoarece cantitatea de mediator necesară pentru a produce o tensiune maximă este aproape aceeaşi ca şi la muşchiul normal. Durata răspunsului la o doză dată este mult însă prelungită. Muşchiul miotonic este anormal de sensibil la ionii potasici şi răspunde cu o contracţie îndelungată, de o tensiune considerabilă, la o cantitate de clorură de potasiu care e ineficientă la muşchiul normal. Nici curara şi nici degenerarea nervului motor după secţionare nu modifică răspunsurile caracteristice ale muşchiului miotonic la stimularea mecanică sau la potasiu; dimpotrivă, chinina abolește sensibilitatea sa anormală la stimularea mecanică. Ezerina nu are o acţiune mai mare asupra muşchiului miotonic, decît asupra celui normal. Răspunsurile muşchiului anormal la diferiţi stimuli sînt însoţite de potenţiale de acţiune oscilante şi trebuie privite de aceea drept contracţii tetanice, asincrone, ale fibrelor musculare. Anomalia este localizată la nivelul fibrei musculare propriu-zise şi nu în aparatul de transmitere neuro-musculară.

În cazuri de *miotonie atrofică* (distrofie miotonică) cu tulburări musculare, chinina este uneori eficace, dar nu influenţează atrofia musculară, cataracta, căderea părului, disfuncţia ovariană şi atrofia testiculară, care caracterizează această afecţiune (Waring şi alţii, 1940).

Chinina poate fi de asemenea utilizată ca *test de diagnostic în miastenie* (Harvey şi Whitehill, 1937; Eton, 1943). Ea este preţioasă mai ales la pacienţii la care astenia musculară demonstrabilă este redusă sau absentă, în aşa fel încît răspunsul la neostigmină nu e concludent. Doza de 0,6 g peroral, repetată la intervale de 2 ore, de 3 ori dacă este necesar. Simptomele latente devin evidente după chinină; dacă se admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrează apoi neostigminã, ele se ameliorează rapid. În *distonia musculară deformantă*, Hassin (1939) a comunicat rezultate favorabile prin utilizarea chininei în tratamentul simptomatic al mişcărilor involuntare. El a obţinut de asemenea cu chinină rezultate promiţătoare în aşa-numitul *torticolis spasmodic* (spasm de torsiune), privit de unii ca o manifestare parţială de distonie.

Crampele musculare nocturne de repaus („crampele de noapte") sînt rapid şi eficace uşurate de chinină, în cele mai multe cazuri (Moss şi Herrmann, 1940, 1948; Gootnik, 1943; Nicholson şi Falk, 1945). Doza este de 0,2—0,3 g înainte de culcare. La unii bolnavi este necesară numai o perioadă scurtă de terapie chininică pentru a determina perioade lungi de absenţă a crampelor musculare; la cîţiva indivizi, chiar dozele mari de medicament nu produc ameliorarea.

Deşi chinina exercită un oarecare efect favorabil asupra rigidităţii musculare din *boala Parkinson*, medicamentul nu este folosit de obicei în acest scop. Miokimia pleoapelor sau a altor muşchi, poate fi şi ea ameliorată sau abolită de chinină.

Fibrilaţia atrială, flutterul atrial şi extrasistolele. Descoperirea de către Wenckebach a acţiunii chininei în fibrilaţia atrială a dus curînd la utilizarea alcaloidului în această aritmie. Chinidina este mult mai eficace decît chinina, fiind de aceea preferată în tratamentul fibrilaţiei şi flutterului atrial şi al extrasistolelor. Unii medici, însă, folosesc încă bromhidratul de chinină în terapia extrasistolelor. Alţii întrebuinţează aşa-numitele „pilule Wenckebach" (chinină 0,1 g şi stricnină 1 mg); chinina exercită efectul favorabil, stricnina neavînd proprietăţi farmacologice cunoscute care ar putea servi în tratamentul aritmiei extrasistolice. Chinina a fost utilizată de asemenea pentru a diminua tahicardia hipertiroidismului.

Utilizarea ca anestezic local. Întrebuinţările chininei ca anestezic local sînt discutate în altă parte. Există însă alte substanţe mai active şi mai puţin primejdioase decît chinina, care îi sînt preferate.

Chinina ca agent sclerozant. Chinina este folosită cîteodată în tratamentul *varicelor*. Ea acţionează iritînd endoteliul vascular şi determinînd o tromboză venoasă locală. Clorhidratul de chinină cu uretan este preparatul preferabil, deoarece este neutru în soluţie. Pentru că poate apărea un cinconism pronunţat, nu trebuie folosit dintr-o dată mai mult de 1 ml din soluţia comercială. Se pot produce necroze tisulare datorită extravazării ca şi în urma obliterării, iar pielea supraiacentă se poate bronza. Chinina nu poate fi considerată un agent sclerozant de elecţie. Cu toate acestea, clorhidratul de chinină şi uree în soluţie este preferat cîteodată în terapeutica hemoroizilor, mai ales a acelora care nu pot fi trataţi chirurgical. Se injectează o soluţie de 5—10% în cantitate suficientă pentru a destinde hemoroidul, injecţia trebuind a fi făcută cît mai departe de interlinia cutaneomucoasă. Se afirmă că tratamentul este simplu, eficace şi de obicei nedureros.

Utilizări diverse ale chininei. Chinina este folosită ca *stomahic*. Apetitul poate fi ameliorat cu cantităţi mici de amestecuri conţinînd chinină, cum ar fi tinctura compusă de cincona sau elixirul cu fier, chinină şi stricnină. Acţiunea aceasta este datorită gustului amar al chininei şi efectului ei slab iritant. Dacă doza este prea mare, secreţia gastrică poate fi inhibată. O utilizare recentă a chininei constă în decelarea *aclorhidriei gastrice*, în care scop se ingerează *rezină chinincarbacrilică* (diagnex), M.N.N. Detaliile testului pot fi găsite în prospectul ambalajului şi în M.N.N. Dacă există acid clorhidric liber în sucul gastric, chinina este desfăcută de rezină, absorbită prin intestin şi excretată în urină, unde poate fi decelată prin fluorescenţa ei în lumină ultravioletă. Chinina este utilizată cîteodată în tratamentul *constipaţiei*, sub formă de supozitoare, sau în soluţie, într-o clismă mică. Mecanismul de acţiune este probabil iritaţia rectală, deoarece chinina luată pe grupă nu creşte peristaltismul intestinal. Ca agent *anticonceptional*, chinina a fost folosită în paste şi spălături, dar eficacitatea ei spermatocidă este redusă şi nesigură. În *hipertiroidism*, chinina era întrebuinţată mai înainte pentru a scădea metabolismul. Toleranţa la medicament a bolnavilor cu tireotoxicoze nu a fost încă suficient explicată. Utilizarea chininei în „tonice ale părului" este complet nerațională şi a determinat reacţii cutanate severe la indivizii hipersensibili.

HIDROCUPREINELE

Un mare număr de derivaţi hidrocupreinici au fost preparaţi şi studiaţi în privinţa proprietăţilor lor chimioterapeutice specifice, dar valoarea lor clinică este redusă. Chimia cupreinelor a fost deja prezentată. *Hidrocupreina* rezultă prin reducerea grupului vinil al cupreinei. Substituirea unui grup alkoxil în locul hidroxilului din inelul chinolinic dă naştere unei serii de compuşi care au adesea proprietăţi antibacteriene deosebite. Din timp în timp au apărut comunicări entuziaste asupra utilizării uneia sau alteia dintre hidroxicupreine în infecţiile bacteriene, dar cercetări mai amănunţite au arătat că sînt necorespunzătoare. Piedica principală este toxicitatea lor. De exemplu, *etilhidrocupreina* (optochin) este specific toxică pentru nervul optic şi poate duce la orbire sau moarte, cînd este administrată pe cale generală. Mai înainte de apariţia antibioticelor, medicamentul era utilizat local în infecţii *pneumococice ale ochiului* şi în *stomatita pneumococică* a copiilor mici. Compusul nu mai este oficial şi întrebuinţarea sa nu se recomandă.

BIBLIOGRAFIE

Adams, A. R. D., Maegraith, B. G., King, J. D., Townshend, R. H., Davey, T. H., R. E. Havard. Studies on synthetic antimalarial drugs. XIII. Results of a preliminary investigation of the therapeutic action of 4888 (paludrine) on acute attacks of benign tertian malaria. *Ann. Trop. Med.*, 1945, **39**, 225—231.

Alving, A. S., Arnold, J., D. H. Robinson. Status of primaquine. 1. Mass therapy of subclinical vivax malaria with primaquine. *J. Am. M. A.*, 1952. **149**. 1558—1562.

Alving, A. S., Craige, B., Jr., Jones, R., Jr., Whorton, C. M., Pullman, T. N., Lilian Eichelberger. Pentaquine (SN-13,276), a therapeutic agent effective in reducing the relapse rate in *vivax* malaria. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 25—33.

Alving, A. S., Eichelberger, Lillian, Craige, B., Jr., Jones, R., Jr., Whorton, C. M., T. N. Pullman. Studies on the chronic toxicity of choloroquine (SN-7618). *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 60—65.

Scanned with OKEN Scanner

Inv. 188589

Alving, A. S., Hankey, D. D., Coatney, G. R., Jones, R., Jr., Coker, W. G., Garrison, P. L., W. N. Donovan. Korean *vivax* malaria. II. Curative treatment with pamaquine and primaquine. *Am. J. Trop. Med.*, 1953, **2**, 970—976.

Alving, A. S., Pullman, T. N., Craige, B., Jr., Jones, R., Jr., Whorton, C. M., Lillian Eichelberger. The clinical trial of eighteen analogues of pamaquin (plasmochin) in *vivax* malaria (Chesson strain). *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 34—45.

Atchley, J. A., Yount, E. H., Husted, J. R., Pullman, T. N., Alving, A. S., Lillian Eichelberger. Reactions observed during treatment with pentaquine, administered with quinacrine (atebrine), metachloridine (SN-11 437), and with sulfadiazine. *J. Nat. Malaria Soc.*, 1948, **7**, 118—124.

Berberian, D. A., E. W. Dennis. Field experiments with chloroquine diphosphate. *Am. J. Trop. Med.*, 1948, **28**, 755—776.

Berliner, R. W., T. Butler. Chapter V. Summary of data on the drugs tested in man. In volume I, A survey of antimalarial drugs, 1941—1945. (Wiselogle, F. Y., Editor.) J.W. Edwards, Publisher, Inc., Ann Arbor, Mich., 1946.

Berliner, R. W., Earle, D. P., Jr., Taggart, J. V., Welch, W. J., Zubrod, C. G., Knowlton, P., Atchley, J. A., J. A. Shannon. Studies on the chemotherapy of the human malarias. VII. The antimalarial activity of pamaquine. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 108—113.

Berliner, R. W., Earle, D. P., Jr., Taggart, J. V., Zubrod, C. G., Welch, W. J., Conan, N. J., Bauman, E., Scudder, S. T., J. A. Shannon. Studies on the chemotherapy of the human malarias. VI. The physiological disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part2, 98—107.

Bishop, Ann, Elspeth, W. McConnachie. Failure to produce resistance to chloroquine in *Plasmodium gallinaceum* in chicks. *Parasitology*, 1952, **42**, 52—56.

Blake, W. D. Methemalbumin. II. Effect of pamaquine and quinine on pathways of hemoglobin metabolism. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 144—150.

Blanchard, K. C., L. H. Schmidt. Chapter III. Chemical series of potential interest. In volume I, A survey of antimalarial drugs, 1941—1945. (Wiselogle, F. Y., Editor.) J. W. Edwards, Publisher, Inc., Ann Arbor, Mich., 1946.

Brodie, B. B., Baer, J. E., L. C. Craig. Metabolic products of the cinchona alkaloids in human urine. *J. Biol. Chem.*, 1951, **188**, 567—581.

Brodie, B. B., S. Udenfriend. Metabolites of pamaquine in urine. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1950, **74**, 845—848.

Brown, G. L., A. M. Harvey. Congenital myotonia in the goat. *Brain*, 1939, **62**, 341—363.

Bruce-Chwatt, L. J. Evaluation of synthetic anti-malarial drugs in children from a hyperendemic area in West Africa *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 1951, **44**, 563—592.

Clayman, C. B., Arnold, J., Hockwald, R. S., Yount, E. H., Jr., Edgecomb, J. H., A. S. Alving. Status of primaquine. 3. Toxicity of primaquine in Caucasians. *J. Am. M. A.*, 1952, **149**, 1563—1568.

Coatney, G. R., Alving, A. S., Jones, R., Jr., Hankey, D. D., Robinson, D. H., Garrison, P. L., Coker, W. G., Donovan, W. N., Di Lorenzo, A., Marx R. L., I. H. Simmons. Korean *vivax* malaria. V. Cure of the infection by primaquine administered during long-term latency. *Am. J. Trop. Med.*, 1953, **2**, 985—988.

Coatney, G. R., Cooper, W. C., Ruhe, D. S., Josephson, E. S., Young, M. D., R. W. Burgess. Studies in human malaria. VII. The protective and therapeutic action of quinine sulfate against St. Elizabeth strain *vivax* malaria. *Am. J. Hyg.*, 1948, **47**, 120—134.

Coatney, G. R., Cooper, W. C., White, W. C., Lints, H. A., Culwell, W. B., D. Eyles. Studies in human malaria. XXIV. Protective and therapeutic trials of SN-10 751 (camoquin) against the Chesson strain of *Plasmodium vivax*. *J. Nat. Malaria Soc.*, 1950, **9**, 67—73.

Coatney, G. R., Myatt, A. V., Hernandez, T., Jellerey, G. M., W. C. Cooper. Studies in human malaria. XXXII. The protective and therapeutic effects of pyrimethamine (daraprim) against Chesson strain *vivax* malaria. *Am. J. Trop. Med.*, 1953, **2**, 777—787.

Coatney, G. R., Ruhe, D. S., Cooper, W. C., Josephson, E. S., M. D. Young. Studies in human malaria. X. The protective and therapeutic action of chloroquine (SN 7618) against St. Elizabeth strain *vivax* malaria. *Am. J. Hyg.*, 1949, **49**, 49—59.

Cooper, W. C., Coatney, G. R., C. A. Imboden, Jr. Studies in human malaria. XXIII. Acquired resistance to chlorguanide in the Chesson strains of *Plasmodium vivax*. *J. Nat. Malaria Soc.*, 1950, **9**, 59—66.

Cooper, W. C., Coatney, G. R., Jeffery, G. M., C. A. Imboden, Jr. Studies in human malaria. XXVIII. Observations on the use of chlorguanide against the Chesson strain of *Plasmodium vivax*. *J. Nat. Malaria Soc.*, 1950, **9**, 366—376.

Cooper, W. C., Myatt, A. V., Hernandez, T., Jeffery, G. M., G. R. Coatney. Studies in human malaria. XXXI. Comparison of primaquine, iso-pentaquine, SN-3883, and pamaquine as curative agents against Chesson strain *vivax* malaria. *Am. J. Trop. Med.*, 1953, **2**, 949—957.

Cooper, W. C., Ruhe, D. S., Coatney, G. R., Josephson, E. S., M. D. Young. Studies in human malaria. VIII. The protective and therapeutic action of quinacrine against St. Elizabeth strain vivax malaria. *Am. J. Hyg.*, 1949, **49**, 25—40.

Covell, G., Nichol, W. D., Shute, P. G., M. Maryon. Studies on a West African strain of *Plasmodium falciparum*. The efficacy of paludrine (proguanil) as a prophylactic agent. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 1949, **42**, 341—346.

———. Studies on a West African strain of *Plasmodium falciparum*. II. The efficacy of paludrine (proguanil) as a therapeutic agent. *Ibid.*, 1949, **42**, 465—476.

Craig, L. C. Identification of small amounts of organic compounds by distribution studies: II. Separation by countercurrent distribution. *J. Biol. Chem.*, 1944, **155**, 519—534.

Craige, B., Jr., Eichelberger, Lillian, Jones, R., Jr., Alving, A. S., Pullman, T. N., C. M. Whorton. The toxicity of large doses of pentaquine (SN-13 276), a new antimalarial drug. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 17—24.

Craige, B., Jr., Jones, R., Jr., Whorton, C. M., Pullman, T. N., Alving, A. S., Lillian Eichelberger. Clinical standardization of pamaquin (plasmochin) in mosquito-induced *vivax* malaria, Chesson strain. A preliminary report, *Am. J. Trop. Med.*, 1947, **27**, 309—315.

Craige, B., Jr., Whorton, C. M., Jones, R., Jr., Pullman, T. N., Alving, A. S., Eichelberger, Lillian, S. Rothman. A lichen-planus-like eruption occurring during the course of chloroquine administration. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 56—59.

Culwell, W. B., Cooper, W. C., White, W. C., Lints, H. A., G. R. Coatney. Studies in human malaria. XX. The intramuscular administration of chloroquine. *J. Nat. Malaria Soc.*, 1948, **7**, 311—315.

Curd, F. H. S., Davey, D. G., F. L. Rose. Studies on synthetic antimalarial drugs. II. General chemical considerations. *Ann. Trop. Med.*, 1945, **39**, 157—164. X. Some biguanide derivatives as new types of antimalarial substances with

Scanned with OKEN Scanner

physostigmine actions on skeletal muscle. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1936, **66**, 133—145.

Oettingen, W. F., von. The therapeutic agents of the quinoline group. Chemical Catalog Co., New York, 1933.

Office of the Surgeon General, U.S. Army. The drug treatment of malaria, suppressive and clinical. *J. Am. M. A.*, 1948, **123**, 205—208.

———. Plasma quinacrine concentration as a function of dosage and environment. *Arch. Int. Med.*, 1946, **78**, 64—107.

Parker, F. S., J. L. Irvin. The interaction of chloroquine with nucleic acids and nucleoproteins. *J. Biol. Chem.*, 1952, **199**, 897—909.

Pillsbury, D. M., C. Jacobson. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with chloroquine (aralen). *J. Am. M. A.*, 1954, **154**, 1330—1333.

Puliman, T. N., Craige, B., Jr., Alving, A. S., Whorton, C. M., Jones, R., Jr., Lillian Eichelberger. Comparision of chloroquine, quinacrine (atabrine), and quinine in the treatment of acute attacks of sporozoite-induced *vivax* malaria (Chesson strain). Preliminary report. *J. Clin Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part, 2, 46—50.

Ramakrishnan, S. P., Young, M. D., Jeffery, G. M., Burgess, R. W., S. B. McLendon. The effect of single and multiple doses of paludrine upon *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Hyg.*, 1952, 55, 239—245.

Ravin, A. Effects of quinine on mamalian skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 1940, **131**, 228—239.

Rosenfeld, M., Zubrod, C. G., Blake, W. D., J. A. Shannon. Methemalbumin. I. Appearance during administration of pamaquine and quinine. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 138—143.

Ruhen, D. S., Cooper, W. C., Coatney, G. R., Josephson, E. S., M. D. Young. Studies in human malaria. IX. The protective and therapeutic action of SN 6911 (sontochin) against St. Elizabeth strain vivax malaria. *Am. J. Hyg.*, 1949, **49**, 41—48.

Schmidt, Ida G., L. H. Schmidt. Neurotoxicity of the 8-aminoquinolines. I. Lesions in the central nervous system of the rhesus monkey induced by administration of plasmocid. *J. Neuropath. & Exper. Neurol.*, 1948, **7**, 368—398. III. The effects of pentaquine, isopentaquine, primaquine, and pamaquine on the central nervous system of the rhesus monkey. *Ibid.*, 1951, **10**, 231—256.

Schmidt, L. H., Clara S. Genther. The antimalarial properties of 2,4-diamino-5-*p*-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (daraprim). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **107**, 61—91.

Schmidt, L. H., Genther, Clara, S., Fradkin, Rochelle, Wanda Squires. Development of resistance to chlorguanide (paludrine) during treatment of infections with *Plasmodium cynomolgi*. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **95**, 382—398.

Schmidt, L. H., Hughes, Hettie B., Ida G. Schmidt. The pharmacological properties of 2,4-diamino-5-*p*-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (daraprim). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **107**, 92—130.

Schmidt, L. H., Hughes, Hettie B., C. C. Smith. On the pharmacology of N_1-para-chlorophenyl-N_5-isopropylbiguanide (paludrine). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **90**, 233—253.

Seaton, D. R., E. M. Lourie. Acquired resistance to proguanil (paludrine) in plasmodium vivax. *Lancet*, 1949, **1**, 394—395.

Shannon, J. A., Earle, D. P., Jr., Berliner, R. W., J. V. Taggart. Studies on the chemotherapy of the human malarias. I. Method for the quantitative assay of suppressive antimalarial action in vivax malaria. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 66—74.

Shannon, J. A., Earle, D. P., Jr., Brodie, B. B., Taggart, J. V., R. W. Berliner. The pharmacological basis for the rational use of atabrine in the treatment of malaria. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **81**, 307—330.

Shute, P. G., M. Maryon. The gametocytocidal action of paludrine upon infections of *Plasmodium falciparum*. *Parasitology*, 1948, **38**, 264—270.

———. The effect of pyrimethamine (daraprim) on the gametocytes and oocysts of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med.*, 1954, **48**, 50—63.

Spicknall, C. G., Terry, L. L., G. R. Coatney. The treatment of falciparum malaria with intramuscular chloroquine *Am. J. M. Sc.*, 1949, **218**, 374—377.

Spinks, A. Studies on synthetic antimalarial drugs. XVIII. The absorption, distribution and excretion of paludrine in experimental animals. *Ann. Trop. Med.*, 1947, **41**, 30—38. XX. The blood concentrations and physiological distribution of some homologues of paludrine in relation to their antimalarial activities. *Ibid.*, 1948, **42**, 190—197. Symposium on Daraprim. (Diverşi autori.) *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 1952, **46**, 467—508.

Taggart, J. V., Earle, D. P., Jr., Berliner, R. W., Welch, W. J., Zubrod, C. G., Jailer, J. W., Kuhn, Beatrice H., Norwood, J., J. A. Shannon. Studies on the chemotherapy of the human malarias. V. The antimalarial activity of quinacrine. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 93—97.

Taggart, J. V., Earle, D. P., Jr., Berliner, R. W., Zubrod, C. G., Welch, W. J., Wise, Nancy B., Schroeder, E. F., London, I. M., J. A. Shannon. Studies on the chemotherapy of the human malarias. III. The physiological disposition and antimalarial activity of the cinchona alkaloids. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, No. 3, Part 2, 80—86.

Taylor, N. Cinchona in Java. The story of quinine. Greenberg: Publisher, New York, 1945.

Ten Cate, J., A. T. Knoppers. Action antipyrétique de quelques alcaloïds du quinquina sur les rats. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1946, **72**, 224—231.

Ten Cate, J., Knoppers, A. T., K. Wiggers. Siège d'action antipyrétique de la quinine. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1946, **72**, 173—182.

———. L'influence de la glande thyroïde et de l'hypophyse sur l'action antipyrétique de quelques alcaloïdes du quinquina. *Ibid.*, 1946, **72**, 183—190.

Titus, E. O., Craig, L. C., Golumbic, C., Mighton, H. R. Wempen, Iris, M. R. C. Elderfield. Identification by distribution studies. IX. Application to metabolic studies of 4-aminoquinoline antimalarials. *J. Org. Chem.*, 1948, **13**, 39—62.

Trager, W., M. C. Hutchinson. The influence of ammonium ion on the plasma atabrine level and on the urinary excretion of atabrine. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 694—700.

Vane, J. R. The action of choline derivatives on isolated rabbit auricles when arrested by paludrine. *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, **3**, 341—345.

———. Some pharmacological actions of paludrine. *Ibid.*, 1949, **4**, 14—21.

Villarejos, M., V. M. Experiences with amodiaquin (camoquin), a new synthetic antimalarial. *Am. J. Trop. Med.*, 1951, **31**, 703—706.

Waring, J. J., Ravin, A., C. E. Walker, Jr. Studies in dystrophia myotonica. II. Clinical features and treatment. *Arch. Int. Med.*, 1940, **65**, 763—799.

Wolf, A. Quinine: an effective form of treatment for myotonia. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1936, **36**, 382—383.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 52

MEDICAMENTELE FOLOSITE ÎN CHIMIOTERAPIA AMEBIAZEI

EMETINA, OXICHINOLINELE HALOGENATE, ARSENICALELE ORGANICE, CLOROCHINA ŞI FUMAGILINA

Amebiaza este o afecţiune determinată de invadarea ţesuturilor de către o amebă patogenă, *Entamoeba histolytica*. Invazia se produce aproape totdeauna prin mucoasa colonului. Simptomele variază de la tulburări digestive uşoare, pînă la o dizenterie severă şi manifestări constituţionale. Se pot produce abcese hepatice, pulmonare şi cerebrale. În *dizenteria amebiană*, diareea muco-sanguinolentă este simptomul dominant. Dizenteria este doar una din multiplele manifestări clinice ale amebiazei. Majoritatea pacienţilor cu infecţii amebiene nu prezintă o dizenterie, ci doar simptome discrete, de obicei neidentificate ca fiind cauzate de ameba patogenă. Boala apare la copiii mici şi mari, ca şi la adulţi.

Amebiaza este larg răspîndită în lume; ea nu mai poate fi considerată o afecţiune tropicală. Într-adevăr, în unele regiuni ale climatelor temperate, unde condiţiile igienice sînt deficitare, incidenţa poate fi aproape la fel de mare ca şi în ţările calde. S-a apreciat că în Statele Unite — unde infecţia este larg răspîndită — între 10 şi 20% din populaţie (aproximativ 25 000 000 de oameni) găzduiesc parazitul şi că peste 1 000 000 de indivizi suferă de hepatită amebiană. Deoarece numai un procent relativ redus de pacienţi infectaţi prezintă aspecte clinice ale bolii, numărul de purtători asimptomatici trebuie să fie extrem de mare.

Organismul cauzal, *Entamoeba histolytica*, un protozoar rizopod a fost descoperit în 1875 de Lösch, în scaunul unui bolnav de dizenterie de la Petrograd, în Rusia. Osler, în 1890, a fost primul care a evidenţiat în Statele Unite amebele în scaunul unui pacient cu dizenterie şi abcese hepatice. *Entamoeba histolytica* este un parazit unicelular, care nu necesită prezenţa unei gazde intermediare pentru îndeplinirea ciclului ei de viaţă. Ea are o mare motilitate şi posedă pseudopode lamelare, animate de mişcări bruşte. Nucleul nu este de obicei vizibil pe ameba vie. Ectoplasma este clară şi refringentă şi conţine adesea eritrocite fagocitate. Forma mobilă are de obicei 20—40 μ în diametru. Parazitul intră într-un stadiu chistic, care are doar 6—20 μ şi nu mai mult de 4 nuclei; aceştia sînt vizibili numai după colorare. Chiştii conţin adesea corpi cromatoizi refringenţi, mari, în formă de bară, care — atunci cînd sînt prezenţi — servesc pentru a diferenţia *E. histolytica* de alte amebe întîlnite în scaune. *Entamoeba histolytica* trebuie deosebită de amebele nepatogene din colonul uman — *E. coli*, *E. nana* şi *Dientamoeba fragilis*.

Entamoeba histolytica este transmisă omului prin hrană, apă, gunoaie şi muşte contaminate cu chişti ai parazitului, cît şi prin contactul direct în special dintre indivizii din azile. Numai chiştii sînt infectanţi, deoarece formele mobile (trofozoiţi) sînt distruse de sucul gastric. Forma care cauzează cel mai probabil infecţia la om este chistul tetranucleat, recent maturizat, care e prezent în scaunele formate ale unui individ infectat, la cîteva ore după ce au fost eliminate. Persoana cu dizenterie amebiană acută nu este mult interesată în trasmiterea bolii, deoarece chiştii apar rar în fecale; pericolul real îl constituie purtătorul asimptomatic sau bolnavul convalescent, care au chiştii în scaune.

Chiştii trec prin stomac fără a fi atacaţi, dar în intestinul subţire, nucleii, fiecare înconjurat de puţină citoplasmă, scapă prin peretele chistului şi devin trofozoiţi metachistici liberi. În colon, amebele tinere devin mobile şi se înmulţesc prin diviziune binară. Ele atacă mucoasa intestinului, lizînd-o şi pătrunzînd prin ea cu ajutorul motilităţii lor şi al unei substanţe citolitice pe care o secretă; astfel se produc leziunile şi ulceraţiile caracteristice ale colitei şi dizenteriei amebiene. Aceste leziuni predomină în cec şi rectosigmoid, regiuni caracterizate printr-o stază a conţinutului intestinal. Leziunile amebiene mai vechi se complică de obicei prin asocierea unei invazii bacteriene.

Ameba patogenă nu trăieşte în colon ca simplu comensal. Ea se menţine pe seama ţesuturilor gazdei şi determină totdeauna leziuni ale intestinului gros. La toţi indivizii infectaţi, paraziţii invadează constant epiteliul, cu mai mult sau mai puţin succes, în funcţie de rezistenţa gazdei, patogenitatea amebei, factorii de mediu din colon etc. De aceea, termenul de „purtător sănătos" este o denumire greşită, chiar dacă infecţia amebiană rămîne latentă pentru perioade nedefinite, fără a produce manifestri clinice. În cazul cel mai bun, purtătorul asimptomatic („răspînditorul" de chişti) trăieşte într-o stare de echilibru cu paraziţii, iar refacerea tisulară contrabalansează distrucţia celulară cauzată de amebe.

Multe din amebele mobile ating şi erodează pereţii venulelor şi limfaticelor mezenterice, fiind transportate la ficat. Ficatul este astfel totdeauna expus invaziei. Din fericire,

în marea majoritate a cazurilor, amebele nu colonizează parenchimul hepatic; există oarecare dovezi sugerînd că şi în ficat se găseşte o substanţă amebicidă, care oferă protecţie, *in vivo*. Numai formele mobile invadează ţesuturile, unde duc la formarea de abcese. Ficatul este sediul principal al abceselor amebiene. Formele chistice nu se întîlnesc în peretele intestinului, ori în abcesele ficatului, creierului sau plămînilor. Închistarea se produce — după cum se pare — numai în lumenul intestinului cînd condiţiile pentru existenţa vegetativă sînt nefavorabile. Amebele mobile şi închistate diferă în sensibilitatea lor la agenţii amebicizi (vezi mai jos).

Problemele extrem de complexe ale *creşterii* şi *metabolismului* amebelor patogene şi ale *încercărilor de laborator* cu agenţi amebicizi, *in vitro* şi *in vivo* (la diferite specii de animale cu amebiază experimentală şi naturală) depăşesc scopul acestei discuţii (vezi monografia şi trecerile în revistă ale lui Kraig, 1944; Anderson şi Hansen, 1950; Frye, 1951; Nakamura, 1953; Anderson şi alţii, 1953). Cu toate acestea trebuie notat că valorile larg discrepante ale activităţii relative a medicamentelor amebicide sînt datorite în primul rînd diferenţelor mari dintre tehnicile de testare. Testarea în laborator a amebicidelor potenţiale serveşte în special ca un mijloc de triere, valoarea unui medicament anumit putînd fi determinată în ultimă instanţă numai prin încercări clinice concrete.

Clasificarea amebicidelor. Medicul are la dispoziţia sa o diversitate de substanţe amebicide. Ele vor fi discutate în ordinea arătată în tabelul 50.

Tabelul 50

Clasificarea medicamentelor amebicide

Grupul	Medicamente
1. Grupul emetinei	Ipeca, emetina, iodura de bismut şi emetină
2. Oxichinolinele halogenate	Chiniofonul, iodoclorhidroxichina, diiodohidroxichina
3. Arsenicalele organice	Carbarsona, tiocarbarsona, glicobiarsolul
4. 4-aminochinoline	Clorochina
5. Antibiotice	Fumagilina, oxitetraciclina, Bacitracina, clorotetraciclina
6. Medicamente diverse şi adjuvante	

Cea mai importantă împărţire a amebicidelor cuprinde agenţii activi asupra infecţiilor *extraintestinale* şi agenţii eficace în amebiaza *intestinală*. Din prima categorie fac parte numai emetina şi clorochina; toate celelalte medicamente intră în grupa a doua.

IPECA

Ipeca („rădăcină de Brazilia") era folosită de mult de către indigenii din Brazilia în tratamentul diareelor. Ea a fost vîndută guvernului francez, ca remediu secret, în 1658 şi utilizarea sa în dizenterie s-a răspîndit repede în Europa şi India. Întrebuinţarea sa s-a făcut cu totul empiric pînă în 1912, cînd Vedder a demonstrat *in vitro* eficacitatea emetinei împotriva *E. histolytica* şi a sugerat folosirea ipecii în infecţiile amebiene. Sursa de ipeca este rădăcina sau rizomul uscat de *Cephaelis ipecacuanha* sau *acuminata*, plante originare din Brazilia şi America Centrală, dar cultivate de asemenea în India, coloniile britanice din Malaya şi Federaţia Statelor malaeze.

Principii active. Eficacitatea ipecii în infecţiile amebiene depinde de conţinutul ei în alcaloizi, principalii dintre aceştia fiind *emetina* şi *cefelina*. Ambele sînt amebicide, dar prima este mult mai activă. Cefelina este mai toxică decît emetina, cu excepţia acţiunii asupra cordului, şi determină greaţă şi vărsături. Emetina formează peste jumătate din conţinutul total în alcaloizi al ipecii.

Indicaţii terapeutice. *Ipeca* este oficială în F.S.U., sub formă de pulbere, ca extract fluid sau ca sirop. Este utilizată rar în terapia modernă a amebiazei, deoarece administrarea ei duce la iritaţie gastro-intestinală intensă, greaţă şi vărsături. Medicamentul nu este folosit decît dacă pacientul s-a dovedit refractar la alte metode de tratament. Cînd se prescrie, ipeca se administrează sub formă de pulbere, în pilule acoperite cu salol, fiecare conţinînd 0,03 g. Se iau 10—15 pilule seara, înainte de culcare. Ipeca nu trebuie dată în doze divizate. Cura completă constă în 100 de pilule. Pacientul va sta în repaus absolut în tot timpul tratamentului. Trebuie luate în seamă toate precauţiile schiţate mai jos pentru terapia cu emetină. Tinctura de opiu poate fi necesară pentru a combate greaţa şi vărsăturile, care pot fi totuşi atît de severe, încît să necesite întreruperea administrării de ipeca. Celelelte utilizări ale ipecii sînt discutate în altă parte (vezi „Index").

EMETINA

Istoric. Emetina a fost descrisă pentru prima dată în 1817, de către Pelletier, descoperitorul chininei. Pelletier a avut însă de-a face cu un amestec de alcaloizi de ipeca, adică emetină, cefelină şi psihotrină. Bardsley (1820) a fost se pare primul care a utilizat emetina în diaree şi dizenterii. În 1912, Vedder a demonstrat că emetina distruge amebele *in vitro* şi că ipeca lipsită de emetină era un amebicid slab. Vedder a sugerat că emetina poate fi utilă în tratamentul amebiazei. În acelaşi an, Rogers lucrînd pe baza acestor sugestii, obţine rezultate bune în dizenteria şi hepatita amebiană.

Chimie şi preparate. *Clorhidratul de emetină*, F.S.U, este un clorhidrat hidratat al unui alcaloid obţinut din ipeca sau preparat sintetic prin metilarea cefelinei. Formula de structură probabilă a emetinei este indicată în tabelul 51. Clorhidratul de emetină este o pulbere cristalină, albă sau foarte puţin gălbuie; ea se dizolvă uşor în apă şi alcool. Medicamentul este foarte iritant şi nu trebuie lăsat să ajungă în contact cu corneea sau cu mucoasele, mai ales conjunctivale. Se prescrie în tablete hipodermice şi în fiole pentru uz parenteral (20, 30 şi 60 mg/ml).

Au fost cercetate *relaţiile dintre structura şi activitatea* mai multor serii chimice, înrudite cu emetina (Toodson şi alţii, 1948, Balamuth şi Lasslo, 1952). Nici unul dintre aceşti compuşi, testat *in vitro* şi *in vivo* nu se apropie de emetină în privinţa activităţii amebicide.

Absorbţie şi metabolism intermediar. Emetina este absorbită de la locurile parenterale de administrare, fiind excretată şi detoxificată încet. Calea principală de excreţie este rinichiul; este îndoielnic dacă o can-

Scanned with OKEN Scanner

titate semnificativă din emetina introdusă parenteral este eliminată prin peretele tubului digestiv. Deşi apare în urină la 24—40 de minute după injecţie, se poate găsi încă la 40—60 de zile după ce tratamentul a fost întrerupt. De aceea, acţiunea toxică cumulativă este un pericol mereu prezent. Concentraţia cea mai înaltă a alcaloidului se găseşte în ficat; cantităţi apreciabile pot fi întîlnite de asemenea în plămîni, rinichi şi splină (Gimble şi alţii, 1948). Eficacitatea mai mare a emetinei în amebiaza hepatică decît în cea intestinală poate fi explicată prin rezultatele experimentale ale lui Parmer şi Cottrill (1949), care au injectat medicamentul intramuscular la iepuri şi au constatat că în ficat apărea o concentraţie înaltă, care persista mai multe zile, în timp ce în intestin se întîlneau cantităţi mult mai mici de emetină, care nu mai puteau fi decelate după 4 zile.

Mecanismul acţiunii amebicide. Emetina exercită o acţiune letală directă asupra *E. histolytica*. Medicamentul este mult mai eficace împotriva formelor libere decît a chisturilor. *In vitro*, emetina distruge destul de repede trofozoiţii, într-o concentraţie de unu la mai multe milioane. Astfel de concentraţii sînt atinse în organism după doze terapeutice, dar cantităţile necesare pentru a distruge chisturile nu pot fi utilizate fără pericol la om. Medicamentul este foarte eficace împotriva hepatitei amebiene experimentale a hamsterului, şi este antiamebiană, dar nu curativă, în colita amebiană experimentală a ciinilor. Emetina determină degenerarea nucleului şi reticularea citoplasmei amebei; se crede că distruge paraziţii, împiedicînd înmulţirea trofozoiţilor.

Toxicitate. Emetina produce o diversitate de manifestări toxice care pot apărea indiferent de doză, în funcţie de sensibilitatea individuală la medicament. La animal, ca şi la om, dozele mari determină leziuni acute ale inimii, ficatului, rinichiului, tractului intestinal şi muşchilor scheletici. Majoritatea efectelor secundare observate în clinică sînt blînde şi trecătoare şi pot chiar dispărea, cu toată continuarea terapiei cu emetină; aceasta sugerează posibilitatea apariţiei unui oarecare grad de toleranţă. Alte efecte toxice ale alcaloidului, în special cele miocardice, sînt grave şi pot duce la moarte sau incapacitate prelungită. Medicamentul nu trebuie utilizat pînă cînd nu se apreciază posibilităţile sale toxice şi atîta timp cît pacientul nu poate fi ţinut sub supraveghere medicală strictă.

Frecvenţa intoxicaţiei variază mult şi este direct proporţională cu stăruinţa cu care cercetătorul îşi observă pacienţii pentru a pune în evidenţă intoxicaţia emetinică. În contrast cu incidenţa joasă (1,4—2,8%), susţinută de unii cercetători (Brown, 1935; Manson-Bahr, 1941), sînt cifrele mari (30—90%) comunicate de alţii (Klatskin şi Friedmann, 1948; Sodeman şi alţii, 1952). Deşi majoritatea deceselor în urma emetinei s-au produs la pacienţi cărora li se administraseră doze totale de peste 1,25 g, s-au înregistrat cazuri fatale şi la cantităţi care nu depăşeau doza totală stabilită de 0,6 g (Heilig şi Visveswar, 1943). Persistenţa îndelungată a alcaloidului în organism constituie baza unei toxicităţi cumulative şi repetarea seriilor de emetină, fără respectarea perioadelor corespunzătoare de repaus, determină frecvent o intoxicaţie serioasă. Natura, incidenţa şi mecanismele reacţiilor secundare la emetină au fost revăzute critic de Klatskin şi Friedmann (1948).

Emetina produce reacţii *locale* şi *generale*. O *reacţie locală* la emetină este foarte comună. Ea se caracterizează prin dureri spontane şi la presiune, rigiditate şi slăbiciune a muşchilor din zona injecţiei şi apare chiar după injectarea subcutanată. Dovezile unei inflamaţii locale nu există şi reacţia pare a reprezenta o miozită regională. În urma introducerii subcutanate a medicamentului se pot produce leziuni eczematoase; s-au observat de asemenea erupţii urticariene generalizate şi purpură cutanată. Administrarea orală duce la o iritaţie locală a tubului digestiv; chiar cînd se folosesc tablete enterale apar tulburări gastro-intestinale. Acest fapt înlătură utilizarea căii orale.

Reacţiile generale interesează mai ales tractul digestiv, muşchii striaţi şi aparatul cardio-vascular. De obicei sînt cuprinse mai multe sisteme. Manifestările *gastro-intestinale* ale intoxicaţiei emetinice includ diareea, greaţa şi vărsăturile. Diareea poate fi declanşată sau agravată la aproximativ 50% din pacienţi. Ea este adesea asociată cu dureri abdominale colicvative şi rareori cu o eliminare de sînge, mucus sau puroi. Poate duce la o prostraţie pronunţată. Diareea este datorită peristaltismului crescut sub acţiunea directă a emetinei asupra musculaturii intestinale. Diareea produsă de emetină poate fi confundată cu o exacerbare a dizenteriei amebiene, de care poate fi de obicei diferenţiată prin faptul că este precedată adesea de o perioadă de ameliorare determinată de emetină. Greaţa apare la aproximativ 1/3 din pacienţii care primesc emetină şi poate fi asociată cu vărsături; ambele simptome sînt probabil de origine centrală cînd medicamentul se administrează parenteral. Ameţeala şi o stare de slăbiciune sînt prezente adesea, mai ales în asociaţie cu greaţă şi vărsături. Bolnavii suferă frecvent şi de cefalee. Simptomele gastro-intestinale pot dispărea cu toată continuarea terapiei emetinice, dar uneori sînt atît de severe încît medicamentul trebuie întrerupt.

Manifestările *neuro-musculare* constau în astenie, dureri spontane şi la presiune şi redoare a muşchilor striaţi, în special a celor ai cefii şi extremităţilor. Oboseala şi apatia sînt în mare parte subiective. Se pot observa tulburări, senzoriale moderate şi tremurături, dar semnele obişnuite ale nevritei, ca areflexie, tulburări nete de sensibilitate şi atrofie musculară, sînt absente. Pot de asemenea apărea edeme, poate secundar leziunilor musculare sau inactivităţii. Mai înainte se credea că emetina determină o nevrită periferică şi că durerile, astenia şi paralizia flască a pumnului şi piciorului se datoresc lezării nervului periferic. În experienţele lor pe animale, Young şi Tudhope (1926) nu au reuşit să găsească dovezile anatomopatologice ale nevritei, dar au observat intumescenţa tulbure şi degenerarea celulară a muşchiului striat. De aceea, sindromul mai sus descris la om este atribuit azi în întregime unei miozite determinate de emetină. Dacă nevrita

Scanned with OKEN Scanner

emetinică apare în clinică, ea este totuşi rară. Astenia şi mialgiile tind să persiste pînă cînd se opreşte administrarea medicamentului; ele apar de obicei mai înaintea altor simptome mai serioase şi constituie de aceea un indicator al unui supradozaj care trebuie evitat.

Cele mai importante efecte toxice ale emetinei sînt legate de aparatul *cardio-vascular* şi cuprind hipotensiune, dureri precoriale, tahicardie, dispnee şi anomalii electrocardiografice; ultimele 2 tulburări tind să persiste pînă cînd se întrerupe medicaţia, dar celelalte pot dispărea cu toată continuarea terapiei emetinice. Incidenţa interesării cardio-vasculare variază la diferite loturi; au fost comunicate cifre pînă la 83% (Hardgrove şi Smith, 1944; Klatskin şi Friedman, 1948). Adesea bolnavii acuză simptome multiple. *Hipotensiunea* este rareori pronunţată; cauza ei este necunoscută, dar nu pare a fi legată de acţiunea deprimantă directă a emetinei asupra miocardului. *Dureri precordiale* determinate de alcaloid se pot asemăna cu cele ale trombozei coronariene, de care trebuie diferenţiate; cauza lor nu este cunoscută, dar nu constă probabil într-o acţiune coronaroconstrictoare a medicamentului. *Tahicardia* poate să apară, mai ales dacă pacientul este tratat ambulatoriu. Ea nu este legată de hipotensiune şi poate fi datorită acţiunii directe a medicamentului asupra nodulului sinuzal. Tahicardia precede adesea apariţia anomaliilor electrocardiografice şi emetina trebuie oprită de îndată ce devine evidentă. *Dispneea* există la unii pacienţi, dar în majoritatea cazurilor nu este probabil de natură cardiacă. Ea poate fi în legătură cu astenia generalizată şi tinde să persiste pînă la suprimarea medicamentului.

Modificările electrocardiografice produse de emetină au fost cercetate cu atenţie (Hardgrove şi Smith, 1944; Dack şi Moloshok, 1947; Klatskin şi Friedman, 1948; Kent şi Kingsland, 1950; şi alţii). Între 25 şi 50% (şi mai mult) dintre pacienţii cu cordul normal prezintă modificări electrocardiografice datorită terapiei emetinice. Efectul toxic direct al emetinei asupra miocardului a fost demonstrat în repetate rînduri la animale şi om, şi s-au comunicat dilataţii ale inimii, insuficienţe cardiace şi cazuri fatale; electrocardiograma oferă un indice timpuriu şi sensibil al acestei toxicităţi. Injectat intravenos la animale, medicamentul determină o diversitate de modificări trecătoare, cuprinzînd lărgirea complexului ventricular, inversiunea undelor T şi prelungirea conducerii atrio-ventriculare (Boyd şi Sherf, 1941). La oameni, modificările cele mai mari determinate de dozele terapeutice sînt aplatizarea şi inversarea undelor T în toate derivaţiile şi prelungirea intervalelor $Q—T$ şi $P—R$; modificările de ritm nu sînt obişnuite. Anomaliile electrocardiogramei tind să persiste chiar după întreruperea emetinei, în unele cazuri timp de 2 luni sau mai mult; la alţi bolnavi, pot să nu apară pînă cînd cura obişnuită de emetină nu este completată. Este evident că medicaţia emetinică trebuie oprită de îndată ce devin nete modificările electrocardiografice.

Întrucît prevenirea leziunilor cardiace este esenţială, trebuie luate anumite precauţii. Pacientul trebuie pus la un repaus absolut în timpul întregului tratament emetinic şi cîteva zile după aceea; va fi examinat cu atenţie în fiecare zi şi interogat în privinţa simptomelor sale. Frecvenţa pulsului şi presiunea sanguină trebuie luate de 2—3 ori pe zi. O electrocardiogramă va fi făcută mai înainte de a începe emetina şi repetată după doza a cincea, după ce se termină tratamentul şi la o săptămînă mai tîrziu. Chiar în absenţa modificărilor electrocardiografice medicamentul trebuie oprit cînd apar tahicardie, simptome neuro-musculare, tulburări gastro-intestinale pronunţate sau o astenie considerabilă. Între 2 cure de emetină trebuie să treacă 6 săptămîni pînă la 2 luni. La bolnavii cu afecţiuni organice ale cordului, emetina nu va fi utilizată dacă nu este absolut necesară, ca în cazuri de hepatită amebiană sau abcese rezistente la clorochină. Aceste forme de amebiază constituie un pericol mai mare pentru viaţă decît toxicitatea potenţială a emetinei şi cînd se iau precauţiile corespunzătoare medicamentul poate fi întrebuinţat fără un risc excesiv de leziune cardiacă ulterioară.

Contraindicaţii. Emetina nu trebuie utilizată cînd există boli organice ale inimii şi rinichilor, exceptînd pacienţii cu abces sau hepatită amebiană. Medicamentul va fi folosit cu deosebită grijă la indivizii în vîrstă şi slăbiţi. El este de asemenea contraindicat la copii, afară de cazul în care există o dizenterie severă, care nu răspunde la alte măsuri. Este mai bine să nu se întrebuinţeze emetina în timpul sarcinii. În timpul utilizării emetinei trebuie luate diferitele precauţii arătate mai sus.

Posologie şi mod de administrare. Calea preferată pentru administrarea emetinei este injecţia subcutanată profundă, deşi unele autorităţi în materie recomandă injectarea intramusculară. Utilizarea intravenoasă a emetinei este contraindicată deoarece este periculoasă şi nu oferă avantaje terapeutice. Emetina a fost administrată oral în tablete enterale pentru tratamentul amebiazei intestinale şi s-a afirmat că vindecarea clinică a fost obţinută fără reacţii secundare. Experienţa ulterioară cu această medicaţie a arătat însă o incidenţă mare a tulburărilor gastro-intestinale; calea orală nu poate fi de aceea recomandată.

Doza de clorhidrat de emetină este pentru adult de 60 mg zilnic. Această cantitate poate fi administrată într-o singură injecţie sau în fracţiuni de 30 mg, dimineaţa şi seara. O cură de emetină nu trebuie continuată mai mult de 10 zile şi doza totală să nu depăşească 0,6 g. Pentru copii peste 8 ani nu trebuie date zilnic peste 20 mg; pentru copiii mai mici, doza zilnică nu va depăşi 10 mg. O schemă mai sigură este administrarea emetinei în funcţie de greutatea corporală, nu peste 1 mg/kilocorp/zi şi nu peste 10 mg/kilocorp pe cură. Emetina duce de obicei la dispariţia rapidă a simptomelor amebiazei intestinale, în 3—5 zile; atunci poate fi înlocuită cu un antibiotic, cu carbarsonă sau cu un compus oxichinoleinic halogenat. S-a recomandat administrarea concomitentă a carbarsonei şi a emetinei în amebiaza intestinală; aceasta face posibilă scurtarea seriei de emetină la 4—6 zile. O cură nu trebuie repetată mai înaintea unei pauze de cel puţin 6 săptămîni.

Întrebuinţare clinică şi eficacitate. *Utilizarea principală* a emetinei în medicină este aceea din tratamentul *amebiazei*; alcaloidul este de asemenea folositor în anumite cazuri de *balantidiază* şi infestaţie cu *trematode hepatice*. Cu toată activitatea sa amebicidă *in vitro* aparent ridicată, se admite în general că emetina singură nu determină *vindecarea* infecţiei amebiene la

Scanned with OKEN Scanner

mai mult de 10—15% din bolnavi. Deşi simptomele clinice sînt ameliorate şi amebele libere, ca şi chisturile dispar din scaune în timpul medicaţiei emetinice la pacienţii cu dizenterie acută, chisturile reapar la aproximativ 50% din cazuri, la distanţe variabile după încetarea terapiei. Acest fapt arată că trofozoiţii există încă în intestin. Terapia emetinică ulterioară de obicei nu elimină chisturile. Astfel de pacienţi devin de obicei purtători asimptomatici, cu toate pericolele care decurg de aici pentru ei şi pentru public. Tratamentul cu emetină al acestor purtători este recunoscut ca fără rezultat.

Singurele indicaţii valabile ale emetinei în *amebiaza intestinală* sînt cazurile grave de diaree şi dizenterie amebiană acută sau exacerbările acute ale dizenteriei amebiene cronice. Medicamentul trebuie administrat numai timpul necesar pentru stăpînirea diareei sau a simptomelor dizenterice. El nu se va prescrie niciodată în doze mai mari decît 60 mg/zi sau pentru perioade mai lungi de 10 zile. Nu are ce căuta în tratamentul purtătorilor sau al bolnavilor cu simptomatologie discretă. Emetina este mai eficace în vindecarea simptomelor amebiazei decît în înlăturarea bolii însăşi. Ea este foarte preţioasă în tratamentul *abceselor* sau *hepatitei amebiene*. În aceste situaţii, alcaloidul este adesea salvator şi rivalizează în eficacitate cu clorochina.

Iodura de bismut şi emetină. Du Mez (1915) a comunicat primul utilizarea acestei substanţe în amebiază, în Insulele Filipine. Compusul conţine circa 25% emetină anhidră şi 20% bismut. El este o pulbere aproape insolubilă, din care emetina se desface încet, după contactul cu sucurile intestinale. Bismutul conţinut nu contribuie cu vreo acţiune antiflogistică, deoarece doza este prea mică. Avantajul principal al medicamentului este faptul că oferă un mijloc de tratament oral cu emetină, a cărei injectare hipodermică este adesea dureroasă şi poate duce la induraţii şi necroze tisulare.

Toxicitatea iodurii de bismut şi emetină este aceeaşi cu a emetinei. Greaţa şi diareea sînt obişnuite; dacă sînt severe sau se produc multe vărsături, medicamentul trebuie oprit. Frecvenţa şi ritmul cardiac, ca şi presiunea sanguină, trebuie urmărite îndeaproape şi medicaţia oprită de îndată ce apar semnele unei jene cardiace. Tratamentul lasă adesea bolnavul slăbit şi deprimat mintal.

Iodura de bismut şi emetină este o pulbere roşiatic-portocalie, inodoră, amară, insolubilă în apă şi alcool. *Doza* este de 0,2 g date sub formă de praf, în capsule de gelatină, o dată pe zi, după masa de seară, timp de 12 zile consecutiv. Pacientul trebuie ţinut la pat în timpul tratamentului şi cîteva zile după aceea. Greaţa şi vărsăturile se manifestă aproape totdeauna în primele 2 nopţi, iar diareea apare după ziua a patra — a cincea. Tratamentul poate fi repetat după o pauză de 4 săptămîni, dacă amebele sînt încă prezente în scaun. Deşi acţiunea iodurii de emetină şi bismut este în mare aceeaşi ca şi a emetinei singure, prima dintre ele este un amebicid mai puternic. Iodul conţinut poate fi răspunzător de activitatea mai mare sau poate calea orală permite unei cantităţi de medicament neabsorbite să ajungă în intestinul gros. Clinic, iodura de emetină şi bismut nu este la fel de eficace în amebiaza intestinală ca iodoclorhidroxichina (vioform) carbarsona sau chiniofonul. Mai mult încă, simptomele neplăcute care însoţesc constant administrarea substanţei fac utilizarea ei în tratamentul de rutină dificilă şi indezirabilă. Cu toate acestea, ea este larg întrebuinţată în anumite ţări şi e considerată de unele autorităţi medicale drept medicamentul amebicid de elecţie, mai ales în asociere cu clisme cu chiniofon. Substanţa nu trebuie folosită niciodată în terapia purtătorilor simptomatici sau la pacienţii trataţi ambulatoriu. Administrarea sa necesită repausul absolut iar complicaţiile toxice nu sînt rare.

Alţi compuşi ai emetinei care au fost utilizaţi în amebiază sînt *periodura de emetină* şi *auremetina*. Nici unul nu poate fi recomandat.

CHINIOFONUL

Chiniofonul a fost introdus în tratamentul amebiazei de către Mühlens şi Menck, în 1921, sub numele de *iatren*. A fost difuzat mai întîi sub denumirea de „iatren 105", care conţinea şi pulbere de opiu; *anaiodina*, *chinoxilul* şi *dizentalina* sînt alte denumiri utilizate pentru chiniofon.

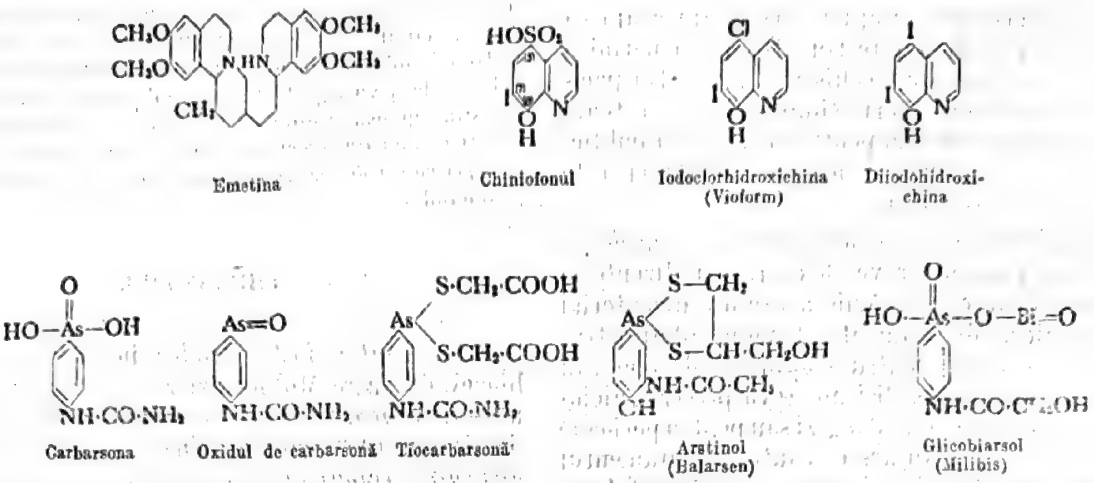
Chimie şi preparate. Chiniofonul este un derivat iodoxichinolinic, acidul 7-iodo-8-hidroxichinolin-5-sulfonic. *Chiniofon*, F.S.U., constă într-un amestec de chiniofon, sarea sa sodică şi bicarbonat de sodiu. Chiniofonul conţine aproximativ 28% iod. Pulberea oficială a compusului se dizolvă în circa 25 de părţi de apă; ea este efervescentă şi trece în soluţie ca rezultat al reacţiei dintre acidul liber şi bicarbonatul de sodiu. Pulberea are o culoare galbenă-canar; este amară, dar lasă în gură un gust dulceag. Formulele structurale ale chiniofonului şi ale altor 2 iodoxichinoline amebicide strîns înrudite — *iodoclorhidroxichina* (vioformul) şi *diiodohidroxichina* sînt indicate în tabelul 51.

Acţiunea amebicidă. Chiniofonul are o acţiune amebicidă directă. Deşi medicamentul distruge paraziţii *in vitro*, diluţia necesară pentru aceasta nu este deosebit de mare şi astfel de încercări nu indică adevărata activitate clinică a chiniofonului. Substanţa este clinic eficace împotriva formelor mobile şi a chiştilor; ultima acţiune este probabil mai mult aparentă decît reală, chisturile dispărînd ca rezultat al eliminării trofozoiţilor. Mecanismul acţiunii amebicide a chiniofonului nu este cunoscut. S-a sugerat că amebicidele oxichinolinice halogenate inactivează sistemele enzimatice esenţiale ale parazitului, sau halogenează proteinele sale; nici una dintre aceste supoziţii nu este sprijinită de dovezi experimentale suficiente. Chiniofonul este ceva mai puţin rapid decît emetina în acţiunea sa asupra trofozoiţilor. Medicamentul nu este eficace în hepatită şi abcesele amebiene, acţionînd după toate aparenţele numai asupra protozoarelor din tractul intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 51

Formulele de structură ale medicamentelor amebicide [1]



[1] Formula clorochinei este indicată în tabelul 49.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Absorbţia, metabolismul intermediar şi excreţia chiniofonului la om au fost determinate prin marcarea substanţei cu iod radioactiv (Albright şi alţii, 1947). Medicamentul este rapid absorbit după administrarea orală, dar numai într-o proporţie de aproximativ 13%. Concentraţiile sanguine maxime sînt atinse după 2 ore de la o doză unică. După medicaţia orală cu doze obişnuite nu se ajunge probabil la concentraţii sanguine terapeutice. Cea mai mare parte a chiniofonului absorbit este eliminată în urină în primele 12 ore, dar excreţia continuă la un nivel mai coborît timp de 40 de ore. Chiniofonul este parţial degradat în organism, iodul fiind desfăcut din moleculă; din cantitatea totală excretată în urină, aproximativ 60% este constituită de substanţa intactă. O parte a iodului eliberat poate fi decelat în glanda tiroidă. Majoritatea chiniofonului ingerat nu este absorbit şi apare în scaune timp de mai multe zile. Rezultatele obţinute cu chiniofonul radioactiv sugerează că medicamentul acţionează în cea mai mare parte în interiorul intestinului şi nu (într-o măsură notabilă) prin ajungerea la peretele intestinal pe cale sanguină.

Preparate şi pasologie. Chiniofonul este difuzat sub formă de pulbere uscată sau de tablete enterale conţinînd 0,25 g de medicament. Doza pentru adult este de 0,75—1 g, pe gură, de 3 ori pe zi, în timpul meselor. O cură de chiniofon durează 8—12 zile. Se începe cel mai bine cu 2 sau 3 tablete de 0,25 g pe doză, în primele 3—4 zile, pentru a evita diareea care poate însoţi cantităţi iniţiale mai mari. Doza pentru copii se indică în funcţie de vîrstă. În cazuri severe sau refractare, mai ales în acelea la care rectoscopia decelează ulceraţii, medicamentul poate fi administrat de asemenea pe cale rectală, sub forma unei clisme medicamentoase. În acest scop se dizolvă 6 g în 200 ml apă, la o temperatură care nu depăşeşte 44°. Clisma se reţine cît mai mult posibil şi poate fi repetată în fiecare noapte, timp de o săptămînă sau 10 zile. Doza orală de chiniofon nu trebuie să depăşească 0,5 g de 3 ori pe zi, cît timp se folosesc şi clismele.

Toxicitate. Chiniofonul este practic netoxic în dozele terapeutice. Mai multe mii de pacienţi au fost trataţi cu acest medicament, fără a se constata efecte secundare serioase sau prejudicierea sănătăţii, chiar după cure repetate. Administrat intravenos, compusul a determinat moartea; dar nu există necesitate sau justificare pentru utilizarea sa pe această cale. Incidentul principal observat în timpul tratamentului cu chiniofon este o diaree mai mult sau mai puţin profuză, pe care o prezintă mulţi bolnavi după dozele complete; ea durează numai 2—3 zile şi nu este de obicei excesivă. Rareori diareea este destul de serioasă pentru a necesita întreruperea tratamentului. Pruritul anal poate apărea la unii indivizi, iar alţii pot prezenta greaţă şi vărsături. Se observă rar simptome discrete de iodism. Experimental, dozele mari de chiniofon pot produce cîteodată leziuni hepatice.

Contraindicaţii. Chiniofonul nu trebuie utilizat la indivizii cu intoleranţă iodică. Leziunile hepatice constituie probabil şi ele o contraindicaţie. Medicaţia nu trebuie continuată la pacienţii la care produce o diaree persistentă şi severă.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii terapeutice. Chiniofonul este eficace în toate formele de *amebiază intestinală* acută sau cronică. Multe autorităţi medicale cred că această substanţă reprezintă amebicidul cel mai puţin primejdios şi mai eficace. Deşi chiniofonul nu dă rezultate într-un mic număr de cazuri, totuşi majoritatea răspund bine cînd medicamentul este folosit corect. El are avantajul de a fi mai puţin toxic decît toate amebicidele arsenicale cunoscute şi poate fi utilizat de aceea în terapia de masă a pacienţilor ambulatori, mai ales purtători. Repausul la pat nu este necesar în timpul tratamentului cu chiniofon, decît dacă gravitatea însăşi a bolii îl reclamă. Chiniofonul şi carbarsona au fost utilizate cu rezultate bune în cure alternante.

IODOCLORHIDROXICHINA (VIOFORMUL)

Iodoclorhidroxichina (vioformul) a fost propusă mai întîi ca înlocuitor al iodoformului sub forma unei pulberi de pudrat răni ale pielii, ulcere şi arsuri. Posibilitatea folosirii sale în amebiază a fost sugerată de rezultatele excelente obţinute cu chiniofon. Prima comunicare experimentală asupra medicamentului a fost cea a lui Anderson şi Koch (1931), care au cercetat valoarea sa în amebiaza maimuţelor. Prima comunicare clinică a fost făcută de David şi colaboratorii (1933).

Chimie. *Iodoclorhidroxichina*, F.S.U., este o 5-cloro-7-iodo-8-hidroxichinolină. Formula sa structurală este indicată în tabelul 51. Iodoclorhidroxichina este o pulbere galbenă-brună, spongioasă, cu un miros slab, caracteristic. Ea este practic insolubilă în apă. Conţinutul său în iod este de aproximativ 40%.

Acţiune amebicidă. Iodoclorhidroxichina este, ca şi chiniofonul, un amebicid direct. Mecanismul acţiunii ei nu este cunoscut. Ea este ineficace împotriva formelor mobile şi a chisturilor, dar determină dispariţia acestora din urmă, probabil prin eliminarea trofozoiţilor. Medicamentul este util numai în amebiaza intestinală şi nu în infecţiile amebiene ale altor organe.

Absorbţie şi excreţie. Se cunosc puţine date în legătură cu metabolismul iodoclorhidroxichinei în organism. Majoritatea dozei ingerate trece probabil prin tubul digestiv fără a fi reţinută. O oarecare absorbţie se produce totuşi, după cum arată creşterea în sînge a concentraţiei iodului după adminstrarea medicamentului (David şi alţii, 1944; Knight şi Miller, 1949). Cînd se administrează oral doze clinice de oxichinoline halogenate, medicamentele se situează după cum au constatat Knight şi Miller (în funcţie de concentraţiile atinse de iod în sînge) în următoarea ordine descrescîndă: diiodohidroxichina, iodoclorhidroxichina şi chiniofonul. Cînd însă termenul de referinţă este cantitatea de iod ingerată, aranjarea este următoarea, în ordinea descrescîndă a procentajului absorbţiei: iodoclorhidroxichina, diiodohidroxichina şi chiniofonul. Trebuie amintit că nivelul iodului sanguin total nu exprimă concentraţia medicamentului însuşi, deoarece iodul poate fi disociat din nucleul organic înainte sau la scurt timp după absorbţia intestinală. Cu toate acestea, cercetări pe iepuri cu iodoclorhidroxichină marcată cu I^{131} arată că substanţa este absorbită şi eliminată probabil ca atare, fără a suferi vreo degradare notabilă în organism (Haskins şi alţii, 1950). Deşi medicamentul îşi exercită probabil acţiunea sa amebicidă în lumenul intestinal, nu este exclus ca să acţioneze — în parte cel puţin — şi prin prezenţa sa în circulaţie.

Preparate şi posologie. Iodoclorhidroxichina se găseşte sub forma unei pulberi de pudrat voluminoase, în cutii prevăzute cu capac cu sită; în tablete enterale conţinînd 0,25 g; ca pulbere pentru insuflaţii vaginale (iodoclorhidroxichină 25%, acid boric 10%, stearat de zinc 20%, lactoză 42,5% şi acid lactic 2,5% = *pudră compusă de iodoclorhidroxichină*, F.S.U.) şi sub formă de ovule (iodoclorhidroxichină 0,25 g, acid lactic 25 mg, acid boric 0,1 g). În tratamentul *amebiazei*, medicamentul se dă în tablete; o serie cuprinde 0,25 g de 3—4 ori pe zi, timp de 10 zile. Înainte de repetarea acesteia trebuie să treacă 7—10 zile. Iodoclorhidroxichina poate fi prescrisă în cure alternative cu carbarsona. Se susţine de obicei, pe baza comunicării lui Anderson şi Reed (1934), că substanţa nu poate fi utilizată în clisme medicamentoase, deoarece, atît clorhidratul, cît şi forma insolubilă (în emulsie), sînt prea iritante pentru mucoasa colonului. Cu toate acestea, Girges (1939) ca şi Lewis (1946), au folosit iodoclorhidroxichina în clisme, cu un succes considerabil şi nu au observat vreo iritaţie rectală. 2 g de pulbere de iodoclorhidroxichină într-o suspensie 1% (200 ml) pot fi instilate din 2 în 2 nopţi, pînă la introducerea a 5 doze.

Toxicitate. Reacţiile toxice sînt aproape tot atît de neglijabile la iodoclorhidroxichină ca şi la chiniofon. Mulţi pacienţi prezintă o diaree destul de profuză în ziua a doua sau a treia, dar aceasta este de obicei trecătoare şi necesită rareori oprirea medicamentului. Pruritul anal poate fi de asemenea observat. Uneori apare un iodism blînd, datorit conţinutului mare în iod, şi aproximativ 1 din 20 de pacienţi prezintă tulburări gastrice severe. Contraindicaţiile iodoclorhidroxichinei sînt aceleaşi ca şi ale chiniofonului.

Indicaţii terapeutice. Iodoclorhidroxichina are în *amebiază* aceleaşi întrebuinţări cu chiniofonul. Ca şi chiniofonul este eficace numai în *amebiaza intestinală*. Nu are efecte salutare în hepatita sau abcesele amebiene. Medicamentul este util în tratamentul ambulatoriu şi de masă, este ieftin şi nu necesită repausul la pat

Scanned with OKEN Scanner

sau o tehnică specială de administrare. Este dificil să aranjăm oxichinolinele halogenate amebicide în ordinea superiorităţii lor; părerile sînt împărţite şi fiecare agent îşi are apărătorii săi entuziaşti.

Iodoclorhidroxichina este de asemenea eficace în tratamentul *vaginitei cu Trichomonas*, în care scop poate fi utilizată local în supozitoare sau insuflată sub formă de pudră. Rezultate mai bune par a se obţine cînd administrarea orală a medicamentului este combinată cu folosirea locală sub formă de pudră. El a fost de asemenea întrebuinţat în diferite tipuri de *dermatoze*, cuprinzînd eczema, impetigo-ul, psoriazisul acut, sicozisul vulgar, acrodermatita enteropatică şi dermatozele alergice; se aplică local sub formă de pudraje, loţiune, pastă, cremă sau unguent. Iodoclorhidroxichina a fost de asemenea folosită pentru pudrarea *plăgilor*, *ulcerelor* şi *arsurilor* pielii. *Medicamentul colorează prin contact hainele şi lenjeria în galben.*

DIIODOHIDROXICHINA

Diiodohidroxichina este un amebicid oxichinolinic halogenat, care diferă de iodoclorhidroxichină numai prin prezenţa unui atom de iod în locul unuia de clor, în poziţia 5 a nucleului chinolinic. Experienţele de laborator ale lui Craig (Craig, 1944) şi studiile pe om ale lui Tenney (1936), Silverman (1937) şi Hummel (1937, 1939) au furnizat baza introducerii sale în terapeutică. *Diiodochin* şi *iodoxin* sînt denumirile comerciale ale aceleiaşi substanţe.

Chimie, preparate şi posologie. *Diiodohidroxichina*, F.S.U., este o 5,7-diiodo-8-hidroxichinolină. Formula sa de structură este prezentată în tabelul 51. Compusul este un praf brun-gălbui, insipid, practic inodor şi aproape insolubil în apă. El conţine aproximativ 62% iod. Diiodohidroxichina poate fi obţinută sub forma unei pulberi voluminoase şi în tablete conţinînd 0,65 g medicament. În amebiaza intestinală, doza zilnică totală pentru adulţi este de 30 mg/kilocorp greutate. Medicaţia se continuă 15—20 de zile; această serie nu trebuie repetată fără o pauză de 2—3 săptămîni. O doză zilnică de 0,65 g poate fi suficientă pentru purtătorii asimptomatici. Diiodohidroxichina şi carbarsona pot fi administrate mai avantajos în cure alternative. Medicamentul este prea puţin solubil pentru a fi eficace sub formă de clisme medicamentoase.

Acţiune amebicidă. Ca şi chiniofonul şi iodoclorhidroxichina, diiodohidroxichina este un amebicid direct. Ea este activă asupra formei mobile şi a chistului, dar eficacitatea ei în eliminarea chisturilor se bazează probabil pe capacitatea de a distruge trofozoiţii. Medicamentul acţionează numai asupra amebelor din tractul intestinal şi este ineficace asupra hepatitei şi abceselor amebiene. Mecanismul acţiunii sale amebicide nu este cunoscut. *In vivo*, compusul pare a avea un indice chimioterapeutic foarte înalt, după cum reiese din cercetările făcute pe şobolani tineri, inoculaţi intracecal cu culturi de amebe; insolubilitatea medicamentului, prin limitarea absorbţiei sale generale, poate fi în mare parte responsabilă de acest indice aparent foarte mare (Goodwin şi alţii, 1948).

Absorbţie şi excreţie. Se cunosc puţine date în legătură cu metabolismul diiodohidroxichinei în organism. Insolubilitatea sa pronunţată limitează cu siguranţă absorbţia intestinală a compusului şi majoritatea medicamentului este eliminată în fecale. Creşterea iodului sanguin, constatată după ingestia diiodohidroxichinei, arată că se produce totuşi o oarecare absorbţie (David şi altii, 1944, Knight şi Miller, 1949; Haskin şi altii, 1950). Nu este de loc sigur că o concentraţie crescută a iodului din sînge exprimă precis nivelul sanguin al medicamentului; este foarte probabil că o oarecare cantitate de iod este eliberată din nucleul organic, fie înainte, fie la scurt timp după absorbţia intestinală. Prin urmare nu se ştie dacă substanţa este activă în amebiaza intestinală exclusiv prin efectul prezenţei sale în lumen sau în parte prin trecerea în circulaţie.

Toxicitate. Diiodohidroxichina are o toxicitate joasă, poate datorită solubilităţii sale reduse. La animale, medicamentul poate produce leziuni hepatice, ca şi chiniofonul şi iodoclorhidroxichina. La persoanele care primesc doze terapeutice au fost observate o furunculoză generalizată severă (toxicoderma iodică), frisoane, febră, dermatită discretă sau chiar gravă, iritaţie şi prurit anal, jenă abdominală trecătoare, diaree şi cefalee. Medicamentul este contraindicat la pacienţii cu leziuni hepatice sau intoleranţă iodică.

Indicaţii terapeutice. Diiodohidroxichina este un agent eficace în *amebiaza intestinală*. Ea nu este utilă în hepatita şi abcesele amebiene. Repausul la pat nu este necesar. Medicamentul este folositor în tratamentul de masă al bolnavilor ambulatori şi al purtătorilor asimptomatici. Părerile diferă cu privire la valoarea sa relativă în comparaţie cu chiniofonul şi iodoclorhidroxichina; unele autorităţi în materie cred că medicamentul este unul dintre cele mai specifice şi mai puţin toxice amebicide. Această convingere nu este împărtăşită de toţi cercetătorii; unii au observat efecte toxice sau nu au obţinut vindecări în dizenteria amebiană. O apreciere exactă a meritelor relative ale oxichinolinelor halogenate amebicide este deosebit de dificilă. Diiodohidroxichina s-a arătat eficace în cazuri de *lambliază* rezistente la terapia atebrinică şi în *dizenteria balantidiană*. Substanţa a fost, de asemenea, recomandată într-o diversitate de *infecţii vaginale*. În tratamentul *vaginitei cu Trichomonas*, 4—8 g de pulbere (florachin) conţinînd diiodohidroxichină (7%),

Scanned with OKEN Scanner

lactoză, dextroză anhidră şi acid boric sînt insuflate în vagin de 1—2 ori pe săptămînă; seara şi dimineaţa se introduc 1—2 tablete umezite (din aceeaşi pulbere) avînd fiecare 0,1 g alcaloid. Tratamentul se continuă 4—8 săptămîni. Terapia orală se poate folosi concomitent cu rezultate bune, în unele cazuri. Ca şi iodoclorhidroxichina, diiodohidroxichina a fost utilizată şi în tratamentul local al anumitor infecţii piogene sau micotice ale *pielii*.

CARBARSONA

Carbarsona a fost preparată iniţial de către Ehrlich. În tratamentul amebiazei a fost susţinută de către Anderson şi Reed (1931) şi apoi studiată pe larg de Reed şi alţii (1932).

Chimie. Carbarsona este un arsenical organic pentavalent, acidul 4-ureido-1-fenilarsonic. Ea este strîns legată de triparsamidă, în special prin faptul că are un grup amino în poziţia para faţă de atomul de arsen. Conţine 28,5% arsen. Formula sa structurală este indicată în tabelul 51.

Acţiune amebicidă. Carbarsona este un amebicid direct, datorită conţinutului său în arsen; ea se combină probabil cu grupările tiol (SH) ale sistemelor enzimatice vitale pentru parazit. Ea este mai eficace decît acetarsona şi are un indice terapeutic de 8 ori mai mare. Efectul carbarsonei asupra formelor mobile nu este atît de rapid ca al emetinei. Carbarsona nu acţionează asupra amebelor din abcesele hepatice sau ale altor organe. Medicamentul este eficace împotriva chisturilor, dar le îndepărtează prin distrugerea trofozoiţilor din care provin.

Preparate, posologie şi mod de administrare. *Carbarsona*, F.S.U., este o pulbere albă, stabilă, aproape fără miros. Ea este practic insolubilă în apă, dar se dizolvă în soluţii diluate de alcali. Medicamentul este difuzat în tablete de 0,05 şi 0,25 g, în fiole conţinînd 0,25 g şi în supozitoare cu 0,13 g.

Doza pentru adult este de 0,25 g luate *pe gură*, de 2 ori pe zi, timp de 10 zile. Această serie poate fi repetată de mai multe ori, dacă este necesar, dar numai după pauze de 10 zile. Dozele pentru copii se calculează în funcţie de greutatea corporală. Carbarsona poate fi administrată de asemenea intrarectal, sub formă de clismă medicamentoasă, mai ales în dizenteria acută cu amebe mobile în fecale. O clismă alcalină de evacuare şi un sedativ sînt administrate mai înainte de aceasta, şi apoi se introduc 200 ml dintr-o soluţie caldă conţinînd 1% carbarsonă şi 2% bicarbonat de sodiu. Clisma se repetă la fiecare 2 seri, pînă cînd este reţinută pe timpul nopţii de 5 ori. Carbarsona nu se dă pe gură cît timp se utilizează calea rectală. Repausul la pat în timpul acestui tratament nu este necesar.

Carbarsona poate fi combinată alternativ cu cure de oxichinoline halogenate amebicide. Ea a fost de asemenea utilizată în asociere cu emetina în dizenteria amebiană; emetina se dă în dozele obişnuite, 4—6 zile şi concomitent se administrează carbarsona, în doze de 0,25 g de 3 ori pe zi, timp de o săptămînă.

Absorbţie şi excreţie. După ingestie, carbarsona este absorbită uşor şi apoi excretată destul de lent în urină. Pauzele între serii sînt de aceea neapărat necesare pentru a preveni efectele toxice cumulative.

Toxicitate. Carbarsona pare a fi unul din arsenicalele organice cele mai puţin nocive. Cu toată utilizarea largă a medicamentului au fost comunicate doar puţine cazuri de intoxicaţii serioase. Chiar dacă grupul amino este în poziţia para, leziuni optice severe sînt aproape necunoscute. Erupţii cutanate, de intensitate variabilă, pot să se producă, dar ele sînt de obicei blînde. Uneori se observă edeme localizate. Dermatita exfoliativă severă este excepţional de rară după carbarsonă. Cîteodată se constată o exacerbare a diareii, oarecare greaţă şi vărsături, şi dureri abdominale vagi. Encefalita arsenicală, cu confuzie, dezorientare, comă, convulsii şi febră, a fost comunicată la 2 bolnavi cu supradozare de carbarsonă (13 g în 2 săptămîni; 5 g în 10 zile); ambii s-au vindecat, dar unul dintre ei a prezentat ulterior o polinevrită arsenicală (von Hagen şi alţii, 1947). Se cunosc numai 2 cazuri mortale în urma terapiei cu carbarsonă, unul prin dermatită exfoliativă şi necroză hepatică, iar altul datorit unei encefalite hemoragice. DMP este eficace în tratamentul intoxicaţiei cu carbarsonă.

Indicaţii terapeutice. Reed (1935) a riscat de mult părerea că dintre toţi agenţii amebicizi, carbarsona este cel mai bun. Alţii o consideră pe locul al doilea după oxichinolinele halogenate. Medicamentul prezintă mai multe avantaje. El poate fi administrat pe gură sau rectal, dacă este necesar. Este unul dintre arsenicalele organice cele mai puternice şi mai puţin toxice, fiind la fel de eficace ca şi oricare alt amebicid intestinal. Efecte toxice serioase produce doar rareori. Carbarsona nu necesită adjuvante speciale, repaus la pat sau dietă, şi poate fi de aceea utilizată la purtătorii asimptomatici şi în cazurile ambulatorii uşoare. Ea este eficace în cazurile acute ca şi în cele cronice, împotriva formelor mobile sau chistice ale parazitului. În sfîrşit poate fi folosită în asociere sau alternativ cu alte medicamente amebicide.

Dezavantaje şi contraindicaţii. Carbarsona nu este activă asupra infecţiilor amebiene cu altă localizare decît tractul intestinal. Tratamentul de masă nu poate fi întreprins cu acest medicament, decît dacă este posibilă o supraveghere medicală strictă. Vederea şi mai ales pielea pacientului care ia carbarsonă trebuie examinate cu atenţie şi în repetate rînduri. Carbarsona

Scanned with OKEN Scanner

este contraindicată atunci cînd există afecţiuni renale sau hepatice. S-a recomandat executarea probelor funcţionale hepatice, mai înainte de a utiliza medicamentul.

Alte întrebuinţări. Carbarsona a fost găsită eficace în tratamentul local al vaginitei cu *Trichomonas*. A fost folosită de asemenea cu succes în terapia dizenteriei cu *Balantidium coli*.

ALTE ARSENICALE AMEBICIDE

În afară de carbarsonă au fost folosite ca amebicide încă 2 arsenicale pentavalente mai vechi — *acetarsona* şi *treparsolul*. Mai recent au fost selecţionate — prin încercări *in vitro* şi pe animale de laborator cu infecţii amebiene naturale sau produse experimental — un număr de arsenicale noi, cu scopul de a descoperi agenţi mai activi şi mai puţin toxici decît amebicidele întrebuinţate obişnuit. Printre cele care au fost studiate destul de atent sînt *carbarsonoxidul* (omologul trivalent al carbarsonei), unii din derivaţii ei *tioarsenitici* (cum ar fi *tiocarbarsona*), *arstinolul* (*balarsen*) şi *glicobiarsolul (milibis)*. Mai jos vor fi descrişi numai acei compuşi care au o utilitate clinică.

Acetarsona. Acetarsona, cunoscută de asemenea sub numele de *stovarsol, spirocid* sau *Fourneau 190*, a fost introdusă iniţial de către francezi în tratamentul oral al sifilisului, dar această utilizare se baza pe argumente clinice şi experimentale insuficiente. Medicamentul a fost folosit pentru prima dată în dizenteria amebiană de către Marchoux, în 1924. Acetarsona este un arsenical organic sintetic pentavalent, acidul 3-acetamido-4-hidroxibenzen-arsonic, a cărui formulă structurală este indicată în tabelul 45. Medicamentul conţine aproximativ 27% arsen. Este o pulbere albă sau gălbuie, fără miros, puţin solubilă în apă. Tabletele de acetarsonă, F. N., conţin 10, 50,100 sau 250 mg compus. Acţiunea amebicidă a acetarsonei se datoreşte arsenului. Activitatea ei antiluetică slabă a a fost atribuită acetilării grupei amino, pentru că orice modificare a acesteia diminuează eficacitatea antispirochetică a 3-amino-4-hidroxifenilarsinoxidului (oxofenarsină).

Dozajul acetarsonei recomandat în amebiază este de 0,2 g de 3 ori pe zi, timp de 7 zile, urmate de o pauză de o săptămînă; se continuă apoi medicaţia încă 7 zile. Tratamentul amebiazei cu acetarsonă nu tulbură activitatea zilnică a pacientului şi medicamentul poate fi utilizat în cazurile ambulatorii sau la purtătorii asimptomatici. Nu trebuie folosit în dizenteria amebiană acută sau în cazurile care nu pot fi controlate la intervale dese de către medic. Restricţiile sînt în mare aceleaşi ca şi pentru carbarsonă. Probabilitatea intoxicaţiei arsenicale este mult mai mare la acetarsonă decît la carbarsonă, aceasta din urmă fiind de aceea preferată în infecţiile amebiene. Acetarsona atinge doar 1/8 din indicele terapeutic al carabarsonei şi intoxicaţia arsenicală apare la aproximativ 1 din 6 pacienţi. Dozele eficace sînt prea toxice pentru a fi folosite în securitate.

Acetarsona a fost utilizată local în tratamentul *vaginitei cu Trichomonas*, sub forma unei pudre conţinînd 12,5% acetarsonă într-un amestec, în părţi egale, de caolin şi bicarbonat de sodiu. Doza unică de pudră este de 4 g (conţinînd 0,5 g arsenical), administrate prin insuflaţie. Medicamentul a fost de asemenea recomandat în tratamentul *sarcoidozei Besnier-Boeck-Schaumann*.

Treparsolul. Treparsolul este un arsenical organic pentavalent, care diferă de acetarsonă prin faptul că are un grup formil în locul radicalului acetilic. Formula sa structurală este indicată în tabelul 45. Treparsolul pare a fi un amebicid eficace şi a fost utilizat în asociere cu clorhidratul de emetină. El este mai puţin toxic decît acetarsona, în special pentru că e mai rapid eliminat; dar e mai toxic decît carbarsona, care l-a înlocuit de aceea în tratamentul amebiazei. Se administrează o singură tabletă de 0,25 g de 3 ori pe zi, la mese, timp de 4 zile. Se fac 3 serii, cu pauze de 10 zile între ele. Medicamentul nu este oficial şi nu este inclus nici în M.N.N.

Tiocarbarsona. Acest compus, a cărui formulă structurală este arătată în tabelul 51, este un derivat ditiocarboximetilic al carbarsonoxidului. El a fost lansat ca amebicid, de către Anderson şi colaboratorii (1947 şi anii următori). Tiocarbarsona conţine 19% arsen trivalent. Este mai puţin toxică decît carbarsona la animale şi de 10 ori mai activă *in vitro* asupra culturilor de *E. histolytica*. Medicamentul se obţine în tablete enterale, conţinînd 25 sau 50 mg şi ca pulbere solubilă în fiole cu 0,5 g substanţă şi 1,8 g bicarbonat de sodiu. Tiocarbarsona este un praf alb cristalin, insolubil în apă, dar solubil în alcalii. Medicamentul nu este oficial şi nu este inclus în M.N.N. Ca şi carbarsona este util numai în tratamentul amebiazei intestinale. O serie constă în administrarea orală a 50—100 mg de 3 ori pe zi, timp de 10 zile. Clisme medicamentoase conţinînd 0,5—1,0 g substanţă pot fi prescrise seara, nu mai mult de 6 ori la rînd, în forme severe de dizenterie cu leziuni întinse ale mucoasei sau în cazuri rezistente; în acest timp trebuie oprită terapia orală. O pauză de 10—14 zile trebuie să preceadă o a doua cură de tiocarbarsonă. Deşi efectele secundare comunicate sînt minime trebuie să reţinem posibilitatea intoxicaţiei arsenicale. Tulburările gastro-intestinale şi vărsăturile pot necesita uneori întreruperea medicaţiei. Precauţiile şi contraindicaţiile sînt asemănătoare celor ale carbarsonei. Este necesară o experienţă clinică mai mare înainte de a putea determina valoarea finală a tiocarbarsonei în comparaţie cu carbarsona.

Arstinolul. *Arstinolul* (*balarsen*), M.N.N., este esterul ciclic 3-hidroxipropilenic al acidului 3-acetamino-4-hidroxiditiobenzenarsonos. Formula sa structurală este arătată în tabelul 51. Este o pulbere albă, microcristalină, fără miros, foarte puţin solubilă în apă. Medicamentul ne stă la dispoziţie în tablete de 100 mg. Introdus la început în medicină pentru acţiunea sa asupra infecţiilor cu *framboesia*, arstinolul s-a dovedit în curînd util în *amebiaza intestinală*. O serie cuprinde 10 mg/kilocorp, zilnic, timp de 5 zile; nu trebuie însă depăşită o doză zilnică maximă de 500 mg. Întreaga cantitate se ia după micul dejun. Tratamentul nu se va repeta decît după trecerea unei perioade de 10—14 zile. Efectele secundare ale dozelor recomandate par a fi reduse, dar nu trebuie trecută cu vederea posibilitatea unei intoxicaţii arsenicale. Valoarea clinică finală a arstinolului, în comparaţie cu amebicidele bine stabilite, rămîne încă a fi determinată.

Scanned with OKEN Scanner

Glicobiarsolul. *Glicobiarsolul* F.N. *(milibis*, M.N.N.), rezultă din reacţia dintre nitratul de bismut şi *p*-N-glicolilarsanilat. Formula sa structurală este indicată în tabelul 51. Medicamentul este o pulbere albă-gălbuie, fără miros, foarte puţin solubilă în apă, care conţine 15% arsen pentavalent şi 42% bismut. Glicobiarsolul se prezintă în tablete conţinînd 0,5 g medicament. Compusul a atras atenţia ca amebicid, în mare parte ca urmare a cercetărilor experimentale şi clinice ale lui Berberian, Dennis şi ale colaboratorilor lor (1949 şi anii următori). Cura pentru amebiaza intestinală constă în doze de 0,5 g, de 3 ori pe zi, timp de o săptămînă. Din cauza insolubilităţii, substanţa este eliminată în mare parte în fecale; de aici, necesitatea unor doze mai mari cînd există diree, pentru a compensa trecerea rapidă a medicamentului prin colon. Compusul nu este eficace în hepatită sau abcesele amebiene. Medicamentul a fost utilizat în tratamentul *vaginitei cu Trichomonas* şi *Monilia*, în care scop este difuzat în ovule conţinînd 0,25 g substanţă activă. Deşi efectele secundare în urma folosirii glicobiarsolului sînt rare, din cauza absorbţiei generale reduse a medicamentului, au fost comunicate cazuri izolate de encefalită arsenicală, dermatită exfoliativă şi agranulocitoză. De aceea trebuie luate în seamă aceleaşi precauţii şi contraindicaţii ca şi pentru carbarsonă. Medicamentul este relativ nou şi va trebui încă foarte multă experienţă clinică mai înainte de a determina precis eficacitatea sa în comparaţie cu agenţii amebicizi mai bine cunoscuţi.

CLOROCHINA CA AMEBICID

Valoarea terapeutică unică a *clorochinei* în *amebiaza extraintestinală* a fost comunicată la om pentru prima dată de către Conan (1948, 1949) şi de către Murgatroyd şi Kent (1948). Cercetări *in vitro* asupra trofozoiţilor de *E. histolytica* au scos în evidenţă faptul că substanţa posedă o activitate amebicidă mai mare decît aceea a oxichinolinelor halogenate şi a carbarsonei, dar mai redusă decît a emetinei. Această descoperire, împreună cu faptul că medicamentul se localizează în ficat într-o concentraţie de cîteva sute de ori mai mare decît în plasmă, a sugerat utilizarea clorochinei în *amebiaza hepatică*. Încercările clinice au arătat apoi că simptomele hepatitei amebiene dispar în cîteva zile după începerea tratamentului clorochinic, şi că afecţiunea era bine stăpînită şi adesea vindecată. Au urmat apoi un mare număr de studii care au arătat proprietăţile amebicide ale medicamentului în comparaţie cu ale altor agenţi *in vitro* şi în amebiaza spontană şi experimentală a diferitelor specii de animale. În plus, numeroase comunicări clinice au confirmat în curînd pe deplin eficacitatea înaltă a clorochinei în amebiaza extraintestinală şi mai ales în hepatita şi abcesele amebiene (vezi Sodeman şi alţii, 1951; Lane, 1951 şi alţii). Se demonstrase de asemenea, iniţial că medicamentul este relativ inactiv în amebiaza intestinală şi că trebuie asociat un tratament eficace împotriva paraziţilor din intestin.

Farmacologia şi toxicologia clorochinei au fost prezentate pe larg în capitolul 51. Aici sînt descrise numai acele proprietăţi ale medicamentului care sînt strîns legate de utilizarea sa în amebiază. *Cura* obişnuită în amebiaza extraintestinală este la adult de 1 g de fosfat de clorochină pe zi timp de 2 zile, urmate de 0,5 g zilnic, timp de 2—3 săptămîni. Datorită toxicităţii joase a compusului, această schemă de dozare poate fi mărită dacă se simte nevoia. Seria de clorochină poate fi repetată sau asociată alternativ cu terapia emetinică. Cele 2 medicamente nu trebuie prescrise în acelaşi timp, din cauza efectelor toxice severe care se pot produce.

Răspunsul clinic la clorochină al bolnavilor cu amebiază hepatică este de obicei la fel de prompt şi complet ca şi la emetină; medicamentul s-a dovedit eficace chiar şi la unii pacienţi care nu răspund la emetină. Clorochina, ca şi emetina, nu este totdeauna curativă, şi de aceea pot fi necesare măsuri adjuvante medicale şi chirurgicale. Nu există dovezi că amebele îşi constituie rezistenţa la clorochină. Medicamentul este destul de puţin activ asupra amebiazei colice, în parte pentru că atinge concentraţii mult mai joase în peretele intestinal decît în ficat, în parte deoarece este aproape complet absorbit de intestinul subţire. Cum infecţia colică cu *E. histolytica* este totdeauna sursa amebiazei extraintestinale, este de asemenea nevoie să se administreze în mod obişnuit un medicament eficace asupra protozoarelor din intestin tuturor pacienţilor care primesc clorochina pentru o amebiază hepatică; o astfel de terapie asociată scade frecvenţa recăderilor. Invers, din cauza imposibilităţii clinice de a determina cu certitudine dacă indivizii cu amebiază colică prezintă de asemenea o afectare a ficatului, este raţional să administrăm curent clorochina, o dată cu amebicidul intestinal prescris. O altă utilizare preţioasă a clorochinei este folosirea ei — în scop diagnostic — la persoanele suspectate de amebiază hepatică, de la care afecţiunea nu a fost pe deplin confirmată; simptomele care pot fi atribuite unei afectări a ficatului cedează rapid după administrarea medicamentului, dacă infecţia a fost de origine amebiană. Deşi au fost tratate cu clorochină numai cîteva cazuri de *abcese amebiene pulmonare*, rezultatele arată că şi această formă a infecţiei reacţionează bine la medicament.

Eficacitatea clorochinei în amebiază sugerează că numitorul comun al activităţii oxichinolinelor halogenate amebicide (chiniofon, iodoclorhidroxichină,

Scanned with OKEN Scanner

diiodohidroxichină) este nucleul chinolinic propriu-zis şi nu conţinutul în iod al moleculei; într-adevăr, nu există o relaţie directă între doza sau eficacitatea acestor compuşi şi cantitatea de iod pe care o conţin.

ANTIBIOTICE AMEBICIDE

S-a constatat că o serie de antibiotice au o valoare specifică în tratamentul amebiazei, şi în special *oxitetraciclina*, *bacitracina*, *clortetraciclina* şi *fumagilina*. Întrucît aceasta din urmă este singurul antibiotic întrebuinţat exclusiv ca amebicid, îl vom descrie la acest capitol; proprietăţile amebicide şi utilizările celorlalte antibiotice sînt prezentate în altă parte (vezi „Index").

Fumagilina. Acest antibiotic a fost izolat din *Aspergillus fumigatus* de către Hanson şi Eble, în 1949. Proprietăţile sale amebicide au fost comunicate de către McCowen şi colaboratorii (1951), care au demonstrat activitatea sa foarte pronunţată împotriva *E. histolytica in vitro* şi eficacitatea ei la şobolanii şi iepurii cu amebiază experimentală. Activitatea amebicidă a compusului a fost confirmată de către Hrenoff şi Nakamura (1951), care au constatat că fumagilina vindecă amebiaza spontană a maimuţelor şi că era *in vitro* amebicidul cel mai activ dintr-un mare număr de antibiotice şi medicamente diverse. Ulterior s-a arătat că fumagilina este eficace în amebiaza intestinală a omului (Kilough şi alţii, 1952; Anderson şi alţii, 1952; McHardy, 1954; şi alţii). Spre deosebire de antibioticele cu spectru larg întrebuinţate în această afecţiune, fumagilina este specifică, prin faptul că este direct amebicidă şi în plus nu prezintă o acţiune semnificativă antibacteriană, antimicotică sau antivirală. Aşadar, acest antibiotic are avantajul deosebit că administrat în doze eficace împotriva amebelor patogene, nu modifică flora intestinală. Medicamentul nu este oficial şi nu e descris nici în M.N.N. Structura sa chimică este încă necunoscută. Fumagilina este difuzată în capsule de 10 mg pentru utilizare orală. Doza recomandată în amebiaza intestinală pentru adult este de 30—60 mg, în porţiuni divizate, timp de 10—14 zile. Atît trofozoiţii, cît şi chisturile dispar într-un procent satisfăcător de cazuri. Antibioticul este cîteodată eficace la bolnavii rezistenţi la tratamentul cu amebicidele obişnuite. Fumagilina este utilizată de asemenea pentru a steriliza purtătorii. Ea nu are valoare în infecţiile extraintestinale, cum ar fi hepatita sau abcesele amebiene. Efectele secundare comunicate (ameţeală, indispoziţie, anorexie, diaree, dureri abdominale, greaţă şi vărsături, prurit, descuamare a pielii mîinilor şi picioarelor, glosită, vulvo-vaginită, dermatită eritematoasă) sînt minime şi necesită rareori oprirea medicaţiei; cu toate acestea, s-a observat cîteodată după tratamentul cu fumagilină o leucopenie. Antibioticul este un amebicid relativ nou şi sînt necesare încercări clinice mai largi, mai înainte de a putea fi evaluată corect valoarea sa terapeutică şi posibilităţile ei toxice.

AGENŢI AMEBICIZI DIVERŞI

Există un mare număr de alţi agenţi amebicizi dar majoritatea nu sînt utilizabili în terapia modernă a amebiazei. *Scoarţa de Kurchi* este un remediu vechi în dizenterie, fiind încă întrebuinţat împotriva amebiazei în India. Ea se obţine din *Hollarrhena antidysenterica* şi conţine alcaloidul *conessina*. Această substanţă are *in vitro* o acţiune amebicidă, directă; s-au făcut cu ea cîteva încercări clinice, dar este prea toxică pentru o utilizare largă. Iodura de bismut şi *Kurchi* şi clorhidratul de kurchină au fost de asemenea folosite. *Chaparro amargosa* este un extract din frunzele de *Castela nicholsonia*; el este întrebuinţat în Mexic, dar valoarea sa a fost contestată. Printre alţi agenţi citäm heptilrezorcina, sărurile de mercur şi argint, (neo-) salvarsanul, atebrina şi chinina. În plus s-au întrebuinţat în tratamentul dizenteriei amebiene numeroase soluţii medicamentoase introduse intrarectal. Nici unul dintre agenţii menţionaţi nu poate să se compare în eficacitate cu emetina, amebicidele arsenicale, fumagilina, clorochina sau oxichinolinele halogenate.

Bismutul. Carbonatul bazic de bismut este util cîteodată ca adjuvant nespecific în tratamentul amebiazei intestinale. El acţionează ca antidiareic şi antiflogistic, contribuie la scăderea inflamaţiei, a creşterii bacteriene şi a putrefacţiei, şi alterează mediul înconjurător al amebei în aşa fel, încît pot fi grăbite modificările degenerative ale parazitului. Carbonatul bazic de bismut poate fi întrebuinţat uneori cu folos în asociere cu medicamente amebicide specifice. Doza este de 12 g (o linguriţă plină) administrată, după agitare, într-un pahar de lapte sau apă, la fiecare 4 ore, ziua şi noaptea, în cazuri de dizenterie severă. Doza se reduce pe măsură ce se produce ameliorarea.

Penicilina şi sulfamidele. Este bine stabilit că pentru creşterea *E. hystolytica* sînt necesare asociaţii bacteriene. De exemplu, creşterea amebelor *in vitro* este dificilă fără prezenţa anumitor bacterii. Deşi medicamentele amebicide specifice acţionează direct asupra parazitului şi nu asupra bacteriilor, în anumite cazuri de amebiază intestinală refractară şi în abcese amebiene este adesea necesar să se prescrie un tratament indicat pentru a modifica flora microbiană sau a înlătura infecţia bacteriană asociată. Penicilina şi sulfonamidele, ca sulfadiazina, succinilsulfatiazolul şi ftalilsulfatiazolul pot fi de mare ajutor în acest scop şi uneori salvează viaţa bolnavului. Antibioticele amebicide (de exemplu oxitetraciclina, bacitracina, clortetraciclina), sînt preţioase în amebiaza intestinală, în parte prin efectul lor concomitent asupra florei colonului; după cum s-a arătat mai sus, fumagilina este o excepţie.

[1] Rezultate bune s-au obţinut în ultimii ani cu două noi grupe de amebicide: glaucarubina şi anumiţi derivaţi aromaţi de tipul camoformului.

Glaucarubina. Glaucarubina este un glicozid cristalizat, extras din arbuştii *Simarouba amara* şi *S. glauca*. În doze zilnice de 3 mg/kilocorp şi cure de 5—6 zile, duce la o ameliorare clinică rapidă şi la dispariţia — încă din prima zi — a amebelor şi chisturilor. Nu s-au observat fenomene toxice.

Camoformul. Denumit şi PAA-201, camoformul este o diclorură 6,6′-dialil-α,α′-bis-(dietilamino)-1,4′-bi-*o*-crezol. Me-

[1] Completare aparţinînd Editurii medicale.

dicamentul se utilizează în doze de 250—500 mg de 3 ori pe zi, în timpul meselor, repetate 5 zile. Vindecarea clinică este imediată, amebele dispar rapid, iar recăderi apropiate nu mai apar la circa 50—85% din bolnavii astfel trataţi (N.T.).

PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI AMEBIAZEI

Terapia modernă a amebiazei cuprinde nu numai tratamentul bolnavilor cu dizenterie amebiană acută, dar şi pe acela al indivizilor cu amebiază intestinală fără simptome acute. Intestinul poate conţine paraziţi şi totuşi individul să nu prezinte tulburări; un purtător asimptomatic de chisturi este însă o sursă potenţială de infecţie pentru el însuşi şi pentru alţii şi constituie o problemă de sănătate publică extrem de serioasă, mai ales dacă mînuieşte alimente. Abcese amebiene ale ficatului, creierului şi plămînului pot apărea la purtători care să fi avut simptome premergătoare de amebiază intestinală reduse sau absente.

Medicul are la dispoziţia sa mai multe categorii de agenţi amebicizi, cuprinzînd emetina, oxichinolinele halogenate, arsenicalele organice, clorochina, fumagilina şi alte antibiotice. Aceste medicamente diferă ca utilitate în funcţie de caracterul infecţiei amebiene.

Emetina, privită mai înainte ca o substanţă specifică pentru dizenteria amebiană este recunoscută astăzi drept agentul cel mai puţin util în *vindecarea* bolii, fiind însă unul din cele mai active medicamente în combaterea rapidă a simptomelor infecţiilor intestinale grave. Deoarece nu înlătură chisturile, emetina nu vindecă amebiaza intestinală şi este lipsită de valoare în tratamentul purtătorilor asimptomatici de chisturi. În contrast net cu utilitatea sa restrînsă în dizenteria amebiană acută, emetina este de mare valoare în tratamentul hepatitei amebiene şi al localizărilor pulmonare, cerebrale, cutanate şi din alte ţesuturi. Clorochina este utilă numai în amebiaza extraintestinală; ea se aseamănă emetinei în această privinţă, dar se deosebeşte de ea prin faptul că nu are nici o valoare în dizenteria amebiană acută. Clorochina are avantajul de a fi mult mai puţin toxică decît emetina.

Carbarsona şi alte amebicide arsenicale organice (inclusiv glicobiarsolul), chiniofonul, iodoclorhidroxichina, diiodohidroxichina şi fumagilina împart acelaşi domeniu de utilizare în tratamentul amebiazei intestinale, dar sînt lipsite de valoare în hepatita şi abcesele amebiene. Carbarsona şi arsenicalele înrudite sînt îndeosebi contraindicate în cazuri cu afectare a ficatului. Sînt distruse de aceste substanţe, atît formele chistice, cît şi cele mobile ale amebelor patogene din tractul intestinal; cînd compuşii sînt corect întrebuinţaţi, mai ales asociaţi sau alternativ pot fi vindecaţi aproximativ 90% din bolnavi prin 1—2 serii de medicamente. Deşi este puţin probabil ca să se descopere vreodată o substanţă care să vindece ca însăşi toate cazurile de amebiază, căutarea unor amebicide mai eficace şi mai puţin toxice trebuie continuată.

Cu cît amebiaza intestinală durează mai mult, cu atît este mai greu de vindecat. Cazurile acute răspund de obicei foarte bine la un tratament adecvat, dar infecţiile cronice sînt dificil de înlăturat. Cronicizarea trebuie împiedicată prin toate mijloacele posibile. Nu numai amebicidele au importanţă în terapie, ci pot fi întrebuinţate cu folos şi diverse măsuri adjuvante. Dieta va conţine puţine reziduuri şi glucide şi va fi bogată în proteine animale uşor digerabile. Sulfonamidele şi antibioticele pot fi necesare pentru a combate infecţia bacteriană asociată, vindecarea fiind uneori imposibilă fără utilizarea lor. Beladona, opiaceele şi carbonatul bazic de bismut pot fi indicate în diareele severe.

Certitudinea că infecţia amebiană a tractului intestinal a fost vindecată poate fi dată numai de laborator şi nu de examenul clinic. Dispariţia simptomelor nu înseamnă vindecarea amebiazei. Aceasta este considerată îndeplinită, cînd nu se mai găseşte *E. histolytica* în probe de scaune obţinute şi examinate corect la interval de o săptămînă, timp de 6 săptămîni după completarea tratamentului, după aceea lunar, timp de 6 luni şi încă 2 ani, semestrial. Cîteodată sînt necesare serii repetate de medicaţie pentru a duce la vindecare. Tratamentul trebuie reluat ori de cîte ori reapar în scaune amebe patogene.

Aici pot fi trecute în revistă numai principiile generale ale tratamentului amebiazei cu agenţi chimioterapici specifici. Detaliile tratamentului şi ale măsurilor terapeutice adjuvante şi dietetice trebuie căutate în literatura de specialitate.

Tratamentul purtătorilor de chisturi. Emetina este fără valoare în tratamentul purtătorilor asimptomatici de chisturi. Trebuie întrebuinţate amebicidele arsenicale, oxichinolinele halogenate sau antibioticele (mai ales fumagilina şi oxitetraciclina). Aceşti agenţi distrugînd trofozoiţii, înlătură şi chisturile amebiene. El nu necesită repausul la pat, o tehnică specială de administrare sau întreruperea lucrului. Mai mult încă, pot fi luaţi pe cale orală. Dacă o serie nu duce la vindecare, trebuie prescrisă o terapie mixtă sau serii alternative din 2 medicamente diferite. În acest mod vor fi trataţi, atît purtătorii de chisturi asimptomatice, cît şi cei cu tulburări intestinale moderate. Pacientul trebuie supraveghiat mai de aproape cînd primeşte un arsenical organic, decît cînd se utilizează alte amebicide intestinale. Cum prezenţa chisturilor în fecale este o dovadă prezumtivă a activităţii trofozoitice în colon, este cel mai bine să se recurgă şi la o cură de clorochină, pentru a înlătura o infecţie hepatică concomitentă mascată.

Diareea sau enterita amebiană. Cazurile uşoare rămîn ambulatorii şi se tratează într-un mod asemănător celui schiţat mai sus. Cazuri mai severe necesită repausul la pat în timpul tratamentului cu amebicide intestinale. Dacă simptomele sînt mai serioase, ele pot reclama injecţii cu emetină, în doze de 30 mg/zi, timp de mai multe zile. Altfel, emetina nu se

întrebuinţează. Pot fi necesare mai multe serii de tratament, în care caz medicamentele din grupe chimice diferite se pot asocia sau succeda.

Dizenteria amebiană acută. Emetina nu are egal în combaterea rapidă a simptomelor acute de dizenterie amebiană severă. Ea se injectează zilnic, nu mai mult de 10 zile, doza totală zilnică nedepăşind 60 mg. De regulă, simptomele cedează în 4—6 zile şi scaunele devin formate. Emetina se întrerupe de îndată ce simptomele acute au fost stăpînite şi i se substituie un amebicid intestinal specific. Este posibil să se trateze multe cazuri de dizenterie amebiană acută severă, fără a recurge la emetină, dar ameliorarea nu este atît de spectaculoasă; efectele toxice ale emetinei sînt însă evitate. În afară de medicaţia orală pot fi necesare clisme cu agenţii amebicizi adecvaţi. Formele mai uşoare de dizenterie amebiană acută nu au nevoie de o terapie emetinică.

Tratamentul medicamentos mixt poate fi adesea utilizat în avantajul pacienţilor cu dizenterie amebiană acută, ca şi la cei cu amebiază intestinală latentă, cu sau fără simptome. Terapia combinată poate grăbi vindecarea şi reduce procentul eşecurilor şi recăderilor. De exemplu, emetina şi carbarsona sau oxitetraciclina sînt adesea întrebuinţate concomitent; se mai poate administra carabarsona oral şi chiniofonul intrarectal. Trebuie apoi întreprinsă o cură de clorochină pentru a înlătura vreo infecţie hepatică latentă.

O simptomatologie care să sugereze apendicita acută poate fi simulată de amebiaza cecală acută; această complicaţie reclamă tratamentul imediat cu emetină, care, de regulă, duce la o ameliorare promptă. Intervenţia chirurgicală poate determina complicaţii grave sau fatale, mai ales la bolnavii cu dizenterie amebiană acută.

Dizenteria amebiană cronică. Pacienţii cu exacerbări acute ale unei dizenterii amebiene cronice de lungă durată trebuie puşi la pat şi trataţi aşa cum s-a indicat pentru accesul iniţial. Dacă simptomele sînt mai uşoare sau boala se găseşte într-un stadiu relativ liniştit, bolnavul poate fi tratat ambulatoriu, aşa cum s-a arătat pentru purtătorii asimptomatici de chisturi şi pentru cei cu enterită amebiană uşoară. Tratamentul cu agenţi amebicizi specifici nu trebuie instituit pînă cînd nu s-a stabilit printr-un examen de fecale corect că simptomele sînt cauzate de infecţia cu *E. histolytica*. Cum a accentuat Craig (1944), pacienţii care au avut o dizenterie amebiană timp de mai mulţi ani şi care eventual s-au vindecat pot continua să prezinte episoade diareice, din cauza funcţiei alterate a intestinului şi a unei cicatrizări întinse datorite ulceraţiilor intestinale anterioare. Diareea poate fi observată în special cînd aportul de lichide este mai mare sau după abateri dietetice. Istoricul unor astfel de bolnavi arată adesea că li s-au administrat serii repetate de tratament antiamebian, de obicei cu emetină. Pe baza diareei şi a existenţei unei infecţii amebiene în antecedente se poate pune diagnosticul cronat de recrudescenţă a infecţiei. Diagnosticul de amebiază intestinală poate fi stabilit însă numai prin examinarea scaunelor pentru a evidenţia parazitul. După ce examinări repetate au fost negative, pacientul va fi informat că nu mai este infectat, dar că va putea prezenta periodic episoade de diaree neinfecţioasă, care nu necesită o terapie amebicidă.

Hepatita şi abcesele amebiene. Hepatita şi abcesele amebiene ale ficatului sau altor organe sînt totdeauna secundare unei infestări intestinale cu *E. histolytica* chiar dacă bolnavul nu a prezentat niciodată simptome de amebiază intestinală. Abcesele pot apărea şi la purtătorii asimptomatici de chisturi. În abcese se găsesc numai formele mobile.

Emetina şi clorochina, cu toată utilizarea lor limitată în amebiaza intestinală, sînt agenţii de electie în tratamentul hepatitei sau abceselor amebiene. Recunoaşterea din vreme a hepatitei şi tratamentul ei cu emetină sau clorochină poate preveni formarea abceselor. Intervenţia chirurgicală poate fi adesea evitată dacă abcesul hepatic este tratat într-o fază timpurie. De obicei, simptomatologia hepatitei amebiene cedează într-o săptămînă; în caz contrar s-a produs probabil supuraţia. Factorii interesaţi în alegerea măsurilor medicale sau chirurgicale în terapia abceselor amebiene nu pot fi prezentaţi aici în amănunt. Unele autorităţi în acest domeniu susţin că un tratament medical intens poate rezolva complet abcesele ficatului, uneori chiar cînd sînt fluctuente şi deja bombate. Dacă nu se constată o ameliorare evidentă după un tratament complet de clorochină sau emetină, combinate cu agenţi adjuvanţi, este indicată de obicei intervenţia chirurgicală. Diagnosticarea unei perforaţii impune şi ea în genere măsuri chirurgicale. Punctia sau aspiraţia abcesului nu trebuie întreprinsă pînă cînd nu s-au administrat agenţi amebicizi specifici timp de cel puţin 3 zile. Dacă însă dimensiunile sau localizarea abceselor sugerează iminenţa unei rupturi, aspiraţia trebuie făcută imediat şi tratamentul cu clorochină sau emetină început în acelaşi moment. Drenajul deschis este de obicei evitat. *Abcesul amebian pulmonar* sau *cerebral* se tratează de asemenea cu clorochină sau emetină. Măsurile chirurgicale sînt de obicei indicate cînd se depistează un abces amebian cerebral. O dată pacientul vindecat de hepatita sau abcesul amebian, atenţia trebuie îndreptată spre înlăturarea completă a infecţiei colice cu un amebicid intestinal, pentru a preveni recăderea amebiazei extraintestinale.

BIBLIOGRAFIE

Albright, E. C., Tabern, D. L., E. S. Gordon. The metabolism of chiniofon using radioactive iodine. *Am. J. Trop. Med.*, 1947, **27**, 553—560.

Anderson, H. H. Pharmacologic evaluation and clinical application of amebacides, with special reference to the thioarsenites. Chapter II. In, Parasitic infections in man. (H. Most, Editor.) Columbia University Press, New York, 1951, 163—186.

Anderson, H. H., Hansen, E. L., Sah, P. P. T., J. R. Calliso. Amebacidal and pharmacologic activities of carbarsone oxide (p-carbamidophenylarsenous oxide) and its dithiocarboxymethyl and dithiocarboxyphenyl derivatives. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **91**, 112—123.

Anderson, H. H., Hrenoff, A. K., Anderson, Jeanette Van D., Nakamura, M., A. N. Contopoulos. Fumagillin in amebiasis. *Am. J. Trop. Med.*, 1952, **1**, 552—558.

Anderson, H. H., Johnstone, H. G., Bostick, W., Chevarria, A. P., H. Packer. Thioarsenites in amebiasis: a clinica appraisal of new amebacides. *J. Am. M. A.*, 1949, **140**, 1251—1256.

Anderson, H. H., Johnstone, H. G., Packer, H., Young, J. D., Callison, M. K., Hambly, A. S., Jr., Anderson, Jeanette Van D., Racheal K. Reed. Incidence and control of amebiasis and other intestinal protozoan infections in a Memphis hospital. *Am. J. Trop. Med.*, 1948, **28**, 373—382.

Anderson, H. H., D. A. Koch. Iodochloroxyquinoline (vioform N. N. R.) as amebicide in macaques. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1931, **28**, 828—841.

Anderson, H. H., A. C. Red. Amebiasis; comments on various amebicides; report of case. *California & West. Med.*, 1931, **35**, 439—443.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 53

MEDICAMENTE DIVERSE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU PROTOZOARE

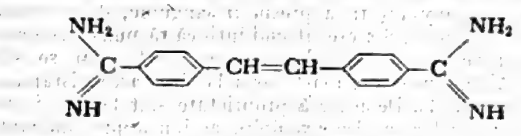
DIAMIDINELE ȘI SURAMINA

Medicamentele care vor fi discutate în acest capitol sînt eficace în profilaxia și tratamentul tripanosomiazelor. În plus, diamidinele sînt utile în leishmanioze și în anumite boli care nu sînt cauzate de protozoare. Alți agenți folosiți în leishmanioze și infecții cu tripanosome sînt compușii organici de antimoniu (pag. 825) sau arsen (pag. 817).

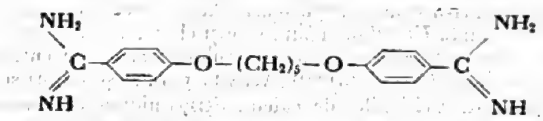
DIAMIDINELE (STILBAMIDINA)

Diamidinele formează un grup de medicamente utilizate în chimioterapia afecțiunilor cauzate de protozoare, în special tripanosomiaze și leishmanioze și în infecțiile micotice viscerale. Ele au fost de asemenea recomandate în tratamentul simptomatic al mielomului multiplu.

Istoric și chimie. Descoperirea activității chimioterapice a diamidinelor s-a făcut oarecum întîmplător. Se știa de mult că tripanosomele pot fi menținute în cultură numai dacă glucoza este prezentă în mediu. Din acest motiv s-a cercetat activitatea tripanocidă a compușilor hipoglicemianți (von Jancsó și von Jancsó, 1935). Unul dintre aceștia decametilendiguanidina (sintalin) era foarte activă *in vitro*, ca și *in vivo*. S-a constatat în curînd că mecanismul de acțiune al acestei substanțe era complet independent de producerea unui mediu sărac în glucoză (Lourie și Yorke, 1937). În plus, compusul era mult prea toxic pentru a fi un agent chimioterapic eficient (decametilendiguanidina este hipoglicemiantă printr-o acțiune hepatotoxică). De aceea au fost sintetizate și selecționate — pentru acțiunea lor de distrugere a protozoarelor — un mare număr de substanțe chimic înrudite (King și alții 1938). Acestea cuprindeau guanidine, izotiouree, amidine și amine cu lanțuri alchilice și alchilenice. Activitatea cea mai mare o prezentau amidinele; a devenit astfel evident că lanțul de carboni servea în primul rînd pentru a purta grupele amidinice active, intens bazice. Investigațiile ulterioare au dus la sinteza unor diamidine care conțineau drept transportori grupe aromatice (Lourie și Yorke, 1939). Dintre compușii de acest tip, 3 posedau o activitate deosebită: 4,4′-diamidinostilbenul (stilbamidina), 4,4′-diamidinofenoxipentanul (pentamidina) și 4,4′-diamidinofenoxipropanul (propamidina). Stilbamidina și pentamidina au următoarele formule de structură:



Stilbamidina



Pentamidina

Propamidina diferă de pentamidină prin lipsa a 2 grupe metilenice. Cele 3 diamidine posedă proprietăți foarte asemănătoare. Întrucît stilbamidina a fost folosită în terapeutică mai mult decît ceilalți compuși din acest grup, o vom descrie ca prototip al medicamentelor diamidinice. Istoricul descoperirii acestor substanțe a fost rezumat de Yorke (1940).

Spectrul de acțiune protozoocidă. Diamidinele sînt toxice pentru o serie de protozoare diferite, deși prezintă o specificitate de acțiune destul de pronunțată. De exemplu, medicamentele au o acțiune curativă în infecțiile cu *Trypanosoma rhodesiense* și *T. congolense* la animalele de experiență. Cu toate acestea sînt ineficace la șoarecii infectați cu *T. cruzi*. Ele pot de asemenea vindeca infecțiile cu *Babesia canis* ale cățeilor și cele cu *Leishmania donovani* ale hamsterilor. Aceste rezultate pe animale constituie fundamentul experimental al aplicării terapeutice a diamidinelor în tratamentul leishmaniozelor și tripanosomiazelor umane.

Diamidinele sînt toxice și pentru plasmodii, dar nu suficient pentru a fi considerate antimalarice cu utilitate practică. Au fost tratate cu succes infecțiile cu *Plasmodium relictum*, de la canari, și *P. knowlesi*, de la maimuțe. Medicamentele sînt de asemenea eficace la om împotriva malariei provocate cu *P. vivax*, dar nu au — se pare — nici un efect asupra

infecţiilor naturale cu *P. falciparum* (Yorke, 1940). Diamidinele sînt moderat bactericide (Fuller, 1942) şi au fost încercate sporadic în clinică în plăgile infectate, sub formă de aplicaţii locale (Schoenbach şi Greenspan, 1948). De o mai mare importanţă este acţiunea fungicidă. Aceasta poate fi uşor demonstrată *in vitro* împotriva dermatitelor cu *Blastomyces* (Elson, 1945), cît şi prin încercările terapeutice reuşite ale medicamentului în blastomicoza viscerală.

Mecanism de acţiune. Numeroasele teorii ale mecanismului de acţiune al diamidinelor au fost discutate pe larg de Schoenbach şi Greenspan (1948). Sensibilitatea diferitelor specii de tripanosome pare a fi legată de importanţa relativă a glicolizei aerobe şi anaerobe în metabolismul germenilor; speciile cu o glicoliză aerobă pronunţată sînt foarte vulnerabile. S-a afirmat de aceea că diamidinele exercită o acţiune tripanocidă prin interferenţa cu metabolismul glicolitic aerob al germenilor (Lourie, 1939). S-a sugerat de asemenea că nucleoproteinele pot fi denaturate de diamidine (Kopac, 1945). Într-adevăr, acţiunea antibacteriană a stilbamidinei este serios inhibată de acizii ribonucleinic şi de oxiribonucleinic şi s-a presupus că diamidina cationică se combină cu aceşti acizi, blocînd căi metabolice esenţiale (Bichowski-Slomnitzky, 1948). Un mecanism similar a fost propus pentru explicarea acţiunii bactericide a detergenţilor cationici.

Acţiuni farmacologice. Proprietăţile farmacologice ale diamidinelor la mamifere au fost studiate pe larg de către Wien (1943). Efectul cel mai important al acestor substanţe este cel exercitat asupra *vaselor*. Injectarea intravenoasă duce la o coborîre pronunţată a presiunii sanguine, doar parţial blocată de atropină. S-a crezut mai întîi că răspunsul se datoreşte unei acţiuni arteriolodilatatoare directe, dar se ştie acum că diamidinele duc foarte uşor la eliberarea histaminei tisulare (pag. 551). De această proprietate sînt legate şi alte acţiuni farmacologice. De exemplu, acţiunea predominantă asupra *muşchiului neted* este de stimulare. Tonusul şi contractilitatea intestinului de iepure, *in vitro*, sînt crescute de diamidine într-o concentraţie joasă. Acest efect nu este blocat de atropină. *Uterul* de iepure este şi el stimulat. *Muşchiul striat* se contractă cînd este plasat în soluţii relativ concentrate de stilbamidină (peste 1:5 000). Aceasta pare a se datori scăderii concentraţiei ionilor de calciu. Stilbamidina micşorează considerabil răspunsul multor organe la adrenalină. După Wien (1943), compusul împiedică accesul adrenalinei la celulele efectoare.

Diamidinele au efecte importante asupra *sistemului nervos central* al cîinilor, dar nu asupra aceluia al altor animale. Dozele maxime tolerate determină vărsături, defecaţie şi tremurături, urmate — în unele cazuri — de paralizie flască a picioarelor, pareză spastică, rigiditate de decerebrare, agitaţie maniacală şi comă (Lourie şi Yorke, 1939; Oastler şi Fidler, 1946). Administrarea îndelungată a unor doze terapeutice (0,8—2,0 mg/kilocorp) duce la modificări patologice în creier şi meninge.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Stilbamidina este absorbită uşor din tractul gastro-intestinal şi de la locurile de administrare parenterală. În urma unei singure doze terapeutice, concentraţia sanguină devine maximă după 30 de minute, dar coboară rapid la niveluri foarte joase. Numai o cantitate de aproximativ 10% din medicament se excretă; restul este probabil metabolizat (Saltzman şi alţii 1950). Repartiţia medicamentului nu este cunoscută.

Preparate şi posologie. *Isetionatul de stilbamidină*, M.N.N., este preparatul diamidinic disponibil în Statele Unite. El este o pulbere cristalină, albă, fără miros, uşor solubilă în apă. O soluţie 1% are un pH de 5,0—7,0. Medicamentul este difuzat în fiole de 150 mg.

Stilbamidina se administrează intravenos, în perfuzie lentă. Doza unică se dizolvă în 250 ml dextroză 5% sau de ser fiziologic şi se introduce în timp de 2 ore. Medicamentul se prescrie în serii. O tehnică obişnuită este administrarea a 50 mg în prima zi, 100 mg în a treia zi şi apoi cîte 150 mg din 2 în 2 zile, pînă la completarea unei serii de 15 injecţii. Mai înainte de repetarea seriei este necesară o pauză de 30—60 de zile.

Soluţiile de stilbamidină sînt foarte sensibile la lumină. Alterarea se produce datorită acţiunii razelor luminoase din regiunea ultravioletului, asupra legăturii stilbenice nesaturate. În acest mod iau naştere compuşi hepato- şi nefrotoxici. Soluţiile trebuie protejate de lumină după prepararea lor şi în timpul administrării.

Toxicitate clinică. O diversitate de reacţii imediate şi tardive însoţesc utilizarea clinică a diamidinelor. Reacţiile imediate care rezultă în urma unei perfuzii prea rapide, cuprind scăderea presiunii sanguine, un puls slab şi accelerat, eritem facial, ameţeală, sialoree, transpiraţii, cefalee, greaţă, vărsături, dispnee, furnicături, sincopă, stare letargică, convulsii epileptiforme şi edeme ale pleoapelor şi ale feţei. Aceste reacţii pot fi în mare parte evitate, dacă se administrează medicamentul în modul indicat mai sus. Sindromul se datoreşte probabil eliberării de histamină. El dispare de obicei în 10—20 de minute.

Reacţia tardivă cea mai serioasă la stilbamidină este o afecţiune nervoasă particulară, care devine evidentă la 2—4 luni după administrarea unei serii de medicament. Ea constă în modificări progresive de sensibilitate, caracterizate prin parestezii, anestezie, hipoalgezie şi o senzaţie de amorţeală în zona de distribuţie a trigemenului. Mai rar sînt interesate gîtul şi partea mijlocie a corpului. Incidenţa acestui sindrom poate atinge 50%. Mecanismul său nu este cunoscut. La unii pacienţi, tulburările retrocedează treptat; la alţii, ele par să persiste indefinit.

Indicaţii terapeutice. Aplicaţia terapeutică cea mai importantă a diamidinelor este aceea din *leishmanioze*. Dintre diferiţii compuşi ai acestui grup, stilbamidina pare să fie cea mai activă, deşi este şi cea mai toxică. Sărurile de antimoniu sînt considerate în general ca medicamente de elecţie (pag. 825), dar cu stilbamidina se pot obţine rezultate satisfăcătoare în cazurile rezistente la terapia antimonică sau la pacienţii care prezintă intoleranţă la acest metaloid. Medicamentul se administrează în serii, după cum s-a arătat mai sus. Vindecarea este produsă deseori şi de o singură serie. În eventualitatea unei recăderi, o a doua cură, mai intensă, poate înlătura afecţiunea.

Stilbamidina este foarte activă în tratamentul cazurilor recente de *tripanosomiază* gambiană şi rodeziană. Medicamentul nu pătrunde în lichidul cefalorahidian şi nu poate fi administrat intrarahidian; de aceea este mult mai puţin eficace în faza tardivă, neurologică, a bolii şi nu trebuie întrebuinţat în aceste cazuri. Medicamentul este de asemenea util în profilaxia tripanosomiazei.

Stilbamidina promite mult în tratamentul blastomicozei (Schoenbach şi alţii, 1952; Cummins şi alţii, 1953; Fink şi alţii, 1953). Rezultate iniţiale arată că medicamentul este mult mai eficace decît oricare alt agent chimioterapic folosit pînă acum. El se administrează în serii, ca şi mai sus.

Datorită existenţei unei hiperglobulinemii, atît în leishmanioză, cît şi în *mielomul multiplu*, stilbamidina a fost utilizată

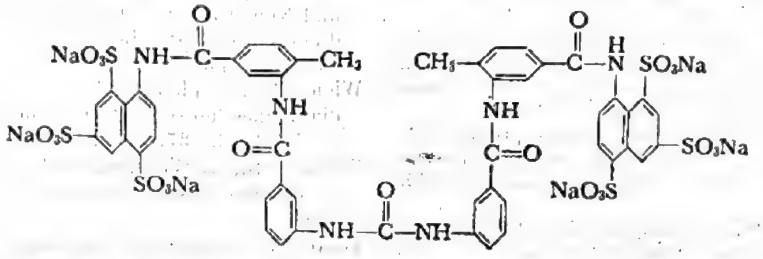
Scanned with OKEN Scanner

şi în terapia acestei din urmă afecţiuni. Tratamentul a fost iniţiat de Snapper (1946, 1948) şi experimentarea clinică a medicamentului s-a făcut destul de larg. Rezultatele au fost în general dezamăgitoare. La unii pacienţi, diminuarea durerilor şi oprirea pe loc a leziunilor osoase par să fie produse de tratament. S-au descris de asemenea modificări morfologice şi chimice ale celulelor mielomatoase (Snapper şi Schneid, 1946; Propp şi alţii, 1949). Cu toate acestea, rezultatele sînt inconstante, reacţiile toxice obişnuite şi, invariabil, apare recăderea. Din aceste motive, medicamentul nu a fost larg utilizat şi pare a fi mai puţin eficace decît uretanul.

SURAMINA

Suramina este unul dintre puţinii compuşi nemetalici activi în tratamentul tripanosomiazei. A fost introdus în terapeutică în Germania, în jurul anului 1920, sub numele de „Bayer 205". Compusul a fost descoperit ca urmare a cercetărilor asupra colorantului tripanocid, roşul de tripan.

Chimie. Suramina este o carbamidă complexă. Sarea ei de sodiu are următoarea formulă de structură:



Suramina sodică

Suramina sodică este uşor solubilă în apă, dînd naştere unei soluţii neutre, incolore. Se vor întrebuinţa numai soluţii proaspăt preparate.

Acţiune tripanocidă. Mecanismul acţiunii tripanocide a suraminei nu este cunoscut. Medicamentul inhibă în concentraţii joase numeroase sisteme enzimatice, dar activitatea tripanocidă nu a fost legată de inhibarea unei anumite enzime specifice (Town şi alţii, 1950: Wills şi Wormall, 1950). Suramina are proprietatea de a forma complecşi stabili cu proteinele, fapt care poate fi în legătură cu activitatea ei chimioterapeutică. De exemplu, dacă tripanosomele sînt puse în contact cu suramina, ele nu mai sînt infectante pentru animale, deşi *in vitro* rămîn active încă 24 de ore (Hawking, 1939).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Suramina nu este suficient absorbită din tractul gastro-intestinal şi trebuie administrată parenteral. În urma administrării intravenoase se ajunge în plasmă la o concentraţie înaltă. Aceasta coboară rapid în cîteva ore, apoi mai încet timp de cîteva zile, după care se menţine pînă la 3 luni o concentraţie joasă. Compusul nu pare a pătrunde în celule, deoarece nu poate fi decelat în eritrocite, iar concentraţiile tisulare sînt constant mai reduse decît nivelulul plasmatic. Persistenţa suraminei în circulaţie se datoreşte legăturii sale stabile cu proteinele plasmatice. În acest fel trece în filtratul glomerular numai o cantitate foarte mică de medicament, care şi ea este în mare parte reabsorbită. Distrucţia metabolică a substanţei pare a fi neglijabilă.

Suramina legată de proteine este eliberată încet, menţinînd timp îndelungat concentraţii eficace. De aceea, suramina are o valoare unică în profilaxia tripanosomiazei.

Preparate. *Suramina sodică*, F.S.U., se obţine în Statele Unite sub denumirea de *naphuride sodium*. Alte sinonime larg utilizate ale medicamentului sînt: *antripol*, *Bayer 205* şi *Fourneau 309*. Substanţa se prezintă sub forma unei pulberi albe, uşor solubile în apă. Ea se găseşte în fiole, care conţin cîte 1 g de medicament.

Posologie şi căi de administrare. Suramina se administrează de obicei în soluţie 10%, în injecţii intravenoase lente. Ea poate fi prescrisă şi intramuscular, dar este iritantă. Pentru profilaxia tripanosomiazei la adult se dau 2 doze de cîte 1 g fiecare, la distanţă de o săptămînă una de alta; se repetă la intervale de 3 luni. În tratamentul bolii active, doza unică medie pentru adult este de 1 g administrată săptămînal, pînă la o doză totală de 5—10 g.

Toxicitate clinică. Suramina poate da naştere unei diversităţi de reacţii secundare. Acestea variază în intensitate şi frecvenţă cu starea de nutriţie a populaţiei tratate şi ating proporţii destul de mari la indivizii subalimentaţi. Reacţiile imediate cele mai serioase constau în greaţă, vărsături, stare de şoc şi pierdere a cunoştinţei. Accidentul este foarte asemănător crizei nitritoide a salvarsanului. Din fericire, incidenţa sa este joasă (0,1—0,3%). Colicile şi urticaria acută sînt alte reacţii imediate. Incidentele mai tardive, care apar după 24 de ore de la administrarea medicamentului sînt: erupţii papuloase, parestezii, fotofobie, hipersecreţie lacrimală, edeme palpebrale şi hiperestezia palmelor şi plantelor. Reacţiile încă mai tardive constau în albuminurie, hematurie şi cilindrurie. Rareori pot apărea agranulocitoză sau anemia hemolitică. Pacienţii cărora li se administrează suramină trebuie urmăriţi îndeaproape. Tratamentul nu trebuie continuat la bolnavii care prezintă intoleranţă la dozele iniţiale şi medicamentul va fi întrebuinţat cu mare precauţie la indivizii cu insuficienţă renală.

Indicaţii terapeutice. Suramina este utilizată în tratamentul *tripanosomiazelor* cauzate de *T. gambiense* şi *T. rhodesiense*. Ea nu este eficace în boala Chaga *(T. cruzi)*. Medicamentul este mult mai activ în faza timpurie a bolii decît în cea tardivă, neurologică, probabil din cauză că numai cantităţi mici de suramină ajung în lichidul cefalorahidian. De aceea se obişnuieşte utilizarea suraminei în asociere cu un arsenical, ca triparsamida. O tehnică uzuală constă în administrarea a 5 doze săptămînale de suramină, urmate de o serie de 6—10 injecţii cu triparsamidă. Această terapie combinată duce la o incidenţă mult mai joasă a recăderilor şi previne formarea unor germeni rezistenţi.

Suramina este foarte eficace în *profilaxia* tripanosomiazei rodeziene şi a celei gambiene. Schema de dozaj a fost arătată. Diamidinele sînt şi ele utile în acest scop şi pot fi într-adevăr agenţi valoroşi. Suramina este actualmente compusul cel mai eficace în tratamentul *oncocerciazei*. Doza unică de 1 g se repetă săptămînal, timp de 7 săptămîni.

Suramina a fost utilizată în tratamentul *pemfigusului*, cu rezultate favorabile. Schema de dozare este aceeaşi ca şi în tripanosomiază.

BIBLIOGRAFIE

Bichowsky-Slomnitzki, L. The effect of aromatic diamidines on bacterial growth. I. The mechanism of action. *J. Bact.*, 1948, **55**, 27—31. II. The antagonism of nucleic acids and polyamines. *Ibid.*, 1948, **55**, 33—41.

Cummins, C. R., Bairstow, B., L. A. Baker. Stilbamidine in treatment of disseminated blastomycosis. Report of two cases. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1953, **92**, 98—107.

Elson, W. O. The antibacterial and fungistatic properties of propamidine. *J. Infect. Dis.*, 1945, **76**, 193—197.

Fink, J. C., Vander Ploeg, D. E., M. P. Moursund. „Stilbamidine" in the treatment of cutaneous blastomycosis. Report of a case. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 1395—1397.

Fuller, A. T. Antibacterial action and chemical constitution in long-chain aliphatic bases. *Biochem. J.*, 1942, **36**, 548—558.

Hawking, F. Contribution on the mode of action of germanin (Bayer 205). *Ann. Trop. Med.*, 1939, **33**, 13—19.

King, H., Lourie, E. M., W. Yorke. Studies in chemotherapy XIX. Further report on new trypanocidal substances. *Ann. Trop. Med.*, 1938, **32**, 177—192.

Kopac, M. J. Cellular mechanisms in chemotherapy. *Tr. New York Acad. Sc.*, 1945, **8**, 5—10.

Lourie, E. M., W. Yorke. Studies in chemotherapy. XVI. The trypanocidal action of synthalin. *Ann. Trop. Med.*, 1937, **31**, 435—445. XXI. The trypanocidal action of certain aromatic diamidines. *Ibid.*, 1939, **33**, 289—304.

Oastler, E. G., H. K. Fidler. Cerebral lesions produced in healthy dogs by the intravenous injection of 4:4'-diamidino stilbene. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med., & Hyg.*, 1946, **39**, 533—538.

Propp, S., Gorham, L. W., S. Kantor. Recent studies of multiple myeloma: sternal and rib puncture and the results of treatment with stilbamidine. *Blood*, 1949, **4**, 36—53.

Saltzman, A., Tang, Z. T., Lieben, F., I. Snapper. Urinary excretion of stilbamidine and 2-hydroxystilbamidine. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1950, **17**, 21—25.

Schoenbach, E. B., E. M. Greenspan. The pharmacology, mode of action and therapeutic potentialities of stilbamidine, pentamidine, propamidine and other aromatic diamidines—a review. *Medicine*, 1948, **27**, 327—377.

Schoenbach, E. B., Miller, J. M., P. H. Long. The treatment of systemic blastomycosis with stilbamidine. *Ann. Int. Med.*, 1952, **37**, 31—48.

Snapper, I. On the influence of stilbamidine upon multiple myeloma. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1946, **13**, 119—127.

———. Treatment of multiple myelomas. *J. Am. M. A.*, 1948, **137**, 513—516.

Snapper, I., B. Schneid. On the influence of stilbamidine upon myeloma cells. *Blood*, 1946, **1**, 534—536.

Town, B. W., Wills, E. D., Wilson, E. J., A. Wormall. Studies on suramin. 8. The action of the drug on enzymes and some other proteins. General considerations. *Biochem. J.*, 1950, **47**, 149—158.

von Jancsó, H., H. von Jancsó. Chemo-therapeutische Wirkung und Kohlehydrat-stoffwechsel. Die Heilwirkung von Guanidinderivaten auf die Trypanosomeninfektion. *Zischr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap.*, 1935, **86**, 1—30.

Wien, R. The pharmacological actions of certain aromatic diamidines possessing trypanocidal activity. *Ann. Trop. Med.*, 1943, **37**, 1—18.

Wills, E. D., A. Wormall. Studies on suramin. 9. The actions of the drug on some enzymes. *Biochem. J.*, 1950, **47**, 158—170.

Yorke, W. Recent work on chemotherapy of protozoal infections. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 1940, **33**, 463—482.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 64

PENICILINOTERAPIA SIFILISULUI

Istoric. În octombrie 1943, în faţa unui numeros auditoriu de specialitate, dr. J.F. Mahoney, din Serviciul antivenerian de sănătate publică al Statelor Unite, Laboratorul de cercetări, a comunicat pe scurt şi cu multă circumspecţie rezultatele bune obţinute în 4 cazuri[1] de sifilis precoce, tratate cu penicilină (Mahoney şi alţii, 1943, 1944). Această comunicare marchează începutul unei noi epoci în terapia sifilisului. Făcînd abstracţie de descoperirile viitoare din acest domeniu, este puţin probabil ca să se mai producă vreodată un progres atît de revoluţionar în tratamentul acestei infecţii. Pentru a face clară importanţa schimbării produse de penicilină în combaterea în masă a sifilisului şi în tratamentul său în clinică sau în practica particulară trebuie trecut pe scurt în revistă istoricul terapiei antisifilitice (Moore, 1945, 1955; Vonderlehr şi Heller, 1946; Cole, 1948; Stokes, 1950).

Pot fi delimitate 3 epoci mari în tratamentul sifilisului. *Prima* a fost aceea a *mercurului*. În cei peste 400 de ani ai utilizării sale (1493—1909), mercurul nu a vindecat probabil nici un singur sifilitic şi a grăbit fără îndoială moartea multora. Indicele său terapeutic este foarte coborît şi doza „curativă" este apropiată de cea letală. Mecanismul său de acţiune asupra spirochetelor nu a fost încă elucidat, dar este foarte probabil că ionul mercuric reacţionează cu enzimele sulfhidrilice activate care sînt esenţiale pentru viabilitatea germenilor. În contrast cu ineficacitatea lor în tratamentul general al sifilisului, preparatele de mercur sînt foarte util întrebuinţate local în profilaxia bolii.

A doua epocă (1909—1943), a *arsenicalelor antiluetice* şi a *bismutului*, a fost deschisă de introducerea în terapeutică a salvarsanului de către Ehrlich şi a intrat într-un declin rapid o dată cu descoperirea acţiunii treponemicide a penicilinei. Salvarsanul a fost urmat în scurt timp de diferitele arsfenamine înrudite şi în cele din urmă de oxofenarsină (vezi capitolul 42). La începutul anului 1920 s-a arătat valoarea bismutului în sifilis; el a înlocuit repede mercurul ca adjuvant al tratamentului arsenical. Pînă la începutul lui 1940 se utiliza larg un *tratament standard al luesului precoce*. Acesta a fost determinat de cercetările lui Moore şi Keidel, în Clinica de sifilis a Spitalului Johns Hopkins, între anii 1916—1917 (Moore şi Keidel, 1926) şi ale lui Almkvist (1920, 1926). Acest tratament standard a fost adoptat în cele din urmă în Statele Unite pentru a fi folosit în toate clinicile şi institutele afiliate (vezi nota de subsol de la pag. 811). Pe scurt, tratamentul sifilisului precoce constă într-o continuitate de serii alternative dintr-o arsfenamină sau oxofenarsină şi dintr-un metal greu, de preferinţă bismutul, cu o durată totală de 12—18 luni, fără pauze. Arsenul şi bismutul erau folosite tradiţional în cure alternative pentru a evita pretinsa toxicitate sporită a terapiei simultane cu aceşti 2 agenţi şi a preveni apariţia rezistenţei treponemelor; cu toate acestea, nu s-a adus niciodată un argument valabil că cele 2 medicamente nu trebuie administrate concomitent. Rezultatele obţinute de Grupul clinic cooperativ cu tratamentul standard erau comparabile cu cele obţinute azi cu penicilină. Tratamentul era însă îndelungat, scump şi periculos şi frecvenţa cazurilor „pierdute" se apropia de 95% (adică numai 5% din pacienţi terminau o cură completă). Mai mult încă, consecinţele neplăcute ale unei medicaţii arseno-bismutice insuficiente erau multe şi serioase (recăderi ale bolii, neurorecidive, apariţia precoce a formelor grave de lues tardiv etc.).

Introducerea în 1933 a *oxofenarsinei* a înlăturat numai în parte dezavantajele şi pericolele tratamentului standard cu compuşi metalici (pag. 813). Cu toate acestea, datorită toxicităţii sale mai joase, uşurinţei cu care se administrează şi ritmului rapid de excreţie, oxofenarsina a permis cercetarea unor scheme noi şi mai scurte pentru tratamentul sifilisului precoce. Trei astfel de scheme au intrat în uzul clinic. Una dintre ele era cunoscută sub denumirea de *arsenoterapie masivă*; ea constă în spitalizarea bolnavului şi perfuzarea intravenoasă lentă a unor doze mari de oxofenarsină, pe o durată de 5 zile. Deşi rezultatele terapeutice erau la fel de bune ca şi acelea obţinute cu scheme de 12—18 luni şi problema strîngerii cazurilor era neglijabilă, arsenoterapia masivă lasă în urmă un număr descurajant de reacţii arsenicale serioase şi aproximativ 1 deces la 200 de pacienţi (apariţia DMP în 1945 a furnizat un mijloc pentru reducerea acestei morbidităţi şi mortalităţi). Cercetările fundamentale ale lui Eagle şi Hogan (1943), asupra relaţiilor dintre timp şi doză în arsenoterapia sifilisului experimental al iepurilor au constituit baza altor 2 scheme clinice. Eagle şi Hogan constataseră că vindecarea biologică a luesului este în funcţie de doza totală de arsen, independent de durata administrării sale, dar că

[1] Aceşti 4 pacienţi au prezentat — după 6 ani — rezultate negative la examenul clinic şi serologic pentru sifilis (Mahoney şi alţii, 1949).

toxicitatea depinde de mărimea perioadei în care se dă doza curativă. Doza curativă totală de oxofenarsină a fost stabilită la adulţi între 1 500 şi 2 100 mg. La pacienţii cărora li se administrează această doză în 5 zile, conform schemei de arsenoterapie masivă, mortalitatea (fără tratament cu DMP) este de aproximativ 0,5% ; pentru o durată a terapiei arsenicale de 8—12 săptămîni, de 0,05% ; pentru 12—18 luni, 0,033%. Pe baza acestor considerente au fost imaginate „schema Eagle de 10 săptămîni" şi „schema militară de 26 de săptămîni". Prima dintre ele constă în injecţii intravenoase de oxofenarsină (1 mg/kilocorp), repetate de 3 ori pe săptămînă, şi în injecţii intramusculare săptămînale dintr-un preparat insolubil de bismut. Schema militară constă în administrarea oxofenarsinei de 2 ori pe săptămînă, în primele şi ultimele 10 săptămîni (din totalul de 26) şi în injecţii săptămînale de bismut, în decursul unor perioade iniţiale, mijlocii şi finale de cîte 5 săptămîni. Ambele scheme sînt preferabile celei expuse mai sus, a Grupului clinic cooperativ din cauza duratei mai reduse a tratamentului; ele sînt de asemenea de preferat arsenoterapiei masive, datorită incidenţei mai coborîte a unor reacţii severe sau mortale.

A treia eră a terapiei antiluetice, aceea a antibioticelor şi care constituie o contribuţie a medicinei americane a început tîrziu, în 1943, cu comunicarea lui Mahoney asupra penicilinei, cum s-a arătat mai sus. Cantităţile de penicilină atunci încă limitate şi exigenţele problemelor de sănătate publică din perioada războiului au dus la necesitatea urgentă a utilizării pe o scară cît mai largă a penicilinoterapiei în isiflis. S-a organizat în scurt timp un program naţional de cercetări întreprins în colaborare şi au fost stabilite metode rapide şi sigure de raportare şi analiză a cazurilor. La acest program au participat Comisia de penicilină a Consiliului naţional de cercetări, Secţia de cercetări asupra luesului şi Centrele de tratament antivenerian rapid ale Serviciului de sănătate publică din Statele Unite, Serviciile armatei şi ale marinei şi multe spitale şi clinici universitare. Către sfîrşitul anului 1947, multe din problemele penicilinoterapiei sifilisului erau deja rezolvate sau pe cale de clarificare (Raportul Consiliului 1948), progresele ulterioare urmînd să se preocupe pe larg de amănuntele schemelor de tratament şi de înlocuirea penicilinei hidrosolubile cu preparate de depozit.

Rezumînd meritele penicilinei în combaterea bolilor venerice, Stokes (1950) înşiră — printre altele — următoarele avantaje şi dezavantaje:

— penicilina ne-a oferit o terapie cu o securitate aproape ideală şi un cost din ce în ce mai redus, pentru combaterea sifilisului, gonoreei, şancrului moale şi limfogranulomatozei benigne;

— ne-a pus la dispoziţie un tratament atît de rapid, încît durata sa se măsoară în ore şi în zile, în loc de luni şi ani;

— a împiedicat însă educarea bolnavilor, a îngreunat descoperirea contacţilor şi a şubrezit programele de urmărire clinică şi serologică;

— a făcut tratamentul atît de simplu şi de rapid, încît reinfecţia se produce frecvent;

— a făcut ca arsenul şi metalele grele — din punct de vedere practic — să ajungă de domeniul trecutului;

— a trimis piretoterapia şi baia de căldură la „răcoare" dacă nu chiar la lada cu vechituri;

— ne-a pus la dispoziţie un tratament neprimejdios şi aproape 100% eficace, în tratamentul sifilisului materno-fetal;

— a fost tocmai suficientă pentru a epuiza rezervorul de infecţie în lues şi gonoree;

— a readus tratamentul bolilor venerice din domeniul sifilologului în acela al practicianului de medicină generală.

Cititorul trebuie să reţină că penicilinoterapia luesului datează doar de aproximativ un deceniu şi că mai rămîn de rezolvat o serie de probleme. În anii următori, schemele de tratament recomandate în paginile următoare vor fi poate modificate radical sau părăsite. Posibilitatea unei terapii antibiotice combinate reprezintă un domeniu de investigaţie controversat. Sînt încă de clarificat problemele piretoterapiei şi ale tratamentului adjuvant cu compuşi metalici. Rezultatele de durată în sifilisul tardiv al aparatului cardio-vascular şi al sistemului nervos trebuie urmărite pe o perioadă de cel puţin 20 de ani. În sfîrşit, după cum s-a arătat mai sus, efectele penicilinoterapiei asupra combaterii în masă a bolilor venerice nu au fost toate favorabile şi de aceea trebuie imaginate măsurile noi, menite să facă faţă acestei noi situaţii.

ASPECTELE EXPERIMENTALE ALE ACŢIUNII ANTITREPONEMICE A PENICILINEI

Comunicarea de către Mahoney şi colaboratorii (1943) a eficacităţii clinice a penicilinei în sifilisul precoce a dat naştere unor numeroase cercetări de laborator asupra acţiunilor antitreponemice ale antibioticelor. În paragrafele următoare se va da atenţie în special acelor rezultate care constituie o bază pentru utilizarea raţională a penicilinei în tratamentul antiluetic. Celelalte numeroase aspecte ale activităţii penicilinei asupra microorganismelor *in vitro* şi *in vivo* sînt discutate pe larg la capitolul 57.

Activitatea in vitro. Treponemele sînt foarte sensibile la penicilină. Cercetări de sensibilitate întreprinse de Eagle şi Musselman (1944) cu culturi de tulpini nepatogene ale aşanumitei *S. pallida* (tulpinile Reiter, Kazan, Nichols şi Noguchi) arată că penicilina este un spirochetocid activ şi direct. Pragul de acţiune al antibioticului este de 1:160 000 000 (0,01 u./ml) şi 99% din germeni devin neviabili după expunerea timp de 12 ore la o concentraţie de 0,1—0,25 u./ml. Cu toate acestea, treponemele îşi păstrează motilitatea încă 8—24 de ore după ce penicilina le-a făcut din alte puncte de vedere neviabile şi chiar o concentraţie de 10 000 de ori mai mare decît cea efectiv spirochetocidă nu accelerează procesul de imobilizare. Ritmul în care sînt omorîţi germenii se supune unui coeficient de temperatură înalt, care este independent de concentraţia penicilinei; de exemplu, cu o cultură de 10^6 spirochete/ml, supravieţuiau timp de 24 de ore de 10 ori mai mulţi germeni între 36 şi 37° (0,2%), decît între 39 şi 40° (0,02%). Această observaţie constituie baza utilizării clinice a piretoterapiei în asociere cu penicilina în anumite tipuri

de sifilis. Deşi *T. pallidum* este unul dintre microorganismele cele mai sensibile la acţiunea penicilinei, deoarece o concentraţie tisulară extrem de joasă de antibiotic este suficientă pentru a vindeca sifilisul experimental al iepurilor (vezi mai jos), el este totodată şi unul dintre cele mai rezistente, fiindcă trebuie expus la această concentraţie timp îndelungat pentru a putea fi distrus (Eagle şi alţii, 1950).

Activitatea spirochetocidă ca şi cea antibacteriană, variază cu tipul penicilinei naturale. Eagle (1946) a arătat că activităţile relative *in vitro* ale celor 4 peniciline naturale împotriva *S. pallida* (tulpina Reiter) sînt următoarele (la o greutate egală): penicilina G-100; K-76; F-53; X-51. Pe de altă parte, atenţia este atrasă de faptul că preparatele produse în 1945 conţineau mai puţină penicilină G decît preparatele anterioare, frecvenţa recăderilor la luetici trataţi cu antibiotic fiind din acest motiv crescută. Din cauza înaltei sale activităţi spirochetocide şi de asemenea datorită proprietăţilor sale farmacologice, penicilina G este preparatul preferat al terapiei antisifilitice, fiind astăzi singurul tip folosit.

Activitatea în vivo. Un mare număr de cercetări de laborator au demonstrat eficacitatea pronunţată a penicilinei în prevenirea sau vindecarea sifilisului experimental al animalelor (iepuri şi şoareci). Studiile iniţiale au fost revăzute de Beerman (1947). O mare parte a investigaţiilor s-au adresat elucidării relaţiilor complexe dintre mărimea dozei individuale, intervalele dintre doze, durata tratamentului şi doza totală, în dorinţa de a stabili scheme optime pentru sifiloterapia clinică. Nu numai că antibioticul poate acţiona abortiv asupra infecţiei experimentale, dar o infecţie existentă poate fi complet sterilizată, aşa cum o dovedesc examenele ultramicroscopice şi inocularea de ţesuturi. La aceeaşi greutate, penicilina în soluţii apoase este de 10—20 de ori mai eficace decît oxofenarsina în tratamentul sifilisului iepurilor. Acesta poate fi vindecat — atît cu penicilină, cît şi cu oxofenarsină — mai uşor decît boala la om, necesitînd doze de 4—8 ori mai mici de oxofenarsină şi de 20—40 de ori mai reduse de penicilină (Eagle şi alţii, 1946).

S-au utilizat multe scheme de tratament şi au fost examinaţi un mare număr de factori, cum ar fi tipul penicilinei, calea de administrare, concentraţiile plasmatice active, cantitatea inoculată şi vechimea infecţiei. Atît preparatele hidrosolubile, cît şi cele de depozit s-au dovedit curative, cu condiţia ca să se folosească scheme de tratament adecvate. Injecţia intramusculară este cea mai bună metodă de administrare. Concentraţiile joase de penicilină acţionînd timp mai îndelungat (realizate de exemplu prin doze mici şi repetate de penicilină hidrosolubilă) erau mai eficace decît concentraţiile înalte, de o durată redusă (obţinute de exemplu cu aceeaşi cantitate totală de penicilină, dată în cîteva doze mari) (Eagle şi alţii 1946 şi anii următori; Kolmer, 1947). Concentraţiile tisulare reproductibile şi relativ persistente obţinute în urma injecţiei de procainpenicilină G uleioasă cu 2% monostearat de aluminiu (PAM) au permis stabilirea nivelului plasmatic minim necesar pentru a furniza o concentraţie eficace în focarul de infecţie; s-a constatat că într-o leziune sifilitică a testiculului de iepure concentraţia devenea treponemicidă cînd nivelul plasmatic varia între 0,005 şi 0,01 μg/ml (Eagle şi alţii, 1950). Concentraţia tisulară nu depăşeşte probabil 25—50% din cea plasmatică. Această sensibilitate deosebită a *T. pallidum*, exprimată în concentraţii de penicilină, este compensată de timpul lung de expunere necesar pentru distrugerea germenului. Pentru a omorî treponemele într-un ritm maxim, concentraţia-prag a penicilinei, care este doar lent letală, trebuie crescută de 50 de ori; pentru majoritatea bacteriilor, dimpotrivă, această creştere nu depăşeşte de 2—4 ori nivelul iniţial.

În timpul incubaţiei sifilisului experimental al iepurilor este suficientă — pentru a acţiona abortiv asupra infecţiei — o doză relativ joasă de penicilină (Magnuson şi Eagle, 1945; Eagle şi alţii, 1947; Eagle, 1949; Hollander şi alţii, 1952). Doza abortivă cea mai redusă este aceea din primele 4 zile după inoculare şi rămîne ca atare în această perioadă probabil din cauza ritmului lent de diviziune a *T. pallidum* la iepuri. După a patra zi însă, doza abortivă creşte o dată cu vechimea infecţiei, probabil din cauza multiplicării progresive a germenilor. La apariţia şancrului trebuie, pentru a vindeca boala, cantităţi de penicilină de 30 de ori mai mari decît cele necesare pentru un efect abortiv într-o fază precoce a incubaţiei. Doza abortivă variază de asemenea cu numărul spirochetelor din produsul inoculat. Relaţia acestor date, cu prevenirea luesului la pacienţii expuşi infectării şi cu problema mascării sifilisului prin tratamentul cu penicilină al gonoreei este discutată mai departe.

Mecanismul acţiunii treponemicide. Mecanismul prin care penicilina exercită o acţiune treponemicidă directă nu este cunoscut. Dovezile pe care le avem sugerează că procesele metabolice pe care se bazează motilitatea sînt afectate mult mai tîrziu decît acelea ale altor manifestări vitale. Penicilina diferă de oxofenarsină prin faptul că o singură expunere de scurtă durată, la o concentraţie suficient de înaltă a arsenicalului, este treponemicidă, în timp ce eficacitatea penicilinei depinde în mare măsură de timpul cît sînt expuşi germenii (Eagle şi alţii, 1946 şi anii următori). Mulţi cercetători au observat modificări *morfologice* ale treponemelor şi le-au studiat cu ajutorul microscopului electronic. Expunerea *in vitro* a *T. pallidum* la cantităţi subletale de penicilină determină alungirea pronunţată a germenilor, iar diviziunea lor devine incompletă în aşa fel, încît se formează lanţuri de celule; prelungirile de tip flagelar nu par a fi afectate. O alungire asemănătoare s-a observat la ultramicroscopie. Alteraţiile morfologice şi biochimice produse de penicilină la bacterii sînt discutate pe larg în capitolul 57.

Rezistenţa treponemelor la penicilină. Este extrem de important să aflăm dacă treponemele devin sau nu rezistente la penicilină. Din fericire o astfel de rezistenţă nu s-a observat în clinică; insuccesele terapeutice pot fi explicate de obicei prin alte cauze şi cedează adesea la o a doua cură de penicilină (vezi mai jos). Au fost întreprinse multe încercări experimentale pentru producerea unor treponeme penicilinorezistente *in vitro* şi *in vivo*, prin expunere repetată la concentraţii subletale de antibiotic. Nu este necesar să detaliem aici rezultatele acestor experienţe. Este suficient să arătăm că nu s-au adus încă dovezi sigure despre existenţa clinică a unei rezistenţe cîştigate semnificative a *T. pallidum*.

Efectul tratamentului adjuvant cu metale, bacitracină şi piretoterapie. Eagle şi colaboratorii (1946) au demonstrat că *oxofenarsina* potenţează net efectul curativ al penicilinei asupra sifilisului experimental al iepurilor; fracţiuni reduse din doza curativă a fiecăruia dintre agenţi devin eficace prin asocierea lor. Aceste rezultate au fost confirmate de alţi autori şi extinse asupra combinaţiei *bismutului* cu penicilina (Kolmer, 1950). *Triparsamida* şi *iodurile* sînt de asemenea — după cum s-a arătat — sinergice cu penicilina, dar efectul este mai puţin pronunţat. După cum vom atrage atenţia mai jos, asocierea penicilinei cu metalele[1] în tratamentul clinic al luesului nu a dus la rezultate hotărîtor mai bune decît cele care pot fi obţinute cu penicilină singură, cu excepţia poate a curelor iterative; în plus, o astfel de terapie mixtă

[1] Arsenul este un metaloid, deşi prezintă unele caractere metalice; el este inclus totuşi în textul original în termenul de „terapie cu metale" (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

este grevată de un risc crescut de reacţii serioase sau chiar fatale.

Utilizarea concomitentă a penicilinei şi a altor antibiotice în terapia antiluetică nu a fost încă suficient cercetată. Efectul potenţator pronunţat al *bacitracinei* asupra acţiunii treponemicide a penicilinei în sifilisul experimental al iepurilor este discutat în altă parte. Întrucît tetraciclinele şi cloramfenicolul exercită de asemenea un oarecare efect antiluetic, domeniul asocierilor antibiotice merită a fi mai departe studiat.

S-a vorbit despre coeficientul de temperatură înalt al acţiunii treponemicide a penicilinei *in vitro*. Problema dacă *hiperpirexia* sporeşte sau nu eficacitatea terapeutică a penicilinei la animalele cu sifilis experimental a fost cercetată de către Eagle şi colaboratorii (1947). S-a constatat că o creştere a temperaturii corpului de 1,5—2°C, timp de 10 ore, în decursul administrării penicilinei, măreşte eficacitatea curativă a antibioticului de cel puţin 8—10 ori. Utilizarea combinată a penicilinei şi piretoterapiei în tratamentul clinic al sifilisului este discutată mai jos.

Eficacitatea comparativă *in vivo* a diverselor peniciline naturale. Au fost întreprinse numeroase cercetări pentru a stabili dacă diferenţele dintre activităţile antitreponemice *in vitro* ale preparatelor cristalizate de peniciline naturale persistă şi în sifilisul experimental al animalelor. Rezultatele au arătat din nou superioritatea netă a penicilinei G. De exemplu, într-unul din studii au fost găsite aproximativ următoarele eficacităţi relative *in vivo* la aceeaşi greutate a animalului: G-100; X-14; K-12; F-8 (Eagle şi Fleischman, 1948). Valorile citate mai sus se bazează pe compararea dozelor abortive la 50% din iepurii inoculaţi intradermic cu 2 000 *T. pallidum* şi trataţi la 4 zile după aceea cu injecţii intramusculare zilnice, timp de alte 4 zile. Alte metode au dus la rezultate oarecum diferite; toate indică însă superioritatea netă a penicilinei G. În sifilisul recent al omului, penicilina G s-a dovedit de asemenea mai activă decît penicilina X, după cum s-a constatat prin ritmul în care dispar treponemele din leziunile superficiale umede (Olansky şi Putman, 1946).

REACŢIILE TOXICE LA PENICILINĂ ÎN TRATAMENTUL ANTILUETIC

Toxicitatea joasă a penicilinei este un avantaj fundamental al acestui agent asupra arsenului şi bismutului în tratamentul sifilisului. Reacţiile toxice la penicilină şi măsurile indicate pentru prevenirea şi tratamentul lor sînt descrise pe larg în capitolul 57. Aici vor fi discutate numai reacţiile secundare particulare utilizării penicilinei în terapia antiluetică.

Reacţia Jarisch-Herxheimer (şocul terapeutic). Acest fenomen, cunoscut în genere sub numele de „reacţie Herxheimer", apare de obicei numai după prima injecţie de penicilină şi nu după dozele următoare. Ea nu se produce în timpul utilizării antibioticului în alte afecţiuni decît luesul. Ea apare de asemenea după prima injecţie a unui arsenical antisifilitic şi, într-o formă mai atenuată, după bismut. Incidenţa este mai mare după penicilină decît la arsenicale; între 50 şi 70% din bolnavii cu lues precoce prezintă această reacţie (Moore, 1947; Farmer, 1948; Thomas, 1949). Reacţia este analogă celei observate la tuberculoşii sensibili la injecţia subcutanată de tuberculină; astfel de indivizi prezintă un răspuns *local* la nivelul injecţiei, o reacţie *generală*, constînd în febră şi stare de rău şi un răspuns *focal*, sub forma unei „reaprinderi" în zona leziunilor tuberculoase ale organismului. În mare se observă aceleaşi răspunsuri la lueticii trataţi cu penicilină, cu excepţia reacţiei locale, care lipseşte. Reacţia generală apare de obicei la cîteva ore după ce se injectează penicilina şi este caracterizată printr-un frison, o febră de 39,5—40°, stare generală proastă şi dureri musculare. Răspunsurile focale se produc în locurile unde există leziuni sifilitice active; ele sînt fenomenele cele mai interesante.

În *sifilisul precoce*, reacţia Herxheimer este de obicei neglijabilă. Rozeola sifilitică se poate ivi în 1—2 zile după începerea penicilinoterapiei la pacienţii care nu au prezentat încă manifestările luesului secundar. Dacă există deja leziuni cutaneo-mucoase sau oculare, ele se intensifică. Rareori se poate produce o reacţie Herxheimer severă, cum ar fi nefroza luetică acută, la un bolnav cu sifilis precoce. Pacientul din această fază a bolii trebuie prevenit asupra posibilităţii apariţiei unei erupţii sau a febrei. *Indivizii care prezintă febră în timpul tratamentului cu penicilină al gonoreei trebuie suspectaţi serios în privinţa posibilităţii unei infecţii sifilitice concomitente nediagnosticate.*

Pacientul cu *lues latent* nu este prea mult tulburat, cu excepţia, poate, a unor episoade febrile.

Spre deosebire de acestea, în *sifilisul tardiv*, reacţiile mai pronunţate apar la sediul leziunilor specifice. În unele forme de sifilis tardiv, reacţia Herxheimer poate cauza accidente grave, dacă nu chiar mortale. În *luesul cardio-vascular* se poate rupe un anevrism aortic, sau se poate produce un edem acut al leziunii sifilitice de la ostiul coronarei, determinînd o obstrucţie bruscă a arterei. Unele autorităţi medicale propun pacienţilor cu lues cardio-vascular să li se prescrie cîteva injecţii cu doze mici de bismut liposolubil, mai înainte de începerea penicilinoterapiei, pentru a reduce posibilitatea unei reacţii severe. Această precauţie nu trebuie respectată în cazul în care pacientul a primit de curînd penicilină pentru vreo infecţie intercurentă. În *sifilisul laringian* se poate tumefia o gomă, cauzînd moartea prin asfixie. În *luesul cerebro-vascular* se pot produce hemoragia sau tromboza cerebrală. Deşi aproximativ 25—33% din pacienţii cu *sifilis al sistemului nervos central* prezintă febră şi confuzii mintale moderate, în cîteva ore de la începerea penicilinoterapiei, la unii dintre ei pot apărea psihoze reversibile (Tucker şi Robinson, 1946; Hoekenga şi Farmer, 1948). Au fost notate mania, halucinaţiile, pareze rapide, exacerbarea durerilor fulgurante şi mielită transversă. S-a comunicat chiar şi apariţia convulsiilor; astfel de accese pot fi oprite cu ajutorul unui tratament anticonvulsivant. La *gravidele luetice*

Scanned with OKEN Scanner

s-au observat contracţii uterine, metroragii şi, rareori, avorturi cauzate de ceea ce s-a numit „şocul placentar"; dar părerea că avortul este o manifestare a reacţiei Herxheimer a fost puternic combătută. În *atrofia optică tabetică primitivă*, dispariţia rapidă a vederii a fost descrisă ca un răspuns neobişnuit la începerea penicilinoterapiei. S-au atribuit tot acestei reacţii cîteva cazuri mortale la bolnavii cu forme severe de sifilis tardiv (Scott şi alţii, 1949; Shaffer şi Shenkin, 1950).

Cauza reacţiei Herxheimer nu este cunoscută. Unii cred că se datoreşte unei distrugeri rapide a unui mare număr de treponeme, sub influenţa unei prime doze mai mari de penicilină şi a eliberării consecutive de proteine din paraziţi. O dovadă serioasă împotriva acestei păreri o constituie faptul că reacţia se produce chiar după doze foarte mici de penicilină (500—1 000μ) (Olansky, 1947; Tucker şi Farmer, 1947). Într-adevăr, nu există relaţii între frecvenţa sau severitatea reacţiei şi doza de antibiotic; în plus reacţia nu poate fi prevenită prin începerea terapiei cu doze mici.

Paradoxul terapeutic. La bolnavii cu *sifilis tardiv* poate fi întîlnit un paradox terapeutic, descris mai întîi de Wile (1922), care constă în faptul că involuţia rapidă a leziunilor anatomice din organele vitale determină serioase tulburări funcţionale. Acest fapt se observă mai ales în luesul cardio-vascular complicat, la care, de exemplu, cicatrizarea unui proces sifilitic din zona ostiilor coronare poate determina o insuficienţă coronariană acută ori o tromboză sau la care constituirea rapidă a unui ţesut cicatricial în valvele aortice poate agrava o insuficienţă aortică existentă. Anumite autorităţi medicale presupun că aceste pericole justifică utilizarea bismutului în locul penicilinei în luesul cardio-vascular şi în cel hepatic tardiv. Paradoxul nu este specific penicilinoterapiei şi s-a observat, de asemenea, după tratamentul arsenical. Diferenţierea agravărilor paradoxale ale bolii de evoluţia ei spontană este dificilă.

ASPECTE TERAPEUTICE

Campania intensă dirijată de Serviciul de sănătate publică al Statelor Unite, de Serviciul medical al armatei şi de alte foruri naţionale sau locale de apărare a sănătăţii a atras atenţia medicului, ca şi a publicului, asupra anumitor fapte fundamentale privind răspîndirea şi eradicarea sifilisului. Aproape 200 000 de cazuri noi de sifilis au fost raportate anual autorităţilor sanitare din Statele Unite, un număr probabil egal rămîne netransmis. Peste 100 000 de cazuri avansate, dintre care multe nu au fost niciodată tratate mai înainte, sînt descoperite în fiecare an. Se apreciază la 5% proporţia populaţiei infectate. Se socoteşte de asemenea că sifilisul este cauza a peste 10% din toate cazurile de orbire şi că determină peste 50% din orbirile cauzate de bolile infecţioase. Peste 50 000 de cazuri noi de lues al sistemului nervos central sînt internate anual în serviciile de psihiatrie. În fiecare an, aproximativ 12 000 de decese pot fi atribuite direct sifilisului. Nici o altă boală transmisibilă, cu excepţia gonoreei nu este atît de răspîndită şi nu determină atîtea pierderi economice. Un diagnostic precoce şi just, tratamentul prompt şi eficace, utilizarea mai largă a măsurilor profilactice verificate, şi o evidenţă corectă a contacţilor şi cazurilor noi constituie mijloacele prin care luesul poate fi deplasat pe un loc de mică importanţă în lista problemelor de sănătate publică (Parran, 1937; Vonderlehr şi Heller, 1946; Statistici 1950, 1951; Moore, 1951; Melle şi Vought, 1953).

Dificultatea nu constă în lipsa de date, ci în faptul că medicul şi publicul nu le utilizează. În problema sifilisului, interesul a fost redeşteptat între 1905 şi 1910 prin descoperirea, de către Schaudinn, a agentului cauzal, a unui test de diagnostic serologic, de către Wassermann, şi a unui puternic medicament antiluetic, salvarsanul, de către Ehrlich. Introducerea ulterioară a arsenicalelor mai puţin toxice şi a bismutului şi în sfîrşit descoperirea penicilinoterapiei au constituit tot atîtea arme terapeutice eficace. Prin utilizarea corectă a mijloacelor diagnostice şi terapeutice pot fi atinse cele 2 obiective ale terapiei *sifilisului precoce* — combaterea contagiozităţii şi vindecarea radicală. Aşa de exemplu, detectarea ultramicroscopică a treponemelor permite recunoaşterea bolii cu zile şi săptămîni înaintea pozitivării testelor serologice, iar tratamentul poate fi instituit în timpul stadiului primar, seronegativ, perioada cea mai favorabilă în acest scop. Utilizarea de rutină a unor reacţii serologice adecvate pune în evidenţă 44 de cazuri de sifilis la fiecare 1 000 de indivizi; dacă testul este executat numai la persoane suspectate, peste 98% din cazuri scapă recunoaşterii. O dată diagnosticul stabilit, utilizarea penicilinei în sifilisul precoce asigură o stăvilire rapidă a contagiozităţii şi posibilităţi optime pentru o vindecare radicală.

Curabilitatea luesului. Noţiunea curabilităţii sifilisului variază cu stadiul bolii. *Vindecarea radicală* sau *biologică* înseamnă îndepărtarea ultimei treponeme din organism şi poate fi obţinută numai în luesul precoce (primar şi secundar). *Vindecarea simptomatică* este apanajul sifilisului latent sau tardiv şi reprezintă dispariţia tuturor simptomelor bolii şi absenţa contagiozităţii. Germenii nu sînt în întregime distruşi; serologia poate fi pozitivă sau negativă, fapt de o importanţă secundară. Vindecarea — într-un sens sau altul — poate fi stabilită numai printr-o observare

Scanned with OKEN Scanner

atentă, timp de mai mulţi ani. *Vindecarea serologică* este caracterizată prin reacţii negative, în sînge şi lichidul cefalorahidian. Evoluţia clinică şi anatomopatologică a bolii poate continua cu tot acest rezultat. Frecvenţa negativării reacţiilor serologice după un tratament oarecare al sifilisului precoce constituie poate indicele clinic cel mai puţin important pentru evaluarea finală a medicamentului respectiv.

Prognosticul luesului netratat reiese clar din datele obţinute de Bruusgaard (1929) pe pacienţi netrataţi pînă la 40 de ani de la infecţie. Este vorba de cazurile lui Boeck, conducătorul Clinicii de sifilis din Oslo, care, mai înainte de descoperirea salvarsanului, a fost atît de sceptic în privinţa rezultatelor obţinute cu mercur şi ioduri, încît a permis bolnavilor să plece netrataţi, contînd numai pe propriile lor mijloace de apărare. Bruusgaard a fost în stare să urmărească şi să studieze 309 din cele 2 181 de cazuri originale şi să afle cu certitudine cauza morţii în alte 164 de cazuri. El a constatat că la aproximativ 30% apăruse o vindecare spontană, că aproape 60% trecuseră întreaga perioadă fără inconveniente serioase şi că numai 10% ajunseseră la un lues terţiar al sistemului nervos şi alţi 10% prezentau leziuni cardio-vasculare. Date asupra pacienţilor cu lues netratat au fost comunicate în Statele Unite de către Rosahn (1946) şi ele corespund îndeaproape cu cele ale lui Bruusgaard. Deşi rezultatul este evident mai puţin favorabil decît poate fi obţinut printr-o terapie antiluetică *adecvată* (vezi mai jos), el subliniază că *lipsa oricărui tratament poate fi mai bună decît o terapie insuficientă*. Un tratament insuficient, chiar cu penicilină, permite constituirea frecventă a unor leziuni tardive serioase, care apar mai repede decît ar fi apărut altfel; mai mult încă, recăderile infecţiei şi neurorecurenţele sînt probabil mai frecvente. Şansele pacientului în privinţa unei vindecări spontane prin propriile sale mecanisme imunologice sînt probabil diminuate de o medicaţie incorectă.

Principiile şi scopurile terapiei antiluetice. Scopul tratamentului în sifilisul precoce îl constituie vindecarea biologică. Cu cît medicaţia este începută mai devreme, cu atît sînt mai favorabile rezultatele obţinute cu penicilină (vezi mai jos); acest fapt evidenţiază în mod clar necesitatea unui tratament precoce şi eficace. Întrucît *medicaţia nu se începe fără un diagnostic bine precizat de sifilis*, stabilirea precoce a acestuia devine esenţială. *Diagnosticul precoce al luesului este o problemă de laborator şi nu una clinică*, cuprinzînd teste serologice şi examene ultramicroscopice corecte. Acestea din urmă decelează adesea boala cu săptămîni înaintea unei reacţii serologice pozitive. Dacă tratamentul se începe fără un diagnostic de laborator corect, el trebuie continuat ca şi cum individul ar fi un luetic, iar acesta este supus unui program terapeutic costisitor şi îndelungat, care nu fusese poate necesar. *Natura nesifilitică a unei leziuni genitale poate fi stabilită numai prin repetate examene ultramicroscopice şi serologice.*

Tratamentul *sifilisului precoce* trebuie să se bazeze pe cerinţele bolnavului şi germenului celui mai rezistent. O medicaţie de rutină este posibilă, deoarece penicilina este relativ nenocivă, majoritatea pacienţilor sînt tineri şi sănătoşi din celelalte puncte de vedere şi biologia stadiilor timpurii ale infecţiei sifilitice este asemănătoare în toate cazurile. Cu alte cuvinte, deşi fiecare pacient trebuie privit ca o problemă medicală aparte, din multe puncte de vedere se tratează boala însăşi şi nu bolnavul. În *sifilisul latent*, obiectivul tratamentului nu mai este vindecarea biologică, ci prevenirea recăderilor şi oprirea definitivă a procesului patologic. Aici, din nou, este permis un tratament relativ rutinier. În *sifilisul tardiv*, ţinta principală a terapiei o constituie bolnavul şi nu infecţia, deoarece individul nu mai este tînăr şi prezintă diferite procese degenerative datorite vîrstei, bolii sau infecţiei sifilitice însăşi. Vindecarea simptomatică şi stăvilirea progresiunii bolii sînt cele mai bune rezultate la care ne putem aştepta, chiar şi prin utilizarea unui agent treponemicid de valoarea penicilinei.

Sifilisul cîştigat precoce. Acest termen se referă la sifilisul primar şi secundar. Din punct de vedere terapeutic, orice infecţie luetică mai recentă de 3 ani poate fi tratată în acelaşi mod ca şi sifilisul precoce. Tratamentul corect al luesului precoce este asigurarea cea mai bună împotriva a 2 forme — adesea fatale — de lues tardiv: sifilisul cardio-vascular şi neuroluesul simptomatic. Penicilina G, injectată intramuscular, este medicamentul de elecţie în luesul precoce cîştigat. Tratamentul actual este simplu, rapid şi puţin costisitor, în comparaţie cu terapia cu arsen şi bismut, dinaintea erei penicilinice, complicată, prelungită şi scumpă. Penicilina este practic netoxică în sifilisul precoce, cu excepţia reacţiei Herxheimer inconstante (vezi mai sus), şi de aceea poate fi utilizată în tratamentul de masă al bolii. Mai mult încă, o serie de injecţii poate fi completată în cîteva zile pînă la 4 săptămîni. Din aceste motive, aproape toţi pacienţii (peste 95%) termină seria de penicilină, în timp ce foarte puţini dintre ei duc pînă la capăt o cură de 12—18 luni de arsen şi bismut, aşa cum se folosea în era preantibiotică. Ca urmare, stringerea acestor cazuri este astăzi o problemă de sănătate publică minoră.

Toate dovezile aduse de sutele de mii de cazuri de lues precoce, tratate numai cu penicilină şi urmărite atent un număr suficient de ani, arată clar că antibioticul este cel puţin la fel de activ ca arsenul şi probabil chiar superior. Desigur că indicele terapeutic al penicilinei este cu mult superior aceluia al arsenului sau bismutului, izolate sau asociate. Mai mult încă, penicilina este eficace în cazuri de sifilis recent, rezistente la arsen şi bismut.

Scheme de tratament. Procedeul actual în tratamentul luesului precoce, ca şi al altor forme ale bolii, constă în injectarea unor *preparate de depozit*. Apariţia acestora a îndepărtat practic penicilina hidrosolubilă din tratamentul sifilisului şi toate dovezile arată că rezultatele sînt identice. Avantajul principal îl constituie faptul că injecţiile nu trebuie administrate decît de 2—3 ori pe săptămînă (maximum o dată pe zi); prin urmare, tratamentul ambulatoriu devine posibil în imensa majoritate a cazurilor. Numai bolnavii cu forme complicate de sifilis precoce (vezi mai jos) necesită spitalizarea în timpul penicilinoterapiei. Preparatul de depozit preferat în mod obişnuit este procainpenicilina G cristalină

Scanned with OKEN Scanner

uleioasă, cu 2% monostearat de aluminiu (PAM); doza intramusculară curentă este de 600 000 u. (2 ml). Caracteristicile acestui preparat, ca şi mărimea şi persistenţa concentraţiilor plasmatice ale penicilinei, sînt prezentate pe larg în altă parte. O doză totală suficientă pentru un lues primar sau secundar necomplicat este de 6 000 000 u.; se pot injecta 600 000 u. intramuscular, *de 2 ori* pe săptămînă, timp de 5 săptămîni (tabelul 52). Dacă este utilizată penicilina G în ulei şi ceară de albine (POB) sau procainpenicilina în suspensie apoasă, se injectează *în fiecare zi*, timp de 8—10 zile, cîte 600 000 u. (2 ml). Schemele indicate menţin un exces suficient peste doza curativă minimă de penicilină.

Bolnavii cu *complicaţii ale sifilisului secundar*, cum ar fi meningita, nefroza, hepatita sau irita luetică, se tratează în acelaşi fel ca şi cazurile necomplicate, cu rezerva că trebuie spitalizate mai multe zile, pînă cînd penicilina a dus la încetarea simptomelor acute; în acelaşi timp pot fi descoperite şi tratate mai uşor orice incidente produse la astfel de pacienţi prin reacţii Herxheimer. Tratamentul ulterior poate fi însă ambulatoriu. Rezultatele clinice şi serologice la acest grup de bolnavi nu sînt substanţial diferite de acelea ale cazurilor necomplicate, cu condiţia ca o penicilinoterapie suficientă să fie instituită la timp. De exemplu, în meningita luetică acută, administrarea penicilinei duce la încetarea rapidă a cefaleei, redorii cefei, paraliziei nervilor cranieni şi a convulsiilor, iar surditatea nervoasă se ameliorează treptat în majoritatea cazurilor; reacţiile serologice devin negative şi lichidul cefalorahidian revine la normal, menţinîndu-se ca atare.

Detaliile multiple şi importante ale diagnosticului şi penicilinoterapiei sifilisului precoce pot fi găsite în monografiile şi trecerile în revistă prezentate la sfîrşitul acestui capitol.

Au fost explorate *scheme ultrarapide* de tratament, dar nu există încă date suficiente pentru a justifica utilizarea lor generală. Obiectivul final este acela al „vindecării" sifilisului precoce cu o singură injecţie. Importanţa pentru sănătatea publică a unei astfel de terapii ar fi enormă, în special pentru că practic ar dispărea dificultatea urmăririi cazurilor. Pot fi citate unele exemple de scheme ultrarapide, pentru a indica tendinţele actuale ale eforturilor clinice. S-a arătat că sifilisul precoce poate fi vindecat în 3 zile cu 7 200 000 u. de penicilină *hidrosolubilă*, cu condiţia ca zi şi noapte să se injecteze, la 2 ore interval, 36 de doze de cîte 200 000 u. Chiar cînd se utilizează cantităţi enorme de penicilină hidrosolubilă 10 000 000—25 000 000 u. (în perfuzii intravenoase), nu este posibil să se reducă durata unui tratament eficace la o singură zi. Cu toate acestea, prin întrebuinţarea penicilinei cu monostearat de aluminiu s-au obţinut mai uşor vindecări biologice; acest preparat s-a injectat într-o doză zilnică de 600 000 u., timp de 3 zile, cu rezultate foarte promiţătoare, la cazuri urmărite 1 an de la tratament. Într-adevăr, chiar şi o singură doză masivă din preparatul amintit (1 200 000 sau mai bine 2 400 000 u.) în doze de cîte 2 ml, injectate în 2—4 locuri diferite) a dus aparent la rezultate curative (Aufrane şi Price, 1951; Parkhurst şi alţii, 1952; Thomas şi alţii, 1953 etc.). Aceste cantităţi mari de penicilină cu monostearat de aluminiu menţin concentraţii sanguine treponemicide la 100% din bolnavi, timp de cel puţin 4 zile. Rezultatele clinice preliminare sugerează că o *singură* injecţie intramusculară de 2 500 000 u. din preparatul de depozit *benzatinpenicilina G* ar duce la rezultate echivalente cu acelea obţinute cu scheme de tratament mai prelungite (Smith şi alţii, 1954). Problemele relaţiilor dintre durată şi doză în penicilinoterapia sifilisului precoce sînt în curs de a fi cercetate şi pot fi anticipate progrese ulterioare importante către ţinta lui Ehrlich, aceea a unei doze sterilizante unice de medicament antiluetic. O dată cu stabilirea certă a tratamentului cu doză unică în sifilisul primar şi secundar, se va adăuga o armă eficace la programul de eradicare în masă a bolii.

Agenţii adjuvanţi au fost asociaţi penicilinei în sifilisul precoce cu scopul de a scurta tratamentul sau de a reduce numărul eşecurilor terapeutice. Astfel de adjuvanţi au fost arsenul şi bismutul, izolate ori combinate, sau piretoterapia. Baza acestui tratament asociat îl constituie observaţia de laborator că febra, arsenicul şi bismutul potenţează acţiunea antitreponemică a penicilinei în sifilisul experimental (vezi mai jos). Deşi rezultatele clinice comunicate nu sînt perfect unitare, marea majoritate a cercetătorilor consideră că o astfel de terapie nu este necesară în sifilisul precoce, nu oferă avantaje precise asupra penicilinei singure, aduce cheltuieli şi inconveniente suplimentare şi constituie un risc bine definit (Heller şi alţii, 1948; Reynolds, 1948; Chargin şi alţii, 1951 şi alţii). De exemplu, pe 43 734 de bolnavi cu sifilis precoce cărora li se administrase penicilină hidrosolubilă sau uleioasă (cu ceară), nu s-au observat decese şi au apărut numai 0,51% reacţii severe; în contrast net faţă de aceasta, la 118 544 de persoane care primiseră clorhidrat de oxofenarsină împreună cu penicilina s-au constatat 16 decese şi 1,38% reacţii severe. Principalul pericol este encefalita arsenicală hemoragică.

Rezultate terapeutice. Rezultatele unei penicilinoterapii corecte a sifilisului precoce sînt foarte satisfăcătoare şi egalează sau chiar depăşesc pe cele obţinute printr-un tratament suficient cu metale, în era preantibiotică. Frecvenţa generală a vindecărilor în sifilisul precoce atinge aproximativ 85—90%. Adesea se poate obţine o vindecare biologică adevărată, în sensul discutat mai sus. Şansele acesteia depind parţial de stadiul bolii în momentul cînd se administrează penicilina. Rezultatele cele mai bune se constată la bolnavii cu sifilis primar seronegativ, dintre care aproximativ 90—98% sînt vindecaţi, în timp ce în luesul primar seropozitiv proporţia este de numai 85—90%. Această diferenţă netă evidenţiază hotărît importanţa diagnosticului precoce prin examene ultramiscoscopice; în acest fel se poate folosi avantajul perioadei celei mai favorabile pentru a începe tratamentul mai înainte de pozitivarea reacţiilor serologice. Frecvenţa vindecărilor în sifilisul secundar este ceva mai puţin satisfăcătoare (75—85%). La albi se obţin rezultate mai bune decît la negri; diferenţa se explică — numai în parte — prin incidenţa mai mare a reinfecţiilor la ultimii (Moore, 1947 şi anii următori; Raportul Consiliului, 1948; Curtis, 1949; Thomas, 1949; Altshuler şi alţii, 1949; Raportul Consiliului Executiv 1959; Beerman şi alţii, 1950 şi anii următori).

După ce este începută penicilinoterapia, treponemele dispar rapid din leziunile superficiale primare sau secundare, în 6—60 de ore (în medie 12); pacientul încetează a mai fi contagios, de obicei în mai puţin de o zi. Leziunile de suprafaţă se cicatrizează complet în cîteva zile. La marea majoritate a bolnavilor cu sifilis precoce (sau în faza precoce a luesului latent), reacţiile serologice se negativează treptat, într-o perioadă de cîteva luni pînă la un an. Astfel, prin toţi indicii (încetarea contagiozităţii, cicatrizarea leziunilor, ameliorarea serologică şi procentajul vindecărilor biologice), penicilina furnizează rezultate excelente în sifilisul precoce.

Insuccese terapeutice. Incidenţa generală a insuccesele terapeutice în sifilisul precoce (şi în cel latent precoce) este de aproximativ 10%. Aceste insuccese cuprind recăderile clinice (recăderi infecţioase cutaneo-mucoase sau

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 52

Schemele terapeutice recomandate în luesul cîştigat precoce, latent şi tardiv, în funcţie de formele pe care le prezintă fiecare

Formele afecţiunii [1]	Tratament în spital [2]		Tratament ambulatoriu [2]
	Penicilină	Penicilină + piretoterapie [3]	
Sifilis precoce			
primar seronegativ primar seropozitiv secundar necomplicat			*Schema I*: PAM [4], 2 ml (600 000 u.) i.m., de 2 ori pe săptămînă, timp de 4 săptămîni. *Schema a II-a*: procainpenicilină G, în suspensie apoasă, 2 ml (600 000 u.) i.m., zilnic timp de 10 zile
Secundar complicat (meningită, irită, nefrozã, hepatită)	Schema I sau a II-a de mai sus		Tratamentul ambulatoriu devine posibil după prima săptămînă
Sifilis latent precoce şi tardiv			Schema I sau a II-a de mai sus
Sifilis tardiv gomos benign	Schema I sau a II-a de mai sus		
Sifilis cardio-vascular aortită insuficienţă aortică anevrism	Schema I sau a II-a de mai sus, dar prima va fi prelungită la 5 săptămîni. Injecţiile preliminare cu bismut sînt la latitudinea medicului. Tratamentul de susţinere a cordului este obligatoriu		Tratamentul ambulatoriu încă în cercetare
Neurosifilis asimptomatic meningovascular gome cerebro-medulare surditate nervoasă	Schema I sau a II-a de mai sus, dar prima prelungită la 5 săptămîni	Piretoterapia la latitudinea clinicianului	
atrofie optică primară tabes taboparalizie paralizie generală progresivă		I. PAM, 2 ml (600 000 u.), i. m. la 3 zile, în total 10 doze, concomitent cu începerea piretoterapiei. II. Procainpenicilină G în suspensie apoasă, 2 ml (600 000 u.), i. m. zilnic, timp de 25—30 de zile, concomitent cu debutul piretoterapiei	

[1] Pentru luesul congenital şi al sarcinii vezi textul.
[2] Pentru alte scheme de tratament şi programe de urmărire vezi textul.
[3] Pentru divergenţele cu privire la valoarea piretoterapiei adjuvante vezi textul.
[4] PAM — procainpenicilină G în ulei, cu 2 % monostearat de aluminiu.

Scanned with OKEN Scanner

neurorecurențe)[1], recăderi serologice, serorezistență (reacții încă pozitive la 1 an după penicilină și un titru seric de 8 u. de diluție — echivalente cu 32 u. Kahn — sau mai mult), nașterea unui copil luetic și apariția sau persistența unui neurosifilis asimptomatic. În scopuri statistice, cazurile de reinfecție se includ și ele în insuccesele terapeutice, deoarece diferențierea lor certă de recăderi clinice sau serologice adevărate este adesea imposibilă. Se consideră că aproximativ jumătate din toate cazurile înregistrate ca insuccese terapeutice în luesul precoce se datoresc reinfecției și nu recăderilor, deși singura dovadă absolută a reinfecției este apariția unui nou șancru cu o altă localizare. Aproximativ 70% din insuccese se observă în primul an după tratament și 90% după 2 ani. Ele nu se datoresc unei penicilinorezistențe; acest fenomen, comparabil cu luesul arsenorezistent sau cu gonoreea rezistentă la sulfamide, nu este cunoscut.

Un nou tratament este indicat de îndată ce se diagnostică reapariția bolii. El constă de obicei într-o a doua serie de penicilină izolată; doza trebuie uneori urcată și durata prelungită. Cîteodată se asociază arseuul și bismutul, dar riscul unor reacții serioase este astfel mult crescut (vezi mai sus). Nu s-a stabilit încă dacă perspectivele de vindecare sînt sau nu mai puțin favorabile la bolnavii la care s-a repetat tratamentul, decît la cazurile noi. Părerea generală este că pacienții cu sifilis precoce, la care o primă cură cu penicilină s-a soldat cu un insucces, sînt dezavantajați puțin, dacă nu de loc, cu ocazia unui nou tratament. Cu toate acestea poate fi necesară repetarea în mai multe rînduri. Vindecarea rapidă pe care o permite penicilina în luesul precoce a creat o situație denumită „sifilisul în ping-pong"; infecția trece succesiv de la unul la altul din cei 2 parteneri sexuali, care sînt tratați și vindecați alternativ cu penicilină; pentru a întrerupe ciclul este necesară tratarea simultană a ambilor parteneri, a căror contagiozitate să înceteze în același timp. Amănuntele problemelor ridicate de repetarea tratamentului și deci de terapia cazurilor refractare trebuie căutate în literatura de specialitate.

P l a n u l d e u r m ă r i r e î n l u e s u l p r e c o c e. Pentru a decela cît mai curînd posibil insuccesele terapeutice, în așa fel ca tratamentul să poată fi repetat fără întîrziere, fiecare bolnav, fără excepție, trebuie controlat periodic, după un plan de urmărire precis. Un examen fizic atent (mai ales al pielii și mucoaselor) și reacții serologice cantitative trebuie întreprinse lunar, timp de 1 an de la tratamentul cu penicilină. Dacă toate constatările sînt normale, în anul al doilea controlul se va efectua trimestrial și după aceea de 2 ori sau o dată pe an. Dovezile clinice sau serologice ale unei recăderi (sau reinfecții) necesită repetarea imediată a tratamentului. Este obligatoriu să se examineze *lichidul cefalorahidian* (numărătoarea celulelor, determinarea cantitativă a proteinelor, reacția cu benzoe sau aur coloidal și testul cantitativ de fixare a complementului) la toți pacienții, de preferat între 4 și 6 luni după cura de penicilină; dacă testele sînt negative, neurosifilisul poate fi exclus cu foarte mare probabilitate. Lichidul cefalorahidian trebuie reexaminat după 2 ani; dacă în acest moment este normal, analizarea sa ulterioară nu mai este necesară

Sifilisul latent. Acest stadiu al luesului începe, din punct de vedere clinic, de îndată ce s-au vindecat leziunile manifeste, iar din punct de vedere imunologic, în momentul în care nu mai este posibilă apariția leziunilor sifilisului precoce. Luesul devine de obicei latent în primul sau al doilea an după infectare. El este atunci aclinic și poate fi diagnosticat numai dacă reațiile serologice sînt constant pozitive la un individ care are în antecedente lues. Dacă lichidul cefalorahidian este normal la un pacient care fusese infectat cu peste 2 ani în urmă, probabilitatea unui neurosifilis ulterior este neglijabilă. Dacă însă lichidul este pozitiv, bolnavul prezintă un *neurolues asimptomatic* și nu un *sifilis latent*. Cînd nu este tratat, sifilisul latent poate persista întreaga viață, poate evolua într-un lues terțiar sau să se vindece de la sine.

Sifilisul latent precoce. Bolnavii cu o infecție latentă datînd de mai puțin de 3 ani, se tratează cu penicilină în același mod ca și în luesul precoce, planul de urmărire fiind identic. Prognosticul este favorabil chiar dacă șansele unei vindecări biologice adevărate sînt mai reduse decît în sifilisul precoce. Reacțiile serologice se negativează de obicei în 6—12 luni după o serie de penicilină. Antibioterapia imediată a acestei faze a bolii va preveni aproape totdeauna apariția unor forme severe de sifilis tradiv.

Sifilisul latent tardiv. Bolnavii care au avut un sifilis latent timp de peste 2—3 ani sînt supuși aceleiași scheme de penicilinoterapie ca și în luesul precoce și planul de urmărire este identic. Vindecarea biologică adevărată este probabil rară și numai cîteodată se obține virarea serologică. Obiectivul tratamentului nu este seronegativarea, ci menținerea bolii pe loc, astfel încît să poată fi prevenit luesul tardiv. Un titru redus de reagină serică poate să persiste, dar această constatare nu necesită cure repetate de penicilină.

Sifilisul în sarcină și prevenirea luesului prenatal. *În nici un alt domeniu al medicinei nu se obțin foloase atît de mari printr-o cheltuială redusă de timp și de bani, ca în luesul sarcinii. O reacție serologică de rutină este obligatorie la fiecare gravidă. O femeie cu lues latent netratat are doar o șansă din 5 de a da naștere unui copil sănătos.* 4 din 5 sarcini se termină prin avort, născuți morți sau descendenți cu sifilis congenital. În Statele Unite se nasc anual aproximativ 15 000 de copii cu lues congenital. Gravidele tolerează tratamentul antiluetic foarte bine. Tratamentul mamei este destinat mai ales copilului. După naștere, urmărirea mamei va arăta dacă tipul ei particular de infecție luetică necesită un tratament ulterior. Căutarea sifilisului la nou-născut se face prin testele serologice din sîngele cordonului, examenele histologice ale placentei, studiul radiologic al scheletului și o urmărire pediatrică timp de 6 luni.

Numeroase fapte din practica clinică și particulară dovedesc net că penicilinoterapia singură, aplicată în timpul sau înaintea sarcinii, previne sifilisul infantil congenital în aproape 100% din cazuri (96—100%, în loturile comunicate). Rezultatele penicilinoterapiei sînt net superioare celor obținute prin tratamentul cu metale. Indiferent de perioada sarcinii în care se începe administrarea antibioticului, o cură suficientă de penicilină va preveni sifilisul nou-născutului și va acționa de asemenea asupra infecției mamei. Chiar recăderea sau reinfecția nu vor duce la luesul congenital al copilului, cu condiția să fie rapid recunoscute și corect tratate. Dacă unei femei i s-a aplicat o penicilinoterapie suficientă pentru un lues precoce, înaintea gravidității sau în timpul unei sarcini anterioare, tratamentul nu trebuie repetat în sarcina actuală dacă examene clinice și serologice, atent făcute, sînt negative și dacă este ținută sub observație medicală

[1] *Neurorecurența*, „sporietoarea" sifilisului precoce, este determinată de un tratament insuficient. Ea apare aproximativ la 2 luni (1—9 luni) după încetarea prematură a tratamentului luesului precoce și se caracterizează prin meningită luetică acută, paralizii de nervi cranieni, hemiplegie etc. Prognosticul este favorabil *quo ad vitam*, dar este mai puțin bun în ceea ce privește vindecarea completă, dacă nu se instituie rapid un tratament antisifilitic intens. Neurorecurența este determinată probabil de înmulțirea rapidă a treponemelor rămase după o cură incompletă, care a fost totuși suficientă să împiedice procesele imune de a evolua paralel cu afectarea fulgerătoare a sistemului nervos. Sindromul apare rar după penicilină, deoarece antibioticul este un treponemicid puternic, chiar în doze considerate ca insuficiente pentru o vindecare biologică. Neurorecurența se observă mai frecvent după o terapie arsenicală incompletă a sifilisului precoce.

Scanned with OKEN Scanner

cu penicilină. Dacă toate constatările sînt normale, în [illegible] doilea controlul se va efectua trimestrial şi după aceea de 2 ori sau o dată pe an. Dovezile clinice sau serologice ale unei recăderi (sau reinfecţii) necesită repetarea imediată a tratamentului. Este obligatoriu să se examineze *lichidul cefalorahidian* (numărătoarea celulelor, determinarea cantitativă a proteinelor, reacţia cu benzoe sau aur coloidal şi testul cantitativ de fixare a complementului) la toţi pacienţii, de preferat între 4 şi 6 luni după cura de penicilină; dacă testele sînt negative, neurosifilisul poate fi exclus cu foarte mare pro-

---

1 *Neurorecurenţa*, „sperietoarea" sifilisului precoce, este determinată de un tratament insuficient. Ea apare aproximativ la 2 luni (1—9 luni) după încetarea prematură a tratamentului luesului precoce şi se caracterizează prin meningită luetică acută, paralizii de nervi cranieni, hemiplegie etc. Prognosticul este favorabil *quo ad vitam*, dar este mai puţin bun în ceea ce priveşte vindecarea completă, dacă nu se instituie rapid un tratament antisifilitic intens. Neurorecurenţa este determinată probabil de înmulţirea rapidă a treponemelor rămase după o cură incompletă, care a fost totuşi suficientă să împiedice procesele imune de a evolua paralel cu afectarea fulgerătoare a sistemului nervos. Sindromul apare rar după penicilină, deoarece antibioticul este un treponemicid puternic, chiar în doze considerate ca insuficiente pentru o vindecare biologică. Neurorecurenţa se observă mai frecvent după o terapie arsenicală incompletă a sifilisului precoce.

Scanned with OKEN Scanner

strictă pînă la naştere. În cazul în care mama este serologic negativă în epoca naşterii, copilul nu va fi sifilitic.

O schemă de tratament corespunzătoare pentru o gravidă luetică cuprinde 600 000 u. penicilină cu monostearat de aluminiu, injectate intramuscular, de 2 ori pe săptămînă, timp de 5 săptămîni. Rezultate comparabile pot fi obţinute cu schemele corespunzătoare ale altor preparate penicilinice. Rareori (dacă nu chiar niciodată) este necesară o metaloterapie concomitentă.

Sifilisul congenital. *Sifilisul congenital precoce (al copiilor sub 2 ani).* Penicilina este astăzi arma principală în terapia sifilisului congenital precoce. În aproape toate cazurile, un tratament corespunzător cu antibiotic negativează rapid reacţiile serologice; leziunile cutanco-mucoase caracteristice nu mai prezintă treponeme după 12—24 de ore şi se cicatrizează în cîteva zile. Simptomele clinice (ostealgii, pseudoparalizia) determinate de leziunile osoase caracteristice dispar de asemenea rapid, dar modificările evidente ale radiografiei pot necesita mai multe săptămîni sau luni pentru a regresa. Dezvoltarea osoasă normală are de obicei loc dacă penicilina se administrează mai înainte de vîrsta de 3 ani. O cură adecvată de antibiotic constă în 8 injecţii intramusculare de penicilină cu monostearat de aluminiu, cîte 50 000 u./kilocorp, la intervale de 3 zile. Arsenul şi bismutul nu sînt necesare. Cu toate rezultatele în general excelente, indicate mai sus, mortalitatea din sifilisul congenital precoce, de 10% înainte de utilizarea penicilinei, nu a scăzut în mod semnificativ, probabil pentru că un număr de copii au suferit modificări constituţionale atît de mari în urma procesului sifilitic intrauterin, încît o supravieţuire postnatală mai îndelungată este exclusă; mai intervin de asemenea şi alţi factori ca deshidratarea, subnutriţia şi bolile intercurente.

Sifilisul congenital tardiv (peste vîrsta de 2 ani). Rezultatele obţinute cu penicilină nu sînt atît de favorabile dacă tratamentul se începe la un copil cu lues congenital, după vîrsta de 2 ani. Deşi *leziunile viscerale sifilitice benigne sau tardive* răspund la antibiotic aproape la fel de bine ca şi leziunile analoge din formele cîştigate ale bolii, anumite manifestări, cum ar fi *keratita interstiţială*, nu sînt modificate de penicilină, chiar cînd se asociază piretoterapia. În forma congenitală a keratitei luetice, fenomenul poate fi explicat prin faptul că în corneea acestor bolnavi se găsesc treponeme puţine sau chiar de loc. Copiilor cu keratită li se vor administra 10 injecţii a cîte 600 000 u. penicilină cu monostearat, la intervale de 3 zile, începute o dată cu piretoterapia; pacienţii cu leziuni viscerale benigne sau tardive vor face injecţiile de 2 ori pe săptămînă, timp de 5 săptămîni. Pot fi întrebuinţate şi alte preparate şi scheme de tratament adecvate.

Diversele forme de *neurolues congenital* (tabes, paralizie generală, taboparalizie, atrofie optică primitivă, surditate nervoasă, lues meningo-vascular) răspund destul de bine la penicilină, mai ales dacă diagnosticul este pus din timp şi tratamentul început rapid; din nefericire, din diferite motive diagnosticul corect poate fi — la copii — mult timp întîrziat. Se recomandă de obicei penicilino- şi piretoterapie asociate. Schemele de tratament sînt cele indicate în diversele forme de neurosifilis cîştigat al adultului (vezi mai jos).

Cu toată medicaţia corespunzătoare, serorezistenţa există de regulă în sifilisul congenital tardiv. Tratamentul cel mai bun este cel preventiv, cu alte cuvinte penicilinoterapia gravidelor luetice (vezi mai sus); în al doilea rînd se recomandă tratamentul intens al copiilor sifilitici, mai înainte de al treilea an al vieţii şi mai ales în timpul primelor 6 luni.

Sifilisul tardiv gomos benign. Acest tip de sifilis este denumit „benign" numai prin faptul că leziunile constituie rareori cauza directă a morţii. Leziunea tipică este *goma*, care pare a reprezenta o reacţie alergică a ţesutului hipersensibil la produsele metabolice sau de degradare ale treponemei. Localizările cele mai obişnuite sînt pielea, mucoasele, oasele şi ficatul, dar pot fi interesate şi alte ţesuturi, inclusiv sistemul nervos central. Deşi se găsesc puţine treponeme în leziunile gomoase, răspunsul la penicilinoterapie este rapid şi foarte satisfăcător. O schemă tipică cuprinde 600 000 u. penicilină cu monostearat, injectate intramuscular, de 2 ori pe săptămînă, timp de 5 săptămîni (tabelul 52). Există şi alte scheme. Leziunile se cicatrizează complet şi se refac rareori. Rezultatele sînt la fel de bune, dacă nu chiar superioare celor obţinute cu metale şi ioduri şi aceste forme mai vechi de tratament trebuie utilizate astăzi numai în rarele cazuri de leziuni gomoase rezistente la penicilină sau la piretoterapia asociată. Este evident că nu putem spera o vindecare biologică la pacienţii cu lues tardiv şi că este strict necesar un plan potrivit de urmărire clinică şi serologică.

Sifilisul cardio-vascular. *Tratamentul adecvat al sifilisului precoce previne dezvoltarea luesului cardio-vascular şi tratamentul corect al acestuia previne complicaţiile severe şi reduce mortalitatea la 1/3.* Sifilisul cardio-vascular este „general răspîndit, insidios şi dezastruos" şi trebuie prevenit prin toate mijloacele. Deşi penicilina este astăzi agentul de elecţie în tratamentul sifilisului cardio-vascular, nu se va şti, decît cel puţin după încă 10 ani, dacă rezultatele îndepărtate se pot compara cu cele ale terapiei cu metale. În aortita luetică, insuficienţa aortică, insuficienţa coronariană sau anevrisme, o schemă de tratament corespunzătoare cuprinde 600 000 u. penicilină cu monostearat, injectate intramuscular, de 2 ori pe săptămînă, timp de 4—5 săptămîni (tabelul 52). O astfel de serie poate fi repetată de 2—3 ori. În contrast cu tratamentul sifilisului precoce, acela al formelor tardive ale bolii cum ar fi luesul cardio-vascular este mult mai individualizat. Punctul central al terapiei este mai degrabă pacientul decît infecţia. Obiectivele sînt oprirea bolii, ameliorarea simptomelor şi prelungirea vieţii dincolo de limitele aşteptate. În afară de penicilină trebuie folosite şi metodele adjuvante; de exemplu, dacă a apărut insuficienţa cardiacă congestivă, sînt indicate repausul, restricţia dietetică a sodiului, digitala şi diureticele. Cîteodată, anevrismul aortic poate fi accesibil unei intervenţii chirurgicale. Hotărîrea dacă o cură scurtă cu doze mici de bismut insolubil trebuie să preceadă penicilina, pentru a preveni o reacţie Herxheimer serioasă, va fi luată de fiecare medic pe baza experienţei sale. Indicaţiile penicilinei în tratamentul sifilisului cardiovascular au fost rezumate de Berman (1952).

Neurosifilisul. S-au adunat un număr considerabil de dovezi care arată că penicilina intramusculară este agentul chimioterapic cel mai eficace şi mai convenabil, atît pentru sifilisul precoce, cît şi pentru neurolues. În unele forme mai serioase ale bolii, cum ar fi atrofia optică primitivă sau paralizia generală progresivă nu este încă limpede dacă penicilina este la fel de eficace singură sau asociată cu piretoterapia. Unele autorităţi în materie consideră că piretoterapia aduce puţin, dacă nu nimic, în tratamentul oricărei forme de neurosifilis, chiar şi al paraliziei generale; alţii sînt de părere că penicilina singură poate duce uneori la eşecuri, asocierea ei cu piretoterapia fiind de aceea indicată. În orice caz, penicilina singură este în mod evident tratamentul de elecţie în neurosifilisul latent şi în majoritatea formelor de neurolues simptomatic tardiv. Administrarea intrarahidiană a antibioticului nu este necesară şi poate determina reacţii toxice primejdi-

Scanned with OKEN Scanner

oase. Asocierea terapiei cu metale nu este recomandabilă şi nu oferă avantaje asupra penicilinei singure. Toate autorităţile medicale admit că penicilinoterapia este superioară aceleia cu arsenicale penta- sau trivalente. O discuţie asupra metodelor de piretoterapie (malarie, hipertermie, vaccin antitific), numărului optim de paroxisme sau accese febrile şi al temperaturilor celor mai indicate depăşesc limitele acestui text; majoritatea autorilor însă preferă malarioterapia celorlalte metode.

Neurosifilisul asimptomatic. Acesta este de obicei asociat cu sifilisul precoce sau latent şi poate fi diagnosticat numai pe baza analizei lichidului cefalorahidian (număr crescut de celule, proteine în cantităţi mărite, curbe anormale de benzoe şi aur coloidal, reacţie Wassermann pozitivă). Cu excepţia meningitei luetice acute, interesarea sistemului nervos în sifilisul precoce este asimptomatică. Penicilina este la fel de activă ca şi alţi agenţi în ameliorarea lichidului cefalorahidian şi acţionează mai rapid. Se poate ajunge adesea la valori normale ale numărului de celule şi cantităţii de proteine, în 1—6 luni după o cură de penicilină. Curba de benzoe sau aur coloidal şi reacţia Wassermann necesită un timp mai îndelungat pentru a se normaliza şi constituie criterii mai puţin sensibile ale răspunsului procesului inflamator al meningelor şi parenchimului la penicilinoterapie. Dozele minime constau în 600 000 u. penicilină cu monostearat, injectate intramuscular zilnic, timp de 10 zile, sau bisăptămînal, timp de 5 săptămîni; există şi alte scheme de tratament cu antibiotice. Asocierea arsenului şi bismutului la cura de penicilină nu pare a realiza nici un cîştig în plus. Dacă adăugarea piretoterapiei poate duce la rezultate mai bune, este o problemă controversată. Examinarea clinică periodică ulterioară şi urmărirea de laborator a lichidului cefalorahidian sînt obligatorii pentru a stabili dacă modificări persistente sau recidivante ale lichidului ori semne precoce de neurosifilis fac necesară repetarea tratamentului cu penicilină. *Frecvenţa neuroluesului tardiv simptomatic este mult redusă de tratamentul corect al fazei precoce aclinice.*

Neurosifilisul tardiv simptomatic. Este evident că nu putem cere penicilinoterapiei să refacă elementele nervoase iremediabil compromise de procesul sifilitic. În cel mai bun caz se poate realiza o oprire a bolii şi revenirea funcţiei în măsura în care este posibilă în condiţiile date. Boala poate interesa meningele, vasele sanguine cerebrale sau parenchimul sistemului nervos central, izolate sau în asociere. Formele ei puţin grave, cum ar fi luesul meningo-vascular, surditatea nervoasă sau gomele cerebro-spinale, răspund adesea bine la 600 000 u. penicilină cu monostearat, injectate i.m., de 2 ori pe săptămînă, timp de 5 săptămîni; bolnavul trebuie spitalizat cel puţin în prima săptămînă de tratament (tabelul 52). Epilepsia luetică necesită de obicei o terapie adjuvantă cu anticonvulsivante. Numărul de celule din lichidul cefalorahidian devine normal la 3 luni după terminarea penicilinei şi rămîne apoi nemodificat; proteinorahia crescută şi curbele patologice de benzoe şi aur coloidal revin la normal mult mai încet, iar testele serologice pot să nu se negativizeze complet în mai puţin de 5 ani după penicilinoterapie. Dacă răspunsul clinic sau al lichidului nu este suficient poate fi indicată piretoterapia cu sau fără antibiotic. În formele parenchimatoase foarte serioase ale bolii, cum ar fi tabesul, taboparalizia, paralizia generală progresivă şi atrofia optică primitivă, poate fi recomandabilă internarea bolnavului şi instituirea unei penicilino-piretoterapii; o serie de penicilină cu monostearat se începe o dată cu piretoterapia, injectînd 10 doze de cîte 600 000 u. din 3 în 3 zile. Există şi alte scheme de tratament (tabelul 52). Penicilina singură nu a dat rezultate foarte bune în cele mai multe cazuri de atrofie optică primitivă şi în artropatia tabetică („articulaţiile lui Charcot"). Deşi paralizia generală progresivă recentă poate reacţiona favorabil numai la antibiotic, unele autorităţi medicale insistă încă asupra superiorităţii penicilino-piretoterapiei. În anumite forme de psihoze poate fi necesară o cură de electroşocuri. Examinări clinice şi de laborator periodice sînt obligatorii pentru tot restul vieţii dacă dorim să recunoaştem prompt recăderile şi să le tratăm corect.

Mascarea sifilisului de către penicilină. Utilizarea largă a penicilinei în prevenirea şi tratamentul unei mari varietăţi de boli infecţioase constituie un prilej favorabil pentru posibilitatea mascării unui sifilis coexistent sau contractat simultan. Aceasta constituie o importantă problemă de sănătate publică. Indivizii pot să nu ştie că au lues, deoarece manifestările precoce vizibile sînt atenuate sau suprimate de dozele de penicilină utilizate. Aceste cantităţi nu vindecă uneori infecţia sifilitică. Ca urmare se pot produce recăderi, în timpul cărora individul poate infecta alte persoane; el este lipsit de avantajul unui tratament într-o fază a bolii cînd ne putem aştepta la cele mai bune rezultate şi — fapt mai important — se pot dezvolta în cele din urmă forme severe de sifilis tardiv. Administrarea unei cantităţi de penicilină eficace, în profilaxia şi tratamentul gonoreei, este unul din cazurile în speţă. O astfel de medicaţie previne sau combate uşor infecţia gonococică, dar nu vindecă un lues contractat în acelaşi timp. *De aceea tuturor bolnavilor cu gonoree trebuie să li se facă un examen serologic de rutină mai înainte de a începe penicilinoterapia.* Dacă există leziuni vizibile care să sugereze un sifilis, tratamentul cu antibiotic al gonoreei trebuie amînat pînă la obţinerea rezultatelor examenului ultramicroscopic şi a analizelor serologice. În cazurile suspecte este absolut necesară urmărirea lor prin controale periodice, clinice şi serologice, timp de cel puţin 4—6 luni, pentru a elimina posibilitatea unui sifilis. Existenţa bolii trebuie serios bănuită, dacă în timpul tratamentului cu penicilină al gonoreei apare un episod febril acut sau alt fenomen de tip Herxheimer. Precauţiile de mai sus nu rezolvă problema sifilisului mascat la indivizii care folosesc penicilina în *profilaxia* infecţiei gonococice; la aceştia nu mai apar de obicei simptomele gonoreei şi astfel nu ajung din timp sub observaţia unui medic.

Profilaxia sifilisului cu penicilină. Un mare număr (pînă la 2/3) de indivizi care au avut raporturi sexuale repetate cu persoane prezentînd un lues precoce contagios contractează boala, dacă nu sînt trataţi. Acest fapt ridică întrebarea dacă astfel de contacţi trebuie trataţi profilactic, într-un moment cînd sînt clinic şi serologic normali. Tratamentul abortiv a fost experimentat şi a oferit o protecţie de aproape 100% (Alexander şi Schoch, 1949; Plotke şi alţii, 1949). O doză unică de penicilină G uleioasă (600 000—900 000 u.) a fost utilizată singură sau în asociere cu arsen şi bismut. Se arătase mai înainte experimental de către Eagle şi colaboratorii (1947) că doze relativ mici de penicilină sînt eficace în faza de incubaţie a bolii (vezi mai sus), observaţie confirmată de studiile clinice citate mai înainte. Rezultatele comunicate pînă azi se referă numai la acţiunea abortivă asupra infecţiei luetice subclinice şi nu la prevenirea propriu-zisă a infecţiei prin folosirea penicilinei înaintea raportului sexual, în felul cum este utilizată în profilaxia gonoreei (vezi „Index"). Penicilinoterapia este însă astăzi atît de simplă şi eficace, încît s-ar părea că nu este nevoie de un tratament profilactic cu antibiotic.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Alexander, L. J., A. G. Schoch. Prevention of syphilis. Penicillin calcium in oil and white wax, U.S.P., bismuth ethylcamphorate and oxophenarsine hydrochloride in treatment, during incubation stage, of persons exposed to syphilis. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1949, **59**, 1—5.

Almkvist, J. Re continuous treatment of syphilis instead of chronic intermittent treatment. *Acta dermat.-venereol.*, 1920, **1**, 97—108.

———. Kontinuierliche Syphilis-Behandlung anstatt intermittierender, auf Grund achtjähriger Erfahrung. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1926, **150**, 179—194.

Altshuler, L., Karpinos, B. D., Leifer, W., J. J. Ozog. Efficacy of penicillin treatment of early syphilis in the Army. *Am. J. Syph., Gonor. & Ven. Dis.*, 1949, **33**, 126—138.

Aufranc, W. H., Eleanor V. Price. The treatment of secondary syphilis with procaine penicillin and aluminum monostearate—a progress report in evaluation of therapy. *Am. J. Syph.*, 1951, **35**, 57—66.

Beerman, H. The action of penicillin on Treponema pallidum. *Am. J. M. Sc.*, 1947, **214**, 442—457.

Brunsgaard, E. Über das Schicksal der nicht spezifisch behandelten Luetiker. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1929, **157**, 309—332.

Chargin, L., Sobel N., T. Rosenthal. Treatment of early syphilis with penicillin, mapharsen, and bismuth (combined therapy). *A.M.A. Arch. Dermat. & Syph.*, 1951, **63**, 104—114.

Cole, H. N. Penicillin treatment of syphilis, with some remarks in retrospect of syphilotherapy over one hundred years. *Bull. New York Acad. Med.*, 1948, **24**, 97—110.

Curtis, A. C. Modern treatment of syphilis. *Postgrad. Med.*, 1949, **6**, 22—33.

Eagle, H. The relative activity of penicillins F, G, K, and X against spirochetes and streptococci in vitro. *J. Bact.*, 1946, **52**, 81—88.

———. The effect of the size of the inoculum and the age of the infection on the curative dose of penicillin in experimental infection with streptococci, pneumococci and Treponema pallidum. *J. Exper. Med.*, 1949, **90**, 595—607.

Eagle, H., R. Fleischman. The relative antisyphilitic activity of penicillins F, G, K, and X and of bacitracin, based on the amounts required to abort early syphilitic infections in rabbits. *J. Bact.*, 1948, **55**, 341—346.

Eagle, H., Fleischman, R., Arlyne D. Musselman. The effective concentrations of penicillin in vitro and in vivo for streptococci, pneumococci, and Treponema pallidum. *J. Bact.*, 1950, **59**, 625—643.

Eagle, H., R. B. Hogan. An experimental evaluation of intensive methods for the treatment of early syphilis. I. Toxicity and excretion. *Ven. Dis. Inform.*, 1943, **24**, 33—44; II. Therapeutic efficacy and margin of safety. *Ibid.*, 1943, **24**, 69—79; III. Clinical implications. *Ibid.* 1943, **24**, 159—170.

Eagle, H., Magnuson, H. J., R. Fleischman. The synergistic action of penicillin and mapharsen (oxophenarsine hydrochloride) in the treatment of experimental syphilis. *J. Ven. Dis. Inform.*, 1946, **27**, 3—8.

———. The effect of the method of administration on the therapeutic efficacy of sodium penicillin in experimental syphilis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1946, **79**, 168—189.

———. The effect of hyperpyrexia on the therapeutic efficacy of penicillin in experimental syphilis. *Am. J. Syph., Gonor. & Ven. Dis.*, 1947, **31**, 239—245.

———. Observations on the therapeutic efficacy in experimental syphilis of calcium penicillin in oil and beeswax and their bearing on its use in man. *Ibid.*, 1947, **31**, 246—256.

———. Relation of the size of the inoculum and the age of the infection to the curative dose of penicillin, in experimental syphilis, with particular reference to the feasibility of its prophylactic use. *J. Exper. Med.*, 1947, **85**, 423—440.

Eagle H., Arlyne D. Musselman. The spirocheticidal action of penicillin in vitro and its temperature coefficient. *J. Exper. Med.*, 1944, **80**, 493—505.

Executive Committee, American Venereal Disease Association. Penicillin and syphilis. *J. Am. M. A.*, 1950, **144**, 947—948.

Farmer, T. W. Jarisch-Herxheimer reaction in early syphilis treated with crystalline penicillin G. *J. Am. M. A.*, 1948, **138**, 480—485.

Heller, J. R., Jr., Browman, R. W., Eleanor V. Price. Rapid treatment of early syphilis: progress report — December 1947. *J. Ven. Dis. Inform.*, 1948, **29**, 103—106.

Hoekenga, M. T., T. W. Farmer. Jarisch-Herxheimer reaction in neurosyphilis treated with penicillin. *Arch. Int. Med.*, 1948, **82**, 611—622.

Hollander, D. H., Turner, T. B., E. Ellen Nell. The effect of long continued subcurative doses of penicillin during the incubation period of experimental syphilis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1952, **90**, 105—120.

Kolmer, J. A. Penicillin in the treatment of experimental syphilis of rabbits. I. The therapeutic activity of penicillin in single and multiple doses in isotonic solution of sodium chloride and peanut oil-beeswax by intramuscular injection. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1947, **55**, 741—748.

———. The treatment of acute syphilitic orchitis and generalized syphilis of rabbits with repository penicillin products alone and in combination with mapharsen and bismuth salicylate. *Am. J. Syph.*, 1950, **34**, 45—56.

Magnuson, H. J., H. Eagle. The retardation and suppression of experimental early syphilis by small doses of penicillin comparable to those used in the treatment of gonorrhea. *Am. J. Syph., Gonor. & Ven. Dis.*, 1945, **29**, 587—596.

Mahoney, J. F., Arnold, R. C., A. Harris. Penicillin in treatment of early syphilis. *Am. J. Pub. Health*, 1943, **33**, 1387—1391.

———. Penicillin treatment of early syphilis—first four patients after six years. *J. Ven. Dis. Inform.*, 1949, **30**, 350—355.

Mahoney, J. F., Arnold, R. C., Sterner, B. L., Harris, A., M. R. Zwally. Penicillin treatment of early syphilis: II. *J. Am. M. A.*, 1944, **125**, 63—67.

Mello, L. de R. L. Vought. The decline and fall of syphilis in New York State. *Am. J. Syph.*, 1953, **37**, 545—552.

Moore, J. E. The chemotherapy of syphilis. *Am. J. Syph., Gonor. & Ven. Dis.*, 1945, **29**, 185—199.

———. The treatment of syphilis with penicillin. *Brit. J. Ven. Dis.*, 1948, **24**, 1—8.

———. Cardiovascular syphilis. *Am. J. Syph., Gonor. & Ven. Dis.*, 1949, **33**, 43—55.

Moore, J. E., A. Keidel. The treatment of early syphilis. I. A plan of treatment for routine use. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1926, **39**, 1—15.

Olansky, S. The Herxheimer reactions of relatively small doses of penicillin. *J. Ven. Dis. Inform.*, 1947, **28**, 26—27.

Olansky, S., L. E. Putnam. The effect of the sodium salts of crystalline penicillin G, crystalline penicillin X, and commercial penicillins on darkfield positive lesions of syphilis. *J. Ven. Dis. Inform.*, 1946, **27**, 178—180.

Parkhurst, G. E., Weinstein, S., J. Rodriquez. The one and

Scanned with OKEN Scanner

two-injection schedules for the treatment of early syphilis. *Am. J. Syph.*, 1952, **36**, 258—263.

Plotke, F., Eisenberg, H., Baker, Amelia H., M. E. Laughlin. Penicillin in the abortive treatment of syphilis. *J. Ven. Dis. Inform.*, 1949, **30**, 252—256.

Reynolds, F. W. Nationwide results in the treatment of early syphilis with penicillin. *Am. J. Med.*, 1948, **5**, 679—686.

Rosahn, P. D. Studies in syphilis. VII. The end results of untreated syphilis. *J. Ven. Dis. Inform.*, 1946, **27**, 293—301.

Scott, V., Maxwell, R. W., J. S. Skinner. The Jarisch-Herxheimer phenomenon in late syphilis. Probable fatal reactions to penicillin. *J. Am. M. A.*, 1949, **139**, 217—220.

Shaffer, B., H. A. Shenkin. Fatal Herxheimer reaction following penicillin therapy. *Am. J. Syph.*, 1950, **34**, 78—82.

Smith, C. A., O'Brien, J. F., Simpson, W. G., Harb, F. W., J. K. Shafer. Treatment of early infectious syphilis with N, N' dibenzylethylenediamine dipenicillin G. *Am. J. Syph.*, 1954, **38**, 136—142.

Statistics. Summary of reported syphilis mortality, Continental United States, 1933—48. *J. Ven. Dis. Inform.*, 1950, **31**, 123.

Statistics. Cases of syphilis reported to the Public Health Service by State Health Departments-Continental United States, 1943—49, by color and stage of disease. *J. Ven. Dis. Inform.*, 1950, **31**, 149.

Statistics. Cases of venereal disease reported to the Public Health Service by State and Territorial Health Departments, fiscal year 1950 (by disease, stage, and reporting source). *J. Ven. Dis. Inform.*, 1951, **32**, 110—111.

Stokes, J. H. The practitioner and the antibiotic age of venereal disease control. *J. Ven. Dis. Inform.*, 1950, **31**, 1—14.

Thomas, E. W., Rein, C. R., Landy, S. E., D. K. Kitchen. Results of treatment of early syphilis with a single injection of procaine penicillin G in oil and aluminum monostearate. *Am. J. Syph.*, 1953, **37**, 374—376.

Tucker, H. A., T. W. Farmer. Penicillin in cardiovascular syphilis; early reactions to administration. *Arch Int. Med.*, 1947, **80**, 322—327.

Tucker, H. A., R. C. V. Robinson. Neurosyphilitic patients treated with penicillin. Probable Herxheimer reactions. *J. Am. M. A.*, 1946, **132**, 281—283.

Wile, U. J. The treatment of the syphilitic liver and heart: a therapeutic paradox. *Am. J. M. Sc.*, 1922, **164**, 415—428.

Monografii și reviste

Beerman, H. Penicillin treatment of cardiovascular syphilis. *Am. J. M. Sc.*, 1952, **224**, 446—464.

Beerman, H., Ford, W. T., Nicholas, Leslie, L. Katzenstein. Syphilis. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1952, **89**, 309—352; 464—519.

Beerman, H., Nicholas, Leslie, Buerk, Minerva S., W. T. Ford. Syphilis. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1950, **85**, 305—358; 496—541; 699—721; 819—886.

Beerman, H., Nicholas, Leslie, Ford, W. T., Minerva S. Buerk. Syphilis. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1951, **87**, 287—322; 424—468.

Beerman, H., Schamberg, I. L., Nicholas, Leslie, L. Katzenstein. Syphilis; a review of the recent literature. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1953, **91**, 493—540; 633—674.

Council on Pharmacy and Chemistry. (Syphilis Study Section, National Institute of Health.) The status of penicillin in the treatment of syphilis. *J. Am. M. A.*, 1948, **136**, 873—879.

Moore, J. E. Penicilin in syphilis. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., second edition, 1947.

———. The diagnosis of syphilis by the general practitioner. *J. Ven. Dis. Inform.*, Suppl. 23, 1949, 1—68.

———. An evaluation of public health measures for the control of syphilis. *Am. J. Syph.*, 1951, **35**, 101—134.

Parran, T. Shadow on the land: syphilis. Reynal & Hitchcock, New York, 1937.

Symposium on Syphilis. (Eagle, H., and J. R. Heller, Editors.) *Am. J. Med.*, 1948, **5**, 629—715.

Thomas, E. W. Syphilis: its course and management. The Macmillan Co., New York, 1949.

Tucker, H. A. Present status of the treatment of syphilis. *M. Clin. North America*, 1950, **34**, 495—507.

Vonderlehr, R. A., J. R. Heller, Jr. The control of venereal disease. Reynal & Hitchcock, New York, 1946.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 55

MEDICAMENTELE FOLOSITE ÎN CHIMIOTERAPIA TUBERCULOZEI ŞI A LEPREI

Tratamentul infecţiilor provocate de microorganisme acidorezistente este unul din domeniile cele mai studiate din farmacoterapie. Caracteristicile metabolice ale germenilor acidorezistenţi şi apărarea ineficientă a gazdei umane infectate au pus în calea chimioterapiei piedici care sînt încă departe de a fi înlăturate. Pînă în 1940, singurul medicament considerat ca avînd o oarecare acţiune în infecţiile provocate de germeni acidorezistenţi era uleiul de chaulmoogra, a cărui aplicare era limitată la tratamentul leprei. În cursul ultimilor 10 ani însă a fost descoperită o serie de medicamente capabile să oprească multiplicarea germenilor acidorezistenţi în infecţiile experimentale şi clinice. Aceşti agenţi care vor fi prezentaţi în acest capitol nu întrunesc încă toate calităţile chimioterapicului ideal. Fiecare dintre ei are unul sau mai multe din defectele următoare: 1) nu au o acţiune bactericidă suficientă pentru a eradica infecţia fără ajutorul mecanismelor active de apărare ale gazdei, aşa că deseori exercită numai o acţiune supresivă şi, ca urmare, recăderile sînt frecvente; 2) microorganismele acidorezistente au tendinţa să devină rezistente faţă de componentele cele mai active ale acestui grup de agenţi chimioterapici, alt factor care contribuie la apariţia recăderilor; 3) multe dintre medicamentele care vor fi prezentate au acţiuni toxice care împiedică administrarea lor în doze terapeutice optime.

Medicamentele eficace în chimioterapia infecţiilor provocate de bacterii acidorezistente cuprind un grup heterogen de agenţi terapeutici în care intră o gamă de substanţe, de la compuşi organici sintetici relativ simpli pînă la antibiotice. În acest capitol vom prezenta mai întîi caracteristicile farmacologice ale fiecărei categorii de substanţe, apoi schemele terapeutice folosite în mod curent în tratamentul tuberculozei şi al leprei. Categoriile de substanţe incluse în acest capitol au primit o confirmare clinică suficientă pentru a merita atenţia acordată. Ele nu vor fi tratate în ordinea importanţei lor, ci în ordinea cronologică în care au fost introduse în terapie. În acest fel se va putea urmări mai bine modul în care a evoluat concepţia chimioterapeutică în tuberculoză. Medicamentele care fac obiectul acestui capitol sînt: 1) derivaţii de sulfonă; 2) streptomicina, dihidrostreptomicina şi anumite alte antibiotice; 3) acidul paraaminosalicilic; 4) derivaţii de tiosemicarbazonă şi 5) izoniazida. La sfîrşit vom prezenta pe scurt uleiul de chaulmoogra şi uleiul de hidnocarpus, care mai sînt încă folosite în unele ţări în tratamentul leprei.

Metodele de cercetare în laborator şi în clinică. Înainte de a expune fiecare medicament în parte, vom menţiona pe scurt cîteva dintre dificultăţile pe care le întîmpină studiul chimioterapiei bolilor infecţioase provocate de germenii acidorezistenţi şi unele metode folosite în acest domeniu. Efectele agenţilor chimici asupra creşterii *M. tuberculosis* pot fi studiate *in vitro*. În felul acesta au fost triate în mare măsură chimioterapicele propuse. Valoarea datelor obţinute *in vitro* este însă limitată. Studiul efectelor exercitate de medicamente asupra *M. leprae* nu beneficiază, însă, nici măcar de avantajele acestui mod imprecis de investigare, pentru că bacilul leprei umane nu a fost cultivat încă *in vitro*.

Se cunosc mai multe metode de producere a tuberculozei experimentale la animale. Progresul înregistrat în cercetarea medicamentelor antituberculoase nu a fost posibil decît datorită dezvoltării tehnicilor de tuberculizare experimentală a animalelor cu tulpini patogene umane de *M. tuberculosis*. Răspunsurile imunologice şi citologice la infecţia tuberculoasă variază însă atît de mult de la o specie la alta, încît rezultatele chimioterapice favorabile obţinute într-o anumită infecţie de laborator nu dau asigurarea că medicamentul va avea succes şi în clinică. Mai mult, evaluarea

cantitativă este foarte grea. Cu toate acestea s-au înregistrat progrese remarcabile în ceea ce priveşte tehnicile de laborator folosite pentru a tria compuşii în vederea utilizării lor în terapeutică (vezi Simpozion, 1949). Nici acest mod de investigare nu este aplicabil în chimioterapia leprei, pentru că infecţiile cu bacilul leprei umane nu au putut fi transmise animalelor de experienţă. Cu toate acestea, s-au efectuat numeroase cercetări asupra efectelor unor medicamente în lepra murină provocată experimental; valoarea lor este însă limitată.

În sfîrşit, evaluarea clinică a unui medicament în chimioterapia tuberculozei prezintă dificultăţi care depăşesc cu mult pe cele întîlnite în tratamentul altor boli infecţioase. Caracterul cronic al tuberculozei, evoluţia imprevizibilă a leziunilor netratate, gradele variate de rezistenţă a gazdei şi apariţia de germeni rezistenţi la medicament se intrică pentru a complica studiul clinic al efectelor chimioterapiei asupra evoluţiei unei infecţii tuberculoase. Totuşi, există anumite semne clinice care ne permit să afirmăm, într-un timp relativ scurt, dacă un anumit agent chimioterapic are vreun efect asupra tuberculozei umane sau nu. Aceste semne sînt: instalarea unei remisiuni permanente sau temporare în formele acute, letale, ale bolii, ca de exemplu în tuberculoza miliară şi meningita tuberculoasă; răspunsul favorabil al leziunilor de pe mucoasele vizibile ca de exemplu, al leziunilor ulceroase de la nivelul laringelui, gurii şi limbii, răspunsul clinic favorabil al enteritei tuberculoase şi închiderea fistulelor (Hobson şi McDermott, 1949; Hinshaw, 1950).

SULFONELE

Sulfonele cuprind un grup de medicamente care derivă din 4,4′-diaminodifenilsulfona (DDS). Acest grup cuprinde mai mulţi membri care au anumite propietăţi farmacologice comune. De aceea le vom prezenta împreună, urmînd să subliniem ulterior caracterele individuale ale fiecăruia dintre aceşti compuşi.

Istoric. Proprietăţile bacteriostatice şi bactericide ale sulfonelor au fost studiate prima dată în cadrul cercetărilor întreprinse pe scară largă asupra valorii chimioterapeutice a compuşilor înrudiţi cu sulfonamidele. În 1937, Buttle şi Fourneau şi colaboratorii lor au observat că DDS este deosebit de eficace în tratamentul infecţiilor streptococice experimentale. Bauer şi Rosenthal (1938) au demonstrat că DDS este de 30 de ori mai activă decît sulfanilamida în infecţiile streptococice la şobolani şi numai de 15 ori mai toxică. Cu tot acest indice terapeutic avantajos, DDS a fost considerată în acel timp prea toxică pentru a fi administrată la om şi s-a extins cercetarea relaţiei dintre structură şi activitate la toată seria de compuşi în speranţa că se va găsi un agent care să fie tot atît de activ, dar nu şi tot atît de toxic. Nici una dintre sulfonele care au fost sintetizate de atunci nu a fost introdusă în tratamentul infecţiilor bacteriene acute obişnuite. În schimb, observaţia lui Rist şi colaboratorii (1940), că DDS este eficace în tuberculoza aviară, şi cea a lui Feldman şi colaboratorii (1941), că un derivat de DDS, promina, vindecă tuberculoza cobailor infectaţi cu germeni patogeni umani, au atras imediat atenţia asupra valorii potenţiale a sulfonelor în chimioterapia tuberculozei. Deşi astăzi sulfonele nu sînt considerate ca deosebit de utile în tratamentul tuberculozei, importanţa acestor prime cercetări experimentale nu poate fi supraevaluată. Pentru prima dată avem un medicament care exercită un efect marcat asupra infecţiilor tuberculoase experimentale şi această observaţie a stimulat numeroase grupuri de cercetători să abordeze cu vigoare înnoită şi cu optimism problema chimioterapiei infecţiilor provocate de germenii acidorezistenţi. Mai mult, faptul că sulfonele au oprit diseminarea tuberculozei experimentale, i-a făcut pe Cowdry şi Ruangsiri (1941) să cerceteze efectele prominei în lepra şobolanului. Rezultatele au fost destul de încurajatoare, pentru a o introduce în clinică în tratamentul leprei umane, afecţiune în care s-a dovedit foarte utilă (Faget şi alţii, 1943). Astăzi sulfonele sînt cele mai importante medicamente folosite în tratamentul leprei.

Chimie şi relaţia dintre structură şi activitate. Toate sulfonele utilizate în clinică derivă din 4,4′-diaminodifenilsulfonă (DDS). Structurile chimice ale DDS şi ale derivatelor folosite cel mai mult în clinică sînt prezentate în tabelul 53.

Au fost efectuate numeroase studii asupra relaţiei dintre structura şi activitatea sulfonelor (vezi bibliografia *in extenso* la Sharp şi Payne, 1948, şi referatul de sinteză al lui Smith şi colaboratorii, 1949).

Cititorul va găsi amănunte în articolele originale. Datele esenţiale sînt următoarele: 1) substituţia în nucleu provoacă o scădere a activităţii tuberculostatice; 2) substituirea ambelor grupări aminice o suprimă, afară de cazul în care substituenţii pot fi îndepărtaţi cu uşurinţă în organism, punînd în libertate compusul originar. Acest din urmă tip de substituţie se produce la compuşii promina, sulfoxona şi sulfetrona care s-au dovedit foarte utili în clinică (tabelul 53); 3) un substituent stabil la una dintre grupările aminice reduce în mare măsură activitatea, afară de cazul în care caracterul bazic al grupării este menţinut; 4) analogii heterociclici ai DDS îşi păstrează activitatea, dacă sînt izosterici cu compusul originar. Un compus de acest tip este promizola.

Astăzi se ştie că activitatea tuturor derivaţilor de DDS care au cîte un substituent la fiecare grupare aminică depinde de eliberarea DDS *in vivo* (Titus şi Bernstein, 1949; Francis şi Spinks, 1950). Deşi toxicitatea acestor compuşi poate fi mult mai mică, eficacitatea lor terapeutică scade de asemenea şi nu avem motiv să credem că indexul lor terapeutic este mai mare decît cel al DDS. Mai mult, nu credem că ele posedă vreun avantaj în ceea ce priveşte absorbţia şi distribuţia. De aceea, cu tot efortul mare depus pentru a cerceta relaţia dintre structura şi activitatea sulfonelor, compusul originar, DDS este considerat astăzi din ce în ce mai mult ca cel mai indicat pentru a fi utilizat în clinică (Francis şi Spinks, 1950). Acelaşi lucru s-a întîmplat şi cu oxofenarsina, care a fost redescoperită după ce s-a cercetat timp de mulţi ani relaţia dintre structura şi activitatea arsfenaminelor.

Acţiune in vitro. Sulfonele exercită o acţiune tuberculostatică *in vitro*. În concentraţie de aproximativ 10 μg/ml DDS poate să inhibeze creşterea tulpinilor patogene de *M. tuberculosis*. Acţiunea ei este bacteriostatică şi mecanismul ei este probabil înrudit cu cel al sulfonamidelor. Ambele tipuri de compuşi au un spectru bacteriostatic oarecum similar şi acţiunile lor pot fi antagonizate de acidul paraaminobenzoic (Brownlee şi alţii, 1948). Cei mai mulţi dintre compuşii

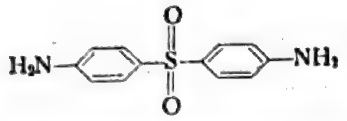
Scanned with OKEN Scanner

prezentaţi în tabelul 53 au o acţiune relativ slabă *in vitro* datorită faptului că grupările aminice sînt blocate. Nu s-a semnalat în literatură apariţia de tulpini de *M. tuberculosis* rezistente la DDS *in vitro*.

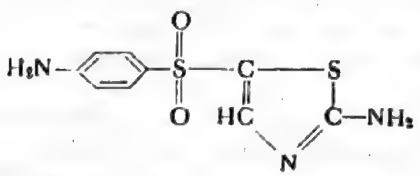
gravă reacţie secundară nocivă este *anemia hemolitică*, care apare cu o intensitate diferită, practic, la toţi bolnavii care primesc o medicaţie sulfonică. De aceea se obişnuieşte să se administreze săruri de fier bolnavilor supuşi unui tratament

Tabelul 53

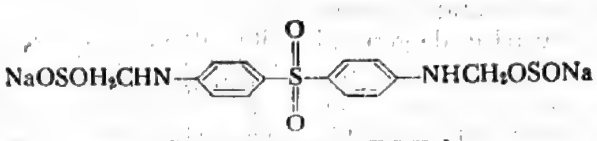
Structura chimică a diaminodifenilsulfonei (DDS) şi a compuşilor înrudiţi



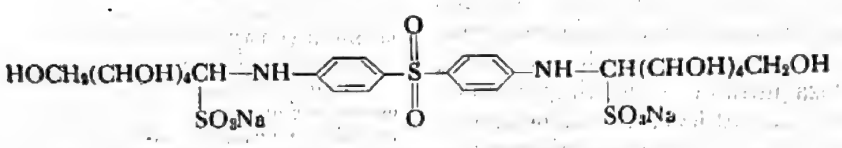
4,4'-diaminodifenilsulfona (DDS)



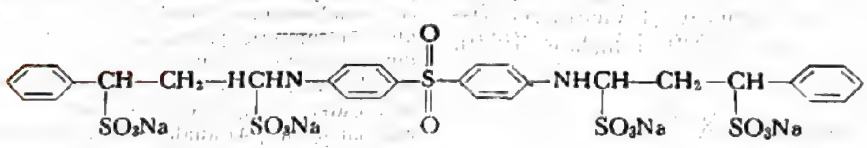
Promizola



Sulfoxona sodică (F.S.U.)
(diasona)



Promina



Sulfetrona

Acţiune in vivo. Există numeroase articole asupra eficacităţii diferitelor sulfone în tratamentul tuberculozei experimentale (Feldman, 1946; Smith şi alţii, 1949). Aceşti compuşi sînt bacteriostatici şi nu exercită decît o acţiune supresivă, a cărei intensitate este mult mai mică decît aceea produsă de streptomicină. Totuşi, sulfonele şi streptomicina acţionează sinergic cînd sînt administrate împreună; într-adevăr, s-a arătat că atunci cînd sînt administrate concomitent, ele se potenţează (Smith şi alţii, 1949).

Toate sulfonele au fost folosite pe rînd în tratamentul tuberculozei. Rezultatele clinice nu au fost impresionante. Deşi unii autori au constatat răspunsuri favorabile în tratamentul tuberculozei cronice (Payne şi alţii, 1953), sulfonele par să fie incapabile să influenţeze evoluţia tuberculozei miliare sau a meningitei tuberculoase. În cursul unui tratament de durată pot să apară germeni rezistenţi la sulfone.

Sulfonele au o valoare deosebită în tratamentul leprei. Modul în care modifică evoluţia acestei boli va fi discutat la chimioterapia leprei.

Toxicitate clinică. Toate sulfonele prezintă acelaşi tip de toxicitate clinică ce se datoreşte probabil DDS. Cea mai

cu sulfone şi în cursul lui se fac pauze frecvente. Altă tulburare obişnuită este *cianoza* provocată de methemoglobinemie. Cianoza poate fi suprimată temporar prin administrare de albastru de metilen, dar revine în cîteva ore. Asocierea anemici cu methemoglobinemia determină simptome de *anoxie*, şi anume: tahicardie şi modificări caracteristice ale electrocardiogramei. Sulfonele afectează tractul gastro-intestinal, provocînd uneori *anorexie, greaţă şi vărsături*. În cazuri izolate, s-au semnalat *cefalee, nervozitate, insomnie, vedere tulbure, parestezie, hematurie, prurit şi raş* (Wess şi Bogen, 1950).

Cu toată toxicitatea clinică pe care o prezintă, sulfonele pot fi administrate fără accident mai mulţi ani de-a rîndul în doze suficiente pentru tratamentul leprei, dacă se iau anumite precauţii. Doza iniţială trebuie să fie mică şi apoi mărită treptat.

Schema terapeutică trebuie să cuprindă perioade regulate de pauză ori de cîte ori se instituie un tratament de durată, pentru a preveni efectele produse de acumulare sau apariţia unei anemii grave. Bolnavii vor fi supravegheaţi tot timpul, atît clinic, cît şi prin teste de laborator. Din fericire, efectele

toxice ale sulfonelor cedează rapid după suprimarea medicamentului.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Absorbţia, metabolismul şi excreţia sulfonelor sînt încă destul de neclare şi cunoştinţele noastre în acest domeniu sînt încă departe de a fi complete. Acest fapt se datoreşte greutăţii de a distinge DDS de sulfonele diaminosubstituite prin procedeul analitic de rutină, care constă în diazotizare într-o soluţie acidă. Astfel, în majoritatea cercetărilor asupra nivelului sanguin atins de diferite sulfone administrate în doze diferite şi pe diferite căi de administrare, nu s-a putut preciza dacă substanţa aflată în circulaţie este DDS sau analogul ei diaminic. Cum, după toate probabilităţile, analogul diaminic este inactiv, determinarea concentraţiei în sînge nu are valoare dacă nu poate deosebi cele 2 tipuri de compuşi. S-a încercat, prin cercetări meticuloase, să se elaboreze tehnici capabile să rezolve această problemă (Titus şi Bernstein, 1949; Francis şi Spyncs, 1950). Ele, însă, au fost practicate pe animale de experienţă şi, prin urmare, pînă cînd studii similare vor fi efectuate şi pe om, dozele folosite în terapeutică vor fi calculate după criterii empirice.

Experienţele pe animale arată că după administrarea intravenoasă a sulfonelor diaminosubstituite, ca de exemplu promina, sulfoxona sau sulfetrona, concentraţia DDS în umorile organismului este neglijabilă. După administrarea pe cale orală însă, compusul substituit este hidrolizat în tractul gastro-intestinal şi cea mai mare parte din el pătrunde în circulaţie sub formă de DDS. Aşa se explică de ce un compus, ca de exemplu promina, are o toxicitate neglijabilă cînd este administrat parenteral, dar este foarte toxic cînd este luat pe cale orală. Din cele de mai sus ar reieşi că tratamentul parenteral cu un compus ca promina ar fi fără efect. Promina a fost însă utilizată în clinică pe cale parenterală cu succes şi s-a dovedit că exercită o acţiune tuberculostatică cînd este administrată subcutanat la cobai (Feldman şi alţii, 1948). Două explicaţii sînt posibile: 1) preparatele de promină pot să conţină cantităţi apreciabile de DDS liberă; 2) compusul substituit poate fi excretat în bilă, hidrolizat în tractul intestinal şi reabsorbit ca DDS. În orice caz, se pare că administrarea parenterală nu conferă vreun avantaj deoarece scăderea toxicităţii merge, probabil, paralel cu scăderea eficacităţii terapeutice. În plus, terapia parenterală necesită doze mai mari decît cea orală.

Absorbţie. DDS se absoarbe încet, dar complet din tractul gastro-intestinal. După administrarea pe cale orală a unei doze unice, mari, la animale, nivelul sanguin maxim este atins după 2 ore şi la 24 pînă la 48 de ore se mai găseşte încă o concentraţie apreciabilă. La om, sulfonele prezintă o oarecare tendinţă la acumulare, cînd sînt administrate zilnic pe cale orală şi pot fi necesare mai multe săptămîni pînă cînd se atinge echilibrul (Smith, 1949). Sulfonele diaminosubstituite sînt incomplet absorbite din tractul gastro-intestinal; cantităţi mari din doza dată pot fi regăsite în fecale. Cea mai mare parte din cantitatea absorbită reprezintă proporţia de medicament transformat în DDS. Promizolul, un izoster al DDS, se absoarbe complet din tractul gastro-intestinal. Cu toate acestea, concentraţia sanguină atinsă după o doză dată are valori variabile (Nemir şi alţii, 1950).

Metabolism intermediar şi excreţie. DDS se distribuie în toate lichidele din organism. Nu avem nici o dovadă că ea este concentrată selectiv în vreun organ anumit, deşi concentraţia ei în ficat şi în rinichi poate fi ceva mai mare decît în celelalte ţesuturi. Concentraţia medicamentului în lichidul pleural egalează pe aceea din plasmă, dar numai cantităţi mici de substanţă ajung în lichidul cefalorahidian. Se pare că o parte din DDS este degradată în organism, deoarece numai 50% din cantitatea administrată poate fi recuperată în urina animalelor de experienţă. Cea mai mare parte este excretată fără a fi modificată; s-ar putea ca o mică fracţiune să se elimine sub forma unui compus de conjugare foarte solubil, încă neidentificat. La om, promizolul pare, de asemenea, să fie degradat, în parte, în organism, deoarece numai 50—60% din doza administrată poate fi găsită în urină. Cantităţi mici de promizol conjugat pot fi decelate în sînge şi în urină.

Preparate şi posologie. *Promina* a fost prima sulfonă folosită în terapie. Din punct de vedere chimic, ea este derivatul didextrozosulfonat al DDS (tabelul 53). Medicamentul se prezintă ca o pulbere cristalină, albă, foarte solubilă în apă. Se administrează de regulă intravenos, pentru a-i micşora toxicitatea, deşi valoarea acestui motiv este îndoielnică. Se prezintă în fiole, care conţin 5 ml soluţie apoasă sterilă 40%, pentru administrare parenterală. Se mai prezintă sub formă de tablete pentru administrare orală şi ca unguent 5% pentru aplicări locale. Promina a fost folosită pe scară largă în tratamentul leprei, în doze zilnice de 2—5 g, intravenos. Injecţiile se administrează 6 zile pe săptămînă, timp de 4 luni, după care urmează o pauză de 2 săptămîni. Această schemă terapeutică poate fi continuată mai mulţi ani.

Sulfoxona sodică, F.S.U. *(diazona sodică)*, este un produs de substituţie, formaldehidsulfoxilat disodic al DDS. Se prezintă ca o pulbere gălbuie, solubilă în apă. Se livrează ca tablete obişnuite (0,15 g) şi tablete dragefiate (0,33 g). În tratamentul leprei se începe de obicei cu o doză de 0,3 g/zi; se creşte apoi treptat pînă cînd doza zilnică atinge 0,9 g, doză care este apoi menţinută. Schema terapeutică prevede pauze de cîte 2 săptămîni la fiecare 2 luni; tratamentul se continuă pînă cînd se obţine răspunsul terapeutic dorit.

Sulfetrona este un produs complex de substituţie diaminică al DDS. Structura ei chimică probabilă este prezentată în tabelul 53. Compusul se prezintă ca o pulbere amorfă, de culoare crem, care conţine 5—7% apă. Este foarte solubil în apă. Sulfetrona se administrează peroral în tratamentul leprei, începînd cu o doză de 0,5 g, de 3 ori pe zi. Doza zilnică totală creşte cu 1—2 g în fiecare săptămînă, pînă la doza maximă de 6—10 g, care este apoi administrată în continuare. Sulfetrona se absoarbe puţin la nivelul tractului gastro-intestinal şi mare parte din cantitatea absorbită este sub formă de DDS. Medicamentul a fost administrat şi parenteral. Totuşi, experienţele pe animale au arătat că sulfetrona propriu-zisă se elimină rapid în urină şi nu exercită decît un efect terapeutic redus.

Promizolul este o 4-aminofenil-2′-aminotiazolil-5′-sulfonă; structura lui chimică este prezentată în tabelul 53. Este un compus cristalin, puţin solubil în apă, dar foarte solubil în acizi diluaţi şi în solvenţi organici. În comerţ se prezintă ca tablete de 0,5 g pentru administrare perorală.

În tratamentul leprei, promizolul se administrează la început în doză de 0,5 g, de 3 ori pe zi, timp de cîteva săptămîni. Apoi se creşte treptat pînă la 6—8 g zilnic, doză care se administrează în continuare. Promizolul a mai fost folosit în asociere cu streptomicina în tratamentul meningitei tuberculoase şi al tuberculozei miliare la copii (Lincoln şi Kirmse, 1950). S-a încercat să se menţină concentraţia sanguină la 1—3 mg%, dar doza necesară variază foarte mult de la bolnav la bolnav. La copii, ea variază între 1 şi 4 g zilnic. Metoda chimică de determinare a fost descrisă de Nemir şi colaboratorii (1950).

Promizolul este mai puţin toxic decît DDS, dar este totuşi capabil să producă aceleaşi reacţii secundare nocive ca şi compusul originar. În plus, s-a observat că exercită o acţiune guşogenă netă şi că favorizează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare la copii (Lincoln şi alţii, 1948).

DDS nu se găseşte în farmacii ca medicament, dar este folosită din ce în ce mai mult în tratamentul leprei (Moles-

Scanned with OKEN Scanner

worth şi Naryanaswami, 1949). DDS poate fi administrată *per os* sau ca suspensie 20% în ulei de nucă de cocos. În această din urmă formă se administrează de 2 ori pe săptămînă în injecţii subcutanate profunde, în doze de 2,5 ml (500 mg).

Rolul actual al sulfonelor în terapeutică. În prezent, sulfonele nu mai sînt folosite în tratamentul tuberculozei. Acţiunea lor este mult inferioară acţiunii celorlaţi agenţi şi nu s-au adus încă dovezi convingătoare că asocierea sulfonelor la tratament întîrzie instalarea rezistenţei germenilor la alte tuberculostatice mai active. Rolul principal al sulfonelor a fost acela de a încuraja cercetările în domeniul chimioterapiei tuberculozei.

Sulfonele joacă un rol important în tratamentul leprei, dar asupra acestui aspect vom reveni mai jos.

STREPTOMICINA ŞI DIHIDROSTREPTOMICINA

Vom prezenta *in extenso* farmacologia streptomicinei şi a dihidrostreptomicinei în capitolul 58. Aici nu vom discuta decît acele aspecte ale mecanismului de acţiune şi ale aplicărilor terapeutice ale acestor antibiotice care joacă un rol în chimioterapia infecţiilor provocate de microorganisme acidorezistente. Streptomicina şi dihidrostreptomicina vor fi tratate împreună, deoarece acţiunile lor asupra bacilului tuberculozei se deosebesc foarte puţin. Ele diferă într-o oarecare măsură în ceea ce priveşte eficacitatea terapeutică şi toxicitatea, după cum vom arăta mai jos.

Acţiune tuberculostatică in vitro. Streptomicina este un agent tuberculostatic foarte activ. Sensibilitatea marii majorităţi a tulpinilor umane şi bovine de bacili tuberculoşi la inhibiţia exercitată de antibiotic în medii lichide standard este remarcabil de constantă. De exemplu, testele convenţionale de sensibilitate efectuate pe mii de culturi izolate de la bolnavi înainte de începerea tratamentului cu antibiotic arată că mai mult de 90% sînt sensibile la o concentraţie de 1μg de streptomicină/ml şi că aproximativ 97% sînt sensibile la 10 μg sau mai puţin pe mililitru (Steenken şi Wolinsky, 1950). Acţiunea streptomicinei *in vitro* este atît bacteriostatică, cît şi bactericidă (Smith şi Waksman, 1947; Sasano, 1949). Numărul germenilor omoriţi depinde de concentraţia antibioticului şi de timp. De exemplu, s-a demonstrat că o concentraţie de 5 μg streptomicină/ml poate să sterilizeze, practic, o cultură de *M. tuberculosis* (1 miliard de germeni/ml) în 96 de ore. Concentraţii mai mari acţionează într-un timp mai scurt (Garrod, 1950). Concentraţiile mici, ca de exemplu de 0,4 μg/ml, sînt suficiente pentru a inhiba creşterea.

Mecanismul acţiunii tuberculostatice şi tuberculocide a streptomicinei nu este cunoscut. Teoriile generale asupra mecanismului de acţiune al streptomicinei sînt prezentate în altă parte. După cît se ştie, sensibilitatea relativ mare a bacilului tuberculos la antibiotic nu depinde de un proces metabolic specific acestui germen.

Rezistenţa bacteriană in vitro. Orice tulpină de bacili tuberculoşi care nu a fost expusă în prealabil la streptomicină conţine un număr decelabil de germeni rezistenţi la concentraţii mari de antibiotic, chiar dacă populaţia bacteriană *in toto* este foarte sensibilă. Aceşti membri rezistenţi sînt probabil rezultatul mutaţiilor întîmplătoare care apar în mod constant (Yegian şi Vanderlinde, 1950). Numărul lor este direct proporţional cu mărimea populaţiei totale. De exemplu, într-o cultură pură dintr-o tulpină umană patogenă de *M. tuberculosis*, un germen la un bilion este rezistent la 1 μg streptomicină/ml şi unul la 200 de bilioane este rezistent la 100 μg/ml. Dacă se folosesc inoculuri mari, culturi în profunzime într-un mediu lichid îmbogăţit şi se fac treceri repetate pe medii care conţin concentraţii din ce în ce mai mari de streptomicină se pot obţine rapid tulpini patogene umane de *M. tuberculosis*, care vor creşte bine în prezenţa a 1 000 μg streptomicină/ml. Aceşti germeni sînt rezistenţi în aceeaşi măsură şi la dihidrostreptomicină. Rezistenţa la streptomicină este un caracter transmisibil şi subculturile repetate pe medii lipsite de streptomicină sau trecerile repetate la animale nu o modifică. Apariţia de tulpini streptomicinorezistente în orice populaţie mare de bacili tuberculoşi expusă la antibiotic reprezintă unul dintre cele mai importante aspecte de care trebuie să se ţină seama în chimioterapia tuberculozei, după cum vom arăta mai jos.

Acţiune tuberculostatică in vivo. Acţiunea bacteriostatică a streptomicinei asupra *M. tuberculosis* poate fi uşor demonstrată *in vivo*. Tuberculoza experimentală poate fi produsă la multe specii de animale, la care pot fi observate ulterior efectele chimioterapiei. Cu ajutorul acestei metode a fost achiziţionat un număr mare de cunoştinţe. De exemplu, s-a dovedit că streptomicina are la toate speciile o acţiune exclusiv supresivă; chiar dacă este administrat înainte de injectarea dozei infectante de germeni, antibioticul este incapabil să prevină boala. Bacilii tuberculoşi diseminează de la locul inoculării şi infecţia evoluează progresiv pînă cînd apar necroza şi hipersensibilitatea, semne de rezistenţă cîştigată. După aceea, evoluţia devine regresivă. Astfel, rezistenţa gazdei este un fenomen necesar, concomitent cu acţiunea supresivă a streptomicinei. Mai mult, chiar cînd tratamentul a durat mai mult de 1 an, abcesele produse la locul inoculării şi neevacuate sau cele din ganglionii limfatici regionali adăpostesc încă germeni viabili (Steenken şi Wolinski, 1950). Altă dovadă că acţiunea streptomicinei în

Scanned with OKEN Scanner

tuberculoza experimentală este în primul rînd supresivă reiese din faptul că, chiar după o cură de mai multe luni, întreruperea tratamentului provoacă o diseminare rapidă a bolii. Pe de altă parte, în tuberculoza experimentală a cobaiului, antibioticul produce o acţiune supresivă eficace timp de mai multe luni după inocularea intravenoasă, intraperitoneală sau intracerebrală de tulpini patogene de bacili tuberculoşi umani, care produc moartea animalelor de control în cîteva săptămîni.

Rezistenţa bacteriană in vivo. Un bacil tuberculos sensibil la streptomicină, care se multiplică în organism dă naştere la variante streptomicinorezistente într-o proporţie aproximativ egală cu aceea menţionată mai sus. De aceea este foarte probabil ca în orice infecţie tuberculoasă să existe germeni rezistenţi la concentraţii de streptomicină superioare celor obţinute în clinică. Instituirea tratamentului poate să reducă masiv populaţia de germeni sensibili la medicament; microorganismele rezistente nu sînt însă sensibile decît la mecanismele de apărare ale gazdei. Dacă acestea sînt insuficiente, germenii rezistenţi se multiplică şi vor predomina, cu timpul, în cadrul populaţiei bacteriene. În general, cînd acest lucru se întîmplă, infecţia nu mai este amendabilă prin tratament cu substanţa la care s-a dezvoltat rezistenţa. Acest fapt a fost demonstrat de numeroase cercetări în tuberculoza experimentală cu germeni streptomicinorezistenţi. În această circumstanţă, tratamentul cu streptomicină este ineficace.

Factorii care determină apariţia rezistenţei bacteriene in vivo. Apariţia tulpinilor rezistente poate fi demonstrată în orice tip de infecţie tuberculoasă tratată cu streptomicină. Ea nu survine însă cu aceeaşi frecvenţă sau în aceeaşi măsură în infecţiile experimentale, ca în tuberculoza umană. De aceea, cele mai multe observaţii asupra factorilor care determină apariţia de tulpini rezistente au fost făcute în cadrul cercetărilor clinice. Se poate anticipa că factorul principal care determină apariţia tulpinilor rezistente este durata tratamentului. Cînd se administrează zilnic streptomicină la un număr mare de bolnavi, tulpinile rezistente încep să apară la unii indivizi în prima lună. După aceea incidenţa lor creşte, astfel că după 4 luni mai mult de 80% dintre bolnavi elimină încă bacili tuberculoşi care dau culturi rezistente la medicament; peste jumătate din aceste culturi sînt insensibile la concentraţii de 1 000 μg streptomicină/ml. Această frecvenţă pare să fie independentă de doză, în limitele de 0,5 — 3 g/zi (Muschenheim şi alţii, 1947; Steenken şi Wolinsky, 1950).

Astăzi frecvenţa apariţiei de tulpini rezistente de *M. tuberculosis* poate fi micşorată prin 2 procedee. După cum vom arăta mai jos, o schemă terapeutică în care streptomicina este administrată la 3 zile în loc să fie dată zilnic pare să fie tot atît de eficace în anumite tipuri de tuberculoză, ca şi un tratament mai intens. Acest procedeu întîrzie evident apariţia de culturi rezistente. O importanţă şi mai mare o au asocierile de medicamente. Astăzi dispunem de un număr din ce în ce mai mare de substanţe chimice capabile să exercite o acţiune tuberculostatică. Acidul paraaminosalicilic (PAS) şi izoniazida pot fi luate drept exemple. Aceste medicamente îşi exercită acţiunea bacteriostatică prin mecanisme cu totul diferite de ale streptomicinei. De aceea, tulpinile rezistente la streptomicină îşi păstrează sensibilitatea la PAS sau izoniazidă şi viceversa. Folosind concomitent 2 sau mai multe medicamente reuşim să împiedicăm multiplicarea germenilor rezistenţi la oricare dintre ele.

Importanţa clinică a rezistenţei la medicamente. Rezistenţa la antibiotice este marele pericol al chimioterapiei infecţiilor provocate de germeni acidorezistenţi. Cum acţiunea streptomicinei în tuberculoză este în primul rînd supresivă, este de dorit, în general, să se continue tratamentul cît mai mult posibil. Principiul de bază al terapiei este însă răsturnat de apariţia tulpinilor rezistente. Ca urmare, întreaga conduită terapeutică în tuberculoza cronică a fost dominată de acest fenomen. Au fost expuse numeroase consideraţii teoretice asupra modului optim în care pot fi asociate 2 medicamente tuberculostatice (Yegian şi Vanderlinde, 1950). Nu le vom discuta aici. Este suficient să spunem că va fi nevoie încă de mulţi ani de cercetare şi de testare înainte de a putea obţine răspunsul final. Aspectele practice ale acestei chestiuni sînt discutate la tratamentul tuberculozei.

A doua problemă clinică importantă, ridicată de fenomenul rezistenţei la antibiotice, porneşte de la observaţia că în anumite regiuni microorganismele rezistente devin rapid tipul predominant. Au fost comunicate cazuri noi de tuberculoză în care germenul infectant este un bacil tuberculos rezistent la streptomicină. Deşi acest fenomen poate să favorizeze cunoaşterea epidemiologiei tuberculozei, el complică foarte mult problema chimioterapiei.

În sfîrşit, trebuie să subliniem că testele de sensibilitate *in vitro*, deşi importante, nu pot avea un credit nelimitat. Deşi există o bună corelaţie între sensibilitatea unui germen *in vitro* şi răspunsul clinic la chimioterapie, este posibil ca microorganismele izolate din spută să fie foarte rezistente, în timp ce bacilii din tractul urinar, lichidul cefalorahidian sau din alte regiuni să fie încă sensibili.

Toxicitate clinică. Chestiunea toxicităţii clinice a streptomicinei va fi discutată în capitolul 58. Aici nu vom considera decît măsura în care toxicitatea clinică compromite utilizarea în condiţii optime a

Scanned with OKEN Scanner

streptomicinei în tratamentul tuberculozei şi hotărăşte alegerea streptomicinei sau a dihidrostreptomicinei. Cînd streptomicina a fost introdusă prima dată în terapia tuberculozei, se credea, în general, că pericolul toxicităţii, şi mai ales al neurotoxicităţii, era unul din elementele principale care împiedicau stabilirea unei scheme terapeutice optime. Dihidrostreptomicina a fost introdusă în tratamentul tuberculozei cu speranţa că va permite să se administreze doze mai mari fără a aduce prejudicii bolnavului. Desigur că ar fi preferabil să avem un antibiotic netoxic, dar care să posede potenţa antituberculoasă a streptomicinei; totuşi, toxicitatea *per se* nu este factorul principal care limitează utilitatea streptomicinei. Prezenţa tulpinilor rezistente, inaccesibilitatea anumitor germeni la antibiotic etc., par să fie mai curînd factorii cei mai importanţi. În general, dacă nu ar exista limită de toleranţă pentru doza de streptomicină, aceste greutăţi ar putea fi înfrînte. Experienţa de pînă acum arată că în tuberculoza cronică tratamentul intermitent cu 1—2 g streptomicină, din 3 în 3 zile, este tot atît de eficace ca şi mai multe grame zilnic, iar frecvenţa reacţiilor toxice este foarte mică.

Rapoartele mai vechi, care arătau că dihidrostreptomicina este cu mult mai puţin toxică decît streptomicina, nu au fost confirmate (Raportul adresat Consiliului, 1950). Mai mult, experienţa mai multor cercetători a arătat că surzenia provocată de dihidrostreptomicină, în cursul tratamentului tuberculozei, constituie un pericol mai mare decît tulburările vestibulare produse de streptomicină (O'Connor şi alţii, 1951). În sfîrşit, din punct de vedere clinic, dihidrostreptomicina este ceva mai puţin eficace decît streptomicina în tuberculoza umană (Raportul adresat Consiliului, 1950). Din aceste motive, streptomicina pare să fie medicamentul de elecţie în tratamentul tuberculozei, exceptînd bolnavii care prezintă reacţii grave de sensibilizare la streptomicină şi care nu sînt afectaţi în acelaşi fel de compusul dihidro. Asocierea streptomicinei cu dihidrostreptomicina nu aduce nici un avantaj.

Preparate, posologie, cale de administrare. Preparatele şi căile de administrare ale streptomicinei sînt prezentate în capitolul 58. Schemele de tratament folosite în tuberculoză vor fi discutate la terapie.

Rolul actual în terapeutică. Streptomicina a fost primul tuberculostatic eficace în clinică introdus în terapie. La început a fost administrată în doze mari şi toxicitatea ei, pe de o parte, şi apariţia de germeni rezistenţi pe de alta, i-au limitat în mare măsură indicaţia. În acel timp se obişnuia să se păstreze medicamentul în rezervă pentu a dispune de un agent eficace la un moment critic al bolii. Seriile de tratament erau de scurtă durată. Valoarea streptomicinei a crescut însă cînd s-a constatat că medicamentul poate fi dat în doze mai mici, pe perioade mai lungi de timp, întîrziind astfel apariţia de germeni rezistenţi şi micşorînd foarte mult toxicitatea. Prelungirea în timp a seriei de tratament a crescut mult eficacitatea medicamentului. Totuşi, numai după ce au fost descoperite anumite substanţe care pot fi folosite în asociere cu streptomicina şi astfel să prevină apariţia de micobacterii rezistente pe lungi perioade de timp, s-a putut realiza eficacitatea maximă a streptomicinei în tratamentul tuberculozei.

VIOMICINA

Viomicina este o substanţă antimicrobiană, produsă de un actinomicet, care a fost descoperit independent, de Finlay şi colaboratorii (1951) şi de Bartz şi colaboratorii (19 1). Primii cercetători au denumit acest organism, din care au obţinut antibioticul, *Streptomyces puniceus*, datorită culorii roşii-purpurii a micelului său vegetativ; ceilalţi l-au denumit *Streptomyces floridae*, pentru că a fost izolat mai întîi dintr-un eşantion de pămînt recoltat în statul Florida.

Chimie. Structura chimică a viomicinei nu este cunoscută încă. Antibioticul se comportă ca o bază puternică ce formează mai ales săruri neutre. Soluţiile apoase au o stabilitate moderată la temperatura camerei. Caracterele fizice ale compusului au fost descrise de Finlay şi alţii, 1951, şi de Bartz şi alţii, 1951.

Acţiuni in vitro. Viomicina este singurul antibiotic care este mai activ faţă de *Mycobacterium*, decît faţă de celelalte genuri de germeni. Din punct de vedere practic, toate tulpinile de *M. tuberculosis* sînt inhibate *in vitro* de concentraţii de 1 pînă la 10 μg/ml (Finlay şi alţii, 1951; Youmans şi Youmans, 1951; Ehrlich şi alţii, 1951; Hobby şi alţii, 1951). Substanţa este mai puţin activă faţă de bacilii gram-pozitivi şi gram-negativi, ca şi împotriva unor varietăţi de ciuperci, protozoare şi virusuri. Interesul pentru viomicină se centrează deci pe posibilitatea utilizării ei în tratamentul tuberculozei.

Mecanismul acţiunii bacteriostatice nu se cunoaşte. Totuşi, s-a constatat că viomicina este tot atît de eficace împotriva tulpinilor de bacili tuberculoşi streptomicinosensibili ca şi împotriva celor streptomicinorezistenţi. S-a arătat, de asemenea, că tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la viomicină pot fi cultivate uşor *in vitro*.

Acţiuni in vivo. Viomicina întîrzie progresiunea tuberculozei experimentale a şoarecelui şi cobaiului infectaţi cu tulpini virulente umane (Hobby şi alţii, 1951; Youmans şi Youmans, 1951; Steenken şi Wolinsky, 1951; Karlson şi Gainer, 1951). Comparativ, pentru o unitate ponderală, activitatea viomicinei faţă de germenii sensibili la streptomicină este de aproximativ numai un sfert din cea a streptomicinei. Viomicina este eficace în tratamentul infecţiilor experimentale produse de germeni streptomicinorezistenţi.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Absorbţia, metabolismul intermediar şi excreţia viomicinei sînt puţin cunoscute. Diferenţa mare dintre DL_{50} acută orală şi cea parenterală la animalele de experienţă arată că absorbţia ei din tractul gastro-intestinal este limitată. Antibioticul poate fi administrat intramuscular sub formă de sulfat, fără a provoca iritaţii locale. La animalele de experienţă s-au adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trat doze terapeutice de viomicină intravenos, fără să se constate semne de iritaţie a venelor şi fără tulburări ale funcţiilor vitale.

Preparate. Viomicina se prezintă sub formă de sulfat, în flacoane de 1 g. Doza uzuală este de 2 g intramuscular, administrată de 2 ori pe săptămînă.

Toxicitate clinică. Toxicitatea clinică a viomicinei este mai mare decît aceea a streptomicinei (Werner şi alţii, 1951). Deşi substanţa poate fi tolerată de om dacă este administrată în doze intramusculare zilnice de 30—75 mg/kilocorp, se pare, totuşi, că produce destul de des reacţii secundare nocive. Antibioticul este nefrotoxic şi bolnavii cărora li se administrează un tratament de durată prezintă de regulă albuminurie, cilindruric, eritrocite şi leucocite în urină. Retenţiile de azot şi tulburări serioase ale echilibrului electrolitic au fost, de asemenea, observate la unii bolnavi. Funcţia renală se restabileşte după întreruperea tratamentului. La indivizii care, în prealabil, primiseră un tratament cu streptomicină s-au observat, de asemenea, scăderea funcţiei vestibulare şi surditate parţială. S-a constatat, de asemenea, şi o scădere a sensibilităţii. Tipul de reacţii toxice generate de viomicină dovedeşte că asocierea ei cu streptomicina nu este indicată.

Rolul actual al viomicinei în terapeutică. Viomicina nu este încă aplicată pe scară largă în tratamentul tuberculozei din cauza toxicităţii ei. Ca şi streptomicina, este eficace cînd se administrează de 2 ori pe săptămînă, fapt care reduce în mare măsură, fără însă a o elimina complet, toxicitatea ei. Cînd este folosită împreună cu un medicament adjuvant pentru a preveni apariţia germenilor rezistenţi, poate fi administrată pe o perioadă lungă de timp; la ora actuală se întreprind studii asupra eficacităţii tratamentelor de lungă durată (Raportul adresat Consiliului, 1954). Medicamentul pare să fie inferior, atît streptomicinei, cît şi izoniazidei; indicaţia lui principală va fi probabil, tratamentul acelor cazuri rare de tuberculoză în care germenul este rezistent, atît la streptomicină, cît şi la izoniazidă.

NEOMICINA

Neomicina este un antibiotic izolat dintr-un microorganism care seamănă cu *Streptomyces fradiae* (Waksman şi Lechevalier, 1949). Antibioticul a fost considerat la început ca un medicament promiţător în tratamentul tuberculozei, datorită testelor *in vitro* care arătau o activitate bacteriostatică mai mare decît a streptomicinei faţă de *M. tuberculosis* (Waksman şi Lechevalier, 1949). Mai mult, antibioticul era activ faţă de germenii streptomicinorezistenţi; totuşi, aceşti germeni pot să devină rezistenţi *in vitro* faţă de neomicină. Antibioticul a arătat însă că este mult mai puţin eficace decît streptomicina în tuberculoza experimentală (Steenken şi Wolinsky, 1950). În sfîrşit, o experienţă clinică limitată a arătat că antibioticul este relativ ineficace în tuberculoza umană şi că prezintă neurotoxicitate şi nefrotoxicitate importante (Carr şi alţii, 1951). Celelalte aplicări ale neomicinei sînt discutate în alt capitol.

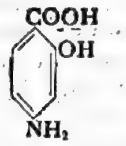
OXITETRACICLINA

Oxitetracilina are o activitate tuberculostatică mică, atît *in vitro*, cît şi *in vivo*. Antibioticul este totalmente ineficace ca medicament de bază în tratamentul tuberculozei, dar cînd este folosit în doze potrivite (2—5 g zilnic), asociat cu streptomicină sau cu izoniazidă, poate să prevină apariţia de germeni rezistenţi. Deoarece acidul paraaminosalicilic este medicamentul de elecţie pentru acest scop, oxitetraciclina nu are decît o aplicare limitată. Ea este indicată la bolnavii care nu pot tolera acidul paraaminosalicilic sau care sînt infectaţi cu un germene rezistent la salicilat.

ACIDUL PARAAMINOSALICILIC

Istoric. Descoperirea acţiunii tuberculostatice a acidului paraaminosalicilic (PAS) se datoreşte lui Bernheim (1940, 1941), care a observat că acizii benzoic şi salicilic sporesc consumul de oxigen al bacililor tuberculoşi. El a emis ipoteza că aceşti acizi sau anumite substanţe chimice similare joacă un rol în metabolismul normal al *M. tuberculosis* şi că produşii înrudiţi pot avea un efect invers. Lehmann (1946) a urmărit acestă ideie şi a confirmat faptul că aceşti acizi aromatici simpli stimulează consumul de oxigen al bacililor tuberculoşi umani virulenţi, dar a observat că această proprietate se însoţeşte de o inhibiţie, atît a creşterii, cît şi a multiplicării germenilor. Observaţiile întreprinse pe o tulpină bovină de *M. tuberculosis* au pus în evidenţă o inhibiţie similară a creşterii, care nu se însoţea de o modificare a metabolismului oxidativ. Lehmann a utilizat această tulpină bovină pentru a studia relaţiile dintre structură şi activitate ale derivaţilor acidului benzoic şi ai acidului salicilic, folosind inhibiţia creşterii ca măsură a activităţii lor. S-a constatat că PAS este compusul cel mai activ dintre cei studiaţi. Cînd testele practicate ulterior *in vivo* au arătat şi demonstrat activitatea antituberculoasă a lui, compusul a fost introdus în clinică.

Chimie. PAS are următoarea formulă structurală:



Acid paraaminosalicilic

Compusul pur se prezintă ca o pudră cristalină, albă, solubilă numai 0,2% în apă. Soluţiile apoase ale acidului sînt foarte nestabile şi se decarboxilează, formînd metaaminofenol. O reacţie asemănătoare are loc dacă acidul cristalizat este expus la umezeală, aer sau căldură. Sarea de sodiu a PAS este mult mai stabilă, mult mai solubilă în apă şi formează soluţii neutre sau slab alcaline care nu se descompun la temperatura camerei, dar a căror încălzire trebuie evitată.

Cu toată structura relativ simplă a PAS, este greu să se prepare compusul în formă pură. Acest lucru explică numeroasele discrepanţe întîlnite în primele rapoarte asupra proprietăţilor farmacologice şi bacteriostatice ale acestei substanţe.

Acţiuni in vitro. PAS exercită o inhibiţie foarte activă asupra creşterii bacililor tuberculoşi *in vitro*. Tulpinile cele mai virulente de *M. tuberculosis* sînt inhibate la o concentraţie de 1μg/ml. Acţiunea PAS *in vitro* este bacteriostatică. Efectul inhibitor nu scade în prezenţa serului, dar este redus în mare măsură de

Scanned with OKEN Scanner

mărimea inoculului şi poate să lipsească în cazul inoculurilor masive. Efectul bacteriostatic al PAS este remarcabil de specific. Ceilalţi germeni, afară de *M. tuberculosis*, nu sînt afectaţi de acest compus şi dintre bacilii tuberculoşi nu sînt sensibile decît tulpinile umane virulente şi o tulpină animală ocazional virulentă. Printr-o coincidenţă, singura tulpină nepatogenă cunoscută ca fiind sensibilă la PAS este germenul bovin, folosit de Lehmann în lucrarea lui iniţială.

Mecanism de acţiune. Mecanismul acţiunii tuberculostatice a PAS nu este încă definit. Teoria iniţială a lui Berhneim a fost infirmată cînd s-a descoperit că nici acidul salicilic şi nici cel benzoic nu tulbură activitatea tuberculostatică a PAS. Cea mai interesantă observaţie în acest domeniu este faptul că acidul paraaminobenzoic (APAB), cînd este prezent în mediu în aceeaşi concentraţie molară ca şi PAS, este capabil să antagonizeze acţiunea acestuia din urmă (Youmans şi alţii, 1947; Lehmann, 1949). Acest fapt sugerează că mecanismul de acţiune al PAS este asemănător cu cel al sulfonamidelor, anume o inhibiţie competitivă cu metabolismul esenţial al APAB, dar spectrul îngust al activităţii bacteriostatice a PAS şi faptul că în absenţa PAS concentraţii relativ mici de APAB sînt capabile să deprime considerabil creşterea *M. tuberculosis* contravin acestei teorii.

Apariţia rezistenţei. In vitro, se pot obţine tulpini de *M. tuberculosis* uman virulent rezistente la PAS prin treceri succesive pe medii care conţin concentraţii progresiv crescînde de PAS. Deşi se obţin mai greu pentru PAS, decît pentru streptomicină, au putut fi totuşi izolate tulpini rezistente la o concentraţie de mai multe sute de ori mai mare decît concentraţia bacteriostatică normală (Karlson şi alţii, 1949; Steenken şi Wolinsky, 1950). Mecanismul este probabil acelaşi ca la streptomicină.

Acţiuni in vivo. Comunicările asupra eficacităţii PAS în tuberculoza experimentală au fost discordante. Acest lucru este greu de înţeles, deoarece majoritatea cercetătorilor au folosit tulpini sensibile în investigaţiile lor. Discordanţele din literatură au fost referate de Bogel şi colaboratorii (1950) şi de Steenken şi Wolinsky (1950). Este suficient să spunem că în majoritatea cercetărilor s-a reuşit să se obţină vindecarea tuberculozei la specii diferite de animale de experienţă infectate cu tulpini umane virulente de *M. tuberculosis*. Dozele necesare sînt relativ mari şi trebuie să se menţină o concentraţie sanguină continuă a medicamentului. Deşi lucrări izolate susţin că PAS este superior streptomicinei în tuberculoza experimentală (Bloch şi alţii, 1949), se admite, în general, că PAS este mult mai puţin eficace decît antibioticul. PAS singur are o anumită valoare în tratamentul tuberculozei clinice, dar este mult mai puţin eficace decît streptomicina sau izoniazida.

Apariţia rezistenţei. La bolnavii trataţi cu PAS apar tulpini de bacili tuberculoşi rezistente la această substanţă. Fenomenul se instalează mult mai lent decît la streptomicină. De exemplu, după instituirea unui tratament cu PAS, tulpini rezistente nu apar decît după cel puţin 4 luni. Ulterior, incidenţa lor creşte, astfel că, după un an de tratament, culturile obţinute de la peste 75% dintre bolnavi nu mai sînt foarte sensibile la medicament (Karlson şi alţii, 1949; Carstensen, 1950; Carstensen şi Andersen, 1950). Cînd germenii PAS-rezistenţi constituie populaţia predominantă în tuberculoza clinică, medicamentul nu mai este eficace. S-a arătat, de asemenea, că infecţiile experimentale provocate cu germeni PAS-rezistenţi nu răspund la tratamentul cu acest medicament (Karlson şi alţii, 1949).

Asocierea cu streptomicină şi alte medicamente. Efectele acidului paraaminosalicilic şi ale streptomicinei sînt sinergice. Acest lucru poate fi dovedit foarte uşor asociind doze suboptime de streptomicină cu doze eficace de PAS, în care caz răspunsul este tot atît de favorabil ca cel obţinut cu doze optime de streptomicină (Bloch şi alţii, 1949; Karlson şi Feldman, 1949). În tuberculoza clinică, aprecierea eficacităţii terapeutice nu este destul de precisă pentru a demonstra sinergismul. Totuşi, cînd se administrează cele 2 medicamente asociate, apariţia tulpinilor rezistente la fiecare antibiotic este mult întîrziată. Acelaşi lucru se aplică şi asocierilor de PAS cu izoniazidă.

Acţiuni farmacodinamice. Cu toată legătura chimică strînsă dintre PAS şi acidul salicilic, gruparea aminică a primului compus modifică foarte mult acţiunile lui generale. Într-adevăr, pe lîngă efectele descrise în capitolul „Toxicitate clinică" şi pe lîngă acţiunea lui bacteriostatică asupra bacililor tuberculoşi, PAS nu posedă altă acţiune farmacodinamică notabilă. Compusul nu este nici analgezic, nici antipiretic. Scăderea temperaturii din cursul tratamentului cu această substanţă poate fi atribuită acţiunii ei tuberculostatice. Spre deosebire de acidul salicilic, care este un acid organic relativ puternic, PAS nu are efect direct asupra centrului respirator, probabil pentru că gruparea paraamino conferă compusului proprietăţile unui „zwitterion". Administrarea de doze mari nu produce sindromul de salicilism.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Acidul paraaminosalicilic se absoarbe uşor din tractul gastrointestinal. Cînd se administrează o singură doză de 4 g sub formă de acid liber, concentraţia sanguină maximă (3 la 12 mg%) este atinsă în 90—120 de minute. Sarea de sodiu se absoarbe şi mai rapid. Medicamentul pare să se distribuie în toată apa din organism

Scanned with OKEN Scanner

şi atinge în lichidul pleural concentraţii egale cu cele din sînge. Totuşi, nu apare în lichidul cefalorahidian. Degradarea PAS în organism este foarte redusă. Cea mai mare parte din medicament se elimină prin urină şi, la 4—5 ore după administrare, nivelul sanguin devine neglijabil. Peste 80% din medicamentul administrat poate fi recuperat în urină în decurs de 10 ore de la administrare. La om, peste 50% din această cantitate se găseşte sub formă acetilată. Cea mai mare parte din ceea ce rămîne constă din acid liber şi sare sodică. Se mai descleazâ, în cantităţi mici, acid paraaminosalicilurie liber şi acetilat şi acid 2,4-dihidroxibenzoic (Way şi alţii, 1948). Se pare că *in vivo* decarboxilarea nu are loc, cu toate că această reacţie se produce foarte uşor *in vitro*. Excreţia rapidă a acidului paraaminosalicilic determină concentraţii urinare între 300 şi 900 mg%, cînd substanţa este administrată conform schemei terapeutice obişnuite. Acidul liber este relativ insolubil; PAS acetilat este şi mai puţin solubil. De aceea se recomandă să se menţină neutralitatea sau alcalinitatea urinii în cursul tratamentului cu PAS, pentru a preveni cristaluria. Sarea sodică a acidului paraaminosalicilic este foarte utilă în acest scop: solubilitatea mare a sării de sodiu evită cristaluria. Excreţia PAS este mult întîrziată în insuficienţa renală. S-a arătat că probenecidul scade atît de mult excreţia renală a PAS, încît concentraţia sanguină devine aproape dublă (Boger şi Pitts, 1950).

Preparate. Preparatele oficiale sînt *acidul aminosalicilic (acid paraaminosalicilic)*, F.S.U. şi *aminosalicilatul de sodiu (paraaminosalicilat de sodiu)*, F.S.U. Ele se prezintă în tablete sau capsule. Proprietăţile fizice şi chimice au fost descrise. În farmacii se mai găsesc tablete efervescente de PAS, care conţin 1 g acid şi suficient bicarbonat de sodiu pentru a forma sarea de sodiu în soluţie. Ele se dizolvă în apă înainte de a fi luate.

Posologie şi căi de administrare. PAS se administrează pe cale orală, în doze zilnice de 8—16 g. Doza obişnuită este de 12 g acid sau 15 g sare sodică. Pentru a menţine o concentraţie sanguină aproape constantă, doza zilnică totală trebuie să fie împărţită în 4 sau mai multe părţi egale. Soluţii 5—10% de sare sodică de PAS au fost folosite sporadic în injecţii intrarahidiene, la instilaţii intrapleurale şi în alte cavităţi ale corpului etc., dar este îndoielnic că aceste procedee sînt eficace.

Toxicitate clinică. Acţiunea toxică principală a PAS se exercită asupra tractului gastro-intestinal. Iritaţia locală poate determina anorexie, greaţă, vărsături şi diaree. Un mic procent de bolnavi sînt incapabili să tolereze compusul. Simptomele gastro-intestinale pot fi întrucîtva atenuate dacă se administrează simultan hidroxid de aluminiu sub formă de gel (5—10 ml). Sarea sodică este mai puţin iritantă decît acidul liber. Reacţiile de hipersensibilitate, ca de exemplu dermatita pruriginoasă şi febra medicamentoasă se întîlnesc rareori. S-a observat, de asemenea, leucopenie, dar nu şi cazuri de agranulocitoză. PAS poate să provoace un uşor grad de iritaţie renală, ceea ce impune prudenţă la administrarea medicamentului în afecţiuni renale. Ca şi acidul salicilic, PAS micşorează producerea de protrombină în ficat, dar scăderea conţinutului de protrombină al sîngelui nu este suficientă pentru a determina un răsunet clinic.

Deoarece PAS este un acid organic, excreţia lui se însoţeşte de o pierdere de cationi fixi. Dacă se administrează doze mari la copii, poate să apară acidoză; eventualitatea aceasta este redusă. Ea poate fi evitată administrînd sare sodică. Hipokaliemia cu simptomele ei se întîlneşte rareori la pacienţii cărora li se administrează PAS (Cayley, 1950; McIntyre, 1953). Pierderea de cationi fixi prin urină poate să contribuie într-o oarecare măsură la geneza deficitului ionic; cauza principală rămîne însă pierderea de lichid gastro-intestinal prin vărsături şi diaree. La bolnavii cu tulburări gastro-intestinale secundare administrării acestui medicament devine uneori necesar să se instituie o terapie cu săruri de potasiu.

Rolul actual al PAS în terapeutică. La început, PAS a fost folosit singur în tratamentul tuberculozei, dar medicamentul s-a dovedit net inferior streptomicinei. Totuşi, s-a constatat curînd că asocierea streptomicinei cu PAS sporeşte mult utilitatea primului medicament. Importanţa acestei contribuţii a PAS la tratamentul tuberculozei nu poate fi supraestimată. Astăzi, PAS este cel mai important medicament auxiliar în chimioterapia modernă a tuberculozei şi este folosit în asociere, fie cu streptomicina, fie cu izoniazida.

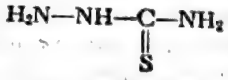
TIOSEMICARBAZONELE

Istoric. Activitatea tuberculostatică a tiosemicarbazonelor şi a compuşilor înrudiţi a fost observată prima dată de Domagk şi colaboratorii (1946) şi de Jouin şi Buu-Hoi (1946). În urma cercetării relaţiilor dintre structură şi activitate, primul grup de cercetători a selecţionat 4-acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazona drept compusul cel mai promiţător din serie. Medicamentul, cunoscut sub numele de *conteben*, a fost studiat pe scară largă în clinică în Germania şi rezultatele au fost destul de încurajatoare pentru a suscita un interes deosebit pentru acţiunea tuberculostatică a compuşilor din această categorie. În Statele Unite, 4-acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazona este cunoscută sub numele de amitiozon (tibion).

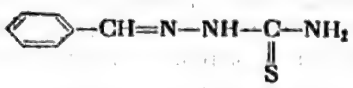
Chimie şi relaţia dintre structură şi activitate. Formulele structurale ale tiosemicarbazidei, tiosemicarba-

Scanned with OKEN Scanner

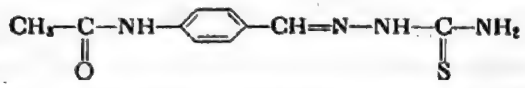
zonei benzaldehidice şi a derivatului 4-acetilamino sînt următoarele:



Tiosemicarbazida



Tiosemicarbazona benzaldehidică



4-acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazona

Au fost comunicate numeroase cercetări asupra raporturilor dintre structură şi activitate (Hoggarth şi alţii, 1949; Domagk, 1950; Donovick şi alţii, 1950; Hamre şi alţii, 1950). Compusul cap de serie, tiosemicarbazida exercită o acţiune tuberculostatică apreciabilă *in vitro*; benzaldehidtiosemicarbazona are o activitate şi mai mare. Activitatea *in vitro* este modificată de diferiţi substituenţi în inelul benzenic, dar numai compuşii substituiţi în poziţia para mai păstrează o activitate apreciabilă *in vivo* (Hamre şi alţii, 1950). S-au descris compuşi mai activi decît derivatul acetilaminic în tratamentul tuberculozei experimentale şi sînt de aşteptat cercetări noi în cadrul acestui interesant grup de substanţe chimice.

Acţiuni in vitro. Tiosemicarbazonele exercită *in vitro* o acţiune tuberculostatică destul de marcată; mulţi membri din această serie inhibează creşterea bacilului tuberculos patogen la o concentraţie de aproximativ 1μg/ml. Acţiunea lor este bacteriostatică. Pe lîngă că inhibează creşterea, aceşti compuşi mai provoacă şi modificări morfologice ale germenului, şi anume mărire anormală, dezintegrare granulară, formare de filamente la suprafaţă şi alterare a colorabilităţii (Domagk, 1950). Nu se cunosc lucrări care să fi semnalat apariţia *in vitro* de tulpini rezistente la medicament.

Acţiuni in vivo. Ca şi alţi agenţi tuberculostatici, tiosemicarbazonele sînt capabile să oprească evoluţia infecţiei tuberculoase la animalele de experienţă, dar nu şi să o suprime. Rezultatele cercetărilor *in vivo* sînt întrucîtva discordante (Domagk, 1950; Hoggarth şi Martin, 1950; Spain şi alţii, 1950; Francis şi alţii, 1950). În general, se pare că acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazona este mult mai activă decît streptomicina în tuberculoza experimentală şi că acţionează sinergic cu streptomicina.

Activitatea tuberculostatică a tiosemicarbazonelor a fost dovedită şi în clinică. Totuşi, medicamentul nu este suficient de puternic pentru a exercita o acţiune apreciabilă în tuberculoza miliară sau în meningita tuberculoasă. Pînă acum nu au apărut lucrări asupra apariţiei de germeni rezistenţi în urma administrării medicamentului în clinică.

Toxicitate clinică. Cunoştinţele noastre asupra toxicităţii tiosemicarbazonelor în clinică se sprijină în mare parte pe lucrările întreprinse pe un mare număr de cazuri cu acest medicament, în Germania (Hinshaw şi McDermott, 1950). Medicamentul provoacă o mare gamă de reacţii secundare nocive. Cel mai frecvent întîlnite sînt: *anorexia*, *greaţa* şi *vărsăturile*. Acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazona pare să fie în măsură să provoace o *inhibiţie a funcţiei medulare*. La un mare procent de bolnavi supuşi tratamentului se observă un oarecare grad de *anemie*; de asemenea, *leucopenie* şi *agranulocitoză*. Incidenţa cazurilor la care se constată o scădere importantă a numărului de leucocite este de aproximativ 0,5%. La bolnavii care primeau doze mari au apărut reacţii hemolitice. *Eritemele cutanate* nu sînt rare. Ele pot îmbrăca orice formă, dar nu s-a observat încă dermatita exfoliativă. S-a găsit o uşoară *albuminurie*, dar medicamentul nu este considerat nefrotoxic. Totuşi, frecvenţa icterului la bolnavii care fac tratament a fost destul de mare pentru a ne permite să considerăm medicamentul ca un agent hepatotoxic potenţial. Efectul asupra ficatului pare să fie reversibil, dacă medicamentul este administrat discontinuu.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. N-au apărut încă studii adecvate asupra absorbţiei, metabolismului şi excreţiei tiosemicarbazonelor.

Preparate şi posologie. Acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazona se găseşte în Statele Unite sub numele de *amitiozonă (tibionă)*. Se prezintă ca o pudră galbenă-palid, cu gust amar şi cristale fine, aproape insolubilă în apă. Medicamentul se găseşte sub formă de tablete pentru administrare *per os*.

Doza iniţială de amitiozonă este de 50 mg/zi. Se menţine această doză o perioadă de 1—2 săptămîni, după care doza zilnică creşte treptat, pînă la doza maximă de 200 mg. Medicamentul pare să fie tot atît de eficace cînd este administrat într-o doză zilnică unică, ca şi atunci cînd doza zilnică este divizată.

Rolul actual în terapeutică. Amitiozona pare să exercite o acţiune tuberculostatică aproximativ tot atît de intensă ca şi PAS. Totuşi, ea nu a intrat în uz ca un medicament de rutină în tratamentul tuberculozei, datorită toxicităţii ei. Astăzi, singura indicaţie a amitiozonei este aceea de ultimă armă la bolnavii care nu au răspuns la alte antituberculostatice.

Contribuţia cea mai importantă a tiosemicarbazonelor în chimioterapia tuberculozei pare să fie indirectă. Cunoştinţele obţinute asupra activităţii tuberculostatice a structurii tiosemicarbazonice au condus la descoperirea izoniazidei. Totuşi, unii membri ai seriei tiosemicarbazonelor sînt încă studiaţi, atît în laborator, cît şi în clinică. Dacă se va reuşi să li se reducă toxicitatea şi să li se menţină sau să li se sporească activitatea tuberculostatică, unii congeneri ai amitiozonei îşi vor căpăta un loc în tratamentul tuberculozei.

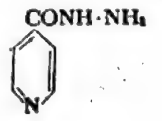
IZONIAZIDA

Istoric. Izoniazida este medicamentul cel mai recent şi probabil cel mai eficace folosit în chimioterapia tuberculozei. Descoperirea ei a fost oarecum întîmplătoare. În 1945, Chorine a arătat că nicotinamida posedă o acţiune tuberculostatică. Această descoperire nu a fost relevată, pînă cînd McKenzie şi colaboratorii (1948) au observat acelaşi lucru. Cercetarea relaţiei dintre structură şi activitatea compuşilor înrudiţi cu nicotinamida a arătat curînd că mulţi derivaţi de piridină posedă acţiune tuberculostatică şi, printre aceştia, şi derivaţii acidului izonicotinic. Cunoscînd acţiunea tuberculostatică a tiosemicarbazonelor, era natural să se sintetizeze şi să se studieze tiosemicarbazona aldehidei izonicotinice.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţa de la care s-a plecat pentru sinteza ei este esterul metilic al acidului izonicotinic şi primul compus intermediar este hidrazida izonicotinică (izoniazida) (Fox, 1952). Deşi tiosemicarbazida, care era obiectivul urmărit de sintoză, nu posedă o activitate deosebită, produsul intermediar, izoniazida, este mult mai activ ca tuberculostatic decît oricare altă substanţă cunoscută, sintetică sau antibiotică. Istoricul interesant al acestor studii chimice a fost referat de Fox, în 1953.

Chimie şi relaţia dintre structură şi activitate. Izoniazida este hidrazida acidului izonicotinic. Ea are următoarea formulă structurală:



Izoniazida

Izoniazida este o pudră cristalină, albă, inodoră, solubilă în apă. pH soluţiei 1% variază între 5,5 şi 6,5. Asupra activităţii tuberculostatice a multor compuşi înrudiţi au fost întreprinse studii extensive. Orice modificare chimică duce la scăderea sau pierderea activităţii. Aceasta se referă la substituţii în inelul piridinic, reducerea inelului, alchilarea sau acilarea nitrogenului hidrazinic şi condensarea cu aldehide sau cetone. Hidrazidele altor compuşi heterociclici sînt mai puţin active decît izoniazida (Bernstein şi alţii, 1953). Numai un singur congener al izoniazidei, derivatul izopropil, cunoscut sub numele de iproniazid (1-izonicotinil-2-izopropilhidrazina), a beneficiat de un studiu clinic deosebit. El s-a dovedit a fi mult mai toxic decît compusul cap de serie şi astăzi nu mai este folosit.

Acţiune tuberculostatică in vitro. *In vitro*, izoniazida este tuberculostatică şi tuberculocidă. Este foarte activă, concentraţia tuberculostatică minimă fiind de 0,05 μg/ml. Medicamentul nu inhibează imediat creşterea micobacteriilor, indiferent de concentraţie. De regulă, germenii mai fac 1—2 diviziuni şi apoi creşterea este oprită (Barclay şi alţii, 1953). Germenii care se găsesc într-un mediu favorabil şi sînt expuşi la izoniazidă pînă la oprirea creşterii nu mai pot fi trecuţi în subculturi şi îşi pierd caracteristica acidorezistenţei. Germenii aflaţi într-un mediu nefavorabil creşterii şi expuşi la aceleaşi concentraţii de izoniazidă pot fi subcultivaţi cu uşurinţă. Deci, acţiunea bactericidă a izoniazidei pare să se exercite asupra germenilor în creştere (Schaefer, 1954). Un aspect particular al izoniazidei este capacitatea ei de a afecta creşterea paraziţilor intracelulari din macrofagele de iepure izolate. Izoniazida este tot atît de activă împotriva bacililor intracelulari, ca şi împotriva acelora care cresc într-un mediu de cultură obişnuit. Prin aceasta se deosebeşte net de streptomicină (Mackaness şi Smith, 1952).

Într-o populaţie mare de micobacterii se găsesc şi germeni *rezistenţi* la izoniazidă. Este uşor să se izoleze prin subculturi tulpini rezistente la concentraţii enorme de medicament. Sub acest aspect, izoniazida se aseamănă cu celelalte medicamente tuberculostatice şi tuberculocide. Din fericire nu există *rezistenţă încrucişată* între izoniazidă şi streptomicină sau acid paraaminosalicilic.

Mecanismul de acţiune al izoniazidei nu este cunoscut. Se presupune că acţionează ca un antimetabolit. Sub acest aspect este interesant de menţionat că germenii sensibili consumă izoniazidă în cursul perioadei de creştere care precedă inhibiţia. Totuşi, nici o parte din medicament nu pătrunde sau nu se combină cu germenii rezistenţi care cresc în prezenţa lui (Barclay şi alţii, 1953). Multe substanţe antagonizează acţiunea tuberculostatică a izoniazidei. Una dintre cele mai active este piridoxamina (Pope, 1953).

Acţiune tuberculostatică in vivo. Izoniazida este cel mai eficace medicament cunoscut în tratamentul tuberculozei experimentale; ea este net superioară streptomicinei. Infecţia provocată la cobai este vindecată cu doze mici de 1 mg/zi. Animalele tratate nu prezintă semne importante, ci numai semne microscopice minime ale afecţiunii (Karlson şi Feldman, 1953). Infecţiile cu germeni rezistenţi la streptomicină şi la acid paraaminosalicilic sînt tratate în mod eficace cu izoniazidă (Karlson şi Feldman, 1952). Tratamentul asociat cu streptomicină măreşte puţin sau de loc eficacitatea izoniazidei în tratamentul infecţiei experimentale.

Acţiuni farmacologice. Acţiunile farmacodinamice ale izoniazidei devin evidente numai cînd se administrează doze excesive. În limitele uzuale, la animalele de experienţă nu se observă efecte asupra respiraţiei, presiunii sanguine, funcţiei cardiace etc. (Rubin şi Burke, 1953). Cînd se administrează cantităţi mari la maimuţele *Rhesus* se pot produce convulsii clonice. Totuşi, la om, administrarea de lungă durată a unor cantităţi care depăşesc cu mult doza terapeutică pe kilocorp nu provoacă nici tulburări funcţionale şi nici leziuni ale vreunui organ (Schmidt şi alţii, 1953). Toxicitatea clinică este discutată mai jos.

Cînd s-a folosit pentru prima dată izoniazida în tratamentul tuberculozei, pacienţii prezentau euforie marcată, bună dispoziţie şi unii chiar contraveneau regulilor de disciplină. Astăzi se crede că efectul psihic produs de administrarea unui nou agent terapeutic era de fapt răspunzător pentru acest comportament, deoarece studiile psihometrice n-au putut să releve vreun efect al medicamentului asupra afectivităţii (Lorentz şi alţii, 1953). Iproniazida, congenerul

Scanned with OKEN Scanner

izopropilic al izoniazidei, are acţiuni centrale mult mai pronunţate. Spre deosebire de izoniazidă, ea este un inhibitor puternic al aminooxidazei; mecanismul excitării centrale poate să aibă sau nu o legătură cu această proprietate (Zeller şi Barsky, 1952).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Izoniazida se absoarbe uşor din tubul digestiv şi după administrare parenterală. Concentraţia sanguină maximă este atinsă cam la o oră după ingestie.

În sînge se menţine o concentraţie tuberculostatică şi la 24 de ore după administrarea unei doze unice de 3 mg/kilocorp. Aproximativ 90% din medicamentul marcat cu izotopi (C^{14} la carbonul carboxilic) poate fi recuperat în urină în curs de 24 de ore. Izoniazida pătrunde în toate umorile organismului, inclusiv lichidul cefalorahidian, şi se distribuie în toate organele. La un individ de talie medie, o doză zilnică totală de 300 mg este suficientă pentru a menţine un nivel sanguin de 2,4 μg/ml; jumătate din această cantitate menţine un nivel de 1,8 μg/ml. Aceste concentraţii reprezintă un multiplu al concentraţiei tuberculostatice minime.

Preparate şi posologie. *Izoniazida*, F.S.U., este cunoscută şi sub numele neoficial de *nidrazid*, *pirizidin* şi *tivid*. Este difuzată ca tablete sau capsule de 50—100 mg. Doza zilnică totală obişnuită de izoniazidă este de 3—5 mg/kilocorp. Ea se administrează pe cale orală în 2 fracţiuni, la 12 ore interval. În tratamentul meningitei tuberculoase, al tuberculozei miliare sau al indivizilor grav bolnavi, se foloseşte o doză zilnică de 7 mg/kilocorp. Medicamentul poate fi administrat intramuscular în aceleaşi doze ca la administrarea orală. Injecţia provoacă o uşoară iritaţie locală.

Toxicitate clinică. Reacţiile secundare nocive produse de tratamenul cu izoniazidă sînt rare şi numai rareori grave. Incidenţa lor depinde de mărimea dozei şi este de numai 1% pentru dozele de 3 mg/kilocorp/zi, dar creşte rapid la peste 15% pentru doze de 10 mg/kilocorp/zi sau mai mari. Principala reacţie secundară nocivă se produce la nivelul sistemului nervos central, unde determină agitaţie, insomnie, cefalee, contracţii clonice musculare, hiperreflectivitate şi parestezie. Aceste simptome dispar deseori în cursul tratamentului şi numai rareori sînt atît de importante, încît să necesite întreruperea lui. Dozele masive (40—50 mg/kilocorp) sensibilizează sistemul nervos la stimulii auditivi şi vizuali în aşa măsură, încît acestea pot să producă convulsii (Reilly şi alţii, 1953). Aceste constatări au o semnificaţie redusă la indivizii normali, dar epilepticii, care sînt supuşi unui tratament anticonvulsivant trebuie să fie urmăriţi îndeaproape, ca şi cei care au în antecedente tulburări convulsive. Alte acţiuni secundare minore, care apar rareori, sînt uscăciunea gurii şi tulburările de micţiune.

Cazurile în care au apărut reacţii grave la tratamentul cu izoniazidă sînt atît de puţin numeroase, încît nu le putem atribui cu siguranţă tratamentului. Printre ele se citează purpura, icterul şi agranulocitoza.

Rolul actual în terapeutică. Primele rapoarte asupra eficacităţii izoniazidei au fost din păcate difuzate larg în presa profană şi publicul a avut impresia că problema tuberculozei a fost rezolvată (vezi Editorial, 1952). Cînd s-a dovedit că dacă se administrează numai izoniazidă apar rapid germeni rezistenţi părerile au deviat în sens opus. După această perioadă tumultuoasă, eficacitatea deosebită a medicamentului şi rolul lui în terapia asociată au fost apreciate. În prezent, izoniazida este considerată ca fiind cel puţin egală cu streptomicina, dacă nu chiar superioară ei. Rolul ei în tratamentul general al tuberculozei este discutat în capitolul care tratează chimioterapia acestei boli.

Alte indicaţii terapeutice decît tuberculoza. Izoniazida a fost folosită cu un oarecare succes şi în tratamentul altor boli; printre acestea, *actinomicoza* (McVay şi Sprunt, 1953) şi *lupusul eritematos* (Edelson, 1953). În tratamentul *sarcoidozei* s-au obţinut rezultate echivoce (Edelson, 1953; Israel şi alţii, 1953).

ULEIURILE DE CHAULMOOGRA ŞI HIDNOCARPUS

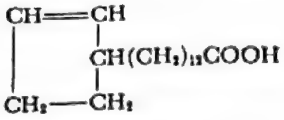
Istoric. Folosirea uleiului de chaulmoogra în tratamentul leprei datează de cîteva secole. După unele legende birmane vechi, Rama, regele din Benares, fiind lepros, s-a restras în junglă şi a trăit cu ierburi şi fructe. Unul dintre alimentele sale a fost fructul arborelui *kalow*, care este numele birman al lui *Taraktogenos kurtzii*, una dintre sursele oficiale actuale ale uleiului de chaulmoogra. Regele s-a vindecat de boala sa şi apoi s-a căsătorit cu prinţesa Piya, care era şi ea leproasă şi pe care Rama o întîlnise în junglă şi o vindecase. În secolul al XIV-lea, în China, Chu Tan-Chi a scris despre folosirea uleiului de chaulmoogra în tratamentul leprei, dar a contraindicat medicamentul datorită efectelor lui tardive neplăcute. Uleiul a fost introdus în medicina apuseană pe la mijlocul secolului al XIX-lea, dar numai după 1900 au fost întreprinse cercetări susţinute asupra chimioterapiei leprei. Pînă atunci nu se cunoştea sursa adevărată a uleiului de chaulmoogra şi nu se ştia aproape nimic despre compoziţia lui chimică.

Origine şi chimie. Uleiul de chaulmoogra se obţine din seminţele anumitor arbori din ordinul *Flacourtaceae*, dintre care majoritatea aparţin genului *Hydnocarpus*. Sursa oficială a medicamentului sînt plantele *Taraktogenos kurtzii*, *Hydnocarpus wightiana* şi *Hydnocarpus anthelmintica*. Speciile trăiesc în Siam, India, Birmania şi Indochina. Numai uleiul primelor specii poate fi denumit ulei de chaulmoogra; produsul celorlalte este desemnat mai corect sub numele de ulei de hidnocarpus. Uleiurile sînt însă aproape identice în ceea ce priveşte compoziţia lor chimică.

Principalele ingrediente active ale uleiurilor de chaulmoogra şi hidnocarpus sînt 2 acizi graşi nesaturaţi care au fost denumiţi *acid chaulmoogric* şi *acid hidnocarpic*. Ambii acizi se găsesc în fiecare dintre cele două uleiuri. Aceşti compuşi se deosebesc de ceilalţi acizi graşi prin faptul că au un inel închis, compus din 5 atomi de carbon şi că sînt activi din punct de vedere optic. Acizii naturali sînt dextrogiri.

Scanned with OKEN Scanner

Dăm mai jos structura acidului chaulmoogric. Acidul hidnocarpic diferă numai prin faptul că are 2 grupări CH_2 mai puţin.



Acidul chaulmoogric

Acizii prezentaţi mai sus se găsesc în uleiul natural sub formă de gliceridesteri. Gliceridesterii pot fi transformaţi uşor în etilesteri sau în acizi liberi şi sărurile lor de sodiu.

Au fost sintetizaţi mulţi derivaţi şi compuşi înrudiţi cu acizii chaulmoogric şi hidnocarpic şi s-a testat activitatea lor antileproasă. Anderson şi colaboratorii (1934) au imaginat o metodă pentru evaluarea lor în laborator. Nu s-a găsit nici un compus din această categorie chimică care să aibă o activitate egală cu produşii naturali. Relaţia dintre structură şi activitatea acestei serii de corpuri este greu de definit, pentru că metodele de testare şi evaluare nu sînt precise; aşa se explică de ce concluziile diferă de la autor la autor. Unii cercetători consideră că desaturarea este esenţială pentru activitatea lor, susţinînd că hidrogenarea uleiurilor le face inerte. Alţii sînt de părere că inelul pentacarbonic este baza activităţii lor. În sfîrşit, alţii au susţinut că proprietăţile fizice, în special solubilitatea şi tensiunea superficială, sînt elemente importante ale compusului antilepros de acest tip şi că un acid gras poate deveni activ chiar dacă este saturat sau îi lipseşte inelul pentacarbonic.

Acţiune farmacologică. Singura acţiune farmacologică importantă a uleiului de chaulmoogra este eficacitatea lui în tratamentul leprei. Mecanismul acestei acţiuni nu este însă definit.

Preparate. Există 3 tipuri principale de preparate de chaulmoogra: uleiul natural, acizii esterificaţi şi sărurile sodice ale acizilor graşi specifici. Dintre săruri, *hidnocarpatul de sodiu* a fost utilizat în clinică pe scară largă. *Uleiul de chaulmoogra* se obţine prin stoarcere dintr-una din speciile de seminţe menţionate mai sus. Se prezintă ca un lichid galben, care se solidifică la temperatura de 25°, şi care are un miros caracteristic şi un gust acru. Uleiul proaspăt preparat este relativ neiritant şi ca atare se poate administra parenteral. Este vîscos şi greu de injectat, dacă nu este încălzit la temperatura corpului. *Etilchaulmoogratul* este un amestec de esteri etilici ai acizilor graşi din uleiul de chaulmoogra. Preparatul este mult mai costisitor decît uleiul de chaulmoogra. Se prezintă ca un lichid galben, cu un uşor miros de fructe. Etilchaulmoogratul are avantajul că este mai puţin iritant, mai puţin vîscos şi mai uşor de injectat decît uleiul natural. Unii cercetători folosesc preparatele iodate ale etilesterilor şi esterii combinaţi cu 4% creozot pentru a reduce iritaţia. *Hidnocarpatul de sodiu* este folosit pe scară largă în regiunile în care lepra dăinuie încă. Medicamentul se prezintă în pulbere, formă în care este stabil. Este singurul preparat administrabil pe cale intravenoasă.

Posologie şi căi de administrare. S-au susţinut numeroase scheme terapeutice pentru tratamentul leprei cu preparate de chaulmoogra, datorită faptului că opiniile diferă în ceea ce priveşte eficacitatea acizilor graşi. Astăzi au intrat în uz 2 tehnici de administrare a uleiului şi a congenerului lui etilat. Una dintre ele recomandă injecţii intramusculare; cealaltă, infiltraţii directe ale lepromelor prin injecţii intradermice multiple cu cîte 0,05 ml fiecare. Acest din urmă procedeu împarte corpul în zone, astfel că întreaga regiune afectată poate fi infiltrată. Medicamentul nu trebuie să fie injectat de 2 ori în aceeşi zonă la interval mai mic de o lună. Astăzi se admite că succesul tratamentului cu uleiul de chaulmoogra depinde de utilizarea dozelor mari şi de asocierea căilor de administrare intradermică şi intramusculară. Injecţiile intramusculare se administrează de 1—2 ori pe săptămînă; doza trebuie să crească cît se poate de repede la un total săptămînal de 15—30 ml ulei sau ester, împărţit între cele 2 căi de administrare, intradermică şi intramusculară.

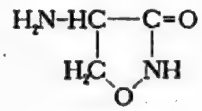
Toxicitate clinică. Reacţiile toxice sînt obişnuite în tratamentul cu ulei de chaulmoogra şi derivaţii lui, dar de regulă nu sînt prea grave. Efectele imediate se manifestă sub formă de înţepături, dureri în torace şi senzaţie de asfixie. La nivelul injecţiei se observă deseori un anumit grad de iritaţie locală şi, dacă nu se iau anumite precauţii, hidnocarpatul de sodiu poate provoca tromboza venelor. Dintre semnele generale se menţionează cefaleea, stare de rău general, febra, slăbiciunea, insomnia, anorexia, durerea abdominală şi o senzaţie particulară de căldură. Medicamentul poate să producă o iritaţie renală; mulţi bolnavi prezintă albumină şi cilindri în urină. Pot să apară de asemenea şi reacţii leproase de tipul celor descrise la tratamentul leprei cu sulfone.

Rolul actual în terapeutică. În Statele Unite, preparatele de chaulmoogra au fost înlocuite cu sulfone în tratamentul leprei. Totuşi medicamentul are încă apărători convinşi, şi în multe regiuni în care lepra este endemică este singurul tratament utilizat.

CICLOSERINA *

Istoric şi origine. Cicloserina a fost descoperită în 1955 simultan şi independent de Harned şi Kropp care au extras-o din *Streptomyces orchidaceus*, Haris şi colaboratorii, care au obţinut-o din *Streptomyces garyphalus* şi de Shull şi Sardinas, care au extras-o din *Streptomyces lavendulae*.

Chimie. Cicloserina este d-4-amino-3-izoxazolidona. Formula ei brută ar fi $C_3H_6N_2O_2$. A fost sintetizată de Folkers şi colaboratorii, 1955. Formula structurală este următoarea:



Cicloserina

Proprietăţi. Cicloserina este un compus amfoter, puţin stabil la pH 6,8; solubilă în apă; greutate moleculară: 102.

Efecte asupra agenţilor microbieni. Activitatea cicloserinei *in vitro* este limitată, spectrul ei antibacterian nu devine apreciabil decît la concentraţii de ordinul sutelor de micrograme; cu toate acestea, anumite tulpini de stafilococ şi de b. difterici, sînt inhibate la concentraţii de 5—20 micrograme/ml. Acest antibiotic inhibează creşterea tulpinilor de *M. tuberculosis* uman la concentraţii de 5—20 micrograme/ml; iar pe a tulpinilor bovine şi aviare la concentraţii ceva mai mari. De notat că cicloserina inhibează deopotrivă şi bacilii rezistenţi la streptomicină şi izoniazidă. Nu are nici un efect asupra ciupercilor.

Activitatea ei nu este modificată într-o măsură apreciabilă de variaţii ale pH între 4,5—8.

* Completări aparţinînd Editurii medicale.

In vivo, în tuberculoza experimentală a şoarecelui şi a cobaiului, cicloserina nu influenţează durata supravieţuirii şi nici întinderea procesului morbid. Efectele ei sînt limitate în tuberculoza experimentală a iepurelui şi a maimuţei. Schmidt şi Mulinos au subliniat comportarea diferită a speciilor de animale infectate cu *M. tuberculosis* faţă de tratamentul cu cicloserină şi au corelat-o cu particularităţile metabolismului intermediar şi ale excreţiei antibioticului, precum şi cu variaţiile mecanismelor de apărare ale gazdei. La om, cicloserina este mult mai eficace decît *in vitro* sau la animal.

Mecanism de acţiune. Mecanismul de acţiune nu este încă bine cunoscut. Se pare că eficacitatea ei depinde de proprietatea de a bloca un metabolit esenţial comun tuturor bacteriilor. De asemenea, se pare că mecanismele de apărare ale gazdei joacă un rol de prim plan: ele par a fi indispensabile pentru atingerea efectelor bacteriostatice sau bactericide. Aşa s-ar explica rezultatele favorabile obţinute la unii bolnavi cu concentraţii sanguine de cicloserină mult mai mici decît cele necesare pentru a inhiba creşterea bacilului Koch *in vitro*. Astfel, concentraţii sanguine de 10—30 micrograme/ml au fost active în clinică, deşi germenii recoltaţi de la bolnavii respectivi erau rezistenţi *in vitro* la concentraţii de 1000 micrograme/ml.

Acţiuni farmacologice. Inertă, cînd este administrată *per os*, cicloserina injectată intravenos poate determina o scădere a tensiunii arteriale şi o stimulare trecătoare a respiraţiei, care nu durează mai mult de 1—2 minute.

Toxicitate clinică. Majoritatea reacţiilor secundare nocive produse de cicloserină sînt de intensitate redusă şi nu impun suprimarea tratamentului. Cele mai multe interesează sistemul nervos central; ele pot îmbrăca un tablou clinic caracterizat prin somnolenţă, adinamie, uşoară stare de depresiune psihică, cu modificare a caracterului, la care se pot asocia cefalee şi vertije; acest sindrom apare de regulă precoce, în prima săptămînă de tratament, şi cedează după 2—4 săptămîni fără a fi necesară întreruperea medicamentului. Alt aspect clinic întîlnit constă din insomnie rebelă, hiperexcitabilitate, stări delirante uşoare şi tulburări gastro-intestinale; el impune un tratament adecvat (meprobamat) şi uneori întreruperea tratamentului. În sfîrşit, cicloserina poate fi cauza unor tulburări neuropsihice mai grave, ca manifestări convulsive, depresiuni psihice severe sau psihoze nete, care ne obligă să suprimăm medicaţia. De notat că aceste tulburări pot apărea şi mai tîrziu în cursul tratamentului (de regulă survin între a 15-a şi a 70-a zi de tratament) şi că ele sînt reversibile. Reacţiile produse la nivelul sistemului nervos central depind în mare măsură de doza administrată şi de schema terapeutică: cînd se dau doze mai mari de 25 mg pe kilocorp, reacţiile toxice nervoase apar la aproape toate cazurile (Barclay şi colaboratorii): dacă, dimpotrivă, se administrează doze moderate (0,5—0,75 g pe zi), iar în primele 2 săptămîni doza este crescută treptat, frecvenţa tulburărilor nervoase este mai mică (Omodei-Zorini). Cum incidenţa lor poate fi raportată la valoarea concentraţiei plasmatice, rezultă că administrarea cicloserinei la bolnavii cu tulburări ale funcţiei renale trebuie condusă cu prudenţă, pentru că la aceşti bolnavi antibioticul poate atinge concentraţii sanguine mari prin deficit de eliminare.

Alte reacţii secundare nocive citate sînt: uşoară scădere a tensiunii arteriale, ascensiune termică bruscă la instituirea tratamentului, erupţii cutanate. Frecvenţa lor este mică şi caracterul discret.

Rezistenţa bacteriană. Moyer şi Schwartz, Cummings (1956) au arătat că rezistenţa *M. tuberculosis* la cicloserină se instalează într-un timp relativ scurt, cînd antibioticul este administrat singur. Nu se ştie încă dacă tratamentul bacteriostatic asociat întîrzie instalarea rezistenţei.

Absorbţie, metabolism intermediar, excreţie. Absorbţia cicloserinei din tractul gastro-intestinal este rapidă: după doze zilnice de 2 g administrate în 4 fracţiuni timp de 3 zile, concentraţia antibioticului în sînge atinge 10—43 micrograme/ml. După doze de 3 g pe 24 de ore, se găseşte o concentraţie sanguină de 56,4 micrograme/ml; concentraţia urinară este de 1 138 micrograme/ml. La 3 zile după sistarea tratamentului se mai găsesc încă 50 micrograme/ml.

Graţie greutăţii ei moleculare mici, difuzează uşor; concentraţiile plasmatică, biliară şi tisulară sînt sensibil egale.

Cicloserina pătrunde în sîngele cordonului ombilical, în lichidul amniotic; difuzează foarte bine în lichidul cefalorahidian şi în cel pleural.

50% din doza administrată se elimină prin urină în concentraţii ce pot depăşi 1 mg/ml.

Posologie. Indicaţii. Cicloserina se administrează la adulţi *per os* în doze de 0,5—1,5 g pe zi, în doze fracţionate, în infecţii genito-urinare negonococice: pielite, cistite, prostatite; în infecţii laringiene bronşice, sinuzale, în erizipel.

În tuberculoză, efectul cicloserinei a fost semnalat de Epstein şi colaboratorii care au tratat în 1955 un număr de 37 de bolnavi cu rezultate favorabile.

Astăzi cicloserina este considerată ca un antibiotic activ în formele netratate; efectele ei sînt bune în formele rezistente la altă medicaţie, deşi se pare că este mai puţin activă decît streptomicina sau hidrazida acidului izonicotinic.

Indicaţia ei majoră sînt cazurile cronice de tuberculoză pulmonară care nu răspund la celelalte tuberculostatice, în special în procesele de reacutizare sau în recidivele ftiziei pulmonare (Amberson şi colaboratorii, Omodei-Zorini).

Cercetări ulterioare vor stabili valoarea cicloserinei în asociere cu hidrazida*.

TIOAMIDA ACIDULUI α-ETIL-IZONICOTINIC (TH 1 314)

Istoric. David Liberman sintetizează în 1952 tioamida izonicotinică (sau 3 264). Acest compus nu este un derivat al hidrazidei; el este ca şi hidrazida un derivat al acidului izonicotinic, dar nu conţine un lanţ hidrazidic. Activitatea lui *in vitro* este foarte slabă, inhibiţia germenilor se produce la o concentraţie de 20 micrograme pe mililitru în mediu Youmans cu ser, deci preparatul este de 400 de ori mai puţin activ decît hidrazida.

În 1954, Gardner, Lewis şi Lee experimentează produsul pe şoarece şi-l găsesc activ. Studiul clinic întreprins la Veterans Hospital din Madison arată însă că la doza tolerată de bolnavi, de 1 g, nu are nici o activitate.

N. Rist şi F. Grumbach reiau însă studiul şi arată că tioamida este activă pentru germenii hidrazidorezistenţi, că su-

---

* *Amberson J. B.* şi col. — A statement on Cycloserine. *Am. Rev. Tuberc.*, 1957, vol. 75, nr. 6, p. 1 016.

Omodei-Zorini A. — La cicloserina nell trattamento della tubercolosi pleuropolmonare umana. *Lotta contro la tubercolosi*, 1957, vol. 27, nr. 12, p. 1 181—1 203.

Ravina A. — Un nouvel antibiotique: la cycloserine. *Presse médicale*, 1955, nr. 26, p. 532.

Storey P. B. şi *McLean R. L.* — Some considerations of Cycloserine toxicity. *Am. Rev. Tuberc.*, 1957, vol. 75, nr. 3, p. 514.

Lester W. jr. şi col. — Cycloserine therapy in tuberculosis in humans. *Am. Rev. Tuberc.*, 1956, vol. 74, nr. 1, p. 121.

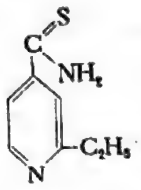
Robinson H. J. şi col. — Toxicity and pharmacology of Cycloserine. *Am. Rev. Tuberc.*, 1956, vol. 74, nr. 6, p. 972.

Scanned with OKEN Scanner

primă acidorezistenţa bacililor *in vivo*, că este activă pe cale bucală şi că activitatea ei *in vivo* este mult mai mare (de 10 ori) decît *in vitro*.

Această ultimă caracteristică îndeamnă pe cercetători să creadă că tioamida se desface în organism într-o fracţiune mai activă. Derivatul α-etilat este de 40 de ori mai activ decît tioamida originală. El este activ la doza de 12 mg/kilocorp la şoarece şi la doza de 1 g pe zi la om (doză tolerată).

Structura chimică. Structura chimică este următoarea:



Tioamida

Rezistenţa bacilară. Rezistenţa bacilară la Th 1 314 se obţine uşor *in vitro* sau *in vivo* prin contactul germenilor exclusiv cu acest produs. Germenii rezistenţi la Th 1 314 îşi păstrează o sensibilitate normală la HIN.

Tratamentele asociate cu Th 1 314 şi streptomicină sau HIN împiedică apariţia de tulpini rezistente.

Sensibilitatea tulpinilor rezistente la HIN pentru Th 1 314 este totală. Tulpinile rezistente *d'émblee* la Th 1 314 par a fi în raport cu un tratament prealabil cu tiosemicarbazonă.

Bacilii bovini nu sînt sensibili decît la 5 micrograme Th 1 314, pe cînd bacilii atipici fotocromogeni sînt tot atît de sensibili ca şi bacilii umani.

Difuziunea Th 1 314 în sînge se face cu uşurinţă. După 3—6—9 ore de la injectarea a 0,5 g substanţă, găsim concentraţii plasmatice de 12, de 6 şi, respectiv, de 3 micrograme/ml.

În rezumat, Th 1 314 are o acţiune care calitativ se aseamănă cu a HIN. Cantitativ, este de două ori mai activă decît streptomicina, de 10 ori mai puţin activă decît HIN şi de 5 ori mai puţin toxică decît HIN.

Toxicitate clinică. Toleranţa la om este bună la doza de 1 g/zi (15 mg/kilocorp).

Tulburările digestive sînt cele mai frecvente reacţii secundare nocive. Anorexia este cîteodată totală şi produce o scădere progresivă în greutate, care impune uneori întreruperea tratamentului. De obicei însă ea nu durează decît 2—4 săptămîni. Uneori se înregistrează greţuri intermitente şi gastralgii, cîteodată foarte penibile. Funcţiile hepato-biliare, renale, nervoase, hematice nu au suferit niciodată efecte toxice.

Rezultatele clinice şi cele radiologice au fost extrem de încurajatoare; s-au obţinut chiar vindecări neaşteptate ale unor forme hipercronice. Cu cît afecţiunea era mai recentă, cu atît rezultatele erau mai bune (ca şi pentru HIN şi streptomicină).

Studiul bacteriologic a confirmat datele de laborator: germenii rezistenţi la HIN, streptomicină, PAS, viomicină cicloserină, sînt sensibili la Th 1 314.

Rezistenţa la Th 1 314, cînd este întrebuinţat izolat, apare după aproximativ 2 luni.

Cînd se administrează Th 1 314 asociat cu un alt antibiotic la care germenii să fie sensibili, nu apare rezistenţa la substanţele întrebuinţate.

În urma rezultatelor observate, se poate afirma că Th 1 314 este un tuberculostatic de asociaţie, care trebuie să intre în arsenalul nostru terapeutic alături de streptomicină şi HIN. Reacţiile secundare digestive pot fi mult atenuate administrînd preparatul sub formă de geluri de aluminiu sau mai ales în supozitoare.*

CHIMIOTERAPIA TUBERCULOZEI

Tratamentul tuberculozei este complex şi de lungă durată; aceste caractere i-au fost impuse de fiziopatologia bolii, de persistenţa germenului cauzal şi de mecanismele de apărare ale gazdei, care variază de la individ la individ şi care deseori sînt inadecvate. Agentul chimioterapic ideal în tratamentul tuberculozei ar trebui să nu fie toxic, să aibă acţiune bactericidă şi să poată ajunge la toţi germenii pe care îi adăposteşte gazda. Un astfel de medicament ar avea acţiune curativă. O altă posibilitate ar fi un medicament tuberculostatic netoxic, care să fie eficace o perioadă nedefinită de timp. Un astfel de medicament ar putea opri evoluţia bolii cît timp este necesar sau pînă cînd mecanismele de apărare ale gazdei se dezvoltă, atingînd un grad adecvat. Nici unul dintre medicamentele actuale, administrate izolat, nu este în măsură să atingă acest obiectiv; în schimb, tratamentul asociat satisface în bună parte acest deziderat.

Evoluţia concepţiilor terapeutice în tuberculoză. În nici unul dintre domeniile chimioterapiei nu s-au înregistrat modificări mai rapide decît în al tuberculozei. Cu ocazia prezentării fiecărui medicament în parte am încercat să trecem în revistă pe scurt modul în care fiecare dintre ele a contribuit la construcţia concepţiei actuale. În rezumat, acum cîţiva ani streptomicina era singurul medicament eficace. Ea era considerată ca o armă cu un singur proiectil, pentru că rezistenţa apărea rapid. Chimioterapia era păstrată ca rezervă, dacă boala putea fi stabilizată într-un mod satisfăcător prin alte măsuri. Streptomicina era folosită pentru a ajuta pe bolnav în cursul unei faze acute a bolii sau pentru a preveni complicaţiile tratamentului chirurgical. Coordonarea în timp a chimioterapiei cu intervenţia chirurgicală avea o importanţă maximă. Întreaga concepţie terapeutică era exprimată de aforismul: „Este o nebunie să-ţi foloseşti singurul foc pentru a împuşca un şacal cînd te ameninţă un tigru".

Astăzi toate schemele terapeutice încep cu chimioterapia şi continuă pînă cînd nu se mai poate aştepta nici un beneficiu de la medicamente. Chimioterapia reprezintă un tratament definitiv în multe cazuri, iar tratamentul chirurgical este folosit actualmente pentru a îndepărta ceea ce medicamentele nu pot vindeca.

* *Brouet G.* — Thioamide de l'acide α-ethylizonicotinique (1 314 Th). Etude clinique. *Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose*, 1958, vol. XXVIII, nr. 3—4, p. 228.

Rist Noel — Nouveaux medicaments antituberculeux. *Bulletin de l'Union Internationale contre la tuberculose*, 1958, vol. XXVIII, nr. 3—4.

Scanned with OKEN Scanner

Schemele terapeutice sînt astăzi destul de bine standardizate, astfel că practicianul cu pregătire de medicină generală poate deveni în scurt timp capabil să conducă anumite faze ale tratamentului tuberculozei pulmonare, care înainte erau sub jurisdicţia exclusivă a ftiziologului. A fost pusă în discuţie necesitatea repausului, a colapsoterapiei şi a celorlalte procedee auxiliare. În sfîrşit, chiar necesitatea de a interna toţi bolnavii de tuberculoză este pusă la îndoială (Robins şi alţii, 1954).

Chestiunile discutate în cele ce urmează nu urmăresc decît să arate rolul actual al medicamentelor în tratamentul tuberculozei; dacă în anii următori cunoştinţele noastre în acest domeniu vor progresa în acelaşi ritm ca şi în trecut, această prezentare va căpăta curînd un interes mai mult istoric.

Alegerea medicamentelor. Este necesar să se aleagă 2 medicamente pentru tratamentul tuberculozei. Unul este agentul principal care exercită activitatea tuberculostatică majoră; celălalt îndeplineşte funcţia secundară de a preveni apariţia de germeni rezistenţi la medicamentul principal. Alegerea medicamentului principal înclină între streptomicină şi izoniazidă. Streptomicina este folosită de mai mult timp şi domeniul în care este utilă este astăzi bine definit. În cîţiva ani vom căpăta date asemănătoare asupra izoniazidei. Izoniazida este mai activă *in vitro* şi superioară în tratamentul infecţiei experimentale la animale. La om, diferenţele nu sînt atît de evidente; se pare că izoniazida este tot atît de eficace ca şi streptomicina, iar viitorul ar putea să ne arate că este un agent superior. Medicamentul auxiliar este acidul paraaminosalicilic. Cum trebuie administrat în doze mari, provoacă deseori neplăceri. De aceea ar fi de dorit să putem dispune de un alt medicament cu eficacitate egală. În cazul intoleranţei la PAS sau cînd apar germeni PAS-rezistenţi se poate administra oxitetraciclina.

Tentaţia de a asocia streptomicina cu izoniazida este mare. Totuşi, fiecare dintre ele este suficient de activă, astfel că una sporeşte prea puţin eficacitatea terapeutică a celeilalte. Streptomicina, mai ales, nu măreşte decît foarte puţin activitatea izoniazidei. Asocierea izoniazidei cu PAS pare să fie tot atît de eficace ca şi asocierea izoniazidei cu streptomicina sau chiar ca asocierea izoniazidei cu streptomicină şi PAS (cercetările întreprinse de Serviciul sănătăţii publice al S.U.A., 1954). De aceea se preferă să se păstreze un agent principal în rezervă, decît să se rişte apariţia de germeni rezistenţi la amîndoi (Raportul prezentat Consiliului, 1954). Acest punct de vedere se poate modifica. Mai mult, la un individ cu o formă acută, asocierea celor 3 medicamente trebuie neapărat luată în consideraţie.

Principiile generale de posologie. Vom discuta, în cele ce urmează, aspectele particulare ale schemei terapeutice aplicate în tuberculoza pulmonară şi în alte forme de tuberculoză. În majoritatea cazurilor se respectă anumite principii generale de posologie. Doza uzuală de streptomicină este 1 g, de 2 ori pe săptămînă. Unii cercetători administrează 1 g zilnic în cazurile grave. Doza adjuvantă de PAS este de 12 g pe zi. De regulă, această schemă poate fi aplicată cît timp este necesar, fără să se constate apariţia de germeni rezistenţi sau reacţii toxice grave. Doza eficace de izoniazidă este de 3 mg/kilocorp/zi. În tuberculoza pulmonară, creşterea dozei nu măreşte eficacitatea tratamentului, ci doar frecvenţa reacţiilor secundare toxice. Doza de PAS este aceeaşi ca mai sus. Dozele celorlalte medicamente sînt expuse în capitolele care tratează despre fiecare în parte.

Stadiul actual al chimioterapiei tuberculozei *. Cercetările clinice şi de laborator efectuate în ultimii ani au impus revizuirea şi readaptarea tratamentului tuberculostatic al tuberculozei.

Vom căuta să redăm pe scurt rezultatele acestor cercetări şi să stabilim criteriile terapiei tuberculostatice actuale.

Studiul amănunţit al populaţiilor de *M. tuberculosis*, virgine de orice contact anterior cu vreun bacteriostatic au arătat prezenţa în sînul lor a unor germeni rezistenţi la un antibiotic la care restul populaţiei este sensibil. Asemenea germeni rezistenţi „d'émblee" se întîlnesc mai constant pentru HIN şi mai rar pentru streptomicină. În mod cu totul excepţional un asemenea germene poate fi rezistent la mai multe antibiotice concomitent.

Contactul unei populaţii cu un antibiotic la care este sensibilă va avea drept efect inhibarea multiplicării majorităţii germenilor din acea populaţie, dar va permite multiplicarea germenilor rezistenţi „d'émblee", inversînd cu timpul raportul dintre germenii sensibili şi cei rezistenţi şi transformînd populaţia iniţial sensibilă într-o populaţie rezistentă la antibioticul utilizat. Acest fenomen de selecţie este acceptat astăzi de majoritatea cercetătorilor ca mecanismul esenţial al instalării rezistenţei germenilor la antibiotice.

Dacă supunem o populaţie de *M. tuberculosis* la un contact cu două substanţe bacteriostatice la care este egal de sensibilă, rezistenţa nu va apărea, deoarece în acest caz toată populaţia va intra în mod practic în sfera de bacteriostază a celor două substanţe utilizate, fără să mai rămînă germeni, care să se poată sustrage de la această acţiune.

Aceste constatări modifică în mod radical concepţia care atribuie unuia dintre cele două antibiotice asociate un rol principal, de acţiune tuberculostatică majoră, iar celuilalt, o funcţie secundară care se rezuma la a preveni apariţia germenilor rezistenţi la medicamentul principal.

Cum în realitate fiecare din cele două antibiotice exercită o acţiune identică de inhibare a multiplicării microbiene, numai că fiecare dintre ele acţionează asupra unor germeni diferiţi ca sensibilitate la această acţiune, fiecare dintre substanţele utilizate va trebui să atingă o concentraţie activă şi să fie reînnoită într-un ritm eficace.

S-a dovedit atît experimental cît şi clinic că streptomicina administrată de două ori pe săptămînă este ineficace şi că injectarea acestui antibiotic o dată la două zile nu asigură

* Completare aparţinînd Editurii medicale.

Scanned with OKEN Scanner

decît o activitate redusă. Administrarea zilnică s-a dovedit a fi cea mai activă şi în consecinţă este singura care va împiedica, în asociere cu HIN, apariţia germenilor rezistenţi la aceasta din urmă.

Observaţia clinică a confirmat şi ea exactitatea acestor date.

Dacă în cazul tratamentelor scurte (pînă la 4 luni), rezultatele tratamentului asociat HIN-streptomicină zilnic nu se deosebesc net de cele ale asocierii HIN-streptomicină de două ori pe săptămînă, acest lucru se datoreşte acţiunii HIN, faţă de care germenii erau iniţial sensibili, devenind rezistenţi numai spre sfîrşitul tratamentului. În cazul tratamentelor lungi (aşa cum se practică astăzi) de 18—24 luni, diferenţele apar în mod evident: cei trataţi cu HIN-streptimicină zilnic dau un procent de vindecări cu sechele minime mult mai mare decît cei trataţi cu HIN-streptomicină de două ori pe săptămînă, care dau un procent însemnat de cavitari cronici, eliminatori de bacili cu rezistenţă totală a germenilor la HIN şi care deseori îşi păstrează sensibilitatea la streptomicină. Chiar şi acest ultim caracter al populaţiei microbiene de a-şi păstra sensibilitatea la streptomicină este o dovadă indirectă a ineficacităţii administrării acestui drog la trei zile. Un tratament activ ar fi putut doar, prin fenomenul de selecţie, să permită persistenţa germenilor rezistenţi la streptomicină, dar nu şi a celor sensibili.

Alte considerente care au determinat modificarea vechii scheme terapeutice au fost generate de cercetările efectuate asupra *fenomenului de inactivare a HIN* în organism. Dozările chimice ale hidrazidemiei arătau sistematic diferenţe în plus importante faţă de dozările biologice. Studiindu-se cauzele acestor diferenţe s-a pus în evidenţă fenomenul de inactivare a HIN în organism, care se produce mai ales printr-un proces de acetilare. (Metoda chimică dozează hidrazidemia globală, care cuprinde atît fracţiunea acetilată inactivă, cît şi cea neacetilată, pe cînd metoda biologică nu dozează decît fracţiunea rămasă activă.) Acest proces este de natură enzimatică şi se produce în special la nivelul ficatului; el nu se modifică însă în afecţiunile hepatice sau alte boli acute sau cronice.

Puterea de acetilare variază mult de la un individ la altul şi este întotdeauna aceeaşi pentru acelaşi individ, ceea ce înseamnă că reprezintă o constantă ce depinde de echipamentul enzimatic al fiecăruia. Unii indivizi inactivează HIN în cantitate prea mare şi prea repede, astfel că la 6 ore de la administrarea drogului, concentraţia antibioticului în sînge devine insuficientă. De aici rezultă că o doză activă la unii poate fi inactivă la alţii.

După timpul de inactivare, indivizii se pot împărţi în inactivatori rapizi şi inactivatori lenţi. Proporţia inactivatorilor rapizi este de circa 20—50% după diferitele statistici publicate. La această categorie de bolnavi, un tratament cu HIN la dozele standard de 5 miligrame/kilocorp nu realizează un nivel bacteriostatic suficient pentru a fi eficace şi, prin urmare, va fi inactiv.

Se poate corecta inactivarea rapidă crescînd doza de HIN sau asociind PAS care are proprietatea să capteze, printr-un proces enzimatic, radicalul acetil de pe molecula de hidrazidă acetilată, pe măsură ce aceasta se formează. Din cercetările făcute reiese că pentru ca asociaţia să atingă deplină eficacitate, PAS trebuie să fie administrat în doză de 15 g la adult, fie în perfuzie, fie peroral.

Un procedeu util pentru a aprecia cantitatea de HIN ce trebuie dată în funcţie de gradul de inactivare a acestei substanţe este următorul; dacă la 4 mg/kilocorp hidrazidemia activă este de 1,5 micrograme/ml, se poate menţine această doză. Dacă hidrazidemia este de 0,8 micrograme sau 0,4 micrograme, se va creşte doza de HIN la 8 mg/kilocorp sau, respectiv, la 16 mg/kilocorp, iar dacă nici la această ultimă doză nu vom obţine o hidrazidemie activă de peste 1 microgram/ml, se va asocia PAS în perfuzie, cîte 15 g zilnic.

Toxicitatea tuberculostaticelor majore a constituit întotdeauna o piedică importantă a utilizării dozelor mai mari şi a tratamentelor lungi; cu cît se măreşte doza şi se prelungeşte tratamentul, cu atît incidenţa manifestărilor toxice creşte. Trebuie avut în vedere frecvenţa lor deosebită la taraţi, bătrîni, alcoolici, diabetici, alergici şi în general la toţi cei care au suferit de afecţiuni otice produse de streptomicină şi de polinevrite datorite HIN. Copilul şi adultul tînăr suportă doze mai mari şi tratamente lungi, fără nici un fel de manifestare toxică.

În cazul meningitei tratate cu streptomicină intrarahidian, accidentele toxice la nivelul celei de a VIII-a perechi de nervi cranieni sînt aproape regula. Astăzi însă introducerea intrarahidiană a streptomicinei nu mai este utilizată aproape de nici un ftiziolog, deoarece HIN administrată pe cale generală asigură vindecarea în peste 94% din cazuri.

În ultimii ani, s-a arătat că asocierea piridoxinei şi a acidului pantotenic la tratamentul cu streptomicină şi hidrazidă înlătură practic reacţiile secundare toxice produse de aceste antibiotice. Graţie lor, s-a putut creşte atît doza cît şi durata tratamentului.

Descoperirea a două tuberculostatice noi — cicloserina şi Th 1 314 — a îmbogăţit arsenalul terapeutic şi a permis tratarea cu succes a cazurilor la care se instalase rezistenţa germenilor la tuberculostaticele majore — streptomicină şi HIN.

Cicloserina şi Th 1 314 trebuie întrebuinţate după aceleaşi criterii generale cunoscute, şi anume; în asociaţie, pentru a împiedica apariţia germenilor rezistenţi, în doză optimă utilă şi timp îndelungat, ele vor fi utilizate mai ales ca medicaţie de înlocuire în cazurile cu evoluţie progresivă ce nu mai pot fi stăpînite cu tuberculostaticele majore (streptomicină, HIN, PAS), şi ca protecţie transoperatorie, pentru a reduce la minimum riscurile de complicaţii şi evoluţii postoperatorii.

În rezumat se poate spune că tratamentul tuberculostatic al tuberculozei trebuie să fie supus următoarelor reguli:

1. Să cuprindă minimum 2 antibiotice la care germenii să fie sensibili (fapt care impune executarea unei antibiograme prealabile la bolnavii care au mai fost trataţi).

2. Să se determine constanta de inactivare a HIN a bolnavului luat în tratament şi să se corecteze inactivările rapide prin creşterea dozei de HIN pînă la un nivel eficace.

3. Asociaţia tuberculostatică să cuprindă doze active administrate în ritm eficace pentru fiecare substanţă în parte. Se va renunţa în consecinţă la schema de rutină care utiliza HIN-streptomicină 2 g pe săptămînă în favoarea asocierii HIN-streptomicină 1 g zilnic.

4. Să se asocieze streptomicina cu acidul pantotenic şi HIN cu piridoxina pentru a reduce la un minimum posibil incidenţa reacţiilor secundare toxice ale acestor substanţe. Audiograma repetată lunar va permite să se surprindă atingerea nervului acustic de la început şi să se înlocuiască în aceste cazuri streptomicina cu un alt bacteriostatic, chiar mai slab, dar netoxic.

5. Să se menţină asociaţia bacteriostatică minimum 4 luni şi să nu se renunţe la ea decît după dispariţia bacililor din expectoraţie (examene repetate şi culturi), cunoscînd că rezistenţa bacilară apare mai ales la nivelul leziunilor „aerate" (caverne). În tot cazul, fie că se renunţă la asociaţia tuberculostatică în cazurile indicate, fie că se menţine o asociaţie, tratamentul tuberculostatic trebuie să fie neîntrerupt şi prelungit, minimum 18—24 luni.

6. În caz de plafonare a rezultatului terapeutic (persistenţa bacililor în expectoraţie şi a imaginilor cavitare), se va trece

Scanned with OKEN Scanner

eventual la o asociaţie tuberculostatică nouă (se va executa în prealabil o antibiogramă care ne va da informaţii preţioase) cunoscînd însă că în termen util trebuie păşit la lichidarea chirurgicală a leziunii; altfel, rezistenţa germenilor poate apărea şi la aceste din urmă substanţe, expunînd bolnavul la riscuri sporite de evoluţie şi complicaţii postoperatorii[1].

CHIMIOTERAPIA DIFERITELOR LOCALIZĂRI ALE TUBERCULOZEI

Tuberculoza pulmonară. Evaluarea eficacităţii agenţilor chimioterapici în tratamentul tuberculozei pulmonare şi al celeilalte forme de tuberculoză a fost uşurată în mare măsură în S.U.A. de cercetările în complex întreprinse de serviciile medicale ale „Veterans'Administration", ale armatei, ale flotei şi ale Serviciului sănătăţii publice al S.U.A. Rapoartele lor au fost publicate la timpul lor în *American Review of Tuberculosis* şi în „Raportul înaintat Consiliului de farmacie şi chimie", care a apărut în *Journal of the American Medical Association*. Mai mult, s-au ţinut deseori conferinţe asupra modului de utilizare a medicamentelor sub auspiciile „Veterans'Administration" şi s-au publicat rezumate ale comunicărilor prezentate (bibliografia bogată se găseşte în Tucker, 1949; Raportul înaintat Consiliului, 1950, 1951, 1954). Nu putem vedea decît pe scurt rezultatele acestor cercetări.

Obiectivele tratamentului medicamentos. Obiectivele chimioterapiei tuberculozei pulmonare au fost rezumate după cum urmează: 1) stabilizarea leziunilor, pe radiografii în serie (rezolvarea maximă a leziunilor nenecrotice existente la instituirea chimioterapiei şi absenţa altor leziuni noi); 2) închiderea tuturor cavernelor şi 3) dispariţia bacililor tuberculoşi din spute (Raport înaintat Consiliului, 1954). De regulă, aceste obiective nu pot fi atinse în toate cazurile.

Rezultatele tratamentului medicamentos. Rezultatele obţinute prin tratamentul medicamentos sînt deseori spectaculoase. În majoritatea cazurilor de tuberculoză pulmonară evolutivă ameliorarea clinică este evidentă. Ea apare de regulă în primele 2 săptămîni de tratament şi se manifestă prin scăderea febrei, micşorarea cantităţii sputei, diminuarea tusei, creşterea în greutate şi senzaţia de bunăstare. Într-un mare procent de cazuri se constată o *ameliorare radiologică*. Peste 75% dintre bolnavii supuşi unui tratament optim dau *culturi negative*, de regulă, în a patra lună. Culturile rămîn negative dacă se închid cavernele; dacă nu se închid sau nu se umplu, culturile se pozitivează deseori din nou, chiar dacă tratamentul continuă. Acest lucru se datoreşte, de obicei, apariţiei de germeni rezistenţi. Culturile care se menţin pozitive în a şasea lună conţin deseori germeni rezistenţi. Nu a fost încă îndeajuns studiat efectul pe care îl produce asocierea unui alt medicament în acest moment.

Durata tratamentului. Chimioterapia tuberculozei pulmonare trebuie aplicată *fără perioade de întrerupere* cel puţin 1 an. Astăzi se obişnuieşte să se continue administrarea medicamentelor încă cel puţin 6 luni după ce obicetivele menţionate mai sus au fost atinse. Atingerea lor necesită de regulă cel puţin 6 luni. Bolnavii care răspund mai încet vor fi supuşi unui tratament prelungit.

Chimioterapia şi intervenţia chirurgicală. Astăzi este obiceiul de a amîna intervenţia chirurgicală pînă la obţinerea bene-

[1] BIBLIOGRAFIE

Bell J. C., Riemensnider D. K., Mitchell R. S. — Effect of certain aromatic amines on serum isoniazid concentrations in tuberculous patients. *Am. Rev. Tuberc.*, 1957, vol. 76, nr. 1, p. 152—158.

Bernard Et., Jarniou A. P., Israel I. L., Engelbert M. Fabre Ch. — Résultats comparés de l'I.N.H. utilisé à doses differentes (5 et 15 mg/kg de poid). Étude sur 204 tuberculeux pulmonaires adultes. *Rev. de la tuberc.*, 1959, vol. 23, nr. 1, p. 22—35.

Berte, Vewlett, Schmidt — An evaluation of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1958, nr. 5, p. 773.

Borsari G., Favez G. — Metabolisme de l'I.N.H. dans l'organisme en présence de PAS. Conséquences thérapeutiques. *Schw. Ztschft. f. Tuberk.*, 1958, vol. 15, p. 214.

Bourgeois P., Dubois-Verliere, Mael — Étude de l'action discontinue de l'I.N.H. sur le bacille de Koch par la methode des cultures sur lames. *Rev. de la tuberc.*, 1958, V-ème série, vol. 22, nr. 1, p. 108—111.

Bridge şi Carr — Clinical use of a single daily dose of paraamino-salicylic acid in association with Izoniazid. *Am. Rev. tuberc.*, 1958, nr. 5, p. 749.

Brouet C. — Conduite du traitement des tuberculoses pulmonaires récentes de l'adulte par les tuberculostatiques. *Rev. de la tuberc.*, 1958, V-ème série, vol. 22, nr. 7, XII-e Congrès National de la tuberculose, Montpellier 9, 10 et 11 avril 1958.

Croffton, Rist N., Mc. Dermott, Freerksen etc. — *Bull. de l'Union Internat. contre la tuberculose*, 1957, vol. 27, nr. 3—4, Juillet-Oct.

Favez G., Borsarí G. — Les variations thérapeutiques de la PAS-émie et leurs influences sur le métabolisme de l'I.N.H. *Rev. de la tuberc.*, 1959, vol. 23, nr. 1, p. 136.

Grinspeni E. M. — Experienţa unui tratament antibacterian prelungit al bolnavilor cu forme recente de tuberculoză pulmonară destructivă. *Probl. tuberc.*, 1958, vol. 36, nr. 1, p. 22—27.

Grossel J., Canetti G. — La methode de diffusion verticale, sa valeur dans le dosage de l'I.N.H. libre du serum. *Rev. de la tuberc.*, 1958, vol. 22, nr. 12, p. 1 077.

Grossel J., Canetti G., Thibier R., Vivien J. N., Lepeuple J.. Effect compare du PAS buccal et du PAS intraveineux sur le taux de l'I.N.H. actif dans le sérum sanguin. *Rev. de la tuberc.*, 1958, vol. 22, nr. 2—3, p. 202—207.

Harris H. W., Knight R. A., Selin M. J. — Comparison of izoniazid concentrations in the blood of people of japanese and european descent. Therapeutic and genetic implications. *Am. Rev. Tuberc.*, 1958, vol. 78, nr. 6, p. 944.

Kass I., Russel F. W., Harlon A., Miyamoto T., Middlebrook G., Dressler H. S. — Changing concenpts in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Annals of Internal Medicine*, 1957, vol. 47, nr. 4.

Kubala E. — On the mecanism of increassing the bacteriotroping potencies of isoniazid in the presence of PABA. *Am. Rev. Tuberc.*, 1958, vol. 78, nr. 6, p. 1 949.

Mattei Ch. — Allocution à la Société Française de la Tuberculose, *Rev. de la tuberc.*, 1959, vol. 23, nr. 2—3.

Mattei Ch. — Rythmes des éliminations bacillaires dans les crachats révelés par la numération des bacilles et réactions focales au cours du traitement par streptomycine de la tuberculose pulmonaire. *Rev. de la tuberc.*, 1959, vol. 23, nr. 5—6, p. 501.

Rist Noel, Brouet F. — Nouveaux médicaments antituberculeux. *Bull. de l'Union Internat. contre la tuberculose*, 1958, vol. 28, nr. 3—4.

Rosenfeld B. M. — Studiul experimental al metodei de tratament intermitent cu streptomicină al bolnavilor de tuberculoză. *Probl. tuberc.*, 1953, nr. 5.

Tucker W. B. — A schema for tuberculosis revisited. *Amer. Rev. tuberc.*, 1958, vol. 78, nr. 3.

Veran P., Moigneteau C., Trichereau E., Rist N. — La 1 314 Th ou thioamide de l'acide α-ethyl-isonicotinique dans le traitement de la tuberculose cavitaire. *Rev. de la tuberc.*, 1959, vol. 23, nr. 5—6, p. 533.

Scanned with OKEN Scanner

ficiului maxim pe cale medicală. În modul acesta, operaţiile radicale devin mai rare şi bolnavul părăseşte spitalul cu o cantitate mai mare de plămîn funcţional. Frecvenţa rezecţiilor segmentare creşte, în timp ce lobectomia şi pneumonectomia sînt în descreştere. Totuşi, dacă experienţa ne spune că excavatele nu se vor închide, intervenţia chirurgicală nu trebuie amînată, deoarece riscăm să pierdem controlul chimioterapic asupra afecţiunii.

Meningita tuberculoasă. Meningita tuberculoasă netratată evoluează inexorabil fatal. De aceea, această boală furnizează un test al eficacităţii unui medicament tuberculostatic, care nu este numai riguros, ci totodată aduce dovada indiscutabilă a activităţii lui terapeutice. Astfel, dintre toate substanţele tuberculostatice prezentate mai sus, numai streptomicina şi izoniazida sînt considerate eficace ca agenţi principali în tratamentul meningitei tuberculoase. Acidul paraaminosalicilic este un auxiliar important.

Tratamentul meningitei tuberculoase se modifică atît de rapid, încît nu putem schiţa o schemă terapeutică. Vor fi necesari mai mulţi ani pentru a stabili modul optim de utilizare a medicamentelor pe care le posedăm. În prezent, putem spune că în această afecţiune gravă bolnavul trebuie să beneficieze de asocierea izoniazidei cu streptomicina şi PAS. În primele săptămîni de tratament, streptomicina va fi administrată zilnic, iar doza de izoniazidă va fi de 7 mg/kilocorp/zi. Înainte de a poseda izoniazida, se administra streptomicină şi intrarahidian. Nu se ştie încă dacă acest mod de administrare mai este necesar cînd se asociază izoniazida. După primele săptămîni se poate reveni la dozele obişnuite. Tratamentul va fi continuat 1 an.

Tuberculoza genito-urinară. Chimioterapia este foarte eficace în tratamentul tuberculozei genito-urinare. La bolnavii cu tuberculoză renală, leziniile mari vizibile la pielografie sînt rezistente la tratament, probabil pentru că ele conţin ţesut necrozat şi ţesut fibros, care împiedică accesul antibioticului la bacilul tuberculos. Totuşi, dacă se aplică un tratament intens, bacilii dispar din urină într-un procent destul de mare de cazuri, iar în altele, evoluţia progresivă a bolii este încetinită sau oprită. Leziunile renale mici răspund bine la tratament şi la peste 80% dintre bolnavi urina devine negativă. Schema terapeutică optimă nu este încă definită; rămîne să se stabilească dacă este oportun să se utilizeze streptomicina concomitent cu izoniazida. Medicamentele sînt administrate cel puţin 1 an în dozele uzuale.

Cistita tuberculoasă superficială răspunde rapid la chimioterapie. Urina se negativează în timp de cîteva săptămîni pînă la cîteva luni, frecvenţa micţiunilor se reduce şi caracterul lor imperios dispare iar capacitatea vezicală creşte. Uretrita superficială este tot atît de sensibilă. Tuberculoza prostatei şi epididimita tuberculoasă sînt şi ele influenţate favorabil de tratament şi intervenţia chirurgicală poate fi amînată pînă cînd devine evident că tratamentul medicamentos este ineficace.

Frecvenţa recăderilor în tuberculoza genito-urinară nu este prea mare; recăderile apar de cele mai deseori la indivizii cu leziuni renale importante. De aceea, dacă aceste leziuni sînt unilaterale, se recomandă de regulă renalectomia.

Tuberculoza traheo-bronşică, laringiană şi gastro-intestinală. Aceste complicaţii ale tuberculozei pulmonare, care constau din leziuni ulcerative ale mucoaselor, pot fi prezentate împreună, deoarece toate răspund la fel de bine la tratament. De fapt, răspunsul leziunilor de acest tip este folosit pentru a stabili într-o manieră netă şi obiectivă eficacitatea medicamentelor în tratamentul tuberculozei. Ameliorarea apreciată după simptomele clinice, devine evidentă în cîteva săptămîni, şi vindecarea leziunilor ulcerative ale căilor aeriene superioare poate fi demonstrată prin examene directe. La bolnavii cu enterită tuberculoasă diareea dispare curînd şi în marea majoritatea a cazurilor se observă semne radiografice de ameliorare.

Complicaţiile de mai sus ale tuberculozei pulmonare vor fi tratate în acelaşi fel ca şi boala însăşi. Enterita poate să împiedice utilizarea PAS. În aceste cazuri se foloseşte asocierea izoniazidei cu streptomicina.

Tuberculoza osteo-articulară. Contribuţia chimioterapiei în tuberculoza sistemului osteo-articular este ceva mai greu de apreciat decît în celelalte forme ale bolii. În general, se admite că semnele locale, ca durere, tumefacţie, limitarea mişcărilor etc. evoluează favorabil, într-un mod semnificativ, la majoritatea pacienţilor. Totuşi, modificările radiologice nu arată decît regresiuni reduse, deşi în general se consideră că evoluţia leziunilor osoase poate fi oprită. Se indică un tratament de lungă durată, dar vor mai fi necesari mulţi ani pentru a stabili schema terapeutică optimă.

Fistule şi traiecte cutanate care drenează. Un traiect cutanat care drenează se vindecă de regulă rapid sub influenţa tratamentului medicamentos. Fistulele care drenează răspund în mod mulţumitor. Frecvenţa vindecărilor complete este ceva mai mică decît în cazul traiectelor, deşi practic toţi bolnavii prezintă un oarecare grad de ameliorare. În aceste afecţiuni, dozele mici sînt eficace. Se vor lua toate precauţiile pentru a preveni instalarea unei rezistenţe, deoarece streptomicina poate deveni necesară în tratamentul unor forme mai grave. Se va recurge, desigur, la intervenţii chirurgicale ajutătoare.

Alte infecţii tuberculoase. Infecţiile tuberculoase localizate la alte niveluri decît cele de mai sus răspund, în general, bine la tratamentul medicamentos. În acest grup intră peritonita tuberculoasă, pericardita, otita medie şi limfadenita. Principiile posologiei sînt aceleaşi.

CHIMIOTERAPIA LEPREI

În ultimii 10 ani s-au efectuat două progrese importante, care au modificat profund soarta bolnavului de lepră. Au fost descoperite un număr de chimioterapice noi, care sînt capabile să modifice evoluţia bolii într-o măsură mai mare decît uleiul de chaulmoogra, care timp de mai multe decade a fost singurul medicament cu valoare terapeutică recunoscută. O importanţă egală are faptul că atitudinea marelui public faţă de bolnavii suferinzi de această afecţiune s-a modificat. Stigmatul social aplicat acestor indivizi datorită ignoranţei şi blestemul biblic al suferinzilor de această

Scanned with OKEN Scanner

afecţiune sînt înlocuite treptat prin înţelegere şi prin concepţia că lepra nu este o crimă care trebuie pedepsită cu închisoare. Astăzi, se face o distincţie între formele „infecţioase" şi cele „neinfecţioase" şi chiar cazurile „infecţioase" pot fi eliberate din leprozeria naţională dacă controlul medical şi tratamentul sînt asigurate, dacă mediul îndeplineşte anumite condiţii şi dacă medicul de sănătate publică este de acord cu cererea pacientului (Editorial, 1959).

În cele ce urmează vom discuta numai aspectele generale ale chimioterapiei leprei. Cititorul doritor să aprofundeze chestiunea va cerceta materialul publicat cu ocazia simpozionului asupra leprei (vezi Simpozion, 1951), în care sînt trecute în revistă, atît aspectele sociale, cît şi cele medicale, şi articolele privind terapeutica lui Johansen şi Erickson (1950) şi Erickson 1951, în care se găsesc trimiterile la articolele originale.

Sulfonele. Sulfonele sînt considerate astăzi drept medicamentele de elecţie în tratamentul leprei. Ameliorarea clinică este evidentă practic la toţi bolnavii trataţi. Primele leziuni care răspund la tratament sînt cele mucoase. Infiltraţiile, nodulii şi ulceraţiile bucale, nazale, faringiene şi laringiene regresează şi dispar. Infecţiile secundare cedează. Leziunile cutanate răspund mai încet, dar în decurs de 1—3 ani pielea se curăţă aproape complet, rămînînd numai zonele pigmentate sau depigmentate, semnele de atrofie şi cicatricele, a căror mărime depinde de întinderea leziunii iniţiale. Leziunile oculare răspund foarte slab la tratamentul cu sulfone. Dacă bolnavii sînt supuşi tratamentului înainte de apariţia afecţiunii oculare, atingerea oculară nu se mai produce sub tratament. Cînd atingerea nu este prea avansată, constînd numai în uşoară infiltraţie a corneei şi a fibrelor nervoase pericorneene, majoritatea bolnavilor prezintă o ameliorare în cursul tratamentului cu sulfone. În schimb, leziunile grave ale ochiului: keratita, nodulii iridieni, iridociclita difuză tind să se agraveze în cursul tratamentului. La ora actuală se cercetează efectele cortizonului în aceste tulburări oculare grave şi se pare că hormonul se dovedeşte a fi util. Nici nevrita leproasă nu beneficiază prea mult de tratamentul cu sulfone; în schimb, întinderea fenomenelor nervoase produse de reacţiile leproase grave este menţinută la un nivel minim.

Ameliorarea clinică este mult mai rapidă decît cea bacteriologică. De regulă, în mucoase, piele şi nervi se mai găsesc germeni încă mult timp după ce leziunile superficiale s-au vindecat. Leziunile mucoase sînt primele care se negativează. Timpul necesar variază între 6 luni şi 1 an, în cazurile macular sau neuroleproma toase, şi între 1 şi 2 ani, în formele nodulare şi difuze. Leziunile cutanate de tipul macular se negativează într-un interval care variază de la 18 luni pînă la 3 ani, în timp ce formele nodulare şi cele difuze devin rareori negative mai înainte de 3—5 ani de tratament. Inegalitatea în timp dintre remisiunea clinică şi cea bacteriologică ridică probleme interesante în legătură cu izolarea bolnavilor.

Reacţiile secundare nocive în cursul tratamentului. Am prezentat mai sus toxicitatea clinică a sulfonelor. Pe lîngă fenomenele pe care le determină, apar reacţii medicamentoase legate de însuşi procesul morbid. De exemplu, incidenţa anumitor tipuri de reacţii leproase, care apar în mod normal în cursul evoluţiei bolii, creşte de regulă în timpul tratamentului cu sulfone, în timp ce frecvenţa altora scade foarte mult. Din prima categorie face parte eritemul nodos. Cînd survine în cursul tratamentului cu sulfone se crede că se datoreşte efectului salutar al medicamentului asupra leziunilor. De aceea, apariţia acestei uşoare reacţii leproase este considerată ca un semn de prognostic favorabil. Eritemul nodos coincide deseori cu episoade de nevrită acută leproasă; şi acestea sînt interpretate tot ca semne de activitate specifică a medicamentului asupra infecţiei şi sînt considerate ca un semn favorabil. Tratamentul poate, de asemenea, provoca, apariţia eritemului multiform şi a eritemului necrozant; vindecarea lor este, de regulă, rapidă. Pe de altă parte, incidenţa reacţiilor erizipeloide şi a febrei grave este mult mai mică. Ameliorarea simptomatică a reacţiilor medicamentoase menţionate mai sus poate fi deseori obţinută prin administrarea de cortizon sau corticotropină.

Schema terapeutică. Posologia sulfonelor a fost prezentată mai sus. Vom expune aici anumite principii generale ale tratamentului cu sulfone în lepră. Deşi nu putem face consideraţii definitive, se pare că sulfonele exercită o acţiune bacteriostatică mai curînd decît una bactericidă faţă de bacilul leprei. Tratamentul trebuie să fie îndelungat, pînă cînd mecanismele de apărare ale gazdei şi bacteriostaza produsă de sulfone sînt capabile să suprime germenii din leziunile superficiale. Totuşi, această eradicare nu înseamnă neapărat că infecţia a fost vindecată. S-au citat cazuri de recădere destul de frecvente la bolnavii care au întrerupt tratamentul după un an, sau chiar mai mult de cînd frotiurile deveniseră negative. De aceea, în practica curentă se obişnuieşte să se continue tratamentul cu sulfone un timp indefinit, administrînd 1/3 din doza obişnuită, chiar dacă toate criteriile după care se apreciază vindecarea au fost îndeplinite.

Toxicitatea clinică a sulfonelor pare să interzică administrarea lor continuă pe o perioadă mai îndelungată. Totuşi, dacă se folosesc dozele minime eficace şi tratamentul este întrerupt de pauze, reacţiile grave sînt foarte rare şi bolnavii pot tolera medicaţia un timp nedefinit.

Alegerea unei anumite sulfone este în mare măsură dictată de preferinţa personală, deoarece toate preparatele au dat rezultate foarte bune. Sulfonele diaminosubstituite nu par să fie superioare. Toxicitatea şi efectul terapeutic al întregului grup depind probabil de eliberarea DDS, iar toxicitatea lor scăzută se asociază, probabil, cu reducerea efectului terapeutic. Cînd se administrează sulfone diaminosubstituite parenteral, cantitatea de DDS eliberată este mică; din această cauză, dozele mari de sulfone diaminosubstituite sînt tolerate mai bine cînd sînt administrate pe cale parenterală decît pe cale orală. Astăzi se tinde din ce în ce mai mult să se utilizeze în tratamentul leprei însăşi DDS; în modul acesta se evită variaţiile pe care le suferă eliberarea agentului chimic activ şi în plus scade considerabil costul tratamentului.

S-a arătat că bolnavii pot deveni refractari la o anumită sulfonă, dar că leziunile îşi păstrează sensibilitatea dacă se administrează un preparat diferit. Dacă toate sulfonele au un mecanism comun de acţiune este greu de crezut că acest fenomen se poate explica printr-o modificare a sensibilităţii germenului. Este mult mai probabil că perioada refractară se datoreşte unei modificări defavorabile a ritmului de absorbţie (al unei anumite sulfone substituite) sau a ritmului ei de conversiune în DDS.

Streptomicina. Streptomicina este un adjuvant util al tratamentului cu sulfone. Leziunile mucoaselor şi ale pielii dispar mult mai repede după antibiotic decît după sulfone. Doza de streptomicină utilizată este de 1—2 g pe zi, administrate intramuscular. Toxicitatea streptomicinei împiedică aplicarea ei continuă o perioadă lungă, necesară pentru vindecarea bolii. În plus, se pare că se dezvoltă şi rezistenţa bac-

Scanned with OKEN Scanner

teriană. Totuşi, antibioticul este deosebit de valoros la indivizii care răspund lent sau incomplet la tratamentul cu sulfone. Mai mult, spectrul lui antibacterian larg conferă avantajul că permite controlul infecţiilor asociate leziunilor leproase. Administrarea streptomicinei la intervale de 3 zile pare să dea rezultate interesante.

Uleiul de chaulmoogra. În S.U.A., uleiul de chaulmoogra nu mai este folosit în tratamentul leprei. Sulfonele sînt mult superioare şi sînt mult mai bine tolerate de bolnav. Totuşi, în alte părţi, uleiul de chaulmoogra are încă destui partizani. Astfel, în India, Cochrane (1948) afirmă că obţine rezultate mai bune cu uleiul decît cu sulfonele, iar în Argentina, Schuiman (1948) a constat o oarecare deosebire în răspunsul la cele 2 tipuri de tratament. Vom reaminti, de asemenea, că în multe părţi din lume lepra nu este tratată decît cu preparate de chaulmoogra.

Alte medicamente. Eficacitatea tiosemicarbazonelor, a acidului paraaminosalicilic şi a izoniazidei în tratamentul leprei este în curs de cercetare. În general, rezultatele au fost descurajatoare, în special în ceea ce priveşte izoniazida.

BIBLIOGRAFIE

Anderson, H. H., Emerson, G. A., C. D. Leake. Pharmacological evoluation of certain antileprotic drugs. *Internat. J. Leprosy*, 1934, **2**, 39—55.

Barclay, W. R., Ebert, R. H., D. Kock-Weser. Mode of action of isoniazid. *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, **67**, 490—496.

Bartz, Q. R., Ehrlich, J., Mold, J. D., Penner, M. A., R. M. Smith. Viomycin, a new tuberculostatic antibiotic, *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, **63**, 4—6.

Bauer, H., S. M. Rosenthal. Studies in chemotherapy; some new sulphur compounds active against bacterial infections. *Pub. Health Rep.*, 1938, **53**, 40—49.

Bernheim, F. Effect of sylicylate on oxigen uptake of tubercle bacillus. *Science*, 1940, **92**, 204.

———. Effect of various substances on oxygen uptake of tubercle bacillus. *J. Bact.*, 1941, **41**, 387—395.

Bernestein, J., Jambor, W. P., Lott, W. A., Pansy, F., Steinberg, B. A., H. L. Yale. Chemotherapy of experimental tuberculosis. VI. Derivative of isoniazid. *Am. Rev. Tuberc.* 1953, **67**, 354—365. VII. Heterocyclic acid hydrazides and derivatives. *Ibid.*, 1953, **67**, 366—375.

Bloch, R. G., Vennesland, K., Ebert, R. H., G. Gomori. The effect of streptomycin, para-aminosalicylic acid (PAS) and their combination on the tubercle bacillus *in vitro* and *in vivo*. *Am. Rev. Tuberc.*, 1949, **59**, 554—561.

Bogen, E., Loomis, R. N., D. W. Will. Para-aminosalicylic acid treatment of tuberculosis. A review. *Am. Rev. Tuberc.*, 1950, **61**, 226—246.

Boger, W. P., F. W. Pitts. Influence of „benemid" on para-aminosalicylic acid (PAS) plasma concentrations. *Am. Rev. Tuberc.*, 1950, **61**, 862—867.

Brownlee, G., Green, A. F., M. Woodbine. Sulphetrone: a chemotherapeutic agent for tuberculosis: pharmacology and chemotherapy. *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, **3**, 15—28.

Buttle, G. A. H., Stephenson, D., Smith, S., Dewing, T., G. E. Foster. Treatment of streptococcal infections in mice wth 4,4'-diaminodiphenyl-sulphone. *Lancet*, 1937, **1**, 1331—1334.

Carr, D. T., Pfuetze, K. H., Brown, H. A., Douglas, B. E., A. G. Karlson. Neomycin in clinical tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, **63**, 427—432.

Carstensen, B. Para-aminosalicylic acid (PAS) in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 1950, **61**, 613—620.

Carstensen, B., K. L. Andersen. Resistance to PAS. *Lancet*, 1950, **1**, 878.

Cayley, F. E. DeW. Potassium deficiency in *p*-aminosalicylic acid therapy. *Lancet*, 1950, **1**, 447—448.

Chorine, V. Action de l'amide nicotinique sur les bacilles du gendre *Mycobacterium*. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 1945, **220**, 150—151.

Cochrane, R. G. A comparison of sulphone ad hydnocarpus therapy of leprosy. *Internat J. Leprosy*, 1948, **16**, 139—144.

Cowdry, E. V., C. Ruangsiri. Influence of promin, starch and heptaldehyde on experimental leprosy in rats. *Arch. Path.*, 1941, **32**, 632—640.

Domagk, G. Investigations on the antituberculous activity of thiosemicarbazones *in vitro* and *in vivo*. *Am. Rev. Tuberc.*, 1950, **61**, 8—19.

Domagk, G., Behnisch, R., Mietzsch, F., H. Schmidt. Über eine neue, gegen Tuberkelbazillen *in vitro* wirksame Verbindungsklasse. *Naturwissenschaften*, 1946, **33**, 315.

Donovich, R., Pansy, F., Stryker, G., J. Bernstein. The chemotherapy of experimental tuberculosis. I. The *in vitro* activity of thiosemicarbazides, thiosemicarbazones and related compounds. *J. Bact.*, 1950, **59**, 667—674.

Edelson. E. Isoniazid in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. Report of three cases. *J. Invest. Dermat.*, 1953, **21**, 1—3.

———. Isoniazid in the tratment of sarcoidosis. A preliminary report. *Ibid.*, 1953, **21**, 71—74.

Editorial. New antituberculosis drugs. *J. Am. M. A.*, 1952. **148**, 1034—1035.

Editorial. New developments in the management of leprosy. *Ann. Int. Med.*, 1949, **30**, 692—700.

Ehrlich, J., Smith, R. M., Penner, M. A., Anderson, L. E., A. C. Bratton. Jr. Antimicrobial activity of *Streptomyces floridae* and of viomycin. *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, **63**, 7—16.

Erickson, P. T. The treatment of leprosy. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1951, **54**, 115—125.

Faget, G. H., Pogge, R. C., Johansen, F. A., Dinan, J. F., Perjean, B. ,M., C. G. Eccles. The promin treatment of leprosy; a progress report. *Pub. Health Rep.*, 1943, **58**, 1729—1741.

Feldman, W. H. The chemotherapy of tuberculosis. *J. Royal Inst. Pub. Health & Hyg.*, 1946, **9**, 267—288; 297—324; 343—363.

Feldman, W. H., Hinshaw, H. C., H. E. Moses. Treatment of experimental tuberculosis with promin (sodium salt of, p,p'-diamino-diphenyl-sulfone-N,N'-dextrose sulfonate): preliminary report. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1941, **16**, 187—190.

Feldman, W. H., Karlson, A. G., H. C. Hinshaw. Promin in experimental tuberculosis. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1948, **23**, 118—125.

Finlay, A. C., Hobby, G. L., Hochstein, F. Lees, T. H., Lenert, T. F., Means, J. A., Pan, S. Y., Regna, P. P., Routien, J. B., Sobin, B. A., Tate, K. B., J. H. Kane. Viomycin, a new antibiotic active against *Mycobacteria*. *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, **63**, 1—3.

Fourneau, E., Nitti, F., Tréfouël, J., Bovet, D., J. Tréfouël. Action antistreptococcique des dérivés sulfurés organiques. *Compt. rend Acad. d. sc.*, 1937, **204**, 1763—1766

Rubin, B., J. C. Burke. Further observations on the pharmacology of isoniazid. *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, **67**, 644—651.

Sasano, K. T. A study of the bacteriostatic and bactericidal activity of promin, diasone, sulfathiazole, sulfaguanidine and streptomycin on the H-37V. strain of *M. tuberculosis*. *Am. Rev. Tuberc.*, 1949, **59**, 461—465.

Schaefer, W. B. The effect of isoniazid on growing and resting tubercle bacilli. *Am. Rev. Tuberc.* 1954, **69**, 125—127.

Schmidt, L. H., Hoffmann, R., Hettie B. Hughes. The toxicity of isoniazid for the rhesus monkey. *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, **67**, 798—807.

Schujman, S. Comparative study of chaulmoogra in high doses and promin in the treatment of leprosy. *Internat. J. Leprosy*, 1948, **16**, 145—146.

Sharp, E. A., E. H. Payne. The present status of sulfones in therapy. *Internat. J. Leprosy*, 1948, **16**, 157—172.

Smith, D. G., S. A. Waksman. Tuberculostatic and tuberculocidal properties of streptomycin. *J. Bact.*, 1947, **54**, 253—261.

Smith, M. I. A pharmacological study of three sulfones. *Leprosy Rev.*, 1949, **20**, 78—88.

Smith, M. I., Jackson, E. L., H. Bauer. Evaluation of the sulfones and streptomycin in experimental tuberculosis. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1949, **52**, 704—718.

Spain, D. M., Childress, W. G., J. S. Fishler. The effect of 4-acetylaminobenzal thiosemicarbazone (tibione) on experimental turbeculosis in the guinea pig. *Am. Rev. Tuberc.*, 1950, **62**, 143—148.

Steenken, W., Jr., E. Wolinsky. Effects of antimicrobial agents on the tubercle bacillus and on experimental tuberculosis. *Am. J. Med.*, 1950, **9**, 633—653.

———. Viomycin in experimental tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, **63**, 30—35.

Symposium. The chemotherapy of tuberculosis — the experimental approach. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1949, **52**, 625—788.

Symposium. Leprosy. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1951, **54**, 1—142.

Titus, E., J. Bernstein. The pharmacology of the sulfones. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1949, **52**, 719—728.

Tucker, W. B. Evaluation of streptomycin regimens in the treatment of tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1848 **60**, 715—754.

United States Public Health Service Cooperative Investigation of Antimicrobial Therapy of Tuberculosis. Progress report on therapeutic and toxic effects of combinations of isoniazid, streptomycin and paraaminosalicylic acid. *Am. Rev. Tuberc.*, 1954, **69**, 1—12.

Waksman, S. A., H. A. Lechevalier. Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria including tuberculosis organisms. *Science*, 1949, **109**, 305—307.

Way, E. L., Smith, P. K., Howie, D, L., Weiss, R., R. Swanson. The absorption, distribution, excretion and fate of para-aminosalicylic acid. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **93**, 368—382.

Weiss, W., E. Bogen. The clinical toxicity of sulphetrone. *Am. Rev. Tuberc.*, 1950, **62**, 160—169.

Werner, C. A., Tompsett, R., Muschenheim, C., W. McDermott. The toxicity of viomycin in humans. *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, **63**, 49—61.

Yegian, D., R. J. Vanderlinde. The resitance of tubercle bacilli to chemotherapeutic agents. A review of basic biological considerations. *Am. Rev. Tuberc.*, 1950, **61**, 483—503.

Youmans, G. P., Raleigh, G. W., A. S. Youmans. The tuberculostatic action of para-aminosalicylic acid. *J. Bact.*, 1947, **54**, 409—416.

Youmans, G. P., A. S. Youmans. The effect of viomycin *in vitro* and *in vivo* on *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, **63**, 25—29.

Zeller, E. A., J. Barsky. *In vivo* inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1952, **81**, 459—461.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 56

SULFAMIDELE

Sulfamidele au fost primii agenţi chimioterapici folosiţi sistematic în profilaxia şi tratamentul afecţiunilor bacteriene la om. Importanţa considerabilă a descoperirii lor pentru medicina curativă şi profilactică şi răspîndirea lor pe scară largă s-au reflectat curînd în scăderea rapidă a morbidităţii şi mortalităţii prin bolile infecţioase susceptibile de a fi tratate cu sulfamide. În cursul decadei premergătoare apariţiei penicilinei, sulfamidele au constituit pivotul chimioterapiei antibacteriene şi au contribuit în mare măsură la obţinerea excelentelor rezultate medicale în cadrul forţelor armate aliate în cel de-al II-lea război mondial. Deşi apariţia antibioticelor le-a micşorat mult popularitatea şi domeniul utilizării lor, sulfamidele sînt încă folosite pe scară largă şi prezintă un număr de avantaje ca de exemplu preţul scăzut şi uşurinţa administrării. În tabelul 57 sînt trecute indicaţiile majore curente ale sulfamidelor administrate, fie singure, fie în asociere cu diferite antibiotice.

Termenul *sulfamidă* este folosit în această lucrare ca o denumire generică pentru derivaţii de paraaminobenzensulfonamidă (sulfanilamidă). În decada care a urmat descoperirii sulfanilamidei au fost sintetizate şi cercetate peste 5 400 de substanţe (vezi Northey, 1948). Totuşi numai cîteva dintre ele au intrat în terapeutică (tabelul 54). În cele de mai jos, ne-am ocupat în special de sulfadiazină, care este sulfamida cea mai larg folosită în prezent. În cursul expunerii vom compara celelalte sulfamide cu sulfadiazina, atunci cînd proprietăţile lor farmacologice, utilizarea în terapeutică sau alte caracteristici ale lor diferă în mod semnificativ de ale sulfadiazinei.

Istoric. Deşi sulfanilamida a fost preparată pentru prima dată în 1908 de către Gelmo în cursul unor cercetări asupra coloranţilor azoici, a trebuit să treacă un sfert de veac pînă cînd a fost folosită în tratamentul infecţiilor bacteriene la om. Descoperirea importanţei ei terapeutice se datoreşte unei înlănţuiri interesante de împrejurări. În 1909, Hoerlein şi colaboratorii de la I. G. Farbenindustrie au sintetizat primele substanţe colorante azoice care conţineau sulfonamide şi sulfonamide substituite şi au notat calitatea lor de coloranţi mai rezistenţi. Combinaţia stabilă pe care coloranţii azoici complecşi o formau cu proteinele din lînă şi din mătase a sugerat că aceşti agenţi ar putea reacţiona cu protoplasma bacteriană. În 1913, Eisenberg a descoperit acţiunea bactericidă *in vitro* a *crizoidinei*, alt colorant azoic, şi a emis ipoteza că substanţa ar putea fi folosită în chimioterapie. În anul următor, a fost sintetizat din crizoidină un colorant roşu, *piridiumul*, care a fost apoi utilizat ca antiseptic urinar. În anii imediat următori a apărut un alt colorant azoic, roşul stacojiu, iar Jacobs şi Heidelberger (1917) au obţinut rezultate interesante în procesul de sinteză a derivaţilor azoici ai cupreinelor. Aceiaşi cercetători au preparat şi paraaminobenzensulfonamida după metoda lui Gelmo şi au arătat că această substanţă este eliberată în ţesuturi prin clivarea sulfonamido-crisoidinei. Deşi au atras atenţia asupra puterii bactericide mari a acestui compus, cercetările lor din păcate nu au fost continuate. În 1930 un alt compus azoic, cunoscut sub numele de *serenium*, a fost introdus în terapeutică ca antiseptic urinar.

Ca urmare a cercetărilor întreprinse la I. G. Farbenindustrie, Klarer şi Mietzsch au obţinut în 1932 un patent german pentru *prontozil* şi alte substanţe azoice care conţin o grupare sulfamidică. În acelaşi an, Domagk, directorul uneia dintre secţiile de cercetări de la I.G., lucrînd cu Klarer şi Mietzsch a constatat că şoarecii infectaţi cu streptococ sau alţi germeni pot fi protejaţi graţie prontozilului (Domagk, 1935). Lui Domagk i se datoreşte descoperirea valorii chimioterapeutice a prontozilului, lucru pentru care a primit premiul Nobel pentru medicină în 1938. În 1933, primul caz clinic studiat a fost comunicat de Foerster, care a administrat prontozil unui copil de 10 luni cu septicemie stafilococică şi a obţinut o vindecare spectaculară. Într-o comunicare ulterioară, Domagk (1935) a anunţat un nou colorant azoic cu activitate chimioterapică, denumit *prontozil-S (prontozil solubil*, denumit mai tîrziu *neoprontozil*).

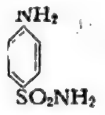
În Franţa, Tréfouël, Nitti şi Bovet (1935) lucrînd cu Fourneau la Institutul Pasteur din Paris au comunicat curînd după aceea un fapt important: în ţesuturi legătura azoică este clivată, astfel că prontozilul pune în libertate paraaminobenzensulfonamida pe care ei o consideră porţiunea cu activitate chimioterapică a moleculei. Fourneau a preparat apoi acest compus şi, împreună cu colaboratorii săi, a arătat în 1936 că el este tot atît de eficace, ca şi prontozilul, în tratamentul infecţiilor experimentale. Acestor progrese epocale în chimioterapie nu li s-a acordat totuşi importanţa cuvenită pînă cînd n-au intrat în scenă cercetătorii englezi. Colebrook

şi Kenny (1936) şi Buttle şi colaboratorii (1936) au prezentat rezultatele clinice favorabile obţinute cu prontozil şi sulfanilamidă în septicemia puerperală şi în infecţiile meningococice. Aceste 2 rapoarte au revelat medicilor noul domeniu al chimioterapiei bacteriene şi au început să apară un număr considerabil de lucrări experimentale şi clinice. În S.U.A., Long şi Bliss (1937) au confirmat faptul că paraaminobenzensulfonamida este radicalul eficace din molecula de prontozil şi au arătat că acţiunea ei este mai curînd bacteriostatică, decît bactericidă. Contribuţiile de bază la cunoaşterea farmacologiei şi toxicologiei medicamentului se datoresc lui Marshall şi colaboratorii (1937, şi anii următori). Consiliul farmaciei şi chimiei (1937) a adoptat denumirea de *sulfanilamidă* şi a acceptat ca medicamentul să fie inclus în M.N.N.

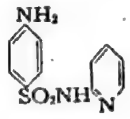
În scurt timp au fost sintetizaţi numeroşi derivaţi de sulfanilamidă a căror eficacitate clinică a fost apoi testată în diferite boli bacteriene, cu protozoare şi virotice. Whithy (1938) a arătat că *sulfapiridina* sintetizată în Anglia este eficace în infecţiile cu pneumococ şi stafilococ la şoareci. Curînd după aceea s-a arătat că în pneumonia cu pneumococ la om dă rezultate spectaculare şi pentru o scurtă perioadă a fost agentul de elecţie în această afecţiune. În 1939, în S.U.A. a fost sintetizat sulfatiazolul care a înlocuit *sulfapiridina* ca sulfamidă preferată pentru că are un indice terapeutic mai mare. *Sulfadiazina* sintetizată de Roblin şi colaboratorii (1940) a înlocuit curînd sulfatiazolul şi îşi menţine încă o poziţie de prim ordin printre sulfamide. Scurt timp după aceea au fost introduşi în terapeutică 2 derivaţi metilaţi ai sulfadiazinei *(sulfamerazina* şi *sulfametazina)*. Deşi au mai fost cercetate multe alte sulfamide dintre care unele şi-au dovedit eficacitatea în clinică, menţionăm ca rezultate primordiale ale cercetărilor în acest domeniu: 1) prepararea de substanţe care să rămînă neabsorbite în tractul intestinal şi să producă astfel modificări ale florei bacteriene locale *(sulfaguanidina, succinilsulfatiazolul, ftalilsulfatiazolul)*; 2) descoperirea avantajelor pe care le aduce asocierea de sulfamide *(triple sulfamide)*; 3) prepararea sulfamidelor cu solubilitate mare în urină şi deci toxicitate renală mică *(sulfacetamida, sulfizoxazola, sulfadimetina)*; 4) stabilirea valorii terapeutice a asocierii sulfamidelor cu antibioticele. Efortul considerabil depus în vederea perfecţionării tehnicilor şi a preparatelor administrabile local nu mai are astăzi decît un interes istoric, deoarece acest tratament nu mai este astăzi considerat nici lipsit de nocivitate şi nici esenţial. Cititorul care doreşte să cunoască mai multe asupra istoricului sulfamidelor va cerceta lucrările lui Long şi Bliss (1949), Northey (1948) şi Hawking şi Lawrence (1951).

Tabelul 54

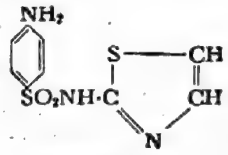
Formulele structurale ale sulfamidelor principale



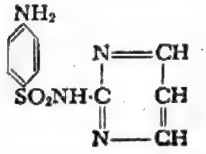
Sulfanilamidă, F.N.



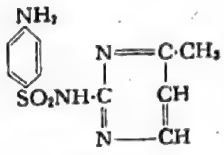
Sulfapiridină, F.N.



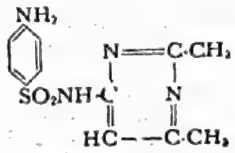
Sulfatiazol, F.N.



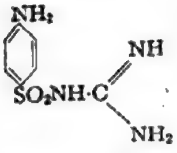
Sulfadiazină, F.S.U.



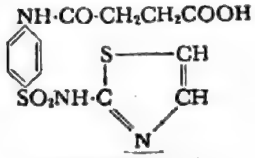
Sulfamerazină, F.S.U.



Sulfametazină, F.S.U.

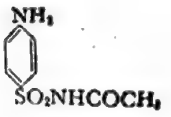


Sulfaguanidină, F.N.

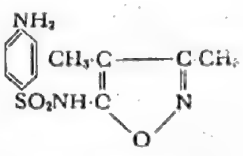


Succinilsulfatiazol, F.S.U.

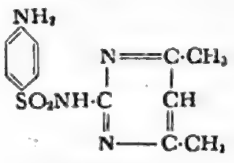
Ftalilsulfatiazol, F.S.U.



Sulfacetamidă F.S.U.



Sulfizoxazolă, F.S.U.



Sulfadimetină

Chimie. Formulele structurale ale celor mai importante sulfamide sînt prezentate în tabelul 54. Toate sînt pudre cristaline albe; majoritatea dintre ele sînt relativ insolubile în apă, în schimb sărurile lor sodice sînt foarte solubile. În tabelul 56 este redată solubilitatea diverselor sulfamide şi a derivaţilor lor acetilaţi în lichidele biologice la diferite pH-uri. Semnificaţia solubilităţii sulfamidelor libere şi acetilate sub aspectul toxicităţii renale va fi discutată la pag. 1078. Astăzi posedăm mai multe metode de laborator şi clinice pentru *determinarea chimică* a concentraţiei sulfamidei în lichidele biologice. Cele mai multe dintre ele sînt modificări ale metodei lui Bratton şi Marshall (1939), care se bazează pe diazotarea sulfamidei într-o soluţie acidă şi transformarea compusului diazotat într-un colorant, a cărui intensitate de culoare poate fi comparată cu standarde cunoscute. Se poate determina cu uşurinţă concentraţia sulfamidei libere şi a celei totale, diferenţa dintre cele 2 valori fiind egală cu concentraţia sulfamidei conjugate (acetilate).

Acidul paraaminobenzoic (APAB) şi anestezicele locale derivate din el dau şi ele o reacţie de culoare cu metodele folosite pentru determinarea sulfamidei. De aceea trebuie să ne asigurăm că aceşti compuşi nu contaminează eşantionul în care se determină concentraţia acestuia. De exemplu, dacă se efectuează o puncţie lombară prin ţesut infiltrat cu cocaină, concentraţia sulfamidei în lichidul cefalorahidian va fi găsită anormal de mare. Antagonismul reciproc dintre sulfamidă şi APAB în metabolismul bacteriilor şi semnificaţia lui în mecanismul de acţiune al sulfamidelor vor fi discutate mai jos.

Relaţia dintre structură şi activitate. Numărul sulfamidelor este atît de mare şi datele asupra relaţiei dintre structură şi activitate sînt atît de complexe, încît nu vom analiza aci decît aspectele esenţiale ale acestei probleme. Toate elementele structurale minime necesare acţiunii antibacteriene se găsesc cuprinse în sulfanilamidă. Gruparea — SO_2NH_2 nu este esenţială ca atare; elementul important rezidă în faptul că sulful este legat direct de nucleul benzenic. Pentru acelaşi motiv, 4, 4'-diaminodifenilsulfona este un agent antistreptococic foarte puternic, iar mercaptanii, disulfidele, acizii sulfinic şi sulfonic, sulfoxizii şi sulfonele aromatice posedă toate acţiune antibacteriană. Analogii sulfonelor organice care conţin arsenic, fosfor sau carbon în loc de sulf sînt de asemenea activi.

Gruparea para-NH_2 (al cărui N se notează N^4) este esenţială şi nu poate fi înlocuită decît prin radicali care pot fi convertiţi în ţesuturi într-o grupare aminică liberă (de exemplu, —NO_2,—NHOH,—N = N·R.). Dacă gruparea — NH_2 se află în poziţia orto- sau meta-, activitatea compusului este mult mai mică. Acilarea grupării para-NH_2 aboleşte activitatea *in vitro*; însă *in vivo*, se poate produce dezacilarea, determinînd o revenire a activităţii, ca în cazul derivaţilor succinil şi ftalil ai sulfatiazolului. Substituirile la gruparea amidică NH_2 (al cărei N se notează N^1) pot să nu aibă nici un efect asupra activităţii antibacteriene a moleculei (substituiţi metilici sau etilici), o pot scădea (grupări alchilice lungi) sau o pot creşte (grupări paraaminofenil sau paranitrofenil). Substituirea unor nuclei aromatici heterociclici (ca de exemplu, piridina, tiazolul, pirimidina etc.) la N^1 dă naştere unor compuşi foarte activi. Acilarea la N^1 sau substituirea printr-o grupare amidinică nu modifică activitatea chimioterapică şi poate duce la formarea de compuşi cu proprietăţi noi; de exemplu, sarea de sodiu a sulfacetamide este aproape neutră, în soluţie spre deosebire de reacţia puternic alcalină a sărurilor de sodiu ale altor sulfamide; sulfaguanidina este relativ solubilă în apă, dar se absoarbe greu din tubul digestiv. Substituirea în inelul benzenic al sulfamidelor duce de regulă la compuşi inactivi; substituirile metilice în nucleii aromatici heterociclici ataşaţi la N^1 pot da însă naştere unor substanţe foarte active (de exemplu, sulfametatiazol, sulfamerazină, sulfametazină), cu proprietăţi farmacologice întrucîtva diferite de cele ale compuşilor originari nesubstituiţi.

Bell şi Roblin (1942), cercetînd legăturile dintre constanta de disociere acidă, configuraţia moleculară şi acţiunea antibacteriană a sulfamidelor, au conchis că cu cît gruparea SO_2 dintr-o sulfamidă subtituită în N^1 este mai negativă, cu atît puterea bacteriostatică este mai mare. Totuşi proprietatea de mai sus este probabil numai una dintre numeroasele condiţii preliminare ale activităţii antibacteriene. Cu toate acestea, pe baza cercetărilor lor, Bell şi Roblin au afirmat că în ceeace priveşte sulfadiazina activitatea ei optimă a fost atinsă şi că ameliorările ulterioare aduse moleculei nu pot modifica decît alte proprietăţi farmacologice. Timpul a confirmat datele esenţiale ale acestui punct de vedere. Legătura dintre structura chimică a sulfamidelor şi metabolismul intermediar şi excreţia lor a fost cercetată în mod deosebit de Fisher şi colaboratorii (1943). Influenţa modificărilor structurale ale moleculei de sulfadiazină asupra proprietăţilor ei fizico-chimice şi farmacologice a fost cercetată în special de van Dyke şi colaboratorii (1945).

EFECTELE ASUPRA AGENŢILOR MICROBIENI

Posedăm astăzi o literatură foarte bogată despre proprietăţile antimicrobiene ale sulfamidelor. Aci nu putem prezenta decît datele esenţiale, în special cele care au o strînsă legătură cu folosirea în clinică a medicamentelor din această categorie. Detaliile pot fi găsite în articolele originale şi în referatele generale (Long şi Bliss, 1939; Kolmer, 1940; Henry, 1944; Work şi Work, 1948; Northey, 1948; Goldstein 1949; Hawking şi Lawrence, 1951 şi prima ediţie a acestei cărţi).

Sulfamidele au o largă activitate antimicrobiană, atît împotriva germenilor gram-pozitivi, cît şi împotriva germenilor gram-negativi. Cu mici excepţii, există o corelaţie directă între eficacitatea lor *in vitro* şi cea *in vivo*. În general, sulfamidele exercită numai un efect bacteriostatic în organism, mecanismele de apărare celulare şi umorale ale gazdei fiind esenţiale pentru completa suprimare a infecţiei (vezi mai jos). În anumite ocazii însă, medicamentele se comportă ca bactericide; de exemplu, o concentraţie foarte mare a sulfamidei în urină, un mediu slab pentru creşterea bacteriilor, poate duce la moartea anumitor germeni care provoacă infecţii ale căilor urinare. Raportînd la greutate, sulfamida este mult mai puţin activă decît antibioticele folosite în clinică. De exemplu, creşterea bacteriilor foarte sensibile este inhibată la o concentraţie de aproximativ 1:10 000—1:20 000 pentru sulfamide, pe cînd pentru penicilină este suficientă o concentraţie de 1:50 milioane iar pentru streptomicină de apro-

Scanned with OKEN Scanner

ximativ 1:0,5 milioane. Mai mult, acţiunea antibacteriană a sulfamidei diferă de cea a penicilinei prin faptul că este inhibată de sînge, puroi, produse de degradare tisulară ca şi de o inoculare masivă.

Spectrul antibacterian. Germenii foarte sensibili la sulfamidă sînt: streptococii hemolitici, stafilococii, pneumococii, meningococii, gonococii, *Cl. Welchii*, *B. anthracis*, *C. diphtheriae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. Ducreyi*, *Brucella*, *V. cholerae*, *Shigella*, *P. pestis*, *Actinomyces*, *D. granulomatosis* şi *virusurile* trahomului, limfogranulomatozei inghinale, psitacozei şi ornitozei, ai bolii *molluscum contagiosum* şi ai conjunctivitei foliculare. Anumiţi bacili gram-negativi care provoacă infecţii ale căilor urinare sînt sensibili numai la concentraţii mari: *E. coli*, *proteus*, *A. aerogenes* şi *Ps. aeruginosa*. Germenii care nu sînt inhibaţi în mod semnificativ sau care sînt total refractari sînt: streptococii anaerobi, bacilii tifici şi paratifici, *P. tularensis*, *H. pertussis*, *Leptospira*, *Borrelia*, *Spirochaeta minus*, bacilul tuberculos, bacilul leprei, rickettsiile, amibele, treponemele, plasmodiile şi virusurile herpesului zoster şi al pneumoniei primare atipice.

Eficacitatea sulfamidelor *in vitro* este determinată de mai mulţi factori; printre aceştia sînt: specia şi tulpina germenului test, vîrsta şi numărul bacteriilor de inoculare, compoziţia şi pH-ul mediului de cultură, concentraţia şi stabilitatea medicamentului respectiv, temperatura şi durata incubaţiei şi prezenţa factorilor inhibitori sau acceleratori ai creşterii. Variaţiile acestor factori şi diferenţele dintre metodele folosite pentru aprecierea activităţii antibacteriene explică deosebirile dintre rezultatele experimentale comunicate de diferiţi cercetători. Cu toate acestea, rezultatele testărilor *in vitro* corespund destul de bine cu rezultatele mult mai importante ale cercetărilor întreprinse *in vivo*. Compuşii care — în condiţii favorabile — rămîn inactivi în eprubetă (cu excepţia celor care pot fi convertiţi în sulfamide în organismul animal) sînt inactivi şi *in vivo*. Sulfamidele active *in vitro* pot fi eficace sau nu în infecţiile experimentale la animal. În sfîrşit, medicamentele active *in vivo* sînt de asemenea active şi *in vitro*.

Experienţele, pe animale au furnizat mijloacele cu ajutorul cărora s-a putut aprecia valoarea potenţială a sulfamidelor în bolile infecţioase ale omului. Un mare număr de *infecţii experimentale produse la animal* răspund prompt la tratamentul cu sulfamida potrivită. În general, acestea sînt infecţii produse de germenii sensibili menţionaţi mai sus. Rezultatele discordante se explică prin deosebirile de tehnică. Dacă pentru evaluarea cantitativă a eficacităţii agenţilor chimioterapici din această categorie se folosesc tehnici *in vivo* standardizate se obţin, de regulă, date reproductibile. Nu putem înşira aci numeroasele chestiuni de detaliu care privesc acest domeniu. Este suficient să spunem că administrînd sulfamide în doze adecvate se poate asigura protecţia animalelor de laborator (de regulă, şoareci) faţă de 1 000 de doze letale sau mai mult de streptococi hemolitici virulenţi din grupul A, pneumococi, stafilococi, meningococi, bacilii ai gangrenei gazoase şi alţi germeni sensibili. În profilaxia şi tratamentul anumitor infecţii o sulfamidă anumită este mai eficace decît alta. Astfel, sulfatiazolul furnizează rezultate mai bune în infecţiile stafilococice, în timp ce sulfadiazina este superioară în infecţiile cu pneumococ şi streptococ. După cum s-a mai spus, infecţiile experimentale produse de bacteriile şi virusurile care nu sînt influenţate de sulfamide *in vitro*, nu beneficiază de sulfamidoterapie.

S-a determinat doza activă la un mare număr de sulfamide şi pentru diferite bacterii *in vitro* şi *in vivo* pentru a vedea dacă anumiţi compuşi posedă o activitate selectivă pentru anumiţi germeni. Rezultatele obţinute sînt discordante, în mare parte pentru că nu s-a ţinut seama de factorii variabili menţionaţi mai sus. În multe cazuri, comparaţia nu a fost făcută pe bază molară. Mai mult, cu toate că o sulfamidă poate fi găsită mai activă decît alta, atunci cînd se procedează la alegerea sulfamidelor pentru a fi utilizate în clinică se iau în consideraţie o serie de alţi factori, mult mai importanţi, ca de exemplu toxicitatea, uşurinţa de a menţine o concentraţie sanguină eficace, particularităţile absorbţiei, ale metabolismului intermediar şi ale excreţiei, difuziunea în lichidul cefalorahidian şi eventualele utilizări specifice (de exemplu, în chimioterapia intestinală).

Contribuţia mecanismelor de apărare ale gazdei, la acţiunea antibacteriană a sulfamidelor. Sulfamidele se deosebesc de penicilină prin faptul că acţiunea lor este în mare măsură bacteriostatică şi nu bactericidă. S-a observat încă de la primele cercetări asupra sulfanilamidei că atunci cînd leucocitele sînt prezente într-un mediu de cultură care conţine medicamentul în concentraţii bacteriostatice, germenii mor. De asemenea, cercetări *in vivo* au arătat că în infecţiile bacteriene procesul de vindecare iniţiat de sulfamide necesită o fagocitoză activă; şoarecii cu granulocitopenie mor în urma unei infecţii cu streptococ hemolitic, cu tot tratamentul intens cu sulfamide (Bliss şi Long, 1937). Se pare că medicamentele din această categorie nu stimulează direct celulele albe sanguine şi nu mobilizează macrofagele, ci mai curînd inhibează creşterea bacteriilor sau le lezează într-un mod care le face mai uşor fagocitabile. Sulfamidele nu sporesc activitatea bactericidă a serului uman şi nu favorizează producerea de anticorpi. Animalele care au fost vindecate de anumite infecţii bacteriene cu sulfamide pot să nu prezinte imunitate la reinfectare; acest lucru nu înseamnă că medicamentul împiedică producerea de anticorpi, ci că animalele tratate se pot vindeca, atît de rapid, încît procesele naturale de imunizare nu au timp să se desfăşoare. În rezumat, se poate afirma că acţiunea bacteriostatică a sulfamidelor se asociază cu mecanismele de apărare normale, celulare şi umorale, ale gazdei pentru a vindeca infecţiile bacteriene generalizate.

Efectele sulfamidelor asupra proceselor imunologice au fost cercetate cel mai bine pentru sulfapiridină, în infecţiile cu pneumococ, atît la om, cît şi la animalul de experienţă; rezultatele obţinute se aplică cu o egală valoare şi sulfamidelor mai noi. Tratamentul cu sulfamide al infecţiilor pneumococice la om nu împiedică apariţia anticorpilor specifici nici cînd este instituit precoce, fapt dovedit de testul protecţiei pasive a şoarecelui, de testul de aglutinare şi de testul de precipitare cu polizaharidul specific de tip. Reacţiile de imunitate obţinute la bolnavii trataţi sînt în linii mari asemănătoare celor ale bolnavilor care s-au vindecat spontan fără tratament specific. Mai mult, proprietăţile antigenice ale pneumococilor infectanţi nu sînt modificate semnificativ de sulfamide, iar acţiunea acestora asupra pneumococilor nu este influenţată în sens negativ de polizaharidele specifice solubile produse în capsula pneumococului. Se pare că organismul nu poate să distrugă pneumococii virulenţi prin fagocitoză, decît dacă bacteriile vin în contact în prealabil cu un anticorp specific. S-ar părea că leziunile pe care sulfamidele le produc pneumococilor se asociază cu efectele substanţelor imune pentru a uşura fagocitarea germenilor de către leucocite. Participarea mecanismului de imunizare al gazdei este mult mai importantă în tratamentul infecţiilor bacteriene cu sulfamide, decît în cel cu penicilină (Finland şi alţii, 1940, 1942; Tillett şi alţii, 1942; Harison, 1946; Jordan şi alţii, 1950 şi alţii).

Mecanism de acţiune. Au fost emise mai multe teorii pentru a explica mecanismul acţiunii antibacteriene a sulfamidelor. Cea mai rodnică dintre acestea este cunoscută sub

Scanned with OKEN Scanner

numele de teoria lui Woods-Fildes; ea se bazează pe antagonismul competitiv dintre acidul paraaminobenzoic (APAB) şi sulfamide şi susţine că sulfamidele tulbură utilizarea normală a APAB de către bacterii (Woods, 1940; Fildes, 1940, Selbie, 1940). Descoperirea acidului pteroilglutamic (APG, acid folic) care conţine un radical APAB a adus un sprijin important acestei teorii. Sulfamida inhibează creşterea bacteriană împiedicînd încorporarea APAB în molecula de APG. Germenii sulfamido-sensibili sînt cei care trebuie să-şi sintetizeze propriul lor APG. Bacteriile care nu au nevoie de APG sau care pot folosi APG preformat, nu sînt afectate de sulfamide. Bacteriostaza produsă de sulfamide este contracarată competitiv de APAB şi necompetitiv de APG. Deşi sulfamida inhibează imediat sinteza APG, efectele ei asupra bacteriilor nu se manifestă decît după ce a trecut starea de lag a mai multor diviziuni celulare; probabil că în acest interval APG depozitat este utilizat complet. Antagonismul descris se întîlneşte *in vivo* tot atît de bine, ca şi *in vitro* şi se aplică nu numai bacteriilor, ci şi anumitor virusuri şi ciuperci a căror creştere este inhibată de sulfamide şi restabilită de APAB sau APG. Deoarece APG este un metabolit esenţial al celulelor animale, ne putem întreba cu drept cuvînt cum poate sulfamida să afecteze în mod selectiv bacteriile fără să determine leziuni asemănătoare în ţesuturile gazdei. Se pare că răspunsul rezidă în faptul că celulele animale necesită APG preformat şi nu îl pot sintetiza. Ele sînt deci comparabile cu bacteriile sulfamidoinsensibile care au nevoie de APG preformat.

Teoria de mai sus nu explică toate fenomenele cunoscute în legătură cu acţiunea sulfamidei asupra bacteriilor. De exemplu, multe enzime respiratorii importante sînt inhibate de medicament, iar unele substanţe care nu sînt înrudite cu APAB sau APG (ca de exemplu, metionina, xantina, serina etc.) antagonizează necompetitiv sulfamida. Aceste fapte sugerează că medicamentul poate să tulbure mai multe procese metabolice care pun în acţiune sisteme enzimatice diferite. În 1944, Henry a analizat pe larg problema şi a adus dovada care combătea teoria lui Woods-Fildes; de atunci s-au strîns un număr însemnat de fapte asemănătoare. De exemplu, Galle (1947) a arătat că sulfatiazolul deşi nu împiedică asimilarea acidului glutamic de către peretele celulei bacteriene, blochează utilizarea lui internă de către bacteriile în *creştere*, împiedicînd condensarea acidului glutamic în structuri peptidice sau proteice. Cu toate acestea, teoria lui Woods şi Fildes a dat un avînt important dezvoltării întregului cîmp de cercetări în domeniul antagonismului biologic şi a explicat mai multe din fenomenele complexe ale acţiunii sulfamidelor asupra bacteriilor, decît oricare altă teorie. Rolul mecanismelor de apărare ale gazdei în eradicarea infecţiei prin sulfamide a fost discutat mai sus.

Substanţe sinergice şi antagoniste sulfamidelor. Multe substanţe măresc, scad sau suprimă acţiunea antibacteriană a sulfamidelor. Vom cita cîteva exemple: cloroazodina în concentraţie foarte scăzută, *in vitro*, potenţează acţiunea sulfanilamidei împotriva cocilor gram-pozitivi şi a *E. coli* şi face să revină sensibilitatea la sulfamide a tulpinilor rezistente de *S. aureus*; este încă discutabil dacă aceste efecte sînt sau nu rezultatul unei inactivări a inhibitorilor de tipul APAB. Norleucina şi etionina potenţează acţiunea sulfamidei în absenţa metioninei sau peptonei. Analogii biotinei şi bazele pirimidinice acţionează sinergic cu sulfamidele; purinele pot favoriza sau inhiba activitatea antibacteriană potrivit condiţiilor experimentale. O substanţă „L" neidentificată potenţează efectul sulfatiazolului asupra *E. coli* şi se pare că se găseşte şi acţionează în ţesuturile organismului. Sinergismul dintre antibiotice şi sulfamide va fi discutat aparte. Dintre antagoniştii sulfamidei APAB este cel mai important; el este descris în detaliu cînd se prezintă mecanismul de acţiune al sulfamidelor şi fenomenul de rezistenţă cîştigată. În condiţii experimentale potrivite pot să apară şi alţi antagonişti. Anumiţi anestezici locali care conţin APAB antagonizează sulfamidele *in vitro* şi *in vivo*. Extractele de drojdie de bere, peptonele, metionina, xantina, guanina, adenina, cozimaza, nicotinamida, substanţele hidrosolubile extrase din urină, puroi şi ţesuturi, ca şi alte substanţe, pot să antagonizeze acţiunea antibacteriană a sulfamidelor în condiţii potrivite.

Antagonismul dintre sulfamide şi APAB este folosit în laborator pentru perfecţionarea metodelor de diagnostic bacteriologic. De exemplu o hemocultură sau însămînţarea unei secreţii purulente a unui bolnav supus la un tratament cu sulfamide pot da un rezultat negativ eronat, pentru că o dată cu produsul biologic s-a recoltat şi medicamentul. Dacă pe baza rezultatului dat, tratamentul cu sulfamide este oprit prematur, semnele clinice ale infecţiei reapar. Pentru a evita astfel de erori, Janeway (1941) recomandă adăugarea de APAB la mediile de cultură; se foloseşte o concentraţie de APAB care nu inhibează germenii patogeni comuni, dar care este suficientă pentru a antagoniza efectul antibacterian al sulfamidei. În modul acesta, medicul poate să determine eficacitatea tratamentului efectuat şi să-şi formuleze planul terapeutic pe viitor.

Efectul asocierii sulfamidei cu alţi agenţi chimioterapici. Acest domeniu important nu a fost încă explorat suficient, cu toate acestea cunoştinţele pe care le posedăm despre acţiunea sinergică a sulfamidelor şi a diferitelor antibiotice *in vitro* şi în infecţiile experimentale la animal au fost suficiente pentru a justifica instituirea unei terapii asociative în mai multe boli infecţioase la om (tabelul 57). De exemplu, penicilina asociată cu sulfadiazina este indicată în mod obişnuit în meningitele cu coci şi în actinomicoze, psitacoze şi limfogranulomatoza inghinală. Streptomicina şi sulfadiazina, administrate împreună, dau rezultate mai bune în pestă şi bruceloză decît fiecare medicament aparte. Asocierea tetraciclinei cu sulfadiazina reprezintă tratamentul obişnuit de elecţie în meningita produsă de *H. influenzae*.

Analizînd o serie de date de laborator şi clinice şi pe baza rezultatelor propriilor lor cercetări întreprinse pe scară mare în domeniul sinergismului şi antagonismului diferitelor antibiotice şi sulfamide, Jawetz şi Gunnison (1953) au conchis că sulfamidele nu sînt nici sinergice şi nici antagoniste efectelor antibacteriene ale clortetraciclinei, cloramfenicolului sau oxitetraciclinei, dar că exercită mai curînd efecte aditive. Cînd se asociază sulfamida cu penicilină, streptomicină, bacitracină sau neomicină, rezultatele depind de sensibilitatea iniţială a germenului faţă de antibiotic; dacă sensibilitatea este mare, cantităţi mici de sulfamidă antagonizează deseori efectul antibioticului; dar dacă bacteriile sînt moderat sau foarte rezistente faţă de antibiotic, sulfamida poate exercita uneori o acţiune sinergică. Acest subiect este discutat mai amplu în paragrafele în care este tratată utilizarea în terapeutică a sulfamidelor şi a antibioticelor.

Scanned with OKEN Scanner

Rezistența bacteriană cîștigată la sulfamide. Bacteriile sensibile la început la sulfamide pot deveni rezistente la acest medicament atît *in vitro*, cît și *in vivo*. Prima comunicare asupra acestui fenomen aparține lui Maclean și colaboratorii (1939), care au arătat că pneumococii izolați de la bolnavii tratați cu sulfapiridină deveniseră rezistenți la medicament. De atunci, un mare număr de articole experimentale și clinice a apărut în acest domeniu. Importanța clinică a rezistenței la sulfamide a devenit evidentă pentru prima dată imediat după 1940, cînd frecvența vindecărilor de gonoree tratată cu acest tip de medicamente a scăzut foarte brusc. Semnificația acestui fenomen este astăzi bine cunoscută și posedăm mijloace suficiente pentru a reduce la minimum riscul utilizării terapeutice a sulfamidelor. Este important să subliniem că bacteriile sînt acelea care devin rezistente la medicamente și nu bolnavul.

Aspecte experimentale. Un mare număr de germeni sensibili la acțiunea antibacteriană a sulfamidei pot fi antrenați să crească în prezența ei, dacă sînt expuși la doze subletale, dar treptat crescînde, de medicament în cîteva generații succesive. Se poate produce în acest mod o rezistență după dorință, atît *in vitro*, cît și *in vivo*. S-a arătat că ea apare nu numai la speciile sulfamidosensibile, ca de exemplu stafilococi, gonococi, pneumococi și streptococi, ci și la mulți bacili gram-negativi mai puțin sensibili ca de exemplu grupul coli-tific și chiar la virusurile mari, ca de exemplu cel al limfogranulomatozei benigne. Frecvența apariției și intensitatea rezistenței depind de mai mulți factori, ca specia și tulpina germenului, compoziția mediului de cultură și concentrația medicamentului. Fiecare specie și tulpină poate fi făcută să achiziționeze un grad de rezistență maxim, caracteristic, care nu mai poate fi depășit chiar dacă antrenamentul continuă.

Originea bacteriilor rezistente la sulfamide este încă discutată, dar cele mai multe date experimentale pledează în favoarea tezei după care mutații produse la întîmplare dau naștere unor variante rezistente, a căror dezvoltare este favorizată ulterior de selecția impusă de prezența medicamentului. Astfel de variante rezistente se găsesc în toate populațiile mari de bacterii; ele apar spontan ca rezultat al unei mutații înainte de a fi fost expuse la un agent chimioterapic. Această problemă este discutată mai în detaliu în capitolul rezistenței la penicilină și streptomicină.

Bacteriile devenite rezistente la o sulfamidă sînt rezistente în mod egal *la concentrații echipotente ale tuturor celorlalte sulfamide* care posedă o grupare paraaminică și care sînt antagonizate de APAB. Afirmațiile contradictorii se datoresc probabil unei erori experimentale sau de interpretare a rezultatelor. Rezistența cîștigată, o dată atinsă valoarea ei maximă, este de regulă persistentă și ireversibilă; aceste caractere se întîlnesc în special în cazul rezistenței produse *în vivo*. De exemplu, pneumococii foarte rezistenți își menține rezistența chiar după 200 de treceri la șoarece. Tulpinile de stafilococi rezistenți recoltați de la bolnavi nu-și recîștigă sensibilitatea la sulfamide nici după numeroase treceri *in vitro* în timp de 2 ani. Totuși rezistența bacteriilor antrenate submaximal este mai puțin stabilă și sensibilitatea la sulfamide poate reveni după o perioadă de creștere într-un mediu lipsit de medicament.

Rezistența cîștigată la sulfamide nu implică de regulă o rezistență încrucișată pentru agenții chimioterapici din altă categorie. De exemplu, bacteriile refractare la sulfamidă își mențin sensibilitatea la penicilină; dacă din întîmplare sînt rezistente și la penicilină, acest fapt se poate explica de regulă printr-o expunere anterioară la antibiotic în condiții favorabile pentru apariția acestei rezistențe. Se pare că nu există nici o corelație între rezistența cîștigată *in vivo* la sulfamide și aceea la penicilină. Pentru cazul tulpinilor de *S. aureus* pozitive la coagulază s-a arătat că rezistența la penicilină se cîștigă mai puțin repede, decît rezistența la sulfamide. Apariția rezistenței la sulfamide a bacteriilor se însoțește de o varietate de *modificări metabolice*. Cea mai importantă dintre acestea este creșterea producerii de substanțe inhibitoare față de acțiunea antibacteriană a sulfamidei (vezi mai jos). Iată cîteva exemple de metabolism bacterian modificat. Tulpinile de *S. aureus* rezistente la sulfatiazol diferă de rudele lor sulfamidosensibile printr-o fază de lag mai mare, printr-o reducere a capacității de a sintetiza aminoacizi în absența glucozei și prin alterarea metabolismului triptofanului și al piruvatului. Tulpinile rezistente de *Str. mitis* și *Str. faecalis* au nevoie să li se adauge APG pentru a putea crește spre deosebire de martorii sulfamidosensibili și nu mai pot sintetiza APG din mediul de cultură.

S-au descris diferite deosebiri morfologice între germenii rezistenți și cei sensibili, dar acestea sînt inconstante și, după toate probabilitățile, de mică importanță. Problema legăturii dintre virulență și rezistență prezintă o importanță clinică deosebită. Deși rezistența cîștigată *in vitro* poate fi însoțită uneori de o scădere sau pierdere a virulenței, această relație nu este constantă și deseori cele 2 proprietăți variază independent una de cealaltă. Rezistența cîștigată *in vivo* nu are decît un efect mic sau nul asupra virulenței sau asupra caracteristicilor imunologice sau antigenice specifice.

Mecanismul rezistenței. Potrivit lui Work și Work (1948), rezistența la sulfamide este consecința probabilă a unei modificări a constituției enzimatice a celulei bacteriene; alterarea poate fi caracterizată prin: 1) o capacitate crescută de distrugere sau inactivare a medicamentului; 2) apariția unei noi căi metabolice pentru sinteza sau degradarea unui metabolit esențial; 3) o producere crescută a unui metabolit esențial sau a unui antagonist al medicamentului. Sînt puține dovezi în favoarea primei posibilități, în afară de observația că o tulpină sulfamidorezistentă de neurospora produce enzime capabile să transforme sulfamida într-un metabolit esențial (Emerson și Cushing, 1946). Dovada foarte sugestivă, dar încă incompletă, în favoarea celei de a doua posibilități, a fost referată de Work și Work (1948). Cea de a treia posibilitate a suscitat mai multă atenție. Woods (1940) a fost primul care a sugerat că rezistența unor bacterii la sulfamide se poate datori capacității lor de a sintetiza suficient APAB pentru a antagoniza medicamentul. Acest punct de vedere este sprijinit de numeroase fapte. De exemplu, tulpinile sulfamidorezistente de *S. aureus* produc mai mult APAB, decît tulpinile nerezistente; creșterea producției pare să meargă paralel cu gradul rezistenței. Într-adevăr, anumite tulpini rezistente de stafilococi pot sintetiza de 70 de ori mai mult APAB decît tulpinile sensibile înrudite. Pneumococii rezistenți la medicament elaborează de 10 ori mai mult APAB decît tulpinile sensibile înrudite. Tulpinile sulfamidorezistente de gonococi produc de 2—5 ori mai mult APAB decît tulpinile sensibile, iar răspunsul clinic la tratamentul cu sulfamide al bolnavilor cu gonoree merge paralel cu ritmul sintezei APAB de către bacterii *in vitro*. Cu toate acestea, creșterea producției de APAB nu se întîlnește în mod constant la bacteriile rezistente la sulfa-

Scanned with OKEN Scanner

midă şi se pare că cel puţin la unii germeni intervin alte mecanisme de producere a rezistenţei la medicament. Acest domeniu mai necesită încă investigaţii.

Aspectele clinice şi semnificaţia rezistenţei la sulfamide. Rezistenţa cîştigată a bacteriilor la sulfamide joacă un rol important în determinarea insucceselor terapeutice cu această categorie de medicamente, mai ales în infecţiile produse de gonococi, stafilococi şi streptococi hemolitici şi, într-o oarecare măsură, în dizenteria produsă de *Shigella* şi în infecţiile datorite *H. influenzae* şi *D. pneumoniae*. Din fericire, meningococii nu par să devină rezistenţi la sulfamide.

Menţionăm cîteva exemple demonstrative. În 1940-1941, în S.U.A., peste 70% din bolnavii cu gonoree erau vindecaţi prompt cu ajutorul sulfamidelor; în 1944—1945 însă 70% din cazuri nu mai răspundeau la tratament, pentru că multe tulpini de gonococ deveniseră rezistente la medicament. A fost un adevărat noroc că penicilina a devenit disponibilă în momentul în care frecvenţa vindecărilor în gonoree cu ajutorul sulfamidelor începuse să scadă atît de rapid. Spink şi Vivino (1944) au constatat că din 57 de tulpini de *S. aureus* pozitiv la coagulază, izolate de la bolnavi, 17 aveau nevoie de mai mult de 100 mg% sulfatiazol pentru a fi inhibate *in vitro* şi au demonstrat că tulpini de stafilococi atît de rezistente apar aproape totdeauna după o prealabilă expunere la sulfamide. După un tratament prelungit pe cale orală cu sulfadiazină, aplicat unui lot de copii înapoiaţi mintal foarte sensibili la infecţii acute ale căilor aeriene superioare, s-a constatat că toţi copiii deveniseră purtători de pneumococi rezistenţi la medicament. Pneumococii patogeni au fost găsiţi la toţi cei 30 de copii trataţi şi la 90% din contacţii netrataţi (Siegel şi alţii, 1945).

S-a acordat multă atenţie problemei *streptococilor hemolitici* rezistenţi la sulfamide care au apărut pentru prima dată în cursul celui de-al II-lea război mondial cu ocazia administrării profilactice în masă a sulfadiazinei la personalul militar. Epidemiile cu streptococ hemolitic de grup A apărute în taberele militare ale S.U.A., în special în 1944, au fost provocate de tulpini sulfamido-rezistente (tipurile 17 şi 19) şi au produs mare îngrijorare. Problemele pe care le ridică şi circumstanţele în care apar streptococii hemolitici sulfadiazinorezistenţi în armată au fost referate *in extenso*. (Departamentul marinei, 1944, Epidemiology Unit, 1945; Coburn, 1945; Roberg, 1946; Hamburger şi alţii, 1946; Wilson, 1949 şi alţii.) Deşi este foarte probabil că aceşti streptococi rezistenţi sînt astăzi distribuiţi în toată populaţia, nu s-a constatat decît o singură epidemie provocată la civili de astfel de bacterii (tipul 19) (Johnson şi Hartman, 1947). Pentru a determina incidenţa tulpinilor sulfamidorezistente, Hartman şi Weinstein (1948) au cercetat sensibilitatea a 167 de tulpini de streptococi hemolitici din grupul A izolaţi de la bolnavi din Boston şi împrejurimi. Numai o singură tulpină, tipul 19 serologic, s-a dovedit a fi rezistentă *in vitro* la 25 mg% de sulfadiazină; doar 3 din cele 167 de tulpini aparţineau tipului 19. S-a tras concluzia că tulpinile sulfamidorezistente nu constituie o problemă specială în medicina civilă şi că infecţiile provocate de ele pot fi foarte bine tratate cu penicilină. Totuşi chimioprofilaxia întreprinsă pe scară largă cu sulfadiazină favorizează apariţia streptococilor rezistenţi şi de aceea nu trebuie folosită decît în caz de urgenţă.

S-a dovedit de asemenea că un tratament nepotrivit cu sulfamide, în special cînd este prelungit, favorizează apariţia bacteriilor rezistente. Cînd sulfadiazina este administrată în doze mari, adecvate, pe perioade relativ scurte de timp, rezistenţa streptococilor hemolitici la medicament se produce rareori sau niciodată; acest tip de tratament se deosebeşte net de cel folosit înainte în chimioprofilaxia în masă a infecţiilor streptococilor (doze mici pe perioade prelungite). Deşi s-ar putea crede că utilizarea profilactică zilnică a sulfadiazinei la reumatici (pag. 1087) poate să favorizeze apariţia streptococilor hemolitici rezistenţi, practica nu a înregistrat niciodată o rezistenţă de importanţă clinică în urma acestei medicaţii (Baldwin, 1947; Wilson, 1949; Rubbo şi alţii, 1949).

Pentru a preveni apariţia rezistenţei cîştigate la sulfamide medicul trebuie să respecte următoarele *reguli*: să evite folosirea nesocotită a medicamentelor din această categorie; să administreze doze potrivite pentru a opri multiplicarea germenilor pe cît de repede este posibil; să suprime tratamentul cît mai curînd; să folosească o sulfamidă numai dacă aceasta este medicamentul cel mai specific pentru infecţia care trebuie tratată şi să folosească chimioterapia asociată ori de cîte ori acest lucru este posibil (vezi tabelul 57).

Acţiunea împotriva toxinelor bacteriene. Nu posedăm dovada hotărîtoare că sulfamidele folosite în clinică neutralizează toxinele bacteriene preformate sau inhibează specific formarea lor. De asemenea nu avem dovada că medicamentele din această categorie posedă proprietăţi antitoxice. Totuşi sulfamidele exercită o acţiune de protecţie evidentă, dar destul de limitată, faţă de endotoxinele anumitor bacterii gram-negative, ca de exemplu gonococii, meningococii, *S. typhimurium* şi *S. paradisenteriae*. Nu ştim dacă acest efect are vreo importanţă clinică. El poate fi anulat de APAB şi nu tulbură procesul de imunizare.

Preparate. În tabelul 54 redăm formulele structurale ale celor mai importante sulfamide. Toate preparatele trecute acolo sînt oficiale sau incluse în M.N.N. În tabelul 56 redăm solubilitatea lor în lichidele biologice la diferite pH-uri.

Scanned with OKEN Scanner

Un număr mare de unguente, bandaje, loţiuni, picături nazale, pudre şi alte preparate care conţin sulfamide sînt folosite pentru aplicări locale pe piele şi mucoase. Deoarece aceste tratamente topice cu sulfamide nu sînt numai discutabile ca valoare, ci şi periculoase, folosirea lor este astăzi discreditată. Utilizarea acestor preparate provoacă sensibilizări, apariţia de germeni sulfamidorezistenţi, întîrzie vindecarea rănilor şi constituie un remediu ineficace în locul unuia care ar putea fi util. De aceea, aplicările topice de sulfamide fără discriminare trebuie condamnate. Preparatele din această categorie nu sînt incluse în M.N.N. şi de aceea nu le descriem aci (Consiliul, 1947). Din cauza pericolelor mari pe care le crează folosirea lor de către profani în multe oraşe şi state sulfamidele nu se vînd decît pe reţetă.

Sulfadiazina, F.S.U. Acest medicament se prezintă ca o pudră albă sau uşor gălbuie, inodoră. Este stabilă la aer, dar se înnegreşte încet dacă este expusă la lumină. Un gram de sulfadiazină se dizolvă în aproximativ 13 000 mililitri de apă şi în aproximativ 620 mililitri de ser uman la temperatura de 37°. Tabletele oficiale conţin de regulă 0,3 sau 0,5 g de medicament. *Sulfadiazina sodică sterilă*, F.S.U. şi *sulfadiazina sodică injectabilă*, F.S.U., sînt folosite pentru injecţii parenterale; ultima este o soluţie apoasă sterilă a sării sodice şi conţine de regulă 2,5 g în 10 sau 50 mililitri de solvent, pH-ul ei variază între 8,5—10,5. Un gram de sare sodică se dizolvă în aproximativ 2 ml de apă.

Sulfamerazina, F.S.U. Se prezintă ca o pudră albă sau discret gălbuie, inodoră, amăruie, sensibilă la lumină. Un gram se dizolvă în aproximativ 6 250 ml de apă la temperatura de 20° şi în 3 300 ml la 37°. Tabletele oficiale conţin în mod obişnuit 0,5 g substanţă. Sulfamerazina mai intră şi în componenţa anumitor mixturi de sulfamide. *Sulfamerazina sodică sterilă*, F.S.U. şi *sulfamerazina sodică injectabilă*, F.N., sînt folosite pentru injecţii parenterale. Aceasta din urmă este o soluţie apoasă sterilă care conţine de regulă 2,5 g de medicament în 10 ml sau 3 g în 50 ml; pH-ul ei variază între 8,5—10,5. Un gram de sare sodică se dizolvă în circa 3 ml de apă.

Sulfametazina, F.S.U. (sulfamezatina, sulfadimidina). Este o substanţă strîns înrudită cu sulfadiazina şi sulfamerazina. Este o pudră alb-gălbuie, inodoră, uşor amăruie, sensibilă la lumină şi puţin solubilă în apă. Medicamentul se prezintă în tablete de 0,5 g şi intră de asemenea în componenţa unor mixturi de sulfamide.

Sulfanilamida, F.N. Medicamentul se prezintă ca o pudră albă, inodoră, sensibilă la lumină sau sub formă de cristale sau granule. Un gram se dizolvă în aproximativ 125 ml de apă. Tabletele oficiale conţin de regulă 0,3 sau 0,5 g substanţă. Înainte era sulfamida de elecţie; astăzi sulfanilamida nu mai este folosită decît rareori.

Sulfapiridina, F.N. Se prezintă ca pudră, cristale sau granule albe sau uşor gălbui, inodore, sensibile la lumină. Un gram se dizolvă în aproximativ 3 500 ml de apă. Tabletele oficiale conţin de regulă 0,3 sau 0,5 g de medicament. *Sulfapiridina sodică sterilă, F.N.*, este folosită în injecţii parenterale; un gram se dizolvă în circa 1,5 ml de apă. Înainte era medicamentul de elecţie în infecţiile pneumococice; astăzi, sulfapiridina nu mai este folosită decît rareori datorită spectrului ei terapeutic relativ mic.

Sulfatiazolul, F.N. Se prezintă sub formă de cristale, granule sau pudră albă sau uşor gălbuie, inodore, sensibile la lumină. Un gram se dizolvă în aproximativ 1 700 ml de apă. Tabletele oficiale conţin de regulă 0,3 sau 0,5 g substanţă. *Sulfatiazolul sodic steril, F.N.* şi *sulfatiazolul sodic injectabil, F.N.*, sînt folosite în injecţii parenterale. Aceasta din urmă este o soluţie apoasă sterilă a sării de sodiu şi conţine de regulă 2,5 g la 10 ml; pH-ul variază de la 8,5 la 10,5. Un gram de sulfatiazol sodic se dizolvă în circa 2,5 ml de apă. Odinioară era sulfamida de elecţie, mai ales în infecţiile stafilococice; astăzi a fost înlocuit în mare măsură de sulfamide mai puţin toxice. Medicamentul, ca şi mixturile care îl conţin nu mai sînt incluse în M.N.N. deoarece produc deseori reacţii secundare nocive (Raportul prezentat Consiliului, 1949).

Administrare şi posologie. *Căi de administrare.* Sulfamidele pot fi administrate pe numeroase căi, totuşi, în practică, ele sînt administrate de regulă pe cale orală. Aceasta este calea cea mai ieftină, mai simplă şi mai puţin nocivă. Ea asigură o absorbţie rapidă a medicamentului şi se realizează repede concentraţii sanguine adecvate. Dacă dozele sînt bine alese şi administrate la intervale corecte şi regulate se pot menţine cu uşurinţă concentraţii terapeutice în ţesuturi. Dacă medicamentul este administrat în suspensie în cîţiva centimetri de lichid, absorbţia intestinală este accelerată. Tabletele de sulfamidă sfărîmate pot fi administrate sugarilor sau copiilor mici în jeleuri sau pape.

Dacă medicamentul nu poate fi administrat pe cale orală, ca de exemplu la nou-născuţi sau la bolnavii operaţi, necooperanţi, în stare gravă, care vomită sau se află în comă, sau cînd sulfamida administrată pe gură se absoarbe greu, sau este conjugată în cantităţi excesive, medicamentul poate fi administrat parenteral, de preferinţă intravenos, dar şi subcutanat. Pentru aceasta, datorită insolubilităţii lor, sulfamidele trebuie folosite sub formă de soluţii ale sărurilor lor sodice; sulfadiazina sodică şi sulfamerazina sodică se găsesc în comerţ sub formă injectabilă pentru injecţii parenterale.

Sulfadiazina şi cei 2 congeneri metilaţi ai ei, sulfamidele folosite cel mai mult, ating în lichidul cefalorahidian o concentraţie de 40—50% din cea plasmatică; de aceea, administrarea intrarahidiană nu este necesară. Aplicările locale sînt folosite încă din nefericire pe scară largă, fapt care trebuie nu numai criticat, ci şi condamnat. Aplicarea topică a cremelor, unguentelor, bandajelor, pastilelor, loţiunilor, pulberilor cristaline etc. cu sulfamide nu exercită vreun efect deosebit asupra rănilor sau alte infecţii ale pielii, mucoaselor, cavităţilor seroase; în schimb acest mod de tratament determină frecvente sensibilizări, care pot avea urmări grave (vezi mai jos). Administrarea pe cale rectală a sulfadiazinei sau a soluţiei sării ei sodice este nesatisfăcătoare şi nu este recomandabilă.

Posologie. În cele ce urmează nu vom prezenta decît schemele terapeutice pentru sulfadiazină, sulfamerazină şi sulfametazină. Vom aduce informaţii suplimentare cînd vom trata utilizările terapeutice ale

Scanned with OKEN Scanner

sulfamidelor în infecţiile specifice. Posologia sulfamidelor speciale, a mixturilor de sulfamide şi a sulfamidelor folosite în chimioterapia intestinală vor fi prezentate la locul potrivit. Deoarece sulfanilamida, sulfapiridina şi sulfatiazolul nu mai sînt recomandate, administrarea lor şi schemele de tratament nu vor fi prezentate. Dozajul sulfamidelor nu poate fi stabilit în mod categoric. El depinde de mulţi factori, în special de vîrsta bolnavului, de tipul şi gravitatea infecţiei, de calea de administrare, de capacitatea funcţională a rinichiului, de procentul de acetilare, de promptitudinea cu care este atinsă concentraţia sanguină dorită şi de răspunsul clinic la tratament. Determinarea periodică a concentraţiei sanguine a sulfamidei este deosebit de utilă pentru alcătuirea schemei terapeutice pe o bază mai raţională şi mai puţin nocivă. Acest lucru devine deosebit de important cînd se administrează doze mari unor indivizi foarte grav bolnavi.

Sulfadiazina. În infecţiile generale *grave* la *adulţi*, ca de exemplu în pneumonii şi meningite cu coci, doza orală iniţială trebuie să fie de 0,1 g/kilocorp. Apoi se administrează o doză de întreţinere de 1—1,5 g (1 g în pneumonia pneumococică) din 4 în 4 ore, zi şi noapte, care va continua încă 5—7 zile după ce bolnavul a devenit afebril (3 zile în pneumonia cu pneumococ); administarea medicamentului poate fi apoi oprită. În unele cazuri este necesar să se continue cu doze mai mici pînă cînd căpătăm convingerea că vindecarea este completă; în modul acesta frecvenţa recăderilor este mai mică. Schema de tratament prezentată mai sus este astfel calculată încît să asigure o concentraţie sanguină a sulfadiazinei de aproximativ 15 mg la %; această concentraţie este de regulă suficientă în infecţiile grave. Uneori este necesar să se modifice schema pentru a obţine şi menţine concentraţia dorită. Acest lucru necesită determinări frecvente ale concentraţiei sulfamidelor în sînge. Concentraţii mai mari de 15 mg % sînt numai rareori necesare şi de regulă nerecomandabile. La *copii*, în infecţiile *grave*, doza orală iniţială este de 0,1—0,15 g/kilocorp; doza de întreţinere este de un sfert din doza iniţială şi se administrează la interval de 6 ore, continuînd încă timp de 5—7 zile după normalizarea temperaturii (48 de ore în pneumonia cu pneumococ). În anumite cazuri, tratamentul trebuie continuat cu doze mai mici pînă la completa vindecare. În infecţiile moderate sau uşoare, doza orală iniţială atît la adulţi, cît şi la copii poate fi redusă la 0,05 g/kilocorp; se continuă cu o treime din doza iniţială din 4 în 4 sau din 6 în 6 ore încă 3—5 zile după normalizarea temperaturii. În general, o concentraţie sanguină a sulfamidei de 5—10 mg % este suficientă şi schema de mai sus este suficientă pentru a o asigura. Administrarea de alcaline o dată cu fiecare doză de sulfadiazină şi necesitatea de a da lichide în cantitate suficientă vor fi discutate mai jos.

Sulfadiazina sodică. Această sare solubilă se găseşte preparată pentru injecţii parenterale. Calea preferată este cea intravenoasă. Medicamentul se prezintă ca o soluţie sterilă, fie în apă distilată, fie în clorură de sodiu 0,9% sau în soluţie Ringer, fie în soluţie M/6 de lactat de sodiu cu pH 7,5. Concentraţia medicamentului este de pînă la 5%. Soluţia va fi injectată încet, cel puţin în 10 minute. Doza iniţială la adulţi sau copiii grav bolnavi este de 0,1 g/kilocorp, fără a depăşi 5 g. Dozele următoare vor fi de 0,03—0,05 g/kilocorp, se vor administra la intervale de 6 sau de 8 ore. Se va institui cît se poate de repede tratamentul peroral cu sulfadiazină. Rareori sînt necesare mai mult de 2 injecţii intravenoase. Determinarea zilnică a concentraţiei sanguine a sulfamidei şi examenul zilnic al urinii sînt obligatorii cînd se administrează sulfadiazină intravenos. Nu trebuie să se depăşească o concentraţie sanguină de 15 mg %. Frecvenţa complicaţiilor renale este aproape de două ori mai mare după tratamentul intravenos, decît după administrarea pe cale orală. Efectul protector al soluţiei de lactat de sodiu, administrată parenteral, este discutat mai jos. Soluţia 5% de sulfadiazină sodică este foarte alcalină şi tinde să provoace tromboza venei în care a fost injectată; injectată paravenos poate produce necroza şi sfacelarea ţesutului perivascular superficial. Soluţia nu va fi niciodată administrată intrarahidian. Administrarea subcutanată a sulfadiazinei sodice (în soluţie Ringer sau în soluţie de clorură de sodiu 0,9%, sau în soluţie de lactat de sodiu M/6 cu pH 7,5) nu este nocivă; ea este indicată cînd sînt necesare administrări parenterale la bolnavi la care medicamentul nu poate fi injectat intravenos. De obicei se recomandă să nu se depăşească concentraţia de 0,5—0,7%. Totuşi, experienţa clinică arată că nici soluţia de 2,5% nu produce reacţii tisulare locale. Se poate injecta la fiecare 12 ore o doză de 0,065—0,1 g/kilocorp. Sarea de sodiu a sulfadiazinei poate fi asociată cu sarea sodică a sulfamerazinei. La sugarii mai mici de 2 luni, injecţia zilnică unică subcutanată (0,07 g/kilocorp) este suficientă pentru a asigura o concentraţie sanguină terapeutică pentru 24 de ore.

Sulfamerazina. În infecţiile generale *grave* la adulţi, ca de exemplu în pneumoniile şi meningitele cu coci, doza orală iniţială este de 3—4 g. Apoi se administrează cîte 1 g la 8 ore interval pînă cînd temperatura, pulsul şi respiraţia se normalizează şi încă aproximativ 3 zile după aceea. Concentraţia sangnină eficace este de 10—15 mg%; ea trebuie obţinută rapid şi menţinută tot timpul perioadei febrile. La *sugarii* mai mici de 6 luni, doza orală iniţială este de 0,5 g; apoi se administrează 0,25 g la 12 ore. *Sugarii mai mari* şi *copiii mici* primesc o doză iniţială de 1 g peroral şi apoi 0,5 g la 12 ore. *Copiii mai mari* primesc o doză orală iniţială de 1,5 g şi apoi cîte 1 g la 12 ore. În infecţiile *moderate* sau *uşoare*, dozele necesare şi concentraţiile sanguine respective sînt proporţional mai mici.

Sulfamerazina sodică. Această sare solubilă este preparată pentru injecţii parenterale. Doza iniţială de sulfamerazină sodică administrată *intravenos* (în concentraţie de pînă la 5% în apă distilată, în clorură de sodiu 0,9%, în soluţie Ringer sau în soluţie de lactat de sodiu M/6 cu pH 7,5) este de 0,05 g/kilocorp la bolnavii grav. Dozele următoare de cîte 0,025 g/kilocorp se administrează la intervale de 12 ore. În mod obişnuit concentraţia sanguină nu trebuie să fie mai mare de 15 mg%. Tratamentul cu sulfamerazină pe cale orală va fi instituit cît se poate de precoce. Sînt necesare aceleaşi precauţii ca şi la administrarea parenterală a sulfadiazinei sodice. Sarea de sodiu poate fi administrată şi subcutanat, singură sau asociată cu sulfadiazina sodică.

Sulfametazina. În infecţiile *grave*, doza orală iniţială este de 0,1 g/kilocorp, indiferent de vîrstă, dar doza totală nu trebuie şă depăşească 5 g. Doza de menţinere este de 1 g la 6 ore la adulţi şi un sfert din doza iniţială la 6 ore, la copii. Infecţiile mai puţin grave pot fi vindecate cu doze mai mici.

ABSORBŢIE, METABOLISM INTERMEDIAR ŞI EXCREŢIE

Dozarea chimică a sulfamidelor în lichidele biologice a furnizat informaţii preţioase asupra absorbţiei, distribuţiei şi metabolismului intermediar, asupra legăturii chimice cu proteinele, asupra concentraţiilor

Tabelul 55

Comparaţie între absorbţia, metabolismul intermediar şi excreţia diferitelor sulfamide, după administrare perorală, la om

	Concentraţia sanguină a formei libere după o doză unică[1] în mg %				Cantitatea excretată în urină în 24 de ore		Concentraţia sanguină a formei libere în cursul perioadei de întreţinere în mg %[2]	Cantitatea de sulfamidă legată de proteine la %	Cantitatea de sulfamidă acetilată, în sînge la % din cantitatea totală	Cantitatea de sulfamidă acetilată, în urină la % din cantitatea totală	Concentraţia sulfamidei în lichidul cefalorahidian la % din concentraţia sanguină
	1 oră	4 ore	8 ore	24 ore	g	% din doză					
Sulfadiazina	1,8	8,0	7,2	3,7	2,22	55	6—15	17—56	10—15	15—40	50—80
Sulfamerazina	3,0	9,8	9,0	4,7	1,08	27	10—20	39—84	10—20	35—60	30—70
Sulfametazina	4,2	7,8	5,1	2,6	1,23	30	5—12	39—84	15—40	50—80	30—70
Sulfamida triplă[3]	4,2	10,1	10,5	5,1	1,62	40	5—20	—	5—20	20—40	40—70

[1] Valori medii după o doză orală unică de 4 g la adult.
[2] Valori obţinute în perioada de întreţinere cu doze zilnice de 6 g administrate *per os*.
[3] Mixtură conţinînd cele trei diazine de mai sus, în părţi egale
[după Lehr (1950), prin amabilitatea redacţiei revistei *British Medical Journal* şi după alţi autori].

tisulare şi plasmatice şi asupra excreţiei acestor medicamente. Aceste informaţii reprezintă premizele indispensabile pentru utilizarea raţională şi în afară de orice pericol a sulfamidelor în tratamentul bolilor infecţioase. Vom prezenta mai jos cu precădere rezultatele acestor cercetări întreprinse la om şi, în special, datele care se referă la sulfadiazină. Datele analoge asupra amestecurilor de sulfamide şi asupra sulfamidelor speciale folosite în chimioterapia intestinală, şi a infecţiilor căilor urinare vor fi prezentate cînd vom descrie aceşti compuşi. Deosebirile semnificative dintre sulfadiazină şi cei 2 congeneri metilaţi ai ei vor fi discutate pe măsură ce se va ivi ocazia. (Cînd ne vom referi la tot grupul, aceste 3 medicamente vor fi desemnate pe scurt cu termenul de *diazine*.) Faţă de celelalte diazine, sulfadiazina prezintă următoarele avantaje: este fixată în cantitate mai mică de proteinele plasmatice, este mai puţin acetilată în organism şi mai difuzibilă în diversele compartimente ale apei din organism (tabelul 55).

Absorbţie. *Absorbţie gastro-intestinală. Sulfadiazina* se absoarbe bine la nivelul tubului digestiv, dar ceva mai încet şi mai puţin complet decît sulfanilamida şi sulfatiazolul. Cu toate acestea, absorbţia este atît de rapidă, încît medicamentul poate fi decelat în urină după 30 de minute. Concentraţia sanguină maximă este atinsă în 3—4 ore după o doză orală unică. O cantitate de sulfadiazină trece în sînge la nivelul stomacului, dar cea mai mare parte este absorbită în intestinul subţire. Absorbţia este mai lentă, dar mai completă, cînd medicamentul este administrat în timpul mesei. Bicarbonatul de sodiu pare să crească cantitatea de sulfadiazină absorbită cînd ambele medicamente sînt administrate după un prînz; alcalinele accelerează absorbţia sulfadiazinei administrate pe stomacul gol, dar nu măresc cantitatea totală absorbită (Peterson şi Finland, 1942). Absorbţia poate fi accelerată administrînd sulfadiazina în suspensie. Potrivit excreţiei urinare, 70—90% din doza administrată pe cale orală trec din lumenul gastro-intestinal, în sînge. Absorbţia rectală a diazinelor este atît de limitată şi de variabilă, încît această cale nu este recomandabilă; chiar şi soluţiile sărurilor lor sodice se absorb slab pe cale rectală.

Sulfamerazina se absoarbe mai rapid şi mai complet la nivelul tubului digestiv, decît sulfadiazina; această particularitate, la care se adaugă excreţia renală mai lentă a sulfamidei permite să se obţină concentraţii sanguine egale cu ale sulfadiazinei cu o doză pe jumătate de sulfamerazină. *Sulfametazina* se absoarbe mai rapid decît sulfamerazina. Cu toate acestea, dacă se raportează datele pe care se sprijină această afirmaţie la cantitatea de medicament difuzibil, nelegat de proteine, care se găseşte în apa din organism la o anumită concentraţie sanguină, pentru fiecare medicament, se constată că cele 3 diazine se absorb într-un ritm foarte asemănător (Gilligan, 1943). Deşi preparatele micro-

Scanned with OKEN Scanner

cristaline şi sărurile de sodiu ale sulfamidelor se absorb probabil mai repede, acest lucru nu le conferă vreun avantaj deosebit.

Alte căi de absorbţie. Sulfamidele se absorb într-o oarecare măsură şi atunci cînd sînt aplicate la nivelul vaginului, al căilor respiratorii, în cavităţile seroase, pe tegumentele iritate prin frecare etc. Deşi rareori se obţin concentraţii sanguine eficace în aceste cazuri, cantitatea care pătrunde în corp este totuşi suficientă pentru a determina reacţii de sensibilizare sau reacţii toxice la indivizii sensibili. Cum căile de administrare recomandate sînt calea orală, subcutanată şi intravenoasă nu vom expune amănunte asupra absorbţiei din alte căi de administrare. Cînd se injectează *subcutanat* soluţii ale sărurilor lor de sodiu, se obţin rapid concentraţii sanguine eficace de sulfadiazină şi sulfamerazină; concentraţiile maxime sînt atinse de regulă în decurs de 2—4 ore. Absorbţia din ţesutul subcutanat pare să fie mai rapidă la sugari şi la copii decît la adulţi.

Legarea sulfamidelor de proteine. Aproximativ 55% din cantitatea de sulfadiazină este legată de proteina plasmatică, cînd concentraţia substanţei este de 10 mg% şi proteinemia normală; în condiţii asemănătoare, se fixează 75% din cantitatea de sulfamerazină sau de sulfametazină (tabelul 55). De aceea, o concentraţie sanguină de 20 mg% a oricăreia dintre cele 2 diazine metilate asigură aproximativ aceeaşi concentraţie de substanţă dializabilă ca şi o concentraţie sanguină de numai 10 mg% de sulfadiazină. Cantitatea de sulfamidă legată de proteine este de regulă direct proporţională cu concentraţia *albuminei* din plasmă. Legătura dintre albumină şi sulfamidă are un caracter atît de lax, încît medicamentul nu este precipitat în cantitate semnificativă o dată cu proteinele plasmatice în cursul reacţiilor chimice obişnuite de dozare a concentraţiei sanguine a sulfamidei. Cu cît concentraţia sulfamidei în sînge este mai mare, cu atît procentul de medicament fixat de albumină este mai mic. În general o cantitate mai mare din sulfamida legată se află sub forma acetilată decît sub forma liberă.

Legarea sulfamidelor de proteine are o serie de consecinţe importante. De exemplu, cînd se recalculează datele de absorbţie pentru a include şi sulfamida nelegată, difuzibilă, ce se găseşte în apa din organism şi care se află în echilibru cu acea din plasmă, se constată că absorbţia gastro-intestinală a celor 3 diazine este foarte asemănătoare şi că sulfadiazina se absoarbe tot atît de repede, ca şi cele 2 derivate ale ei. Legarea de proteine explică de ce sulfamidele sînt mult mai solubile în plasmă, decît în apă sau soluţii saline (tabelul 56); datorită aceluiaşi motiv, concentraţia lor este mai mare în plasmă, decît în lichidul cefalorahidian şi celelalte umori. Mai mult, se pare că fracţiunea legată nu are acţiune bacteriostatică şi astfel concentraţia eficace a sulfamidei în lichidele organismului corespunde mai curînd concentraţiei fracţiunii nelegate, decît concentraţiei totale; cu toate acestea, sulfamida legată este o sursă potenţială de medicament activ, pentru că ea poate fi eliberată din combinaţia ei cu proteinele (Gilligan, 1943; Davis 1943, 1949).

Distribuţie. Sulfamidele sînt distribuite în toate ţesuturile, fapt care are o importanţă deosebită pentru eficacitatea lor terapeutică în infecţiile generale. Volumul real al distribuţiei lor în apa din organism a atras atenţia mai multor cercetători.

Fischer şi colaboratorii (1943) au determinat concentraţiile unui mare număr de sulfamide în diverse ţesuturi şi umori ale organismului animal. Dacă se fac corecţiile necesare pentru fracţiunea legată de albuminele plasmatice, fracţiunile difuzibile de sulfadiazină şi sulfamerazină, spre deosebire de cele ale sulfamidelor mai vechi, se distribuie ca şi cînd ar trece liber prin membranele celulare şi nu s-ar localiza selectiv în celule; cu alte cuvinte ele sînt uniform distribuite în toate compartimentele apei din organism. Timpul necesar pentru a se atinge echilibrul cu plasma (între 2—4 ore) variază însă de la ţesut la ţesut şi de la compus la compus.

Concentraţia sulfadiazinei în *plasmă* este aproximativ egală cu aceea din *eritrocite*; în schimb congenerii ei metilaţi sînt mai puţin concentraţi în eritrocite decît în plasmă; acest lucru este valabil în special pentru sulfametazină. Sulfadiazina pătrunde în lichidele *pleural, peritoneal, sinovial, ocular* şi *cefalorahidian*, atingînd o concentraţie terapeutică în decurs de 4 ore de la ingerarea unei doze orale unice de 0,06 g/kilocorp: concentraţiile în lichidele de mai sus ating 50—80% din concentraţia sanguină determinată concomitent. Deoarece conţinutul proteic al acestor umori este de regulă mic, majoritatea sulfamidelor se găsesc în formă nelegată. Cum difuziunea este în funcţie de timp, după suprimarea medicamentului concentraţia sulfamidei în lichidele tisulare poate să o depăşească pentru un timp pe aceea din plasmă.

Lichidul cefalorahidian. Sulfamidele administrate pe cale generală în doze potrivite apar în lichidul cefalorahidian în concentraţii eficace pentru tratamentul infecţiilor meningiene, astfel că injectarea lor intrarahidian nu este necesară. Viteza şi intensitatea difuziunii variază de la medicament la medicament şi depind de mai mulţi factori: concentraţia sanguină, cantitatea de sulfamidă legată de albumina plasmatică, gradul acetilării, prezenţa inflamaţiei meningiene şi caracteristicile fizico-chimice ale fiecărui compus. Cînd echilibrul este atins, concentraţia sulfadiazinei în lichidul cefalorahidian reprezintă 50—80% din concentraţia sanguină determinată concomitent; congenerii ei metilaţi ating concentraţii ceva mai mici (30—70%) (tabelul 55). Deoarece compuşii acetilaţi sînt legaţi de albumina plasmatică în proporţie mai mare şi prin urmare sînt mai puţin difuzibili, raportul dintre cantitatea de medicament liber şi acetilat este mai mare în lichidul cefalorahidian decît în sînge. Acelaşi lucru este valabil şi pentru celelalte lichide biologice. Albumina lipseşte practic din lichidul cefalorahidian; în consecinţă o concentraţie de 5 mg% va exercita o acţiune bacteriostatică egală cu a unei concentraţii sanguine de 10 mg %, din care jumătate este fixată de proteinele plasmatice. Dintre sulfamide, sulfatiazolul pătrunde cel mai puţin în lichidul cefalorahidian, în special pentru că este fixat intens de proteinele plasmatice; cu toate acestea, aşa cum am arătat mai sus, nivelul bacteriostatic eficace al medicamentului este aproape acelaşi în sînge şi în lichidul cefalorahidian, o dată echilibrul atins.

Distribuţia la făt. Sulfamidele trec uşor prin placentă şi intră în circulaţia fetală. Echilibrul dintre sîngele matern şi cel fetal se stabileşte în decurs de 3 ore după o doză orală unică de sulfadiazină. Concentraţiile atinse în ţesuturile fetale sînt suficiente pentru a produce, atît efecte antibacteriene, cît şi efecte toxice, De exemplu, concentraţia sanguină a sulfadiazinei la făt reprezintă 50—90% din cea a sîngelui matern. Medicamentul pătrunde mai lent în lichidul amniotic decît în sîngele fetal.

Metabolism intermediar. Sulfamidele suferă modificări metabolice de intensitate variabilă în ţesuturi, şi în special în ficat. Ele sînt supuse, atît acetilării,

Scanned with OKEN Scanner

cît şi oxidării. Unii cercetători cred că produselor de degradare metabolică a sulfamidelor şi în special produselor de oxidare, li se datoresc multe dintre reacţiile toxice generale, în special leziuni ale pielii şi fenomene de hipersensibilitate. La aproape toate speciile, exceptînd cîinele, principalul produs de degradare metabolică este sulfamida acetilată în N^4 un produs de conjugare cu acidul acetic. La unele specii, dar nu şi la om, se produce totodată şi o dezacetilare limitată, numai cu fracţiunea nelegată. Cum forma liberă reprezintă agentul terapeutic activ şi deoarece concentraţia ei sanguină nu corespunde dozei administrate, datorită, atît faptului că acetilarea se face în grade diferite, cît şi altor factori, este absolut necesar să se determine periodic concentraţia plasmatică a medicamentului liber în cursul tratamentului bolnavilor cu infecţii bacteriene grave cărora li se administrează doze mari de sulfamide.

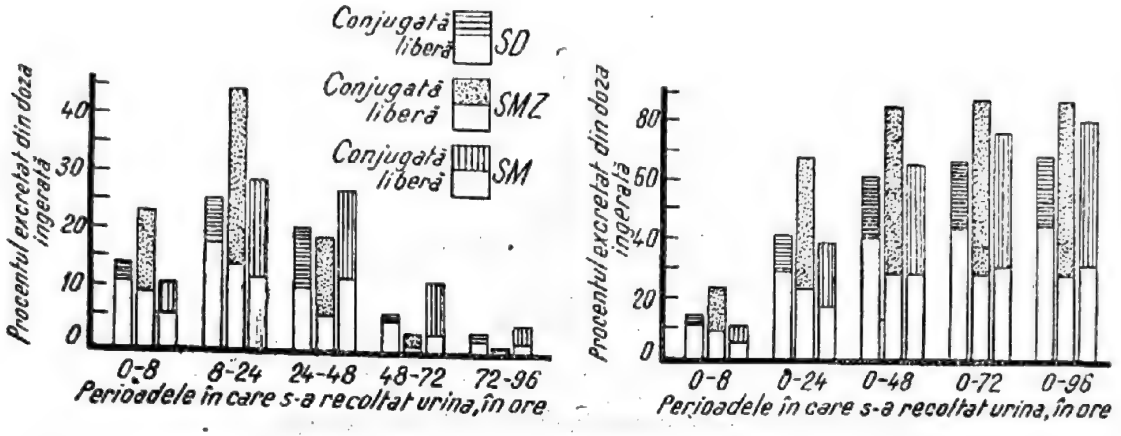


Fig. 71. — Excreţia urinară a sulfadiazinei, sulfamerazinei şi sulfametazinei, la individul normal.

Graficul din *stînga* prezintă media excreţiei urinare a sulfamidelor, în procente din doza ingerată, determinată la 14 indivizi normali în perioade succesive după administrarea unei doze unice de 0,05 g/kilocorp, *per os*.

Cele 3 diazine au fost administrate fiecăruia dintre cei 14 indivizi la interval de o săptămînă una de cealaltă. SD — sulfadiazina, SM — sulfamerazina, SMZ — sulfametazina. Înălţimea coloanelor reprezintă cantitatea de sulfamidă excretată în procente din doza totală administrată. Înălţimea porţiunilor albe ale coloanelor traduce procentul de sulfamidă liberă; cea a porţiunilor punctate sau liniate, procentul de sulfamidă conjugată. De comparat cu datele din tabelul 55.

Graficul din *dreapta* prezintă media excreţiei urinare a celor 3 diazine, în procente din doza ingerată, calculată pentru fiecare perioadă de la începutul recoltării, în cadrul aceleiaşi experienţe ca şi graficul din stînga (după Welch, Mattis, Latven, Benson şi Shiels, 1943; prin amabilitatea redacţiei revistei *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*).

astfel că procesul este reversibil. Ficcare sulfamidă este acetilată într-o măsură diferită. De exemplu, procentul de sulfamidă acetilată din cantitatea totală de sulfamidă din plasmă variază între 10 şi 40% pentru sulfadiazină şi derivaţii ei metilaţi (tabelul 55). Importanţa acetilării rezidă în faptul că produsul rezultat nu mai are acţiune antibacteriană, în schimb menţine potenţialul toxic al substanţei din care provine. Un alt dezavantaj este faptul că formele acetilate ale sulfamidelor mai vechi (spre deosebire de ale diazinelor) sînt mai puţin solubile (tabelul 56) şi astfel contribuie la apariţia cristaluriei şi a complicaţiilor renale. Deoarece procesul de acetilare este în funcţie de timp, fracţiunea conjugată creşte considerabil cînd medicamentul rămîne mai multă vreme în organism, cum se întîmplă la bolnavii cu tulburări funcţionale renale. Acetilsulfamidele sînt legate de albumina plasmatică în cantitate ceva mai mare decît formele libere şi se ştie că umorile organismului intră în echilibru

S-au făcut multe încercări de a identifica biologic produsele de oxidare ale sulfamidelor. Oxidarea interesează de obicei gruparea paraaminică; dar poate avea loc şi în inelul heterociclic al sulfamidelor substituite în N^1; metaboliţii care rezultă sînt excretaţi în urină sub formă conjugată. De exemplu, la om, au fost găsite în urină cantităţi mari de glicuronide hidrosolubile de sulfamerazină şi sulfametazină, fapt care denotă că aceste sulfamide se transformă în compuşi oxidaţi. Administrarea de alcaline sporeşte conjugarea cu acidul glicuronic şi scade pe aceea cu acidul acetic. Cercetări întreprinse cu sulfamide care conţin sulf radioactiv arată că sulfatul anorganic nu este catabolizat. Pentru a înţelege rolul diferiţilor metaboliţi în eficacitatea antibacteriană şi în toxicitatea sulfamidelor mai sînt necesare încă multe cercetări.

Excreţie. Sulfamidele sînt eliminate complet din organism în parte ca atare, în parte ca produşi de metabolism. Cea mai mare fracţiune este eliminată prin urină. Cantităţi mici se elimină şi prin fecale, bilă, lapte şi alte secreţii.

Eliminarea renală (tabelul 55; fig. 71 şi 72). Sulfadiazina se excretă aproape complet prin rinichi, atît

Scanned with OKEN Scanner

sub formă liberă, cît şi sub formă acetilată, mai repede la început, mai lent apoi, în timp de 2 sau 3 zile. Medicamentul poate fi decelat în urină după 30 de minute de la ingestia lui şi aproape imediat după administrarea lui intravenos. Aproximativ 10% dintr-o doză orală unică se elimină prin urină în primele 6 ore, 50% în 24 de ore şi 60—85% în 48—72 de ore. Cantitatea totală eliminată de rinichi reflectă cu destulă fidelitate gradul absorbţiei intestinale a medicamentului. După administrarea parenterală, excreţia compusului este mai rapidă şi în urină apar cantităţi totale mai mari; aproximativ 75% din sulfadiazina injectată intravenos se elimină în 24 de ore. Dozele uzuale realizează cu uşurinţă concentraţii urinare ale sulfadiazinei de 10—25 ori mai mari (100 pînă la 500 mg %) decît cele din sînge. Aceste concentraţii mari nu au numai rol bacteriostatic, ci şi bactericid. Acest fapt justifică utilizarea sulfamidelor pe cale generală în tratamentul infecţiilor căilor urinare. Aproximativ 15—40% din sulfadiazina excretată se găseşte sub formă acetilată. Dacă funcţia renală este afectată, eliminarea sulfamidei scade şi concentraţia ei în organism poate să atingă nivelul toxic. Astfel, dacă bolnavul devine anuric, concentraţia sanguină a sulfamidei rămîne practic constantă, chiar dacă administrarea medicamentului este sistată. Substanţa reţinută este acetilată progresiv şi procentul formei inactive creşte. De aceea este important să cunoaştem starea funcţională renală a bolnavilor cărora li se administrează sulfamide. Solubilitatea scăzută, atît a compusului liber, cît şi a celui acetilat, în urina acidă, este cauza complicaţiilor căilor urinare datorite urolitiazei şi motivul pentru care se administrează profilactic alcaline; aceste aspecte care privesc excreţia renală sînt discutate în capitolul care tratează despre toxicitate.

Sulfamerazina şi în mod particular *sulfametazina* se excretă mult mai lent, cu o viteză de aproximativ jumătate sau două treimi din viteza de excreţie a sulfadiazinei; prin urmare, ele pot fi administrate în doze mai mici şi la intervale mai lungi. Procentul de acetilsulfamerazină în urină este de aproximativ 35—60. Sulfametazina se acetilează mai repede şi în măsură mai mare decît sulfadiazina sau decît sulfamerazina; acetilsulfametazina reprezintă cam 50—80% din medicamentul total recuperat în urină. Cînd se administrează bicarbonat de sodiu în cantitate suficientă pentru a alcaliniza urina, excreţia renală a sulfamidelor — sub formă liberă sau acetilată — creşte, pentru că reabsorbţia lor tubulară scade (Peterson şi alţii, 1943; Beyer şi alţii, 1944). Ingestia de apă sau administrarea unei soluţii de clorură de sodiu 0,9% sau a unei soluţii de glucoză 5—10% în perfuzii scade concentraţia sulfadiazinei în urină crescînd volumul urinar. Mai mult, perfuzia de glucoză accelerează totodată şi excreţia renală a medicamentului.

Mecanismele intime prin care rinichii excretă sulfamidele au fost cercetate pe scară largă. Fiecare sulfamidă, liberă sau acetilată, se comportă într-o manieră caracteristică. În toate cazurile, rolul principal este jucat de filtrarea glomerulară.

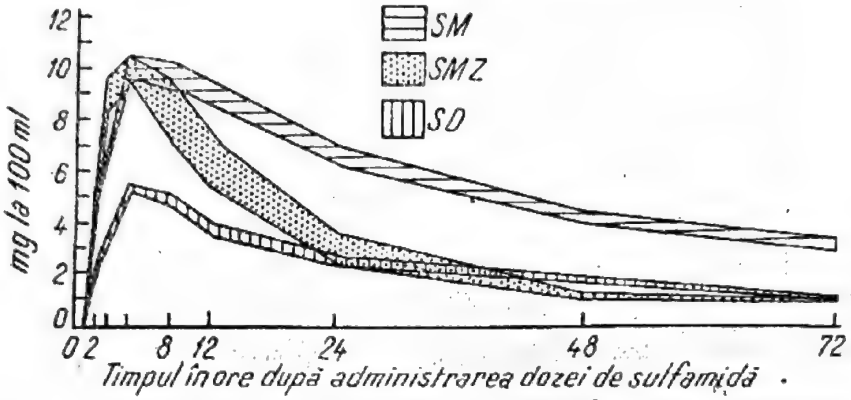


Fig. 72. — Concentraţiile sanguine ale sulfadiazinei, sulfamerazinei şi sulfametazinei, la om.

Figura reprezintă concentraţiile sanguine medii ale sulfamidelor libere şi totale la 14 indivizi normali, la diferite intervale, după administrarea unei doze unice de 0,05 g/kilocorp *per os*. Cele 3 diazine au fost administrate la interval de o săptămînă între ele fiecăruia dintre cei 14 indivizi. Pe fiecare curbă, linia inferioară arată concentraţia sulfamidei libere, iar linia superioară pe aceea a sulfamidei totale; distanţa dintre ele pe verticală reprezintă concentraţia sulfamidei conjugate. SD = sulfadiazina; SM = sulfamerazina; SMZ = sulfametazina. De comparat cu datele din tabelul 55 (după Welch, Mattis, Latven, Benson şi Shiels, 1943, prin amabilitatea redacţiei revistei *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*).

Reabsorbţia tubulară intervine într-un grad diferit pentru cele mai multe sulfamide, deşi sulfatiazolul şi sulfacetamida nu sînt reabsorbite într-o măsură apreciabilă. Secreţia tubulară joacă şi ea un rol în unele cazuri. Numai fracţiunea dializabilă nelegată de proteine participă la filtrarea glomerulară; în consecinţă, cînd se calculează *clearance*-ul substanţei respective trebuie să se facă corecţia pentru fracţiunea legată de proteine.

Clearance-ul renal al *sulfanilamidei* arată că forma acetilată se elimină cam cu aceeaşi viteză ca şi inulina şi că, în consecinţă, nu este reabsorbită în măsură semnificativă la nivelul tubilor; dimpotrivă, aproximativ 60—70% din sulfanilamida liberă se reabsoarbe. *Clearance*-ul celor 2 forme pare să fie independent de concentraţiile lor plasmatice şi relativ independent de debitul urinar. Aproximativ 50% din sulfanilamida excretată se găseşte sub formă acetilată. *Sulfatiazolul* se elimină aproape integral prin filtrare glomerulară şi nu este reabsorbit sau secretat de tubi într-o măsură importantă. De aceea, cea mai mare parte din doza administrată (80—95%) se elimină în 24 de ore. Aproape 20% din sulfatiazolul urinar se află sub formă acetilată. *Acetilsulfatiazolul* nu se elimină numai prin filtrare glomerulară, ci şi prin secreţia tubulară.

Clearance-ul renal al *sulfadiazinei* şi al *congenerilor ei* metilaţi a fost determinat, atit la om, cît şi la animale, făcînd corecţiile necesare pentru fracţiunea legată de proteinele plasmatice. *Clearance*-ul sulfadiazinei şi cel al sulfamerazinei reprezintă 31, respectiv 20% din *clearance*-ul inulinei determinat simultan, fapt care arată că aceşti compuşi sînt reabsorbiţi în mare măsură (69, respectiv 80%) de tubii renali. Sulfametazina se elimină şi mai puţin rapid, datorită faptului că 85% este reabsorbită. *Fracţiunile acetilate* ale celor 3 diazine se elimină mai rapid decît formele lor libere; administrarea de alcaline măreşte *clearance*-ul renal, scăzînd şi mai mult reabsorbţia lor tubulară. Acetilsulfamerazina şi acetilsulfadiazina se elimină prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară; dar în cazul acetilsulfadiazinei, reabsorbţia tubulară predomină faţă de secreţia tubulară. Majoritatea investigaţiilor par să arate că *clearance*-ul renal al diazinelor nu creşte cu diureza (cu excepţia diurezei produsă de glucoză) şi că un debit urinar mai mare scade în general concentraţia finală a medicamentului în urină. *Clearance*-urile diazinelor nu sînt modificate semnificativ de concentraţiile lor plasmatice, pentru că efectul reabsorbţiei lor tubulare crescute tinde să anuleze efectul filtrării glomerulare mari.

Alte căi de eliminare. După dozele orale convenţionale, în *fecale* nu se găsesc decît cantităţi mici de sulfadiazine (0—70 mg la 100 g de scaun). Excreţia fecală a sulfamidelor utilizate în chimioterapia intestinală va fi prezentată mai jos. Cum fracţiunea difuzibilă a sulfamidei din plasmă pătrunde în toate umorile organismului, un mic procent din doza totală administrată se elimină în diferite secreţii. Deşi sulfamidele se distribuie în toată apa din organism, concentraţiile atinse în lichidele elaborate de celulele secretoare (mucoasa gastrică, celulele hepatice, plexul coroid, glandele lacrimale etc.) nu depind numai de legile fizice ale difuziunii, ci şi de caracteristicile fizico-chimice ale medicamentului respectiv (coeficientul de activitate, constanta de difuziune) şi de celulele glandei respective (Davenport, 1942). Sulfadiazina apare în *lichidul prostatic* şi *seminal* în concentraţii terapeutice, fapt important în tratamentul infecţiilor prostatei şi ale uretrei posterioare. Ea se găseşte de asemenea în lapte, într-o concentraţie asemănătoare celei din plasmă, dar cantitatea de medicament ingerată de sugari nu exercită efecte terapeutice sau toxice. Sulfamidele se mai elimină prin *transpiraţie*, *secreţii sebacee*, *salivă*, *suc intestinal* şi *bilă*. Concentraţia medicamentului în bilă este aproximativ egală cu cea sanguină. Deşi ficatul joacă un rol important în acetilarea sulfamidelor, raportul dintre forma liberă şi cea conjugată în bilă este asemănător cu cel din sînge. Concentraţia sulfadiazinei este mult mai mică în *sucul gastric* decît în sînge şi este independentă de secretagoge şi de aciditatea liberă sau totală, de cantitatea de cloruri neutre sau de constituenţii organici ai sucului.

Concentraţia sanguină a sulfamidei. Concentraţia sulfamidei în sînge depinde de numeroşi factori: doza şi calea de administrare, viteza şi limita absorbţiei, distribuţia ei în organism, intensitatea degradării şi a excreţiei.

Am prezentat în tabelul 55 şi figura 72 concentraţiile sanguine ale celor 3 diazine determinate la intervale diferite după administrarea unor doze orale obişnuite. Concentraţiile necesare pentru controlul eficace al diferitelor infecţii au fost prezentate în paragraful „Administrare şi posologie" şi asupra cărora vom reveni la tratamentul bolilor bacteriene specifice. Determinarea periodică a concentraţiei sanguine a sulfamidei poate fi deosebit de utilă în cazurile în care bolnavul nu răspunde la tratament potrivit aşteptărilor cînd se administrează parenteral doze mari sau cînd funcţia renală este lezată. În schimb, ea este rareori necesară atunci cînd se obţine rapid un răspuns clinic favorabil sau cînd sulfamida nu este administrată decît o scurtă perioadă. Semnificaţia concentraţiilor sanguine în chimioterapia sulfamidică a fost referată de Marshall (1949).

TOXICOLOGIA SULFAMIDELOR

Toxicitatea sulfamidelor constituie obstacolul principal în folosirea lor în clinică. Ea impune grijă la administrarea lor, contraindică folosirea lor fără discriminare şi impune menţinerea bolnavului sub supravegherea atentă a medicului. Reacţiile secundare nocive pot fi uşoare, fără urmări, ori grave şi chiar fatale. Ele nu sînt numai supărătoare, ci uneori chiar nocive şi pot produce incapacitatea funcţională a individului pe timp de săptămîni sau luni. Totuşi, cunoaşterea amănunţită a potenţialului toxic al sulfamidelor şi respectarea precauţiilor necesare permit medicului să administreze aceste medicamente fără riscuri pentru bolnav. Nu se cunoaşte nici un antagonist specific al efectelor toxice ale sulfamidelor; acidul paraminobenzoic nu contracarează şi nici nu previne manifestările secundare toxice. Reacţiile produse de sulfamide trebuie deosebite de efectele datorite bolii pentru care medicamentul a fost administrat. Complicaţiile grave determinate de sulfamide, ca de exemplu reacţiile cutanate, renale, hepatice, ale măduvei oaselor, sanguine şi de la nivelul nervilor periferici, trebuie diagnosticate cît de curînd, astfel ca administrarea medicamentului să poată fi oprită cît mai precoce. Dacă la o administrare prealabilă a sulfamidelor, s-a înregistrat o reacţie secundară nocivă, eventualitatea unui răspuns toxic

Scanned with OKEN Scanner

sever la un nou tratament cu aceste medicamente creşte considerabil.

În contrast cu efectele toxice pe care le produc în clinică, sulfamidele sînt comparativ inerte cînd li se testează acţiunile farmacologice acute la animale sau la om. De exemplu sulfamidele nu modifică semnificativ presiunea sanguină, funcţia cardiacă, motilitatea intestinală, tonusul uterin sau secreţiile glandelor exocrine.

Sulfadiazina şi-a menţinut o poziţie primordială, pentru că este mai puţin toxică decît sulfamidele care au precedat-o. Derivaţii metilaţi ai sulfadiazinei, în special sulfamerazina, dau în linii mari reacţii secundare toxice tot atît de frecvente, de acelaşi tip şi de aceeaşi gravitate ca şi substanţa din care provin. Reacţiile descrise mai jos sînt în mare măsură cele produse de sulfadiazine; vom nota aparte reacţiile specifice care se deosebesc de acest model. Incidenţa tuturor efectelor toxice ale sulfadiazinei este de aproximativ 6—8%; în cazul sulfatiazolului, ea este de două ori mai mare şi de 4 ori mai mare în cazul sulfapiridinei. În general, copiii tolerează medicamentul mai bine decît adulţii. Incidenţa, gravitatea, caracterul şi semnificaţia diferitelor reacţii toxice la sulfadiazină au fost cercetate pe un număr mare de bolnavi; amănuntele acestor analize pot fi găsite în referinţele bibliografice de la sfîrşitul capitolului (Finland şi alţii, 1942; Dowling şi alţii, 1944; Plumer şi Wheeler, 1944; Vilter şi Blankenhorn, 1944, Long, 1947; Northey, 1948; Nissen şi alţii, 1950; Kutscher şi alţii, 1954).

Complicaţiile produse la nivelul căilor urinare. Cele mai grave şi mai frecvente complicaţii provocate de sulfamide administrate pe cale generală se produc la nivelul căilor urinare. *Incidenţa* reacţiilor secundare toxice renale variază foarte mult, depinzînd nu numai de sulfamida folosită, ci şi de mulţi alţi factori. Dintre sulfamidele vechi, sulfanilamida era practic nenocivă din acest punct de vedere, pentru că se solvează bine în apă, în timp ce sulfatiazolul provoacă hematurie macroscopică sau microscopică la aproximativ 5% dintre bolnavi şi oligurie, anurie sau azotemie la circa 1%. Dintre sulfamidele folosite astăzi în mod obişnuit pe cale generală, se preferă sulfadiazina, pentru că frecvenţa complicaţiilor renale este relativ scăzută; cînd este dată *per os*, *ea* nu provoacă hematurie macro- sau microscopică decît la ceva mai puţin de 2% din cazuri, şi numai la aproximativ 0,5% dintre bolnavi produce oligurie, anurie sau azotemie. Cînd este administrată parenteral, frecvenţa tulburărilor renale creşte. Incidenţa şi caracterul complicaţiilor urinare, după sulfamerazină şi sulfametazină, sînt în linii mari aceleaşi ca după sulfadiazină. Complicaţiile produse la nivelul căilor urinare de sulfamide îmbracă 3 tipuri principale. Tipul cel mai comun este *cristaluria*; mai puţin comună, dar mai gravă, este lezarea renală, care determină *nefroza toxică*. În sfîrşit, există leziuni renale secundare *hipersensibilităţii* la sulfamide.

Cel mai obişnuit tip de leziune a căilor urinare este produs de depozitarea cristalelor intrarenal în tubii renali sau extrarenal în calice, bazinet, ureter sau vezică. Cristalele urinare ale fiecărui derivat metabolic al oricărei sulfamide au un aspect microscopic particular (Lehr şi Antopol, 1942). De exemplu, cristalele de sulfadiazină liberă apar sub formă de globule cenuşiu-murdare, uneori acoperite cu ace mici; cristalele de acetilsulfadiazină apar ca snopi de grîu legaţi excentric; diametrele cristalelor celor două forme variază între 0,02 şi 0,16 mm. Obstrucţia şi iritaţia produsă de aceste cristale pot determina hematurie micro- sau macroscopică, albuminurie, cilindrurie, oligurie sau anurie, azotemie şi chiar moartea. Cînd sînt depozitate intrarenal, cristalele nu produc simptome de colică renală (durere costovertebrală, febră, hematurie macroscopică) cu aceeaşi frecvenţă ca atunci cînd sînt depozitate extrarenal. Durerea este atît de intensă încît poate să simuleze o afecţiune abdominală acută. Examenul repetat al urinii este obligatoriu şi administrarea sulfamidei va fi oprită la primul semn patologic mai important. Hematuria macroscopică este o indicaţie absolută pentru oprirea tratamentului. Dacă nu se găsesc mai mult de 10—20 eritrocite pe cîmp, cînd se examinează urina la microscop, cu un obiectiv mare, administrarea poate fi continuată, dacă este absolut necesară, cu condiţia ca debitul urinar să nu scadă, balanţa hidrică să fie menţinută şi urina să păstreze o reacţie alcalină.

Cînd urina trece de-a lungul tubilor, pH-ul scade şi concentraţia sulfamidei creşte; aceste condiţii favorizează cristalizarea sulfamidei. Cu toate acestea medicamentul poate să părăsească căile urinare într-o soluţie suprasaturată stabilă; cristalele nu se formează decît cînd limita suprasaturaţiei este depăşită sau cînd există leziuni tubulare sau procese obstructive ori inflamatoare. Cristalele se formează de regulă mai întîi în tubii contorţi şi sedimentează în porţiunile terminale ale tubilor colectori şi în calicele renale unde se pot alipi formînd concreţiuni care obstruează; acestea pot rămîne aci sau pot coborî în ureter. Acest proces se poate extinde în sus la tubii colectori, în sens retrograd. Pe aceste concreţiuni se poate depozita calciul, care le va face opace la raze X. Nu numai sulfamida acetilată cristalizează, ci şi alţi derivaţi metabolici şi chiar substanţa liberă. Spre deosebire de sulfapiridină şi de sulfatiazol, sulfadiazina şi congenerii ei metilaţi dau derivaţi acetilaţi mai solubili decît compuşii originali, dar incidenţa mai mică a urolitiazei după acetildiazine nu poate fi explicată numai prin această proprietate. Solubilitatea tuturor sulfamidelor folosite în clinică sporeşte o dată cu creşterea pH-ului; aceea a sulfadiazinei şi a derivaţilor ei metilaţi creşte net cînd pH-ul creşte în limitele fiziologice (tabelul 56). Cristaluria este deci mai puţin comună după diazine şi poate fi mai uşor prevenită prin alcalinizarea urinii.

Analiza tabelului 56 relevă următoarele fapte în legătură cu solubilitatea formelor libere şi acetilate ale diazinelor. La o concentraţie de 1 mg la %, derivaţii acetilaţi ai celor 3 diazine sînt mai solubili decît formele libere corespunzătoare în limitele de variaţie ale pH-ului urinar. Sulfametazina este cea mai solubilă dintre ele în zona acidă, iar sulfadiazina, în zona alcalină. Acetilsulfametazina este mai solubilă decît acetilsulfamerazina cînd pH-ul urinar este acid; ea este mai solubilă şi decît acetilsulfadiazina pînă la pH-ul 6,6. Acetilsulfadiazina este cea mai solubilă dintre cele 3 diazine acetilate în zona alcalină.

Scanned with OKEN Scanner

Ţinînd seama de consideraţiile de mai sus, s-au instituit o serie de măsuri care au drept scop să prevină şi să trateze litiaza urinară produsă de sulfamide. Volumul urinar în 24 de ore trebuie să fie de cel puţin 1 500 ml, preferabil de 3 000 ml. Acest volum se realizează cu greutate la indivizii care nu pot bea lichide în cantităţi suficiente sau care pierd lichide prin diaree, vărsături sau transpiraţie. Dacă volumul urinar creşte, concentraţia sulfamidelor scade şi pH-ul urinar creşte. Alcalinizarea urinii este o măsură intrată în uz pentru a preveni şi trata cristaluria. Aşa cum au arătat Schwartz şi colaboratorii (1941) şi au susţinut mulţi alţii, tratamentul cu bicarbonat de sodiu scade în mare măsură incidenţa şi numărul cristalelor de sulfamidă. De exemplu, Flippin şi Reinhold (1946) au demonstrat că după sulfadiazină şi sulfamerazină, cristaluria apare în aproximativ 25—30% din cazuri; cînd au administrat alcaline în cantităţi suficiente pentru a asigura un pH urinar de cel puţin 7,15 cristaluria nu s-a mai produs de loc; sub pH-ul 7,15 modificările pH-ului urinar nu aveau vreo influenţă semnificativă asupra incidenţei acestei tulburări. Ei au constatat că sînt necesare cel puţin 12 g de bicarbonat de sodiu pentru a asigura această limită critică de pH. Bicarbonatul, acetatul, lactatul sau citratul de sodiu pot fi administrate oral în doze fracţionate în decurs de 24 de ore; se va analiza urina pentru a ne asigura că doza de alcaline administrată este suficientă pentru a produce o creştere a pH-ului la nivelul necesar pentru a preveni cristaluria. Dacă se administrează sulfadiazină sodică pe cale parenterală, ca de exemplu postoperator, se va injecta intravenos o soluţie de lactat de sodiu pentru a asigura alcalinizarea urinii; cantitatea necesară de obicei este de aproximativ 500 ml de soluţie M/6 la 12 ore. Cînd cristaluria este masivă şi a produs blocaj extrarenal, se va practica irigarea bazinelor şi a ureterelor cu o soluţie de bicarbonat de sodiu 10%; se vor asocia alcaline şi lichide abundente pe cale orală. Cînd obstrucţia este gravă, intervenţia chirurgicală devine uneori necesară. După trecerea episodului acut mai poate persista încă mult timp o leziune renală reziduală. Cum anuria din cursul sulfamidoterapiei poate fi determinată şi de o necroză tubulară difuză (vezi mai jos), cistoscopia devine uneori necesară pentru a diagnostica blocajul prin cristale.

Deoarece sărurile alcaline sînt contraindicate la anumiţi indivizi, sînt deseori administrate în doze nepotrivite şi reprezintă o îngreunare pentru bolnav, s-a căutat alt mijloc pentru a împiedica apariţia cristaluriei sulfamidice. Aşa s-a ajuns la folosirea mixturilor de sulfamide şi la utilizarea unor congeneri cu o solubilitate mai mare (vezi mai jos).

Nefroza toxică fără depozite intrarenale de cristale reprezintă o altă complicaţie gravă a sulfamidoterapiei. Leziunea este localizată în tubi, poate fi în focar sau difuză, se caracterizează prin necroză şi degenerare şi printr-o intensă reacţie inflamatoare peritubulară. Uneori sulfamidele pot leza şi glomerulii. Nefroza toxică poate determina oligurie, anurie, uremie şi moartea. Uneori tabloul este dominat de tulburarea gravă a echilibrului electrolitic şi s-a descris un sindrom caracterizat prin uremie, hipercolesterolemie, hipernatremie şi encefalopatie. Alcalinele nu previn instalarea nefrozei toxice şi nici nu-i modifică evoluţia. Ea nu depinde de dozele totale de sulfamide şi nici de preexistenţa unei afecţiuni renale. Tratamentul ei constă în menţinerea cu grijă a echilibrului electrolitic şi metabolic pînă la vindecarea leziunii renale.

Leziunile de hipersensibilitate ale rinichiului reprezintă a treia categorie de complicaţii renale produse de sulfamidoterapie. În acest caz, nu numai rinichiul, ci şi alte organe sînt interesate. La nivelul lor apar leziuni vasculare în focare diseminate, ca de exemplu tromboflebite şi arterite necrotice. Reacţiile de acest tip sînt descrise mai jos.

Febra medicamentoasă. Febra medicamentoasă se observă la aproximativ 5% dintre bolnavi după sulfanilamidă sau sulfatiazol şi numai la 1,5% după sulfadiazină. Cauza reacţiei febrile nu este cunoscută. Se pare că ea este datorită sensibilizării la medicament şi tinde să se reproducă la majoritatea bolnavilor dacă li se administrează din nou aceeaşi sulfamidă sau alta. Este necesar să distingem febra produsă de medicament de febra provocată de infecţia existentă sau de o recrudescenţă a ei. Febra medicamentoasă apare de regulă brusc între a 7-a şi a 10-a zi de tratament, dar poate să apară mult mai curînd sau mult mai tîrziu şi uneori chiar după terminarea tratamentului. Febra se însoţeşte de raş maculo-papular şi de prurit la aproximativ jumătate din cazuri. Frisoanele, starea de rău şi cefaleea sînt obişnuite. Temperatura poate să urce pînă la 40°C. Deşi febra sulfamidică seamănă cu aceea din boala serului, hipersensibilitatea pielii, adenopatia, artrita şi precipitinele serice lipsesc. Un element important de diagnostic este faptul că episodul febril apare de regulă după ce febra şi celelalte simptome produse de infecţie au cedat. Cînd se suprapune febrei provocate de infecţie, diagnosticul este mult mai greu; în acest caz se va nota însă că temperatura creşte brusc şi mai mult decît ar fi de aşteptat în raport cu evoluţia clinică a bolii. Medicaţia va fi întreruptă, se vor administra lichide în exces şi nu se va mai readministra vreodată sulfamide unui astfel de bolnav. Febra poate să anunţe de asemenea instalarea unor reacţii toxice grave, ca de exemplu anemia hemolitică acută sau agranulocitoza.

Dermatita. Frecvenţa dermatitei după sulfadiazină este de aproximativ 1,5%; după sulfatiazol, de circa 5%. Erupţiile cutanate îmbracă tipuri morfologice foarte variate. Leziunile pot avea un caracter de urticarie, de edem angioneurotic, erizipeloid, morbiliform, scarlatiniform, pemfigoid, peteşial sau purpuric. Momentul apariţiei este de regulă între a 8-a şi a 12-a zi, dar erupţia se poate instala şi mai devreme sau mai tîrziu, în a 3-a săptămînă de medicaţie. Raşul apare de regulă fără semne prodromice şi se însoţeşte de febră şi stare generală alterată. Dermatita poate fi însoţită de prurit, dar acest fapt nu este obligatoriu. Erupţia poate să fie strict localizată sau generalizată; de cele mai multe ori ea interesează faţa, trunchiul şi extremităţile. Mucoasele pot fi şi ele interesate. De exemplu, sulfatiazolul şi uneori şi sulfadiazina provoacă conjunctivite. Dermatita poate să fie uşoară şi pasageră sau gravă şi de lungă durată. Unii bolnavi prezintă o sensibilitate crescută la lumină în cursul dermatitei, în special cei care fuseseră vaccinaţi

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 56

Solubilitatea sulfamidelor[1]

mg la 100 ml, la 37°C

	Apă pH 5,5	Ser	Urină	
			Solubilitate	pH
Sulfadiazina	14	160	18	5,5
			30	6,5
			80	7,0
			200	7,5
			450	8,0
Acetilsulfadiazina	20	165	26	5,5
			80	6,5
			250	7,0
			500	7,5
Sulfamerazina	32	—	35	5,5
			45	6,5
			65	7,0
			160	7,5
			425	8,0
Acetilsulfamerazina	35	—	38	5,5
			45	6,5
			125	7,0
			275	7,5
Sulfametazina	68	235	70	5,5
			76	6,5
			82	7,0
			140	7,5
Acetilsulfametazina	85	—	90	5,5
			110	6,5
			145	7,0
			240	7,5
Sulfanilamida	1 500	1 970	1 700	7,0
Acetilsulfanilamida	530	360	360	7,0
Sulfatiazolul	96	250	80	5,0
			100	5,5
			108	6,5
			250	7,5
Acetilsulfatiazolul	6	104	15	5,4
			32	7,5
			265	8,2
Sulfapiridina	52	68	40	5,5
			62	7,5
Acetilsulfapiridina	25	35	11	5,5
			19	7,0
			37	7,5

[1] Compilate din surse diferite (v. mai ales Gilligan şi Plummer, 1943; Northey, 1948; Hawking şi Lawrence, 1951; date divergente asupra solubilităţii sulfadiazinei şi a sulfamerazinei se găsesc la Welch şi colaboratorii, 1943).

Scanned with OKEN Scanner

recent împotriva variolei. Bolnavii cărora li se administrează sulfamide nu se vor expune la soare şi nu vor face raze ultraviolete. Se pare că frecvenţa raşului medicamentos şi a febrei creşte direct proporţional cu doza de sulfamidă; această constatare a fost folosită ca argument în favoarea mixturilor de sulfamide în care cantitatea totală a ficăruia dintre constituenţi este relativ mică.

Leziunile urticariene şi edemul angioneurotic pot fi însoţite uneori de reacţii anafilactice grave, dar, din fericire, acest lucru se întîmplă rareori. Adrenalina sau aminele înrudite pot fi administrate pentru a suprima aceste simptome. Examenul hematologic nu arată nici o tulburare în cursul dermatitei sulfamidice, cu excepţia unei eozinofilii ocazionale. Trombocitele sînt normale chiar cînd leziunile sînt predominant hemoragice, ceea ce ne face să opiniem pentru o acţiune primitiv angiotoxică a medicamentului. Forma cea mai gravă a erupţiei cutanate este dermatita buloasă sau exfoliativă care poate deveni fatală. Ea poate fi însoţită de o hepatită acută, sau de alte complicaţii grave produse de toxicitatea sulfamidei.

Diagnosticul dermatitei sulfamidice se face cu uşurinţă, deşi raşul morbiliform se deosebeşte greu de rujeolă. *Tratamentul* constă în expectativă şi medicaţie simptomatică. Sulfamidoterapia trebuie întreruptă imediat cînd apare o erupţie cutanată. Leziunile dispar de obicei rapid după suprimarea medicaţiei şi nu lasă sechele, deşi se poate produce descuamaţie.

Readministrarea unei sulfamide la un bolnav care a prezentat înainte un raş sau o febră medicamentoasă poate produce o recădere a erupţiei sau o reacţie mult mai gravă, ca nefroză sau hepatită toxică acută. Senzibilizarea la sulfamide poate dura mai mulţi ani, pentru că nu se cunosc metode de desensibilizare eficace.

Testele cutanate obişnuite şi determinarea precipitinelor serice nu pot decela, de regulă, o sensibilitate specifică faţă de o anumită sulfamidă; uneori în serul unui bolnav sensibilizat se poate găsi un anticorp sensibilizant pentru piele la sulfadiazină. Sulfamidele sînt agenţi cu o capacitate mare de sensibilizare cutanată, mai ales cînd sînt aplicate pe o piele lezată. Din acest motiv, aplicarea lor locală pe piele şi mucoase a fost părăsită.

Hepatita. Hepatita este o complicaţie foarte rară, dar gravă, a tratamentului cu sulfadiazină şi poate evolua fatal. Frecvenţa ei este de 0,3—0,5%, după sulfapiridină şi sulfanilamidă, şi mai mică de 0,1%, după alte sulfamide. Cauza ei este necunoscută, dar se pare că necroza hepatică în focar este provocată de acţiunea toxică directă a medicamentului asupra celulelor parenchimului, în timp ce necroza difuză a organului este rezultatul unei hipersensibilităţi preexistente sau cîştigate a ficatului la sulfamide. De regulă, anamneza relevă o reacţie secundară toxică la sulfamide. Hepatita se instalează de obicei în primele 3 zile de la începutul sulfamidoterapiei. Tabloul clinic obişnuit este compus din greaţă, vărsături, cefalee, febră, mărire acută a ficatului, icter şi o scădere a funcţiei hepatice. Hepatita trebuie deosebită de atingerea hepatică şi de icterul care apar în cursul anemiei hemolitice acute provocate de sulfamide şi care au o cu totul altă importanţă diagnostică; de asemenea, ea trebuie distinsă de icterul care apare uneori la bolnavii cu infecţii streptococice şi pneumococice grave. În cazuri rare, hepatita îmbracă aspectul de atrofie galbenă acută. Uneori ea este întovărăşită de dermatită exfoliativă. Icterul care însoţeşte formele grave de dermatită apare de regulă tîrziu, adică după 10 zile sau mai mult de la instituirea tratamentului cu sulfamide. Lezarea ficatului este îndependentă de doza sulfamidei, de tipul infecţiei sau de starea prealabilă a funcţiei hepatice. Au fost administrate sulfamide la bolnavi cu icter sau ciroză, fără să se constate reacţii secundare, nocive. Totuşi disfuncţia hepatică produsă de sulfamide sau de alte cauze poate să predispună la complicaţii renale secundare medicamentului.

Tratamentul hepatitei provocate de sulfamide constă în întreruperea imediată a medicaţiei, administrarea de lichide în abundenţă, dacă funcţia renală este normală, şi măsurile obişnuite folosite în tratamentul afecţiunii hepatice provocate de tetraclorura de carbon (pag. 957).

Complicaţiile sanguine. Sulfadiazina provoacă efecte toxice variate asupra sîngelui, dar din fericire incidenţa lor este mică.

Anemia hemolitică acută. Această complicaţie gravă şi uneori fatală apare extrem de rar în cursul tratamentului cu sulfadiazină (0,05%). Ea impune suprimarea imediată a chimioterapicului. Frecvenţa ei este mai mare la populaţia de culoare. Cauza hemolizei este necunoscută. Aproximativ 65% dintre bolnavii care au avut cîndva un episod hemolitic produs de medicament vor prezenta o recidivă dacă li se administrează din nou medicamentul. Doza sulfamidei şi concentraţia ei în sînge nu sînt factori predispozanţi. Instalarea complicaţiei este bruscă şi tabloul clinic nu se deosebeşte de cel al altor anemii hemolitice acute. Numărul eritrocitelor poate să scadă cu 2—3 milioane elemente/mm^3 în cîteva ore sau în 1—2 zile. Greaţa, ameţelile, febra, anemia, leucocitoza, reticulocitoza, icterul, hiperbilirubinemia, urobilinuria marcată, mărirea ficatului şi uneori hemoglobinemia sînt principalele simptome clinice şi de laborator. Primele semne apar după 1—3 zile de la instituirea tratamentului cu sulfadiazină şi anemia atinge punctul culminant cam în a 5-a zi. *Tratamentul* constă în suprimarea medicaţiei sulfadiazinice, administrarea de lichide în exces şi transfuzii de sînge

Scanned with OKEN Scanner

repetate de cîte ori este nevoie. Se poate administra fier pentru a accelera regenerarea sanguină. Unui individ care a prezentat o dată o reacţie hemolitică acută la sulfamide nu i se vor mai administra niciodată nici un fel de medicamente din această categorie.

Alte anemii. Anemia aplastică este observată rareori după sulfamide, practic niciodată după sulfadiazină. Ea este provocată de acţiunea toxică a medicamentului asupra celulelor măduvei oaselor, care se află într-un stadiu precoce de dezvoltare. Se caracterizează prin anemie intensă, granulocitopenie, trombocitopenie şi hipoplazie medulară. Această afecţiune este aproape totdeauna fatală. Tratamentul constă în transfuzii de sînge şi antibiotice pentru suprimarea infecţiei.

Agranulocitoza. Această complicaţie gravă este din fericire rară după sulfadiazină (0,1%); în schimb, a fost observată la 0,3% dintre bolnavii supuşi unui tratament cu sulfapiridină. Agranulocitoza apare numai după un tratament îndelungat, de regulă între a 15—25-a zi. În unele cazuri, leucocitele încep să-şi reducă numărul numai după sfîrşitul tratamentului. Tabloul clinic şi cel hematologic nu se deosebeşte de cel din angina agranulocitară provocată de aminopirină. Mecanismul neutropeniei nu este cunoscut, dar se crede că este provocată de sensibilizarea la medicament. Maturaţia celulară în măduva oaselor este oprită la nivelul mieloblastului. Sindromul nu prezintă nici o legătură cu vîrsta, sexul, doza de sulfadiazină sau boala pentru care s-a instituit tratamentul.

Tratamentul este pur simptomatic şi constă din antibiotice, pentru controlul infecţiei iniţiale sau supraadăugate. Se recomandă să nu se mai administreze din nou sulfamide unui bolnav care a prezentat o dată o neutropenie malignă provocată de un medicament din această categorie.

Leucopenia. O leucopenie uşoară fără neutropenie semnificativă se întîlneşte destul de des după sulfamidoterapie; ea se observă la aproximativ 1,5% din indivizii care primesc sulfadiazină. După suprimarea medicamentului, restabilirea este rapidă.

Alte modificări. Purpura trombopenică este o consecinţă foarte rar întîlnită a tratamentului cu sulfadiazină (0,03%). Ea reprezintă probabil o reacţie de hipersensibilizare. Transfuzii repetate pot, totuşi, să nu reuşească să stăpînească hemoragia şi frecvenţa mortalităţii este mare. Sulfadiazina nu modifică *concentraţia protrombinei* la nou-născut şi nu împiedică creşterea ei de la nivelul fiziologic, scăzut, specific perioadei neonatale, la nivelul normal.

Leziunile vasculare şi alte manifestări de hipersensibilitate. Numeroase cercetări experimentale şi clinice au stabilit că sulfamidele provoacă frecvent reacţii de sensibilizare. Acestea sînt deseori grave şi pot deveni fatale. Leziunile se întîlnesc în diferite ţesuturi, în special în vase sanguine, piele, ficat, plămîni, splină şi rinichi. Modificările patologice îmbracă aspecte variate. Uneori se întîlnesc: hiperplazie plasmocitară, eozinofilie şi hiperglobulinemie. Leziunile arteriale necrozante, de tipul celor întîlnite în periarterita nodoasă sînt manifestări destul de frecvente ale hipersensibilizării la sulfamide şi s-a spus chiar că frecvenţa periarteritei a sporit de cînd au fost introduse în terapeutică aceste medicamente. Semnele clinice majore ale reacţiilor de hipersensibilizare sînt: dermatita, agranulocitoza, anemia hemolitică acută, hepatita, nefroza, astmul bronşic grav şi un sindrom asemănător celui întîlnit în boala serului. Faptul că bolnavii pot fi sensibilizaţi la sulfamide astfel încît utilizarea lor ulterioară să provoace răspunsuri anafilactice grave şi leziuni tisulare diseminate reprezintă cel mai puternic argument posibil împotriva folosirii lor fără discriminare. Deşi sulfatiazolul este poate cel mai important agent patogen, se cunosc totuşi un număr considerabil de reacţii de hipersensibilizare la sulfadiazină şi la congenerii ei metilaţi.

Sistemul nervos. Testele psihometrice şi metabolice nu arată nici un deficit după un tratament complet cu sulfadiazină; uneori însă pot apărea o uşoară stare de rău generală, somnolenţă sau chiar insomnie. Dacă individul este tratat ambulatoriu, el îşi poate continua de regulă lucrul fără pericol pentru el sau pentru maşinile pe care le mînuieşte. Din fericire sulfadiazina administrată pe cale generală exercită rareori efecte toxice asupra sistemului nervos central.

Tulburările psihice şi *psihozele toxice*, relativ frecvente după sulfanilamidă şi observate uneori după sulfatiazol, sînt rare. Psihozele provocate de medicament apar la mai puţin de 1% dintre bolnavii trataţi cu sulfadiazină; se consideră că o boală psihică prealabilă, alcoolismul cronic şi gravitatea infecţiei pot fi factori predispozanţi. Deseori este greu să se determine cauza psihozelor la bolnavii cu afecţiuni febrile acute. *Nevrita periferică* este o complicaţie foarte rară a tratamentului cu sulfadiazină. Sulfametiltiazolul exercită un efect toxic mult mai grav, provocînd lezarea celulelor din cornul anterior al măduvei; de aceea, acest medicament nu este folosit în clinică. Aplicarea locală a sulfamidelor, în special a sulfatiazolului, direct pe ţesutul cerebral la animale şi la om, poate genera anomalii electroencefalografice, accidente epileptiforme şi alte semne de iritaţie cerebrală; deoarece acest tratament este categoric contraindicat, literatura asupra acestui subiect nu necesită o prezentare deosebită

Greaţa şi vărsăturile se observă la 1—2% dintre bolnavii trataţi cu sulfadiazină. Frecvenţa lor este de două ori mai mare după sulfanilamidă şi de patru ori mai mare după sulfatiazol. Se crede că aceste simptome sînt de origine centrală, datorite probabil stimulării zonei emetizante bulbare. Ele pot să apară atît după administrarea parenterală, cît şi după cea orală a diazinei. Vărsăturile grave sînt destul de rare şi numai rareori ne obligă să părăsim calea orală de administrare. Simptomele pot fi mai grave la adulţi şi la indivizii trataţi ambulatoriu, decît la copii şi la bolnavii internaţi; ele tind să cedeze, chiar dacă tratamentul este continuat. *Vertijul* apare rareori după sulfadiazină.

Cianoza. Această reacţie toxică era destul de frecventă, cînd se administrau sulfanilamidă şi sulfapiridină. Ea este neobişnuită după sulfatiazol şi foarte rară şi discretă după sulfadiazină. Chiar dacă este alarmantă în momentul apariţiei, cianoza nu este periculoasă şi dispare prompt după întreruperea medicaţiei. Ea se datoreşte, în primul rînd, methemoglobinemiei, în al doilea rînd, produşilor de oxidare

coloraţi ai sulfamidelor. În prima ediţie a acestei lucrări am trecut în revistă bogata literatură privitoare la mecanismele care produc modificări ale pigmentului sanguin. Tratamentul methemoglobinemiei cu albastru de metilen, de exemplu, nu devine necesar decît rareori.

Dezechilibrul acido-bazic. Acidoza este întîlnită în tratamentul cu sulfanilamidă, dar nu mai este produsă de sulfamidele substituite în N^1, care au apărut ulterior. Sulfanilamida este un inhibitor foarte puternic al anhidrazei carbonice. Cercetările numeroase privitoare la efectele acetazolamidei asupra metabolismului acido-bazic explică acidoza produsă de sulfanilamidă (pag. 721).

Diferite alte efecte. *Efecte cardiace.* Se discută încă dacă sulfadiazina are sau nu un efect toxic direct asupra miocardului. În discordanţă cu ceilalţi, Fawcett (1948) a arătat că tratamentul cu sulfamide nu măreşte incidenţa miocarditei interstiţiale. Funcţia cardiacă nu este modificată de sulfadiazină şi electrocardiograma nu prezintă alterări. Efectele vasculare la bolnavii hipersensibili au fost discutate mai sus.

Modificări ale spermatogenezei. Cei mai mulţi cercetători au conchis că sulfamidoterapia nu tulbură spermatogeneza; unii susţin că medicamentele provoacă o oprire tranzitorie şi reversibilă a acestui proces.

Tulburări de vedere. După sulfadiazină se pot constata tulburări minore şi tranzitorii ale vederii (alterarea percepţiei în profunzime, scăderea eficacităţii convergenţei, mărirea petei oarbe, îngustarea cîmpului de percepţie a imaginilor colorate); acuitatea vizuală nu se modifică semnificativ. Tulburări ca nevrita optică şi miopia, observate după administrarea sulfamidelor de tipuri mai vechi, nu par să fie produse de sulfadiazină.

Tulburări articulare. După sulfatiazol şi rareori şi după sulfadiazină s-a observat o stare de tensiune şi o tumefacţie a încheieturilor. Acest fenomen se însoţeşte de regulă de manifestări cutanate şi toxice de altă natură; diagnosticul lui este destul de greu la bolnavii care suferă de o artrită infecţioasă.

Modificări produse fătului. Sulfamidele mai vechi provocau rareori leziuni fătului; anemia, icterul şi atrofia galbenă acută a ficatului ale nou-născutului erau atribuite uneori sulfamidelor transmise prin placentă de la mamă la făt. Frecvenţa acestor reacţii toxice după sulfadiazină este foarte mică.

Efectul guşogen. Sulfamidele ca şi tioureea şi anumite alte substanţe chimice pot produce hiperplazie tiroidiană şi hipotiroidism cînd sînt administrate la animale timp îndelungat.

La om însă, dozele terapeutice nu produc astfel de efecte. Studiile privitoare la efectele sulfamidelor asupra funcţiei tiroidiene au contribuit la descoperirea unor noi medicamente antitiroidiene (capitolul 65). Efectul antitiroidian al sulfadiazinei pare să explice acţiunea de cruţare pe care sulfamida o exercită asupra consumului de tiamină la animale.

Modificarea florei bacteriene. Deşi nu sînt clasificate ca efecte toxice, alterările florei bacteriene din nazo-faringe şi din intestin sînt rezultate ale administrării îndelungate de sulfamide. Importanţa alterării florei intestinale pentru nutriţie este discutată mai jos. Sulfadiazina provoacă o dispariţie rapidă, dar temporară, a cocilor gram-negativi din nazofaringe care revin chiar dacă tratamentul continuă; pneumococii de la acest nivel îşi modifică tipul imunologic, dar alte bacterii nu par să fie afectate. În cursul tratamentului cu aceste medicamente poate să apară spontan o infecţie bacteriană nouă, provocată de germenii insensibili la sulfamide.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Consideraţii şi precauţii generale. Cu toate că au apărut antibioticele, sulfamidele se bucură încă de o foarte largă folosire şi joacă încă un rol important în profilaxia şi tratamentul multor boli bacteriene şi virotice (tabelul 57). Preţul scăzut şi uşurinţa administrării înclină balanţa în favoarea acestei categorii de medicamente, ori de cîte ori se poate alege între mai multe tipuri de agenţi terapeutici. Utilizarea lor raţională depinde de respectarea anumitor reguli şi precauţii de către medic. Unele dintre ele vor fi prezentate mai jos; altele au fost discutate în capitolul privitor la toxicitate şi cu alte ocazii.

Sulfamidele vor fi administrate numai în infecţiile în care presupunem că vor avea un efect salutar şi în care medicamentele din această categorie sînt egale sau superioare altor chimioterapice. Acest lucru necesită deseori un diagnostic bacteriologic precis; dar uneori este nevoie să se înceapă tratamentul fără a mai aştepta rezultatul examenului bacteriologic, mai ales cînd diagnosticul clinic este clar şi cînd amînarea poate fi în detrimentul bolnavului. Medicamentul va fi administrat numai sub strictă supraveghere medicală; cel mai bun lucru este ca bolnavul să fie văzut cel puţin o dată pe zi. Dacă acest lucru nu este posibil, ca de exemplu în infecţiile uşoare tratate ambulatoriu, bolnavul va fi instruit asupra manifestărilor toxice şi a modului de a le decela precoce şi i se va spune cînd să-şi oprească medicaţia şi să anunţe medicul. Semnele premonitorii sînt frisoanele, febra, vărsăturile, icterul, cefaleea, respiraţii adînci sau rapide, slăbiciunea, erupţiile cutanate şi durerile la deglutiţie. Indivizilor internaţi li se vor urmări pulsul, temperatura şi frecvenţa respiraţiei din 4 în 4 ore. Concentraţia hemoglobinei şi numărul leucocitelor vor fi determinate cel puţin o dată la 2 zile în prima săptămînă pentru că în special în această perioadă apare anemia hemolitică acută. Dacă se prelungeşte administrarea tratamentului dincolo de a 10-a zi, numărul leucocitelor va fi urmărit cu grijă pentru că agranulocitoza tinde să apară în cursul celei de a 3-a sau de a 4-a săptămîni. Examenul urinii va fi repetat deseori, astfel încît orice efect nefrotoxic să poată fi decelat cît mai precoce.

Tratamentul cu sulfamide trebuie individualizat. Dozele şi intervalele vor fi adaptate la gravitatea infecţiei. Uneori este necesar să se testeze *in vitro* sensibilitatea germenului cauzal la sulfamide. În modul acesta pot fi descoperite tulpini mai rezistente decît în mod obişnuit şi schema de tratament trebuie modificată în consecinţă. Măsurile indicate pentru a minimaliza şansa unei instalări a rezistenţei bacteriene la sulfamide au fost prezentate mai sus. Se va determina concentraţia sanguină a medicamentului la intervale

Scanned with OKEN Scanner

potrivite pentru a ne putea da seama dacă concentraţiile obţinute sînt adecvate infecţiei tratate. De regulă, numai forma *liberă* a medicamentului se testează în majoritatea laboratoarelor. Cînd bolnavul răspunde prompt la tratament şi nu prezintă tulburări funcţionale ale căilor urinare, nu mai este necesar să se determine concentraţia sanguină a sulfamidei; dozarea ei însă se va face la intervale regulate cînd răspunsul clinic este incomplet, cînd se administrează doze mari parenteral, cînd tratamentul este de lungă durată şi cînd funcţia renală este afectată. Scăderea concentraţiei sanguine a sulfamidei libere nu impune neapărat mărirea dozei administrate. Scăderea concentraţiei poate fi rezultatul unei acetilări mai intense, în care caz creşterea dozei poate produce efecte toxice grave. Tratamentul cu sulfamide va fi continuat un timp destul de lung, pentru a asigura o vindecare completă şi pentru a preveni recidivele.

Contraindicaţiile absolute ale sulfamidelor sînt reduse. Cea mai importantă este hipersensibilitatea la medicament, care ne este semnalată de prezenţa în antecedente a unei reacţii toxice grave la sulfamide, ca de exemplu agranulocitoză, anemie hemolitică acută, purpură hemoragică, febră sulfamidică, icter sau dermatită gravă. Cînd administrarea medicamentului este esenţială pentru viaţă, contraindicaţiile menţionate mai sus pot fi trecute cu vederea, dacă bolnavul este internat şi sub supraveghere atentă.

O dată cu sulfamidele pot fi administrate fără incidente şi alte medicamente. Lichidele nu vor fi reduse decît dacă este necesar să se obţină o concentraţie urinară mare a medicamentului, ca de exemplu în infecţiile căilor urinare. Un aport zilnic de 3 000—4 000 ml de lichid este suficient pentru un bolnav adult febril.

Aplicarea sulfamidelor, ca şi a antibioticelor, a redus în mare măsură şi a modificat indicaţiile chirurgicale în multe boli infecţioase, în special în osteomielita acută, mastoidită, empiemul streptococic şi gangrena gazoasă a extremităţilor. Rezultatele bacteriologice negative obţinute în culturile recoltate din secreţiile purulente de la bolnavii trataţi cu sulfamide au valoare numai dacă s-a adăugat APAB la mediul de cultură (vezi mai sus).

Alegerea sulfamidei variază de regulă între sulfadiazină, sulfamerazină şi mixturi de sulfamide; vom ţine de asemenea cont de avantajele pe care le pot prezenta sulfamide mai noi, descrise mai jos.

Uneori, în cazuri speciale, se pot recomanda în scop profilactic sau curativ sulfamidele folosite de obicei numai în chimioterapia locală intestinală. Preparatele folosite pentru aplicări topice trebuie de regulă evitate din motivele menţionate mai sus. Folosirea fără discriminare a sulfamidelor este periculoasă.

Cauzele obişnuite ale insuccesului sulfamidoterapiei sînt: erorile de diagnostic clinic, rezultatele bacteriologice eronate, rezistenţa la sulfamide a germenului cauzal, instituirea tardivă a tratamentului, concentraţia sanguină insuficientă, întreruperea prematură a medicaţiei, infecţiile asociate, neglijarea stărilor patologice care impun o intervenţie chirurgicală sau o chimioterapie asociată şi apariţia hipersensibilităţii la medicament sau a altor reacţii toxice care ne obligă să-l suprimăm.

Infecţiile căilor urinare. Sulfamidele sînt foarte utile în tratamentul infecţiilor căilor urinare provocate de diferiţi germeni. Este foarte greu să se determine care membru din această categorie de medicamente este cel mai eficace şi nu vom prezenta aci controversele din literatură asupra acestui subiect pentru că acest lucru este lipsit de interes practic. Este suficient să spunem că sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfatiazolul, mixturile de sulfamide, sulfacetamida şi sulfizoxazola au fost folosite toate cu succes. Unele autorităţi medicale consideră că sulfamidele trebuie prescrise ca tratament de debut de îndată ce examenul clinic şi urocultura au stabilit diagnosticul în toate infecţiile tractului urinar, exceptînd cele produse de *M. tuberculosis* şi *N. gonorrheae*. Preţul redus, uşurinţa administrării şi marea lor eficacitate faţă de un spectru destul de larg de bacterii recomandă sulfamidele ca agenţi ce trebuie folosiţi la începutul tratamentului. Doza zilnică totală variază între 2 şi 4 g, administrate în doze fracţionate pînă cînd simptomele (disuria, polachiuria, frisoanele, febra, durerile lombare) dispar, piuria încetează şi urocultura se negativează. Aportul de lichide trebuie să fie suficient pentru a asigura un volum urinar zilnic de cel puţin 2 l. De regulă, răspunsul clinic se obţine în 48—72 de ore. În caz contrar, trebuie să ne gîndim la complicaţii ca: litiază urinară, pielonefrită cronică, stricturi ureterale, hipertrofie de prostată sau tumori. Este deosebit de important să stabilim şi să menţinem un debit urinar normal. Uneori, insuccesul este datorit rezistenţei la sulfamide a microorganismului patogen. Cazurile refractare vor fi tratate cu acid mandelic sau antibiotice, sau cu o asociere de antibiotice şi sulfamide.

Înainte de a începe tratamentul cu sulfamide trebuie să stabilim natura infecţiei printr-o coloraţie Gram a sedimentului urinar centrifugat şi prin urocultură. Sulfamidele au un maxim de eficacitate în afecţiunile căilor urinare produse de *E. coli*, *A. aerogenes*, *Salmonella*, *Shigella*, *H. influenzae* şi *Staphylococcus*. Ele sînt mai puţin eficace faţă de *P. vulgaris* şi *Ps. aeruginosa*, bacterii care sînt deseori refractare şi la alte medicamente. Ele sînt ineficace în general împotriva *streptococilor hemolitici* din grupul D, *Str. faecalis* şi *enterococilor* nehemolitici, verzi şi hemolitici. Sulfamidele nu sînt numai bacteriostatice, ci pot atinge şi concentraţii bactericide în urină. De exemplu dacă se administrează 3 g de sulfadiazină pe zi, din care 90 % se elimină prin urină, concentraţia obţinută într-un volum urinar zilnic de 2 000 ml va fi de 135 mg %; se realizează astfel o concentraţie de 10—20 de ori mai mare decît aceea din sînge. Chiar dacă o treime din medicament se găseşte în forma inactivă acetilată, aceste concentraţii sînt deseori suficiente pentru a produce moartea germenilor. Calculele de mai sus presupun că volumul urinar nu este prea mare şi că funcţia renală este normală. După cum rezultă din unele date clinice şi experimentale acţiunea antibacteriană a sulfamidelor este mai mare într-o urină alcalină. Astfel, administrarea de săruri alcaline pentru a preveni cristaluria sulfamidică deserveşte un dublu scop. Mai mult,

Scanned with OKEN Scanner

administrarea de alcaline favorizează excreţia renală a sulfamidelor şi tinde să ridice concentraţia lor în urină.

Aproximativ 70—90% din *bacteriile necomplicate* pot fi vindecate complet printr-un tratament adecvat cu sulfamide. Infecţiile produse de cocі şi celе asociate răspund mai puţin prompt şi pot necesita un tratament asociat cu sulfamide şi antibiotice. Modificările favorabile ale citologiei sedimentului urinar nu sînt suficiente pentru a ne permite să afirmăm că am obţinut răspunsul dorit şi de aceea ori de cîte ori este posibil, trebuie să recurgem la uroculturi. Medicaţia va fi continuată pînă cînd 2 eşantioane de urină obţinute prin sondaj la 4 zile interval dau uroculturi negative. Bolnavii care prezintă obstrucţie mecanică sînt rareori vindecaţi complet. În anumite cazuri refractare, în care originea infecţiei este intestinală, se pot folosi cu bune rezultate sulfamidele speciale pentru antisepsia intestinală. Utilizarea profilactică a sulfamidelor în tratamentul preoperator în urologie va preveni deseori infecţiile postoperatorii.

Sulfamidele prezintă multe proprietăţi importante diferite de ale acidului mandelic. Sulfamidele au avantajul că sînt eficace independent de pH-ul urinar, în timp ce acidul mandelic nu este eficace decît în urini net acide. Sulfamidele sînt ieftine şi bine tolerate de majoritatea bolnavilor, pe cînd tulburările gastro-intestinale sînt frecvente în cursul tratamentului cu acid mandelic. Sulfamidele pot fi administrate pe diverse căi, în timp ce acidul mandelic nu poate fi luat decît pe cale bucală. Sulfamidele pot fi folosite fără teama de a provoca o tulburare importantă a echilibrului acido-bazic, un avantaj deosebit în tratamentul bolnavilor cu afecţiuni grave acute şi febrile, în special la copii şi la pacienţii cu tulburări funcţionale renale. În sfîrşit, sulfamidele vindecă uneori infecţiile căilor urinare provocate de bacterii care rămîn neafectate de acidul mandelic, în special de germenii care descompun ureea, ca diverşi membri din genul *Proteus*. Pe de altă parte, acidul mandelic este foarte eficace în infecţiile cu *enterococi* hemolitici şi nehemolitici, în timp ce sulfamidele nu inhibează aceste organisme.

Infecţiile meningococice. Sulfamidele rămîn agenţii cei mai indicaţi, atît în tratamentul, cît şi în profilaxia infecţiilor meningococice. Meningococii sînt foarte sensibili la aceste medicamente şi din fericire nu se cunosc tulpini sulfamidorezistente. Numai penicilina se apropie de eficacitatea sulfamidelor faţă de meningococi. Streptomicina nu este utilă, iar antibioticele mai noi au o eficacitate moderată.

Meningita meningococică (febra cerebro-spinală). Cea mai mare parte din cazurile de meningită meningococică răspund rapid la tratamentul cu sulfamide. Chimioterapicele de electie sînt sulfadiazina şi sulfamerazina. Ele pătrund rapid în lichidul cefalorahidian, aşa că administrarea lor pe cale intrarahidiană nu este necesară. Diagnosticul precoce şi instituirea rapidă a tratamentului sînt cele 2 imperative. Dacă sulfamidele nu reuşesc să controleze rapid infecţia, se poate adăuga la schema terapeutică penicilina, administrată pe cale generală şi intrarahidiană. În cazurile fulgerătoare, ca de exemplu în cele cu purpură masivă, hipotensiune sau sindrom Waterhouse-Friderichsen, este necesar să se instituie un tratament general cu oxigen, plasmă, hormon corticosuprarenal, soluţii de electroliţi şi sedative. Cu toate acestea aproximativ 5—10% din bolnavii cu meningită meningococică mor.

Este mai bine ca doza iniţială de sulfamide să fie administrată intravenos, indiferent de aspectul clinic al bolnavului, deoarece chiar cei care par să facă o formă mai uşoară de boală pot muri în cîteva ore. La adulţi se administrează 5—6 g de sulfadiazină sodică în perfuzie în 1—3 l ser fiziologic sau în soluţie M/6 de lactat de sodiu. Afară de cazurile în care vărsăturile sau coma impun continuarea tratamentului parenteral, dozele următoare vor fi date *per os*, cîte 1 g la 4 ore. Concentraţia sanguină a sulfamidei trebuie menţinută la 10—15 mg %. Se continuă dozele complete pînă cînd temperatura devine normală şi culturile din lichidul cefalorahidian negative 3 zile la rînd; apoi, doza poate fi scăzută în cursul convalescenţei, dar medicaţia nu va fi suprimată decît cînd pacientul se poate deplasa singur şi este afebril de o săptămînă. Recidivele vor fi tratate prompt şi masiv.

De regulă, ameliorarea devine net evidentă în primele 24—48 de ore de la începutul tratamentului cu sulfamide. Temperatura scade repede şi starea psihică se ameliorează rapid. Meningococii dispar în acest răstimp din sînge şi din lichidul cefalorahidian şi numărul elementelor şi conţinutul în albumine al lichidului cefalorahidian scad. Puncţia lombară va fi executată numai pentru examenul microscopic şi însămînţarea lichidului cefalorahidian sau cînd sînt semne de hipertensiune intracraniană. În fig. 73 este prezentată evoluţia clinică a unui caz tipic de meningită meningococică tratată cu sulfadiazină.

Septicemia meningococică fără meningită. Infecţia dispare rapid în urma tratamentului cu sulfamide. Febra, erupţia, cefaleea, greaţa, mialgiile, artragiile şi celelalte simptome cedează curînd şi meningococii dispar din sînge în 24 de ore de la începutul tratamentului. La bolnavii cu forme grave, doza iniţială de sulfadiazină poate fi administrată intravenos; dar majoritatea cazurilor răspund satisfăcător la medicaţia perorală. Penicilina este de asemenea foarte eficace în această afecţiune.

Profilaxia infecţiilor meningococice. Sulfamidele sînt foarte eficace pentru a eradica meningococii din nazo-faringele purtătorilor. Numărul purtătorilor dintr-o populaţie scade la zero dacă membrii ei primesc numai o doză orală unică de 2 g de sulfadiazină. Sulfadiazina este deci folosită ca măsură chimioprofilactică pentru prevenirea răspîndirii meningitei şi a meningococemiei în orfelinate, tabere militare şi instituţii asemănătoare. Doza profilactică este de 2—3 g pe zi în porţiuni divizate. Medicamentul va fi administrat 2—3 zile.

Dizenteria cu Shigella. Sulfamidele sînt eficace în tratamentul diareelor acute provocate de germenii din grupul *Shigella*. Sulfadiazina este sulfamida de electie şi unii cred că în dizenteria bacilară ea este mult mai eficace decît antibioticele. Varietatea *Flexner* a *S. paradisenteriae* este cea mai sensibilă la sulfadiazină, în timp ce *S. sonnei* este specia cea mai rezistentă. Deoarece germenii invadează şi se multiplică în peretele intestinal, nu este surprinzător că sulfamidele care se absorb bine — ca sulfadiazina şi sulfatiazolul — asigură un răspuns clinic şi bacteriologic mai precoce decît agenţii care se absorb greu şi care sînt indicaţi numai pentru chimioterapia locală în lumenul intestinului. Dozele folosite sînt cele uzuale. Se continuă medicaţia încă cel puţin 2 zile după dispariţia simptomelor. De regulă sînt necesare cam 5—7 zile de tratament, cu excepţia infecţiilor cu *S. sonnei* care necesită cam 7—10 zile. Deseori germenii din varietatea *Flexner* dispar din coprocultură în 48 de ore de la începutul tratamentului. Germenii din varietatea *Sonne* se mai găsesc la unul din 5 cazuri după 7 zile, după care timp ei sînt deseori sulfamidorezistenţi. Tratamentul adjuvant este pur simptomatic, cu excepţia cazului în care se asociază un antibiotic cu sulfadiazină. Streptomicina şi tetraciclinele au fost folosite în tratamentul shigelozelor sulfamidorezistente. Sulfadiazina este folosită de asemenea în tratamentul *purtătorilor de bacili dizenterici* şi în *chimioprofilaxia în masă* în cursul epidemiilor de dizenterie bacilară. Deseori bacilii dispar din scaunul purtătorilor cronici după un tratament cu sulfadiazină. Doza uzuală pentru chimioprofilaxie este de 1 g de 2 ori pe zi, timp de o săptămînă. Rezultatele profilaxiei în shigeloze

Scanned with OKEN Scanner

sînt mult mai puţin satisfăcătoare decît în infecţiile meningococice. Unul dintre motive este faptul că multe specii de bacili dizenterici sînt relativ refractare la sulfamide şi chiar tulpinele sensibile devin rezistente la medicament în cursul unei serii de tratament; intervin de asemenea un număr de alţi factori importanţi patogenici, epidemiologici şi de sănătate publică, care nu intră în obiectivul lucrării prezente.

Holera. Sulfamidele sînt medicamentele de elecţie în tratamentul infecţiilor provocate de *V. cholerae*. Valoarea penicilinei este îndoielnică iar streptomicina este slab activă.

Trahomul. Sulfamidele reprezintă agentul terapeutic de elecţie al trahomului, afecţiune virotică pentru chimioterapia căreia nu există alt agent tot atît de eficace. Numărul vindecărilor şi al ameliorărilor satisfăcătoare pe care le produce este încurajator. Cele mai bune rezultate se obţin în faza

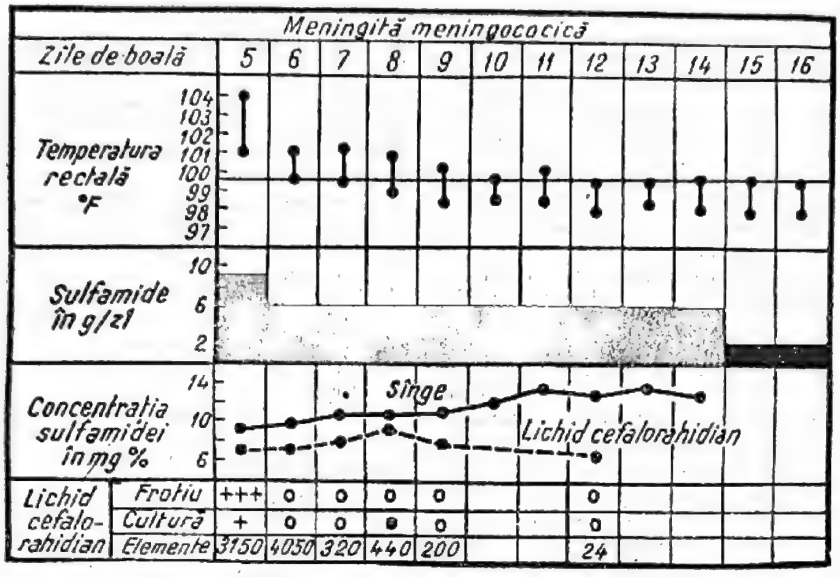


Fig. 73. — Efectul terapeutic al sulfamidei în meningita meningococică.

Bolnavul de sex masculin, în vîrstă de 19 ani, este internat într-a 5-a zi de boală. Prezenta dureri în gît, tuse, cefalee de 4 zile; în ziua următoare apare o stare de rău general, cu frisoane, cefalee intensă, redoarea cefii, vedere tulbure şi diplopie. Simptomele progresează, cefaleea devenind insuportabilă. La internare, examenul clinic relevă semne tipice de meningită acută. În lichidul cefalorahidian s-a găsit meningococ, pe frotiu şi în cultură şi 3 150 de elemente celulare albe pe mm³, predominant polinucleare. Hemocultura a rămas sterilă. S-a pus diagnosticul de meningită meningococică şi s-a început imediat un tratament intens cu sulfadiazină. S-au administrat 4 g pe cale bucală ca doză iniţială şi 1 g la fiecare 4 ore, zi şi noapte. Concentraţia sanguină a sulfamidei libere a variat între 10 şi 14 mg%, cea din lichidul cefalorahidian între 7 şi 9 mg%. Bolnavul a prezentat o ameliorare marcată după 24 de ore de la internare. Temperatura a coborît rapid (pe figură nu sînt prezentate decît temperaturile rectale maxime şi minime din fiecare zi) şi cefaleea, redoarea cefii, tulburările vizuale şi toate celelalte simptome ale bolii au diminuat. Sterilizarea rapidă a lichidului cefalorahidian şi scăderea numărului de elemente reies din grafic. Convalescenţa a decurs fără complicaţii.

Mortalitatea cazurilor netratate se ridică pînă la 30 %; ea poate fi redusă la aproximativ 1% cu ajutorul sulfadiazinei, la care se asociază perfuzii repetate de plasmă şi de soluţii de electroliţi. Chimioterapicul preferat este sulfadiazina; s-a încercat o chimioterapie locală intestinală cu sulfamidele indicate în mod special pentru acest scop, dar rezultatele nu au fost încurajatoare.

Pesta. În tratamentul pestei, sulfamidele sînt cel mai util mijloc terapeutic adjuvant al streptomicinei. Frecvenţa mortalităţii în cazurile netratate merge de la 40 la 90%. Sulfadiazina administrată singură reduce mortalitatea la aproximativ 20% în formele septicemice şi la 10% în formele nesepticemice; după streptomicinoterapie, frecvenţa cazurilor mortale scade la aproximativ 10 şi, respectiv, 4%. Sulfadiazina se administrează în doze suficiente pentru a menţine o concentraţie sanguină de 10—20 mg% în asociere cu streptomicina şi se continuă cel puţin o săptămînă după suprimarea antibioticului, care de regulă are loc într-a patra sau a cincea zi de tratament. Serul specific sau globulina antipestoasă nu sînt necesare decît în cazurile foarte rezistente. Persoanele care au venit în contact cu bolnavii de pestă pneumonică secundară sau primară vor fi supuse unui tratament profilactic care constă în doze zilnice de 2—3 g de sulfamide timp de 5 zile.

precoce, dar şi cazurile cronice cicatriceale pot răspunde bine. Cecitatea poate fi deseori prevenită. Semnele subiective ca durerea, fotofobia, lăcrimarea, secreţiile, blefarospasmul şi pruritul dispar curînd, deseori în cîteva zile. Panusul, keratita, granulaţiile de pe conjunctiva palpebrală, entropionul, trihiaza, irita şi ulceraţiile corneei se ameliorează şi pot chiar să dispară. Leziunile corneei răspund mai rapid decît cele conjunctivale. Nu se ştie încă dacă sulfamidele vindecă propriu-zis boala. Unii cred că ameliorările observate se datoresc suprimării infecţiei secundare; dar alte medicamente ca penicilina şi bacitracina, care vindecă infecţia secundară, nu sînt eficace în trahom. Invers, sulfamidele pot avea un efect salutar fără să exercite vreo influenţă asupra infecţiei secundare. Probabil că sulfamidele atenuează virusul trahomului după cum rezultă din dispariţia incluziilor şi din faptul că raclatele corneene nu infectează maimuţele. În tratamentul acestei afecţiuni au fost folosite sulfamidoterapia generală şi cea locală, precum şi asocierea acestora două. Pentru instilaţii

conjunctivale se preferă soluţiile de sulfizoxazolă sau de sulfacetamidă.

Limfogranulomatoza inghinală. Această boală venerică virotică răspunde moderat la tratamentul cu sulfamide şi mai ales în fazele ei precoce. Fistulele se închid, ulceraţiile se vindecă, abcesele se rezolvă fără ulceraţii şi virusul dispare din leziune. Manifestările cronice, ca de exemplu stricturile rectale şi elefantiazisul vulvei, nu beneficiază prea mult. Sulfadiazina se administrează în doze de 4 g pe zi, timp de 3 sau 4 săptămîni. Penicilina este aproape tot atît de eficace ca şi sulfadiazina şi asocierea lor dă rezultate mai bune decît fiecare medicament în parte. Tetraciclinele şi cloramfenicolul sînt mai eficace decît penicilina.

Şancrul moale. Sulfamidele au fost folosite cu succes în tratamentul acestei afecţiuni venerice şi ele sînt situate, împreună cu tetraciclinele şi cloramfenicolul, printre agenţii eficace în această boală. Leziunile cedează în decurs de 5—10 zile şi abcesele se vindecă fără incizie. Dozele moderate sînt suficiente şi durata tratamentului este de obicei de 10 zile. Dacă leziunile nu răspund la dozele adecvate de sulfadiazină, este probabil că diagnosticul a fost eronat. Recăderile sînt sensibile la o nouă serie terapeutică.

Actinomicoza. Dintre medicamentele de elecţie în tratamentul actinomicozei, sulfamidele nu sînt depăşite decît de penicilină. Unele tulpini de germeni sînt chiar mai sensibile la sulfadiazină decît la antibiotice. Atît infecţiile aerobe cît şi cele anaerobe sînt sensibile la medicament. Deseori asocierea sulfamidelor cu penicilina dă rezultate mai bune decît fiecare agent terapeutic în parte. Tratamentul poate să necesite concentraţii sanguine relativ mari (15 mg%) de sulfamide pe o perioadă de cîteva săptămîni sau luni. Uneori devine necesar să se practice drenajul chirurgical al abceselor şi iradierea cu raze X.

Meningita gripală. Meningita provocată de *H. influenzae* este discutată mai în detaliu în capitolul „Streptomicina". Deşi sulfadiazina singură sau asociată cu antiserul specific de iepure poate să vindece rapid unele cazuri, sulfamidele sînt astăzi considerate mai curînd ca un adjuvant util al streptomicinei sau al tetraciclinelor. Se obţin rezultate mai bune cu asocieri de antibiotice şi sulfamide, decît cu fiecare agent în parte. Unii consideră că tratamentul tetraciclină-sulfadiazină este cel mai bun. Sulfadiazina se administrează parenteral, dacă nu este posibilă o medicaţie pe cale bucală. Cînd se foloseşte asocierea streptomicinei cu sulfamide, medicaţia cu sulfadiazină se continuă încă 10 pînă la 14 zile după suprimarea antibioticului.

Tratamentul infecţiilor streptococice. Sulfamidoterapia dă rezultate spectaculare în tratamentul variatelor infecţii generate de streptococul hemolitic β printre care *meningita, pneumonia, empiemul, otita medie, mastoidita, erizipelul, septicemia puerperală, peritonita* şi *septicemia.* (Bibliografia mai veche a fost trecută în revistă, în detaliu, în prima ediţie a acestei cărţi.) Cu toate acestea, sulfamidele au fost înlocuite în mare măsură de către penicilină în tratamentul lor. Totuşi, în infecţii grave ca meningita streptococică sau pneumonia streptococică, asocierea sulfadiazinei cu penicilina poate să aibă efecte importante; administrarea sulfamidei poate fi în aceste cazuri salvatoare. Se vor administra doze suficiente pentru a menţine o concentraţie sanguină de 15 mg%.

Spre deosebire de eficacitatea lor deosebit de mare în infecţiile cu streptococ hemolitic β, sulfamidele sînt relativ ineficace în afecţiunile produse de streptococi hemolitici α (aşa-numiţii streptococi „nehemolitici", inclusiv *streptococul viridans)* şi de regulă sînt lipsite de acţiune faţă de streptococii anaerobi. Cu toate acestea, testele de sensibilitate pun uneori în evidenţă tulpini care sînt mai sensibile la sulfamide decît la oricare antibiotic curent.

Scarlatina. Sulfamidele, ca şi penicilina, nu scurtează şi nici nu atenuează în mod semnificativ faza de erupţie febrilă şi foarte toxică a scarlatinei. Totuşi ele reduc temporar numărul streptococilor hemolitici cantonaţi în nazo-faringe. Ele reduc de asemenea complicaţiile septice tardive şi vindecă infecţiile bacteriene existente în momentul în care se iniţiază tratamentul cu sulfamide. Penicilina este mai eficace decît sulfamidele, mai ales că împiedică transformarea convalescentului într-un purtător de streptococi hemolitici. Nici unul dintre aceste medicamente nu împiedică apariţia sechelelor grave tardive ca glomerulonefrita şi reumatismul. Chimioprofilaxia în masă cu sulfadiazină reduce considerabil incidenţa sclarlatinei în populaţia respectivă. Epidemia de scarlatină produsă de o tulpină sulfadiazinorezistentă de streptococ hemolitic (grup A, tip 17) a răspuns la penicilinoterapie.

Profilaxia infecţiilor streptococice. Sulfamidele şi-au dovedit utilitatea în *profilaxia infecţiilor respiratorii acute produse de streptococi hemolitici,* fapt demonstrat în largă măsură de rezultatele obţinute cu sulfadiazina administrată în acest scop la mai multe sute de mii de indivizi din forţele armate ale S.U.A. în cel de al doilea război mondial. Doza profilactică de sulfadiazină la adulţi este de 1—2 g zilnic administrată în doze fracţionate. Totuşi administrarea continuă a medicamentului în cadrul chimioprofilaxiei în masă nu este lipsită de accidente şi de îngrădiri. La un număr semnificativ de indivizi pot să apară reacţii toxice. La alţii, se poate ivi o stare de hipersensibilitate astfel că administrarea în continuare a medicamentului poate deveni periculoasă. Deseori stadiul de purtător nu este eradicat; medicamentul nu reuşeşte decît să inhibeze creşterea germenilor din nazo-faringe, astfel că boala clinică nu apare. Apar în schimb tulpini de streptococi rezistente la medicament care pot apoi produce infecţii epidemice, ce nu mai sînt sensibile la sulfamidoterapie. Cu toate dezavantajele enumerate, sulfadiazina poate fi administrată fără teamă în doze de 1 sau 2 g zilnic indivizilor dintr-o locuinţă, în care unul din membri s-a îmbolnăvit de amigdalită streptococică. Această măsură profilactică reuşeşte deseori să împiedice răspîndirea infecţiei şi se recomandă în special la indivizii cu afecţiuni cronice, ca de exemplu cardiopatii reumatismale (vezi mai jos); în acelaşi scop se foloseşte şi penicilina. Dimpotrivă, după cum am arătat profilaxia continuă cu sulfamide a afecţiunilor epidemice pe scară mare nu este lipsită de pericole grave şi poate favoriza apariţia şi răspîndirea streptococilor sulfamidorezistenţi.

În tratamentul infecţiilor acute ale aparatului respirator produse de streptococi hemolitici, în special în amigdalita streptococică, sulfamidele pot atenua în oarecare măsură afecţiunea, dar nu împiedică instalarea stării de purtător de streptococ şi nici *apariţia ulterioară a unor sechele grave ca glomerulonefrita şi cardita reumatismală.* Această chestiune importantă este amplu discutată în capitolul care tratează despre penicilină şi concluziile la care s-a ajuns privitor la ineficacitatea tratamentului profilactic cu penicilină se aplică în egală măsură şi sulfamidelor.

Sulfamidele sînt deosebit de utile în profilaxia bacteriemiilor cu *Str. viridans* sau cu alţi coci şi a *endocarditei bacteriene acute sau subacute secundare,* dacă se administrează preoperator în amigdalectomie, extracţii dentare, înaintea naşterii etc., mai ales la bolnavii cu afecţiuni congenitale sau reumatice ale inimii. Administrarea dozei complete de sulfadiazină va începe cu 24 de ore înainte de intervenţia chirurgicală şi va continua cel puţin 2 zile după aceea. Justificarea şi rezultatele tratamentului sînt aceleaşi ca şi în cazul utilizării penicilinei şi a celorlalte antibiotice în acelaşi scop.

Profilaxia reumatismului. Încă de la început s-a constatat că sulfamidoterapia nu are nici o valoare în stadiul acut al reumatismului; într-adevăr, medicamentul este categoric

Scanned with OKEN Scanner

contraindicat. Mai mult, tratamentul faringitei streptococice acute cu sulfamide sau penicilină nu micşorează posibilitatea apariţiei ulterioare a reumatismului. Dimpotrivă un mare număr de cercetări clinice, controlate cu grijă au arătat că *utilizarea profilactică* continuă a medicamentului are o valoare deosebită în prevenirea recidivelor reumatice. Mecanismul este acelaşi ca în profilaxia cu penicilină şi anume prevenirea infecţiilor acute ale aparatului respirator produse de streptococi hemolitici β care determină recidive reumatice. În diferite serii de cazuri comunicate, frecvenţa recidivelor a scăzut de la 6—30% la 0—2,5%. Wilson (1949), rezumînd datele pe care le poseda, a arătat că într-un grup martor de copii netrataţi s-au înregistrat 1 211 îmbolnăviri cu 152 de recidive (aproximativ 13%), în timp ce într-un grup supus tratamentului cu sulfamide nu s-au înregistrat decît 960 de îmbolnăviri cu numai 13 recidive (1,3%). De asemenea, în unele serii s-a constatat o frecvenţă semnificativ mai mică a purtătorilor de streptococi hemolitici β la grupurile tratate faţă de grupurile martore. Avantajele pe care le prezintă sulfamida faţă de penicilină sînt uşurinţa administrării pe cale bucală şi preţul scăzut. Deoarece acest tratament se administrează copiilor care tolerează medicamentul mai bine decît adulţii, pericolul unor reacţii toxice grave produse de dozele utilizate este mic. Totuşi frecvenţa intoleranţei la medicament variază între 5 şi 10%. Pacientul trebuie de aceea să fie menţinut sub strictă supraveghere medicală în special în primele 6 săptămîni. Medicamentul folosit în mod obişnuit este sulfadiazina. Doza zilnică totală este de 0,5—1 g în funcţie de vîrsta şi greutatea pacientului. Această medicaţie profilactică este indicată copiilor sub 15 ani cu manifestări cronice de reumatism. Se discută încă dacă tratamentul profilactic este indicat tuturor copiilor care au avut reumatism sau numai acelora care prezintă leziuni cardiace evidente. Tratamentul este bine să fie administrat în tot cursul anului sau cel puţin în cursul lunilor de iarnă, mai ales în regiunile în care climatul este aspru. Chiar dacă nu se aplică o profilaxie sistematică şi continuă cu sulfamide sau penicilină se va administra copiilor reumatici unul dintre aceste medicamente atunci cînd în instituţia în care se găsesc sau în familie apar infecţii respiratorii acute cu streptococ hemolitic β. Deşi se administrează doze mici de sulfamide mai mulţi ani, apariţia streptococilor rezistenţi la medicament nu ridică probleme grave (vezi Baldwin, 1947; Wilson, 1949; Rubbo şi alţii, 1949). Dozele mici profilactice de sulfamide folosite pentru a preveni recidivele reumatice nu împiedică apariţia endocarditei bacteriene subacute. Această chestiune va fi discutată în capitolul care tratează despre penicilină.

Endocardita bacteriană. Comunicările optimiste mai vechi care reliefau eficacitatea terapeutică mare a sulfamidelor în tratamentul endocarditei bacteriene subacute nu au fost confirmate. Analizînd frecvenţa vindecărilor, Friedberg (1950) arată că în epoca în care această afecţiune era tratată cu sulfamide nu s-au vindecat decît 4,9% din 659 de cazuri comunicate, spre deosebire de 63% supravieţuiri din 661 de cazuri tratate cu penicilină. Germenii care o provoacă şi problemele terapeutice pe care le ridică această afecţiune sînt discutate în detaliu în capitolul 57. Astăzi sulfamida nu mai este folosită decît ca agent adjuvant în anumite cazuri în care antibioterapia izolată nu are succes. O explicaţie plauzibilă a faptului că tratamentul cu sulfamide poate rămîne ineficace chiar în afecţiunile produse de bacterii foarte sensibile la medicament *in vitro* a fost furnizată de Nathanson şi Liebhold (1950). Ei au arătat că spre deosebire de penicilină şi streptomicină, sulfamidele nu difuzează în fibrină şi că bariera de fibrină de la nivelul endocardului face ca medicamentul să nu poată ajunge într-o concentraţie eficace în contact cu bacteriile. Totuşi, sulfamidele rămîn medicamentele de alegere în endocardita bacteriană acută produsă de meningococi. Ele sînt de asemenea utile în profilaxia endocarditei bacteriene subacute şi a recidivelor ei (vezi mai sus).

Infecţiile pneumococice. Înainte de era antibioticelor, medicamentele de alegere în tratamentul diferitelor infecţii pneumococice *(pneumonia, meningita, peritonita* şi *endocardita)* erau sulfadiazina şi sulfamerazina. Există o bibliografie considerabilă care face cunoscute rezultatele excelente obţinute. Totuşi penicilina a înlocuit sulfamidele, devenind cel mai eficace agent terapeutic în infecţiile pneumococice. Cu toate acestea, în *meningita* şi *endocardita* pneumococică, ca şi în *formele severe de pneumonie pneumococică*, tratamentul asociat, penicilină cu sulfamide, oferă deseori rezultate mai bune decît penicilina singură. Dozele de sulfamide vor fi astfel calculate încît să se atingă rapid şi să se menţină o concentraţie sanguină de minimum 15 mg%. Tratamentul intensiv precoce şi continuarea lui pe o perioadă suficient de lungă sînt cei 2 factori principali care scad mortalitatea în infecţiile pneumococice grave.

Infecţiile stafilococice. Sulfamidele, odinioară punctul central în tratamentul afecţiunilor stafilococice, au fost înlocuite astăzi de către antibiotice. (Literatura mai veche asupra rezultatelor favorabile obţinute numai cu sulfamide în tratamentul diverselor infecţii piogene produse de stafilococi poate fi găsită în prima ediţie a acestei lucrări.) Cu toate acestea, la bolnavii gravi şi în cazurile în care afecţiunea este datorită unor stafilococi parţial sau total rezistenţi la antibiotice, sulfamidele administrate singure sau în asociere cu alte chimioterapice pot salva viaţa. Se vor administra cît mai precoce doze mari de sulfadiazină pentru a menţine o concentraţie sanguină de 15—20 mg% şi tratamentul va continua pînă cînd toate semnele infecţiei au dispărut.

Infecţiile gonococice. Curînd după descoperirea lor, sulfamidele au revoluţionat tratamentul infecţiilor gonococice, inclusiv al gonoreei. Totuşi, în decurs de 5 ani frecvenţa vindecărilor prin sulfamide în gonoree a scăzut rapid datorită apariţiei rezistenţei la medicament a multor tulpini de gonococi. Eficacitatea mare a penicilinei şi absenţa unei rezistenţe naturale sau cîştigate a gonococilor faţă de antibiotic fac ca penicilina să fie astăzi medicamentul de alegere în infecţiile gonococice. De aceea, astăzi, sulfamidele nu mai sînt folosite decît rareori în tratamentul afecţiunilor gonococice. Totuşi ele pot fi asociate cu folos penicilinei în tratamentul meningitei gonococice.

Bruceloza. Asocierea sulfadiazinei cu streptomicină a dat rezultate foarte bune în tratamentul infecţiilor produse de *Brucella* la om. Cloramfenicolul şi în special tetraciclinele dau însă rezultate şi mai bune în bruceloză şi au înlocuit asocierea streptomicină-sulfadiazină. De aceea nu vom mai analiza aci datele bibliografice privitoare la utilizarea sulfadiazinei în aceste infecţii.

Diverse alte întrebuinţări. Deşi sulfamidele sînt eficace în *antrax*, penicilina şi tetraciclinele sînt superioare în tratamentul infecţiilor produse de *B. anthracis*. Sulfamidele au fost de asemenea înlocuite în chimioterapia *gangrenei gazoase*, penicilina fiind medicamentul folosit de regulă în infecţiile cu *Cl. welchii*. Cu toate că sulfamidele dau rezultate bune în tratamentul infecţiilor produse de *K. pneumoniae*, ca de exemplu *pneumonia, meningita* şi *bacteriemia cu Friedländer*, tratamentul antibiotic cu streptomicină şi în special cu cloramfenicol sau cu o tetraciclină este probabil superior. Sulfadiazina este utilă mai ales în asociere cu streptomicina. Meningita primară produsă de *Ps. aeruginosa* răspunde bine la asocierea streptomicină-sulfadiazină sau sulfamerazină; se pare însă că antibioticul de alegere în infecţiile produse de acest germen este cloramfenicolul. Sulfamidele sînt un adjuvant util în tratamentul *amebiazei* pentru că modifică flora

Scanned with OKEN Scanner

intestinală şi suprimă infecţiile asociate din abcesele amibiene. Bolile virotice *psitacoza* şi *ornitoza* răspund destul de bine la sulfamide. Penicilina este tot atît de eficace, iar asocierea penicilinei cu sulfadiazina dă rezultate mai bune decît fiecare medicament în parte. Se pare că antibioticul de electie este tetraciclina. Sulfamidoterapia dă rezultate favorabile şi în alte 2 boli virotice, *conjunctivita foliculară* şi *molluscum contagiosum*. Cu toate că sulfamidele produc uneori granulocitopenie, ele au fost utilizate cu succes în tratamentul infecţiilor supraadăugate ce apăreau în *agranulocitoza* produsă de alte medicamente. Multe articole au reliefat importanţa profilaxiei cu sulfamide în peritonită şi alte complicaţii ale *apendicitei acute* avînd ca rezultat scăderea mortalităţii; totuşi, Strohl şi Sarver (1947) trecînd în revistă literatura şi analizînd propriile lor rezultate se îndoiesc de valoarea acestei terapii. S-a spus că sulfadiazina ar fi utilă în tratamentul *angiocolitei cronice intrahepatice*. La bolnavii cu *insuficienţă cardiacă*, sulfanilamida favorizează excreţia renală a sodiului, potasiului şi apei (Schwartz, 1949), efecte explicate de proprietatea cunoscută a medicamentului de a inhiba *anhidraza carbonică*. Am arătat mai sus că sulfanilamida poate produce acidoză datorită excreţiei renale crescute de cation fix şi bicarbonat. Aceste observaţii au dus la descoperirea unor congeneri ai sulfamidei care sînt mult mai activi ca inhibitori ai anhidrazei carbonice şi care în doze netoxice acţionează selectiv asupra rinichiului provocînd diureză şi asupra stomacului inhibînd secreţia gastrică. Sulfamidele cu rol de inhibitori ai anhidrazei carbonice sînt prezentate în capitolul 35.

Sulfamidele n-au nici o valoare în angina Vincent, sifilis, malarie, tuberculoză, lepră, febră tifoidă, tetanos, tularemie, tuse convulsivă, rickettsioze şi cele mai multe boli virotice.

MIXTURILE DE SULFAMIDE

Principalul accident produs de sulfamide este leziunea căilor urinare prin precipitarea cristalelor în tubii renali şi ureter, cînd urina este acidă; cristalele sînt formate, de regulă, din sulfamide acetilate. Alcalinizarea urinii prin administrarea de bicarbonat, lactat sau citrat de sodiu împiedică precipitarea, dar mulţi medici nu folosesc o cantitate suficientă de alcaline. Pe de altă parte, sărurile de sodiu sînt contraindicate la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, iar sărurile alcaline pot fi dăunătoare în insuficienţa renală. În plus, alcalinele reduc concentraţia sanguină a sulfamidei, favorizînd excreţia renală a medicamentului. Menţinerea unui volum urinar mare nu este suficientă pentru a împiedica cristaluria, chiar dacă urina diluată este mai puţin acidă şi conţine mai puţină sulfamidă acetilată. Pentru a împiedica şi combate dezavantajele de mai sus au fost introduse în terapeutică mixturile de sulfamide.

Mixturile de sulfamide, folosite pe scară largă în Statele Unite, în urma cercetărilor clinice şi de laborator ale lui Lehr (1945 şi următorii), au rostul să reducă la minimum sau să prevină leziunea renală produsă de această categorie de medicamente utilizate pe cale generală. Principiul fizicochimic pe care se sprijină valoarea mixturilor de sulfamide este destul de simplu. Mai multe substanţe pot coexista în soluţie fără ca una să modifice solubilitatea celeilalte. Astfel o soluţie poate fi saturată cu o sulfamidă oarecare şi totuşi să mai dizolve — cel puţin în limita solubilităţii lor individuale — o a doua şi a treia sulfamidă; fiecare component al mixturii se comportă ca şi cînd ar fi singur şi nu exercită vreo influenţă apreciabilă asupra solubilităţii celorlalte. Principiul este valabil şi în cazul sulfamidelor libere, şi în cel al compuşilor acetilaţi. Datorită acestui fapt, în urină apare, fără a precipita, o cantitate totală de sulfamide mult mai mare, decît dacă s-ar fi administrat numai o singură sulfamidă în locul mixturii.

Preparate. În farmacii se găsesc un mare număr de mixturi de sulfamide, deseori sub denumiri neoficiale destul de bizare. De obicei, o mixtură conţine 2 sau mai degrabă 3 sulfamide, de regulă în părţi egale. Sulfadiazina este un component invariabil, iar sulfamerazina ocupă cel de al doilea loc. Cel de al treilea component este de regulă sulfametazina sau sulfacetamida; numai rareori, sulfatiazolul. Cele 3 mixturi oficiale sînt: 1) *sulfadiazină-sulfamerazină-sulfametazină*, F.S.U., care se prezintă sub formă de tablete şi de suspensie (*metadiamersulfonamide*, M.N.N., un amestec al celor 3 sulfamide în cantităţi egale); 2) *sulfadiazină, sulfamerazină şi sulfacetamidă*, F. N., tablete şi suspensie (*acetdiamersulfonamide*, M.N.N., un amestec de 3 medicamente în greutăţi egale); 3) *sulfadiazină-sulfamerazină*, F.N., în tablete oficiale (*diamersulfonamide*, M.N.N., un amestec de 2 sulfamide în greutăţi egale). Mixturile de mai sus se administrează numai pe cale orală. Cu toate acestea, s-a injectat la nou-născuţi şi la copiii mici o soluţie 5% care conţinea sărurile de sodiu ale sulfadiazinei şi sulfamerazinei în cantităţi egale în tratamentul a diferite infecţii bacteriene acute; rezultatele terapeutice au fost foarte satisfăcătoare şi nu s-au produs reacţii locale (Slobody şi alţii, 1948).

Proprietăţi. Doza de mixtură de sulfamide prescrisă asigură cel puţin aceeaşi potenţialitate terapeutică şi concentraţie sanguină totală de sulfamidă, ca şi doza obişnuită a unuia sau celuilalt dintre constituenţii ei. Se pare că amestecurile se absorb mai rapid şi mai complet decît sulfamida singură. Afirmaţiile după care amestecul ar avea un spectru antibacterian mai larg şi o eficienţă superioară necesită să fie verificate. Incidenţa cristaluriei scade mult, mai mult chiar decît atunci cînd se dau cantităţi mari de bicarbonat de sodiu (12—20 g pe zi) o dată cu doza terapeutică a unei singure sulfamide. Mixturile de 3 sulfamide dau mai puţine reacţii renale secundare decît cele care conţin numai 2 componente. Asocierea alcalinelor la tratamentul cu mixturi de sulfamide scade şi mai mult eventualitatea unei reacţii toxice renale; se pot folosi doze de alcaline mai mici decît cele necesare altminteri şi astfel pericolele şi dezavantajele tratamentului alcalinizant pot fi reduse sau înlăturate. Unii susţin, în timp ce alţii neagă, că mixturile de sulfamide scad posibilitatea efectelor secundare. Cei mai mulţi cercetători cred că utilizarea simultană a mai multor sulfamide nu sporeşte eventualitatea unor reacţii de hipersensibilitate. Probabilitatea reacţiilor de tipul rașului şi al febrei medicamentoase creşte direct proporţional cu doza fiecărui agent terapeutic în parte; astfel, sînt de aşteptat mai puţine reacţii după mixturi decît după o doză egală a oricăruia dintre componenţii din amestec utilizat singur. Experienţa clinică cu mixturile de sulfamide pare să corespundă acestei aşteptări (vezi Lehr, 1948), dar mai sînt necesare cercetări de verificare.

Posologie. Mixturile de sulfamide se administrează în dozele necesare pentru a menţine o concentraţie sanguină totală de 10—15 mg% în infecţiile grave. Acest lucru necesită o doză iniţială orală de 3—4 g la adulţi, urmată de 1 g la 6 ore. Dozele ulterioare se ajustează potrivit evoluţiei bolii şi necesităţii. Doza orală iniţială la copii este de 65—100 mg de mixtură/kilocorp, iar după aceea se administrează un sfert din

Scanned with OKEN Scanner

doza iniţială la 6 ore. În infecţiile mai puţin grave se pot administra cantităţi mai mici. Vom da mai jos dozele utilizate în administrarea subcutanată a mixturilor de sulfamide. Precauţiile obişnuite luate la administrarea sulfamidelor sînt valabile şi cînd se utilizează mixturi. Volumul urinar în 24 de ore trebuie să fie de cel puţin 1 500 ml.

Indicaţiile şi rolul actual al mixturilor în terapeutică. Indicaţiile terapeutice ale mixturilor de sulfamide sînt în principiu aceleaşi cu ale fiecărui component în parte. Ele au dat rezultate foarte satisfăcătoare, atît la copii, cît şi la adulţi, în diferite infecţii generale cauzate de bacterii sulfamidosensibile, ca, de exemplu, pneumonii cu coci, meningită meningococică, septicemii cu germeni rezistenţi la antibiotice, otită medie, infecţii ale căilor urinare şi dizenterie cu *S. sonnei*. Unii autori au arătat că răspunsurile clinice sînt chiar superioare celor obţinute cu o singură sulfamidă. Concentraţiile sanguine sînt menţinute fără greutate la un nivel eficace; proporţia de acetilare a sulfamidei în sînge (5—25%) şi în urină (10—40%) este de regulă ceva mai mică decît după aceeaşi doză de sulfamidă unică (tabel 55). Cristaluria este rară şi niciodată masivă; incidenţa ei a variat între 5 şi 10% la diferite loturi de bolnavi trataţi, în comparaţie cu 25—30% pentru sulfamerazină sau sulfadiazină administrate singure. Complicaţiile renale grave sînt practic necunoscute, chiar dacă nu se administrează alcaline. În infecţiile grave sau în cele produse de bacterii relativ rezistente se poate mări fără pericol doza totală de sulfamidă dacă medicamentul este administrat sub formă de mixtură. Utilizarea mixturilor de sulfamide reprezintă un progres important în chimioterapia cu această categorie de compuşi. Principiul fizico-chimic pe care se sprijină utilizarea lor poate avea şi alte aplicaţii fructuoase în tratamentul medicamentos.

SULFAMIDELE UTILIZATE ÎN CHIMIOTERAPIA INTESTINALĂ

Unele sulfamide sînt utilizabile ca „antiseptice intestinale". Administrate pe cale bucală, se absorb puţin din tubul digestiv, ating o concentraţie mare în conţinutul intestinal şi graţie acestui fapt modifică mult flora bacteriană. Sub acest aspect, ele se aseamănă streptomicinei. Ele sînt utilizate în anumite infecţii intestinale şi ca adjuvante profilactice în anumite tipuri de intervenţii chirurgicale pe abdomen. Ele se absorb totuşi într-o oarecare măsură în circulaţia generală şi pot produce reacţii secundare nocive.

Succinilsulfatiazolul, F.S.U. (sulfasuxidina, M.N.N.). Acest compus este un derivat de sulfatiazol în care gruparea aminică primară a nucleului benzenic a fost conjugată cu un acid dicarboxilic (acidul succinic) formînd o acidamidă substituită. Formula lui se găseşte în tabelul 54. Medicamentul a fost sintetizat de Moore şi Miller în 1942. Proprietăţile farmacologice ale succinilsulfatiazolului au fost studiate în special de Poth şi colaboratorii (1942 şi următorii) şi de Welch şi colaboratorii (1942). Se prezintă sub formă de pulbere albă sau alb-gălbuie, inodoră, sensibilă la lumină. Un gram se dizolvă în 1430 ml de apă la temperatura de 37°. Tabletele oficiale conţin de regulă 0,3 sau 0,5 g substanţă.

Succinilsulfatiazolul este folosit pentru acţiunea lui antibacteriană în tubul intestinal. Cînd se ingerează dozele recomandate, se ating concentraţii mari ale medicamentului în conţinutul intestinal, pentru că substanţa în sine se absoarbe puţin din intestin. Medicamentul nu este antibacterian *in vitro*, dar în intestinul gros este hidrolizat de bacterii şi pune în libertate sulfatiazolul, care se pare că este produsul bacteriostatic principal. Sulfatiazolul se absoarbe puţin din colon, unde atinge o concentraţie de 80—200 mg% în fecale. Concentraţii atît de mari nu ar putea fi tolerate în circulaţia generală. Succinilsulfatiazolul permite deci să se administreze *per os* o sursă potenţială de sulfatiazol care eliberează substanţa activă la locul dorit şi în concentraţiile eficace, fără a prezenta riscul toxicităţii generale. Bacteriile coliforme nu sînt influenţate de concentraţiile de sulfatiazol care ar putea fi tolerate în circulaţia generală, dar sînt inhibate sau distruse de concentraţiile mari realizate în colon.

Dacă se administrează succinilsulfatiazol în doze adecvate timp de 2—7 zile împreună cu un regim sărac în reziduri, cantitatea fecalelor scade şi acestea devin semifluide, de aparenţă oarecum gelatinoasă şi relativ inodore. Ele conţin mai puţin de 1 000 de germeni pe gram de scaun umed, spre deosebire de media normală de 10 milioane. Concomitent sînt inhibaţi şi germenii din genul clostridiilor, în schimb *Str. faecalis* tinde să-şi sporească numărul în unele cazuri. (Reamintim că jumătate din greutatea fecalelor este dată de bacterii.) Intestinul nu mai conţine gaze şi materii fecale. Succinilsulfatiazolul îşi păstrează eficacitatea antibacteriană şi în prezenţa ulceraţiilor mucoasei, ceea ce îi conferă un avantaj faţă de sulfaguanidină. După oprirea tratamentului, flora bacteriană revine rapid la compoziţia şi numărul ei obişnuit.

Toxicitatea succinilsulfatiazolului se datoreşte în mare parte sulfatiazolului. La om, după dozele terapeutice, concentraţia totală de sulfamide în sînge depăşeşte rareori 2—3 mg%, care cuprind atît sulfatiazolul, cît şi acetilsulfatiazolul şi succinilsulfatiazolul. Absorbţia acestuia din urmă este atît de redusă, încît cantitatea totală eliminată în urină atinge numai aproximativ 5% din substanţa ingerată. Nici leziunile parţial obstructive sau ulcerate ale colonului nu îi măresc semnificativ absorbţia sau toxicitatea. Cantitatea mică de medicament ce se absoarbe ca atare se excretă rapid prin urină; deoarece gruparea carboxilică liberă formează cu uşurinţă săruri, substanţa excretată se găseşte sub o formă foarte solubilă şi deci nu provoacă efecte toxice renale. În schimb, pot să apară efecte toxice generale şi bolnavii cărora li se administrează medicamentul trebuie supravegheaţi îndeaproape. Se citează erupţii cutanate, anemii uşoare, polinevrite şi febră medicamentoasă; frecvenţa reacţiilor secundare nocive este însă de numai 1%, deci mult mai mică decît aceea observată după sulfatiazol. S-a citat un caz mortal prin agranulocitoză în urma tratamentului cu succinilsulfatiazol; bolnavul era hipersensibil la sulfatiazol. Suprimarea florei intestinale normale poate să împiedice sinteza vitaminei K şi să provoace astfel hipoprotrombinemie şi hemoragii. De aceea se recomandă să se administreze vitamina K bolnavilor trataţi cu această sulfamidă. Animalele hrănite cu alimente bine purificate cărora li se administrează *per os* succinilsulfatiazol prezintă tulburări de nutriţie şi agranulocitoză, care pot fi prevenite şi corectate cu ajutorul acidului folic şi al biotinei. Succinilsulfatiazolul şi antisepticele intestinale înrudite pun la îndemînă o metodă utilă în studiul experimental al bolilor de nutriţie.

Înaintea unei intervenţii pe intestin şi în special înaintea intervenţiilor la nivelul intestinului gros, se administrează *per os* o doză iniţială de 0,25 g/kilocorp; apoi pregătirea preoperatorie continuă cu 0,25 g/kilocorp pe zi, doza fiind împărţită în fracţiuni egale administrate la 4 ore interval timp de 5—7 zile. Pacientului i se va da un regim sărac în reziduri şi se vor evita purgativele şi uleiurile minerale. Postoperator, de îndată ce bolnavul poate ingera şi reţine 30 ml de apă caldă, se

Scanned with OKEN Scanner

reia administrarea cu aceleaşi doze zilnice şi se continuă alte 10—14 zile. Scheme asemănătoare au fost utilizate şi în tratamentul bolnavilor cu infecţii intestinale de tipul dizenteriei bacilare acute; în aceste cazuri medicaţia continuă pînă cînd febra şi diareea dispar şi coproculturile devin negative şi apoi încă 2 zile după aceea.

Indicaţia terapeutică principală a succinilsulfatiazolului este ca adjuvant în tratamentul chirurgical al afecţiunilor intestinului gros, aşa cum au arătat pentru prima dată Poth şi Knotts (1942). El a fost folosit în special în operaţiile pentru carcinom al colonului şi al rectului, în ileostomii, fistule fecale etc. Modificările care au loc în intestin după tratamentul cu acest chimioterapic au fost descrise mai sus. Evoluţia postoperatorie este neobişnuit de blîndă, distensia abdominală lipseşte, durerile provocate de gaze sînt reduse şi pericolul de peritonită şi abcese profunde prin contaminare cu fecale devine minim. Anastomozele intestinale pot fi realizate printr-o tehnică deschisă şi procedeele în mai mulţi timpi pot fi reduse la o rezecţie într-un singur timp. Condiţiile care împiedică acţiunea medicamentului sînt cele care împiedică amestecul lui intim cu materiile fecale, ca de exemplu diareea apoasă, scaunele tari sau administrarea de ulei de parafină.

Această substanţă a mai fost utilizată în formele acute şi cronice de *dizenterie bacilară*. Deşi la început rezultatele erau încurajatoare, astăzi se pare că ele nu sînt mai bune decît cele obţinute cu sulfadiazină. Totuşi, frecvenţa stadiului de purtător convalescent sau pasiv scade rapid, mai ales cînd germenul face parte din speciile *Flexner* sau *Sonne* din grupul *Shigella*. Medicamentul a mai fost recomandat şi în profilaxia dizenteriei. Nu are nici o valoare în febra tifoidă. Asociat cu bacitracina a fost folosit în tratamentul infestării cu oxiuri. Succinilsulfatiazolul are efecte salutare în *colita ulceroasă cronică*, *ileita* şi *ileo-jejunita* nespecifice, dar ameliorarea este numai temporară şi deseori inconstantă. Uneori medicamentul poate să suprime infecţiile *căilor urinare* provocate de *E. coli*, chiar cînd alt tratament a fost ineficace; el acţionează probabil în aceste cazuri reducînd germenii coliformi care acţionează ca sursă de reinfecţie.

Importanţă. Rolul succinilsulfatiazolului în chirurgia intestinului nu este încă precizat, dar mulţi chirurgi îl folosesc în munca de rutină. El prezintă un avantaj faţă de streptomicină pentru că rezistenţa bacteriană la aceasta din urmă se dezvoltă rapid. Asocierea celor 2 medicamente va fi discutată la capitolul care tratează despre streptomicină. Valoarea succinilsulfatiazolului comparativ cu a celorlalte antibiotice în antisepsia intestinală rămîne încă să fie definită. Se discută încă dacă această sulfamidă este superioară sulfadiazinei în tratamentul dizenteriei bacilare acute. Succinilsulfatiazolul suprimă deseori stadiul de purtător de bacili dizenterici. Pentru chimioterapia intestinală, el este net superior sulfaguanidinei. Apariţia antibioticelor eficace împotriva bacililor gram-negativi a îngustat cîmpul de utilizare al succinilsulfatiazolului şi al sulfamidelor înrudite.

Ftalilsulfatiazolul, F.S.U. (sulfatalidina, M.N.N.). Ca şi succinilsulfatiazolul, ftalilsulfatiazolul este un derivat de sulfatiazol conjugat în N^4 cu un acid dicarboxilic (acid ftalic) pentru a forma o acidamidă substituită. Formula lui structurală se află în tabelul 54. Acest compus a fost sintetizat de Moore şi Miller (1942), iar proprietăţile lui farmacologice au fost studiate în special de Poth şi Ross (1943, 1944) şi de Mattis şi colaboratorii (1944). El se prezintă ca o pulbere cristalină albă sau uşor gălbuie, inodoră, amăruie, sensibilă la lumină şi practic insolubilă în apă. Tabletele oficiale conţin de regulă 0,5 g substanţă. Se găseşte de asemenea şi în tablete orale care conţin *neomycin*.

Ftalilsulfatiazolul este folosit numai ca agent chimioterapic intestinal. El prezintă anumite avantaje faţă de succinilsulfatiazol; doza necesară este mai mică, este eficace chiar în diareea apoasă şi produce scaune mai curînd moi decît semilichide. Substanţa se absoarbe puţin din tubul digestiv. Ftalilsulfatiazolul ca atare este inactiv *in vitro*, dar prin hidroliză bacteriană eliberează în intestinul gros sulfatiazolul, care se presupune că este agentul antibacterian principal. Sulfatiazolul se absoarbe puţin din intestinul gros şi rămîne în conţinutul intestinal, unde modifică profund flora bacteriană. Numărul germenilor coliformi şi ai clostridiilor scade foarte mult. *Enterococii*, *Salmonelele*, *Pseudomonas* şi *Proteus* nu sînt afectaţi în mod apreciabil. Raportat la greutate, medicamentul este de 2—4 ori mai activ decît succinilsulfatiazolul în ce priveşte reducerea numărului de germeni coliformi din colon şi de aceea poate fi administrat în doze mai mici. Scaunele devin moi şi îşi pierd mirosul. Deşi concentraţia sulfamidei în conţinutul intestinal este foarte mare (peste 1 000 mg% în scaunul umed), numai aproximativ 5% din medicament se absoarbe, judecînd după datele obţinute din excreţia urinară. Nici obstrucţia parţială a colonului şi nici ulceraţiile mucoasei nu favorizează absorbţia. După o doză completă concentraţia sanguină a sulfamidei depăşeşte rareori 1,5 mg%, în care sînt cuprinse, atît concentraţiile medicamentului ca atare, cît şi ca sulfatiazol şi ca acetilsulfatiazol. Ftalilsulfatiazolul formează uşor săruri solubile chiar în urina acidă şi de aceea nu produce cristalurie.

Toxicitatea ftalilsulfatiazolului în dozele recomandate este foarte mică şi depinde de cantitatea de sulfatiazol absorbită după hidroliza în colon sau de cantitatea de sulfatiazol eliberată de ficat din cantitatea mică de ftalilsulfatiazol absorbită ca atare. Febra, cefaleea, starea de rău şi anorexia nu sînt neobişnuite, dar nu afectează mersul tratamentului. Administrarea medicamentului va fi oprită dacă apar erupţii cutanate. Sensibilitatea la sulfatiazolul este o contraindicaţie absolută a ftalilsulfatiazolului. S-au administrat doze zilnice timp de mai multe luni, fără să se observe reacţii secundare. Totuşi efectele toxice pot să apară şi medicamentul va fi folosit numai sub strictă supraveghere medicală. S-a raportat un caz de miocardită fatală determinată probabil de medicament. Hipoprotrombinemia poate să apară datorită faptului că medicamentul tulbură sinteza vitaminei K de către bacteriile intestinale. Wright şi colaboratorii (1949) au arătat că marea majoritate a bolnavilor lor au prezentat un timp de coagulare şi de sîngerare crescut şi ei recomandă să se administreze vitamina K tuturor persoanelor care primesc ftalilsulfatiazol.

Doza iniţială administrată *per os* înainte de intervenţia pe intestin este de 0,125 g/kilocorp/zi împărţită în părţi egale, la intervale de 6 sau 8 ore. Doza zilnică totală nu va depăşi 8 g exceptînd cazul cînd pacientul prezintă o diaree apoasă, în care caz doza zilnică calculată poate fi dublată. Regimul va fi sărac în reziduri şi uleiurile minerale sînt contraindicate. Sulfamida tinde să mărească consistenţa scaunului şi uneori sînt necesare clisme sau purgative uşoare pentru a asigura o promptă evacuare a intestinului. În decurs de 3—5 zile fecalele devin moi şi practic inodore, intestinul este golit şi numărul bacteriilor scade de la 10 milioane la mai puţin de 1 000 pe gram de scaun umed. Postoperator, tratamentul cu ftalilsulfatiazol va fi reluat cît de curînd posibil, astfel numărul bacteriilor şi flora revin rapid la normal. Administrarea sulfamidei continuă 1—2 săptămîni postoperator. În inflamaţiile şi ulceraţiile colonului, doza obişnuită este de 0,05 g/kilocorp/zi, administrată în fracţiuni egale la 6 sau 8 ore interval.

Indicaţia principală a ftalisulfatiazolului *în clinică* este ca adjuvant în tratamentul bolnavilor cărora li s-a indicat un anumit tip de intervenţie chirurgicală pe abdomen, în special rezecţie de colon (Poth şi Ross, 1944). Avantajele

Scanned with OKEN Scanner

oferite de chimioterapia intestinală au fost descrise în paragraful în care am prezentat succinilsulfatiazolul. Medicamentul a fost de asemenea folosit în tratamentul infecţiilor urinare produse de *E. coli* refractare la tratament. Se administrează 0,1 g/kilocorp/zi, în medie cam 2 săptămîni. Ca şi succinilsulfatiazolul, compusul îşi exercită probabil efectul salutar reducînd numărul *E. coli* din intestin, care acţionează ca o sursă de reinfecţie. Nu este recomandat în tratamentul dizenteriei bacilare acute şi nici în tratamentul purtătorilor. A fost recomandat în tratamentul colitei ulceroase şi al enteritei regionale; deşi poate fi util în unele cazuri, rezultatele sînt inconstante, iar remisiunile numai temporare. Compusul se poate dovedi util în *amebiaza intestinală* datorită efectului defavorabil pe care îl exercită flora intestinală alterată asupra creşterii amibei.

Importanţă. Ftalilsulfatiazolul este probabil sulfamida de elecţie în chimioterapia intestinală premergătoare unei intervenţii pe colon. Valoarea lui comparativ cu a antibioticelor, în special cu a streptomicinei şi a tetraciclinelor, mai trebuie studiată. Asocierea sulfamidelor cu streptomicina poate aduce unele avantaje (Rowe şi alţii, 1948; Spaulding şi alţii, 1949). Ftalilsulfatiazolul nu are valoarea succinilsulfatiazolului în tratamentul dizenteriei bacilare. Utilitatea lui în tratamentul leziunilor ulcerate ale intestinului este greu de apreciat.

Sulfaguanidina, F.N. Această substanţă a fost prima sulfamidă folosită în chimioterapia intestinală. Astăzi, ea este folosită mai rar, pentru că este mai puţin eficace şi mai toxică decît succinilsulfatiazolul şi ftalilsulfatiazolul şi de aceea o vom prezenta numai pe scurt. Formula ei structurală este redată în tabelul 54. Medicamentul se prezintă sub forma unei pulberi albe, cristaline, inodore, sensibilă la lumină. Un gram se dizolvă în aproximativ 1 l de apă. Tabletele oficiale conţin de regulă 0,3 sau 0,5 g substanţă. Sulfaguanidina a fost sintetizată în 1940 de Winnek şi proprietăţile ei farmacologice au fost descrise de Marshall şi colaboratorii (1940, 1941) şi de Firor şi Poth (1941). Deşi medicamentul este relativ solubil la temperatura corpului, rămîne o fracţiune destul de mare din doza orală ingerată neabsorbită, astfel că exercită un efect bacteriostatic asupra florei intestinale.

Doza orală uzuală de sulfaguanidină la om este de 0,05—0,1 g/kilocorp repetată la 6 sau 8 ore. Această doză determină concentraţii sanguine apreciabile ale medicamentului, în medie cam 3—4 mg% substanţă liberă şi 4—5 mg% sulfaguanidină totală; 20—30% din substanţă se acetilează. Aproximativ 15—25% din substanţa ingerată se elimină prin urină şi aproximativ 1/3 din substanţa excretată se află sub formă acetilată. Concentraţia sulfamidei în fecale este de regulă mai mare de 200 mg%. *Toxicitatea* sulfaguanidinei este mai mare decît aceea a succinilsulfatiazolului şi a ftalilsulfatiazolului. Deşi copiii tolerează destul de bine medicamentul, adulţii prezintă relativ frecvent reacţii care uneori sînt grave. Greaţa, vărsăturile şi cefaleea sînt obişnuite. Se mai citează febră medicamentoasă, erupţii, conjunctivită, anemie hemolitică, psihoze, agranulocitoză, cristalurie, oligurie şi hematurie. La animale, administrarea prelungită a sulfaguanidinei provoacă tulburări de nutriţie şi mărirea tiroidei.

Întrebuinţările terapeutice ale sulfaguanidinei sînt limitate. Nu este un chimioterapic de elecţie în intervenţiile pe intestin, pentru că nu scade suficient numărul bacteriilor coliforme sau numărul total al bacteriilor din conţinutul intestinal; succinilsulfatiazolul sau ftalilsulfatiazolul sînt preferate. Sulfaguanidina nu este utilă în colita ulceroasă şi tulburările înrudite, pentru că este prea toxică şi pentru că acţiunea ei bacteriană scade mult în prezenţa ulceraţiilor mucoasei. Indicaţia ei principală a fost tratamentul infecţiilor intestinale de tipul dizenteriei bacilare; stadiul de purtător de bacili dizenterici este de asemenea suprimat într-un mare procent de cazuri. Totuşi, atît sulfadiazina, cît şi succinilsufatiazolul sînt cel puţin tot atît de eficace ca şi sulfaguanidina în dizenteria bacilară şi sînt mai puţin toxice. Sulfaguanidina nu este eficace în febra tifoidă sau în tratamentul purtătorilor de bacili tifici, iar efectele ei în holeră nu au fost promiţătoare.

Ftalilsulfacetamida, F.N. (talamid), este un alt agent utilizat în chimioterapia intestinală. El este un derivat de sulfacetamidă substituit în N^4 cu acid ftalic. Se pare că acest chimioterapic nu reduce numai, foarte mult, germenii coliformi din conţinutul intestinal, aşa cum fac succinilsulfatiazolul şi ftalilsulfatiazolul, ci sterilizează chiar intestinul. S-a arătat, de asemenea, că această substanţă difuzează în concentraţii mari în straturile mai profunde ale peretelui intestinal. Cu toate acestea, ea nu apare în sînge după dozele terapeutice, iar după o doză masivă unică nu se absoarbe decît 1% din medicamentul ingerat, după cum rezultă din datele excreţiei urinare. Toxicitatea generală este deci complet sau în mare măsură abolită. Se pare că medicamentul este eficace şi împotriva germenilor patogeni intestinali din grupul *Shigella* şi *V. comma.* S-a propus să se utilizeze ftalilsulfacetamida în tratamentul preoperator, înaintea *intervenţiilor pe intestin* şi în *dizenteria bacilară* şi *colita ulceroasă.* A dat rezultate preliminare bune în *holeră.* Medicamentul se prezintă sub forma de tablete de 0,5 g administrabile peroral. Doza obişnuită preoperatorie este de 0,2 g/kilocorp/zi în cantităţi fracţionate, timp de 3—5 zile şi apoi încă 2 zile după operaţie. În dizenterie, doza la adulţi este de 3 g de 3 ori pe zi după mese timp de 5—10 zile. Mai sînt necesare cercetări pentru a putea stabili valoarea terapeutică şi potenţialitatea toxică a ftalilsulfacetamidei în comparaţie cu alte sulfamide şi cu antibioticele folosite în chimioterapia intestinală.

Paranitrosulfatiazolul, F.N. (nisulfazol). Acest medicament se prezintă sub formă de pulbere palid gălbuie, uşor solubilă se apă. Se deosebeşte de sulfatiazol prin faptul că posedă o grupare nitrică în poziţia 4 a nucleului benzenic, în locul grupării aminice. Se foloseşte numai pentru instilaţii rectale în tratamentul local al *rectitei* şi al *colitei cronice ulceroase* nespecifice. Compusul nu este un agent terapeutic specific şi efectele favorabile pe care le prezintă sînt probabil secundare modificării florei rectale şi din porţiunea distală a colonului. Administrat rectal, se absoarbe puţin şi toxicitatea generală este de regulă neglijabilă. Medicamentul devine activ, probabil după ce a fost transformat în sulfatiazol în tubul digestiv, prin reducerea grupării nitrice. Doza iniţială medie este de 10—60 ml dintr-o suspensie de 10% instilată rectal de 3 ori pe zi şi seara la culcare. După ce s-a produs o ameliorare, se administrează 15—30 ml o dată pe noapte şi această schemă se continuă încă 2—4 săptămîni după ce mucoasa a revenit la normal.

Salicilazosulfapiridina (azulfidin), M.N.N. Această sulfamidă este un acid 5-[p-(piridilsulfamil)-fenilazo]-salicilic. Ea este rezultatul diazotării azotului din acidul paraaminosalicilic cu N^4 al sulfapiridinei. În organism, medicamentul este clivat în cele 2 componente. Substanţa se prezintă ca o pulbere brună-galbenă, care este practic insolubilă în apă. Se găseşte în tablete de 0,5 g pentru administrare pe cale bucală. Medicamentul a fost indicat în tratamentul *colitei cronice ulceroase.* Doza medie pentru adulţi este de 1 g de 4—6 ori pe zi. După ce s-a obţinut un răspuns satisfăcător la examenul rectoscopic, doza poate fi redusă la 0,5 g de 3 ori pe zi. Salicilazosulfapiridina prezintă aceleaşi proprietăţi toxice ca şi alte sulfamide şi în special ca sulfapiridina. Medicamentul determină o coloraţie galben-portocalie a urinii

Scanned with OKEN Scanner

alcaline. Înainte de a determina importanța acestui chimioterapic și valoarea lui în raport cu celelalte sulfamide mai sînt încă necesare investigații clinice.

ALTE SULFAMIDE MAI NOI

Sulfacetamida, F.S.U. (sulamid). Formula structurală a acestei sulfamide se găsește în tabelul 54. Ea este derivatul acetil substituit în N^1 al sulfanilamidei. În timp ce acetilarea la N^4 scade considerabil acțiunea antibacteriană a sulfamidelor, acetilarea la N^1 nu modifică această acțiune. Ea este o pulbere albă, solubilă aproximativ 1 : 140 în apă, deci solubilitatea ei este de aproximativ 90 de ori mai mare decît a sulfadiazinei. Derivatul acetilat în N^4 al sulfacetamidei este mult mai puțin solubil decît forma liberă (cam 200 mg% în apă la temperatura de 37°). Medicamentul se găsește în tablete de 0,5 g pentru administrare perorală.

Sulfacetamida ingerată se absoarbe rapid și este excretată prompt în urină. 70% din doza administrată se elimină în urină în decurs de 24 de ore și 80—90% în 48 de ore. Solubilitatea mare a medicamentului în urină (pînă la 2%) explică raritatea cristaluriei și a efectelor secundare nocive pe care le produce la nivelul căilor urinare. Alcalinizarea urinii nu este necesară în cursul tratamentului cu această sulfamidă. Concentrația sanguină după administrarea dozelor obișnuite este în medie de 6 mg% de sulfacetamidă liberă; pacienții care au o funcție renală tulburată ating niveluri mai înalte. Se observă efecte toxice ușoare, tipice modelului produs de sulfamide; aproximativ 4% din bolnavi fac cianoză. Reacțiile toxice la nivelul căilor urinare sînt deosebit de rare sau lipsesc. Experiențele pe animale au arătat că sulfacetamida este mai puțin toxică decît sulfadiazina. Sulfacetamida este recomandată în special în chimioterapia infecțiilor urinare, domeniu în care a fost introdusă de Young și colaboratorii (1941). Schema terapeutică se întinde pe 10 zile: o doză zilnică de 4 g în 4 fracțiuni egale timp de 4 zile; apoi 3 g timp de 3 zile și ulterior 2 g timp de alte 3 zile. S-a arătat că rezultatele obținute sînt egale sau superioare celor produse de sulfadiazină și că medicamentul este tolerat mai bine. Infecțiile căilor urinare produse de coci ca și de *E. coli* se vindecă. În tratamentul cu sulfacetamidă se vor respecta toate precauțiile obișnuite la utilizarea sulfamidelor.

Sulfacetamida sodică, F.S.U. (sulamid sodic). Soluția sării de sodiu a sulfacetamidei a fost propusă pentru aplicări locale în *afecțiunile oftalmologice*. Deși aplicările topice ale sulfamidelor nu sînt recomandabile de regulă, din motivele pe care le-am arătat, acest tratament este încă uzitat, mai ales în anumite specialități. Dacă trebuie să aplicăm local o sulfamidă în afecțiunile oculare, vom prefera sulfacetamida pentru că prezintă anumite avantaje. O soluție de 30% în apă (30 000 mg%) asigură o concentrație locală foarte ridicată care exercită un efect antibacterian și practic nu este iritantă. Soluțiile sărurilor de sodiu ale altor sulfamide au o reacție foarte alcalină. Medicamentul pătrunde în lichidele și țesuturile oculare în concentrație mare. Multe infecții oculare produse de germeni sensibili la sulfamide răspund la instilația unei picături de soluție de sulfacetamidă sodică în sacul conjunctival la fiecare 3 sau 4 ore timp de 1—3 zile. În comerț medicamentul se găsește, atît sub formă de soluție oftalmică 30%, cît și sub formă de unguent oftalmic 10%. Unguentul nu va fi aplicat în plăgile penetrante ale corneei. Medicamentul nu va fi folosit la bolnavii hipersensibili la sulfamide și nu va fi prescris decît după o prealabilă și completă apreciere a limitelor și pericolelor tratamentului local cu sulfamide.

Sulfizoxazola, F.S.U. (gantrisin). Formula structurală a acestui compus se găsește în tabelul 54. Din punct de vedere chimic, el este 3,4-dimetil-5-sulfanilamidoizoxazola. Se prezintă sub formă de tablete de 0,5 g administrate peroral, sub formă de sirop cu gust de șocolată și sub formă de suspensie lichidiană cu gust de zmeură (0,5 g la 5 ml) pentru a fi utilizat în pediatrie. *Sulfizoxazola-dietanolamina, M.N.N.*, se găsește în fiole de 5 și 10 ml, care conțin 2 respectiv 4 g de substanță pentru injecții intramusculare și intravenoase. Sarea dietanolaminică a sulfizoxazolei se prezintă de asemenea și sub formă de unguent și în soluție (4%) pentru utilizare în oftalmologie. Spectrul antibacterian al sulfizoxazolei *in vitro* și *in vivo* este foarte asemănător cu cel al celorlalte sulfamide generale; compusul diferă însă de cele mai multe sulfamide prin faptul că nu produce leziuni renale la animale, chiar dacă este administrat timp îndelungat în doze mari (Schnitzer și alții, 1946; Bryer și alții, 1948). Toxicitatea renală mică se datorește faptului că, atît forma liberă, cît și cea acetilată sînt mult mai solubile în urină la valorile de pH întîlnite în clinică decît formele respective ale sulfadiazinei. De exemplu, la pH 6, aproximativ 260 mg de sulfizoxazolă liberă se dizolvă în 100 ml de urină, pe cînd numai 25 mg de sulfadiazină sînt solubile în același volum. Sulfizoxazola se absoarbe rapid după administrarea orală. Dozele perorale obișnuite asigură o concentrație sanguină de aproximativ 6—8 mg% de sulfizoxazolă liberă și de circa 9—12 mg% de sulfizoxazolă totală. Aproximativ 35% se găsește conjugată. Medicamentul este excretat foarte rapid în urină, o treime din doza administrată pe cale orală se elimină în primele 8 ore și 90% din substanță în 48 de ore. O treime din sulfizoxazola urinară se găsește sub formă acetilată. Concentrația în lichidul cefalorahidian a celor 2 forme, liberă și conjugată, variază în medie între 35 și 50% din valoarea concentrației sanguine determinate concomitent. Sarnoff (1948), Brickhouse și colaboratorii (1949), Svec și colaboratorii (1950), Lehr (1953), Yow (1953) și alții au comunicat o sumă de detalii asupra absorbției, metabolismul intermediar, excreției, concentrației sanguine și proprietăților antimicrobiene ale sulfizoxazolei.

Efectele *toxice*, ca greața, vărsăturile, cefaleea, erupțiile tegumentare, leucopenia etc. apar ca și în tratamentul cu celelalte sulfamide. Tratamentul cu sulfizoxazolă poate produce agranulocitoză și purpură trombocitopenică. Complicațiile renale sînt foarte rare; într-un mic procent de cazuri s-a găsit o cristalurie asimptomatică, iar din 142 de cazuri tratate, numai unul singur a prezentat o hematurie macroscopică trecătoare, care nu a necesitat întreruperea tratamentului (Brickhouse și alții, 1949). Alcalinele nu sînt necesare pentru a combate toxicitatea renală. Pentru a determina frecvența absolută a diferitelor tipuri de reacții secundare mai sînt încă necesare cercetări îndelungate pe un număr mai mare de bolnavi.

Doza orală medie pentru adulți, după o doză inițială de 3—6 g, este de 1 sau 2 g din 4 în 4 ore. În infecțiile grave, ca de exemplu în meningite, doza totală din prima zi trebuie să atingă cel puțin 8—12 g. Bolnavilor cărora nu li se poate asigura medicația *per os*, li se administrează 4 g de sulfizoxazol-dietanolamină în 10 ml de soluție intramuscular (5 ml de fiecare parte) sau în injecții intravenoase lente repetate la nevoie după 8 sau 12 ore. Tratamentul pe cale bucală va fi instituit cît se poate de curînd.

După cît se știe, *indicațiile terapeutice* ale sulfizoxazolei se suprapun celor ale sulfadiazinei. Deoarece nu produce un număr atît de mare de leziuni renale, medicamentul a fost utilizat la început în tratamentul infecțiilor urinare și multe lucrări clinice subliniază valoarea lui în acest domeniu. Cele mai bune rezultate au fost obținute în infecțiile produse de *E. coli*, *P. vulgaris* și *Ps. aeruginosa*. Infecțiile cu coci și cele cu floră asociată răspund mai puțin prompt. Cazurile refractare

Scanned with OKEN Scanner

la sulfadiazină sau streptomicină pot ceda la tratamentul cu sulfizoxazolă. Avantajele acestui medicament constau în faptul că nu este necesar să se administreze alcaline, nici lichide în exces şi că bolnavii cu tulburări funcţionale renale pot fi trataţi fără a fi expuşi pericolului unor noi leziuni renale. Alte indicaţii ale medicamentului sînt infecţiile produse de bacterii sulfamidosensibile: *meningita meningococică*, *pneumonia pneumococică* şi *otita medie*; rezultatele obţinute sînt asemănătoare celor realizate cu sulfadiazină. Medicamentul mai poate fi folosit în *profilaxia* recidivelor *reumatice*. Deşi mai sînt încă necesare cercetări clinice, se pare că sulfizoxazola se comportă mai bine decît sulfadiazina, produce o frecvenţă mai mică a fenomenelor toxice renale şi este deosebit de utilă cînd se indică sulfamidoterapie, singură sau asociată cu antibiotice la bolnavi la care complicaţiile renale sînt de evitat.

Sulfadimetina (elkosin, sulfisomidin). Această sulfamidă este N^1-(2,6-dimetil-4-pirimidil)-sulfanilamida, a cărei formulă structurală se găseşte în tabelul 54. Se deosebeşte de izomerul ei, sulfametazina, prin modul în care nucleul pirimidinic este legat de N^1 şi prin poziţia celor 2 grupări metilice substituite în nucleul pirimidinic. Medicamentul nu este oficial şi nu a fost inclus în M.N.N. Se prezintă sub forma de tablete de 0,5 g şi ca suspensie în sirop (0,25 g la 4 ml) pentru administrare perorală; intră de asemenea într-o mixtură de sulfamide în asociere cu sulfadiazina şi sulfamerazina. Deşi, în Europa, a intrat în uz în urma cercetărilor clinice ale lui Meier şi colaboratorii (1944), sulfadimetina nu a fost introdusă în Statele Unite decît în ultimii ani. Spre deosebire de izomerul ei sulfametazina, sulfadimetina este acetilată în organism numai în mică măsură; mai mult, forma liberă a medicamentului este mai solubilă în urina acidă decît oricare alta dintre cele 3 diazine. Aceste 2 proprietăţi explică frecvenţa mică a fenomenelor toxice renale. Totuşi, forma acetilată este puţin solubilă. Toxicitatea medicamentului la animal, spectrul lui antibacterian şi particularităţile absorbţiei, ale metabolismului intermediar şi ale excreţiei lui la om se găsesc în raport favorabil faţă de datele respective obţinute pentru sulfadiazină şi sulfamerazină. Numai 5—10% din cantitatea totală de sulfamidă aflată în sînge se găseşte sub formă conjugată şi circa 90% din substanţa decelată în urină se află în formă liberă. Sulfadimetina este folosită cu succes în tratamentul *infecţiilor urinare* şi *infecţiilor generale* produse de germeni sulfamidosensibili. Ea determină aceleaşi *reacţii secundare toxice* ca şi celelalte sulfamide, dar cristaluria şi hematuria sînt rare. În consecinţă, alcalinoterapia concomitentă nu este necesară. Doza medie orală în infecţiile generale la adulţi este de 2—4 g la început şi apoi cîte 1 g la fiecare 4 ore, continuată 2—3 zile după normalizarea temperaturii. În infecţiile urinare se administrează 1 g la 8 ore, tratamentul continuă 3—7 zile după sterilizarea uroculturii. Utilizarea sulfadimetinei impune aceleaşi precauţii şi contraindicaţii ca şi întrebuinţarea celorlalte sulfamide (Prior şi Saslaw, 1951; Rutenburg şi alţii, 1952; Lehr şi alţii, 1953 şi alţii).

BIBLIOGRAFIE

Baldwin, Janet S. Follow-up study in rheumatic subjects previously treated with prophylactic sulfanilamide. *J. Pediat.*, 1947, **30**, 67—71.

———. Sulfadiazine prophylaxis in children and adolescents with inactive rheumatic fever. *Ibid.*, 1947, **30**, 284—288.

Bell, P. H., R. O. Roblin, Jr. Studies in chemotherapy. VII. A theory of the relation of structure to activity of sulfanilamide type compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 2905—2917.

Beyer, K. H., Peters, L., Patch, Elizabeth A., H. F. Russo. The renal elimination of sulfamerazine, sulfamethazine, sulfadiazine and sulfathiazole by the dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **82**, 239—246.

Bratton, A. C., E. K. Marshall, Jr. New coupling component for sulfanilamide determination. *J. Biol. Chem.*, 1939, **128**, 537—550.

Bliss, Eleanor A., P. H. Long. Observations on mode of action of sulfanilamide. *J. Am. M. A.*, 1937, **109**, 1524—1528.

Brickhouse, R. L., Lepper, M. H., Stone, T. E., H. F. Dowling. The treatment of pneumonia and other infections with a soluble sulfonamide, gantrisin (NU-445; 3,4-dimetyl-5-sulfanilamido-isoxazole). *Am. J. M. Sc.*, 1949, **218**, 133—137.

Bryer, M. S., Schoenbach, E. B., Ott, C. E., P. H. Long. The experimental pharmacology and effectiveness of 3—4, dimethyl-5-sulfanilamido-isoxazole. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1948, **82**, 633—634.

Buttle, G. A. H., Gray, W. H., D. Stephenson. Protection of mice against streptococcal and other infections by p-aminobenzenesulphonamide and related substances. *Lancet*, 1936, **1**, 1286—1290.

Coburn, A. F. Mass sulfadiazine prophylaxis of respiratory diseases in U.S. Navy. *Bull. New York Acad. Med.*, 1945, **21**, 281—301.

Colebrock, L., M. Kenny. Treatment of human puerperal infections, and of experimental infections in mice, with prontosil. *Lancet*, 1936, **1**, 1279—1286.

Council on Pharmacy and Chemistry. Sulfanilamide and related compunds. *J. Am. M. A.*, 1937, **108**, 1888—1890.

———. Sulfonamides for local application deleted from N.N.R. *Ibid.*, 1947, **135**, 157—158.

———. Sulfathiazol and sulfathiazole sodium omitted from N.N.R.; combinations of sulfathiazole or sulfathiazole sodium with other agents unacceptable for inclusion in N.N.R. *J. Am. M. A.*, 1949, **141**, 264.

Davenport, H. W. The mechanism of the secretion of sulfonamide drugs in gastric juice. *Yale J. Biol. & Med.*, 1942, **14**, 589—597.

Davis, B. D. The binding of sulfonamide drugs by plasma proteins. A factor in determining the distribution of drugs in the body. *J. Clin. Investigation*, 1943, **22**, 753—762.

———. The binding of chemotherapeutic agents to proteins and its effect on their distribution and activity. Capitolul 3, in Evaluation of chemotherapeutic agents. (MacLeod, C. M., Editor.) Columbia University Press, New York, 1949.

Domagk, G. Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *Deutsche med. Wchnschr.*, 1935, **61**, 250—253.

———. Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln. *Ibid.*, 1935, **61**, 829—832.

Dowling, H. F., Dumoff-Stanley, Edith, Lepper, M. H., L. K. Sweet. Relative toxicity of sulfamerazine and sulfadiazine. *J. Am. M. A.*, 1944, **125**, 103—105.

Emerson, S., J. E. Cushing. Altered sulfonamide antagonism in Neurospora. *Federation Proc.*, 1946, **5**, 379.

Epidemiology Unit No. 22. Sulfadiazine (sulfonamide) resistant strains of beta hemolytic streptococci: appearance during course of sulfadiazine prophylaxis at large naval training center. *J. Am. M. A.*, 1945, **129**, 921—927.

Fawcett, R. M. Myocardium after sulfonamide therapy. *Arch. Path.*, 1948, **45**, 25—35.

Fildes, P. A rational approach to research in chemotherapy. *Lancet*, 1940, **1**, 955—957.

Scanned with OKEN Scanner

Finland, M., Peterson, O. L., R. A. Goodwin, Jr. Sulfadiazine; further clinical studies of its efficacy and toxic effects in 460 patients. *Ann. Int. Med.*, 1942, **17**, 920—934.

Finland, M., Spring, W. C., Jr., F. C. Lowell. Immunological studies on patients with pneumococcic pneumonia treated with sulfapyridine. *J. Clin. Investigation*, 1940, **19**, 179—199.

Finland, M., Strauss, E., O. L. Peterson. Antibody response of patients with pneumococcic pneumonia treated with sulfadiazine and sulfathiazole. *Ann. Int. Med.*, 1942, **16**, 1—16.

Firor, W. M., E. J. Poth. Intestinal antisepsis, with special reference to sulfanilylguanidine. *Ann. Surg.*, 1941, **114**, 663—671.

Fisher, S. H., Troast, L., Waterhouse, Alice, J. A. Shannon. The relation between chemical structure and physiological disposition of a series of substances allied to sulfanilamide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **79**, 373—391.

Flippin, H. F., J. G. Reinhold. An evaluation of sulfonamide mixtures and various adjuvants for control of sulfonamide crystalluria. *Ann. Int. Med.*, 1946, **25**, 433—442.

Fourneau, E., Tréfouël, J., Mme. J., Nitti, F., D. Bovet Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du p-aminophénylsulfamide. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1936, **122**, 652—654.

Friedberg, C. K. Subacute bacterial endocarditis: revision of diagnostic criteria and therapy. *J. Am. M. A.*, 1950, **144**, 527—534.

Gale, E. F. Assimilation of amino-acids by bacteria. 6. Effect of protein synthesis on glutamic acid accumulation and action thereon of sulphathiazole. *J. Gen. Microb.*, 1947, **1**, 327—334.

Gelmo, P. Sulphamides of p-aminobenzenesulphonic acid. *J. f. prakt. Chem.*, 1908, **77**, 369—382.

Gilligan, D. R. Blood levels of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine in relation to binding in the plasma. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **79**, 320—328.

Gilligan, D. R., N. Plummer. Comparative solubilities of sulfadiazine, sulfamerizine and sulfamethazine and their N_4-acetyl derivatives at varying pH levels. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1943, **53**, 142—145.

Hamburger, M., Jr., Mattman, Lidia H., Grosch, D. S., Valerie Hurst. Susceptibility to sulfadiazine of hemolytic streptococci recovered in army camps. *Am. J. Med.*, 1946, **1**, 23—27.

Harrison, P. E. Comparative effect of penicillin and sulfonamide drugs on the immune response of rabbits to pneumococcus infection ang the relation of immunity to bacterial chemotherapy. *J. Infect. Dis.*, 1946, **79**, 101—130.

Hartman, T. L., L. Weinstein. The problem of sulfonamide-resistant hemolytic streptococci. *New England J. Med.*, 1948, **238**, 560—563.

Jacobs, W. A., M. Heidelberger. On amides, uramino compounds and ureides containing an aromatic nucleus. *J. Am. Chem. Soc.*, 1917, **39**, 2418—2443.

Janeway, C. A. Method for obtaining rapid bacterial growth in cultures from patients under treatment with sulfonamides. *J. Am. M. A.*, 1941, **116**, 941—942.

Jawetz, E., Janet B. Gunnison. Antibiotic synergism and antagonism: an assessment of the problem. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 175—192.

Johnson, R. D., T. L. Hartman. Sulfadiazine resistant streptococcal infections in civilian community. *J. Clin. Investigation*, 1947, **26**, 325—328.

Jordan, W. S., Jr., Badger, G. F., J. H. Dingle. Immunological studies of pneumococcal pneumonia in patients treated with penicilin. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 161—168.

Kutscher, A. H., Lane, S. L., R. Segall. The clinical toxicity of antibiotics and sulfonamides; a comparative review of the literature based on 104,672 cases treated systemically. *J. Allergy*, 1954, **25**, 135—150.

Lehr, D. Inhitibion of drug precipitation in the urinary tract by the use of sulfonamide mixtures. I. Sulfathiazole-sulfadiazine mixture. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1945, **58**, 11—14.

———. The prevention of renal complications by the therapeutic employment of sulfonamide mixtures. I. Sulfathiazole-sulfadiazine combination. *J. Urol.*, 1946, **55**, 548—566.

———. Prevention of renal damage by use of mixtures of sulphonamides. Animal-experimental and clinical studies. *Brit. M. J.*, 1947, **2**, 943—946.

———. Lowered incidence of sensitization through use of sulphonamide combinations. A new concept. *Ibid.*, 1948, **2**, 543—548.

———. Choice of sulphonamides for mixture therapy. *Brit. M. J.*, 1950, **2**, 601—604.

———. Comparative merits of 3,4-dimethyl-5-sulfanilamido-isoxazole (gantrisin) and a sulfapyrimidine triple mixture; an evaluation of properties important at the bedside. *Antibiotics & Chemother.*, 1953, **3**, 71—93.

Lehr, D., W. Antopol. Specific morphology of crystals appearing in the urine during administration of sulfanilamide derivatives. *Am. J. Clin. Path.*, 1942, **12**, 200—209.

Lehr, D., Terranova, R., Blumenfeld, S., M. L. Goldfarb. Therapy with a new sulfonamide triple mixture: sulfadiazine-sulfamerazine-elkosin. *Postgrad. Med.*, 1953, **13**, 231—238.

Long, P. H. The use and abuse of chemotherapeutic and antibiotic agents. *New England J. Med.*, 1947, **237**, 837—839.

Long, P. H., Eleanor A. Bliss. Para-amino-benzene-sulfonamide and its derivatives; experimental and clinical observations on their use in treatment of beta hemolytic streptococcic infection; preliminary report. *J. Am. M. A.*, 1937, **108**, 32—37.

Maclean, I. H., Rogers, K. B., A. Fleming. M and B 693 and pneumococci. *Lancet*, 1939, **1**, 562—568.

Marshall, E. K., Jr. The significance of drug concentration in the blood as applied to chemotherapy. In, Evaluation of chemotherapeutic agents. (MacLeod, C. M., Editor.) Columbia University Press, New York, 1949.

Marshall, E. K., Jr., Bratton, A. C., Edwards, Lydia B., Ethel Walker. Sulfanilylguanidine in the treatment of acute bacillary dysentery in children. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1941, **68**, 94—111.

Marshall, E. K., Jr., Bratton, A. C., White, H. J., J. T. Litchfield, Jr. Sulfanilylguanidine: a chemotherapeutic agent for intestinal infections. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1940, **67**, 163—188.

Marshall, E. K., Jr., Cutting, W. C., K. Emerson, Jr. Acetylation of para-aminobenzenesulfonamide in animal organism. *Science*, 1937, **85**, 202—203.

Marshall, E. K., Jr., Emerson, K., Jr., W. C. Cutting. Renal excretion of sulfanilamide. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1937, **61**, 191—195.

———. Distribution of sulfanilamide in organism. *Ibid.*, 1937, **61**, 196—204.

———. Para-aminobenzenesulfonamide; absorption and excretion: method of determination in urine and blood. *J. Am. M. A.*, 1937, **108**, 953—957.

Mattis, P. A., Benson, W. M., Ethel S. Koelle. Toxicological studies of phthalylsulfathiazole. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1944, **81**, 116—132.

Scanned with OKEN Scanner

Woods, D. D. Relation of *p*-aminobenzoic acid to mechanism of action of sulphanilamide. *Brit. J. Exper. Path.*, 1940, **21**, 74—90.

Wright, L. T., Cole, F. R., L. M. Hill, Jr. The effect of sulfathalidine on the bleeding and clotting time of the blood and prolongation reduction by the administration of vitamin K. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1949, **88**, 201—208.

Young, H. H., Hill, J. H., Jewett, H. J., R. W. Satterthwaite. Sulfacetimide: toxicity and efficacy in gonorrhea and urinary tract infections. Preliminary report. *J. Urol.*, 1941, **45**, 903—928.

Yow, E. M. Observations on the use of sulfisoxazole (gantrisin) in 1000 consecutive patients, with particular reference to the frequency of undesirable side effects. *Am. Pract. & Digest. Treat.*, 1953, **4**, 521—525.

Monografii şi referate generale

Goldstein, A. Antibacterial chemotherapy. *New England J. Med.*, 1949, **240**, 98—107; 137—147; 180—188.

Hawking, F., J. S. Lawrence. The sulphonamides. Grune & Stratton, Inc., New York, 1951.

Henry, R. J. The mode of action of sulfonamides. Josiah Macy, Jr. Foundation, New York. Review series, **2**, No. 1, 1944. (698 indicaţii bibliografice.)

Kolmer, J. A. Progress in chemotherapy of bacterial and other diseases, with special reference to the prontosils, sulfanilamide and sulfapyridine. *Arch. Int. Med.*, 1940, **65**, 671—743.

Long, P. H., Eleanor A. Bliss. The clinical and experimental use of sulfanilamide, sulfapyridine and allied compounds. The Macmillan Co., New York, 1939.

Northey, E. H. The sulfonamides and allied compounds. Reinhold Publishing Corp., New York, 1948. (2668 indicaţii bibliografice.)

Work, T. S., Elizabeth Work. The basis of chemotherapy. Interscience Publishers, Inc., New York, 1948.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 57

ANTIBIOTICELE

I. PENICILINA

Antibioticele sînt substanţe chimice produse de diferite specii de microorganisme (bacterii, ciuperci, actinomicete) care suprimă creşterea altor germeni şi uneori îi pot distruge. Numărul antibioticelor se ridică astăzi la mai multe sute, dar numai cîteva dintre ele sînt folosite în tratamentul bolilor infecţioase. Proprietăţile lor fizice, chimice şi farmacologice se deosebesc foarte mult, ca de altfel şi spectrul antibacterian şi mecanismul lor de acţiune. Cîteva dintre ele au fost identificate chimic şi un număr mic a fost chiar sintetizat. Alte antibiotice se găsesc numai sub formă de extracte brute sau parţial purificate. Tratamentul general cu antibiotice a început să intre în uz în 1942, o dată cu descoperirea penicilinei. Aspectele clinice, medico-sociale şi economice pe care le-au ridicat antibioticele au o importanţă considerabilă; cei cîţiva ani care au trecut de la introducerea lor în terapeutică au adus o scădere semnificativă a frecvenţei, morbidităţii şi mortalităţii multor boli infecţioase care pînă atunci nu răspundeau la chimioterapie.

În capitolele următoare vor fi prezentate *penicilina*, *streptomicina şi dihidrostreptomicina*, *clortetraciclina (aureomicina)*, *oxitetraciclina (teramicina)*, *tetraciclina*, *cloramfenicolul*, *eritromicina*, *carbomicina*, *polimixina B*, *bacitracina*, *neomicina* şi *tirotricina*. Putem anticipa că antibiotice noi vor fi descoperite în viitor, că acestea vor fi superioare celor existente astăzi şi că anii următori vor înregistra dispariţia unora dintre antibioticele care sînt astăzi folosite pe scară largă. Cu toate acestea, principiile generale ale chimioterapiei pe cale generală a diferitelor boli infecţioase, deduse din experienţa cîştigată cu antibioticele disponibile astăzi, vor rămîne baza pe care se vor dispune cunoştinţele noi şi în funcţie de care vor fi apreciate noile descoperiri.

Proprietăţile pe care trebuie să le prezinte un antibiotic util în clinică sînt astăzi bine cunoscute. Compusul trebuie să aibă o activitate antimicrobiană selectivă şi intensă, de preferat împotriva unui mare număr de germeni. El trebuie să fie mai curînd bactericid, decît bacteriostatic, să acţioneze indiferent de mecanismele de apărare ale gazdei şi să nu determine o rezistenţă bacteriană semnificativă. Trebuie să aibă un indice terapeutic satisfăcător, indispensabil, atît în tratamentul de scurtă durată, cît şi în cel prelungit, cu alte cuvinte, să nu provoace efecte secundare importante nici atunci cînd se administrează cele mai mari doze utile în clinică pe perioadele cele mai lungi necesare. Antibioticul să nu acţioneze ca o substanţă sensibilizatoare şi să nu tulbure funcţii sau organe vitale. Eficacitatea lui antibacteriană să nu fie redusă de umorile organismului, de exsudate, de proteinele plasmatice şi de enzimele tisulare. Să fie solubil în apă şi stabil la temperatura camerei, atît în soluţie, cît şi în stare uscată. Să fie eficace cînd este administrat pe diferite căi şi mai ales pe cale bucală. Caracteristicile absorbţiei, distribuţiei, metabolismului intermediar şi ale excreţiei să fie de aşa natură, încît să-i permită să atingă rapid concentraţii bactericide în sînge, ţesuturi şi umorile organismului, inclusiv lichidul cefalorahidian şi să le menţină timp îndelungat. Să poată fi excretat în urină în concentraţii bactericide, fapt deosebit de important în infecţiile căilor urinare şi să nu dea naştere la leziuni renale în cursul procesului de excreţie. Dacă nu este total eficace, cînd este administrat singur în anumite infecţii, trebuie să prezinte una sau mai multe acţiuni sinergice cu alţi agenţi chimioterapici. În sfîrşit să poată fi preparat în cantităţi necesare la un preţ rezonabil. În ce măsură antibioticele existente îndeplinesc aceste cerinţe re-

Tabelul 57

Indicațiile curente ale principalelor antibiotice și sulfamide în infecțiile generale

Legenda: I. foarte eficace; II — eficace; III — eficace uneori; N — ineficace; ? — nu sînt date clinice suficiente. Simbolurile trecute între paranteze reprezintă opinii diferite ale unor cercetători sau diferențele de sensibilitate ale tulpinilor germenului respectiv. În tabel nu au fost trecute indicațiile antibioticelor cuprinse în capitolul 60; ele vor fi găsite acolo. În tabel nu a fost menționat decît un mic număr de asocieri de antibiotice posibile; alte exemple de asocieri sînt prezentate în diferitele paragrafe care tratează despre terapeutică și în schema de la pag. 1108. Se va ține cont de faptul că împărțirea în categorii, expusă în acest tabel, este susceptibilă de modificări pe măsură ce apar noi date sau noi antibiotice.

Germenul	Indicația majoră	Agentul chimioterapic			
		Penicilina G	Streptomicina	Tetraciclinele	Sulfamidele
Streptococ β-hemolitic α-hemolitic[1] anaerob	Infecții de diverse tipuri Endocardita subacută Infecții de diverse tipuri	I I II (I)	III III N	II III (II) I (II)	II N (III) N
Stafilococ[2]	Infecții piogene	I[2]	III	I (II)[2]	III
Pneumococ	Pneumonia lobară, meningita[3]	I[3]	III	II	II[3]
Gonococ	Gonoreea	I	III	II	II
Meningococ	Meningita epidemică[3]	I[3]	N	II	I[3]
C. diphteriae	Difteria[4]	II[4,5]	N	II[4,5]	III[4,5]
B. anthracis	Antrax	I	N	II	III
Clostridium	Tetanos[4] Gangrena gazoasă[4]	—[4,6] I[4]	N N	N ?	N N
E. coli	Infecții de diverse tipuri	N	II	II	III
Proteus	Infecții ale căilor urinare	N	II	III	N (III)
A. aerogenes	Infecții ale căilor urinare	N	II	I[2]	III
Ps. aeruginosa	Infecții ale căilor urinare	N	II	III	III
K. pneumoniae	Pneumonia Friedländer	N	I	II	III
S. typhi	Febra tifoidă[7]	N	N	III	N
S. paratyphi	Febra paratifoidă	N	III?	III?	N
Shigella	Dizenteria bacilară	N	III	II(I)	II
V. cholerae	Holera	N	III	?	II

Cunoscut și sub numele de „nehemolitic" (inclusiv *Str. viridans*). Cînd endocardita subacută este produsă de acest germen, se utilizează de obicei penicilina asociată cu streptomicină.

2 Sensibilitatea și rezistența „cîștigată" a tulpinilor influențează considerabil rezultatele terapeutice obținute.

3 În meningitele produse de cocі se indică de obicei penicilina asociată cu sulfadiazina.

4 Se asociază antitoxina.

5 Nu produce vindecarea; este utilă în tratamentul purtătorilor de germeni în profilaxia complicațiilor supurative.

6 Rolul principal al penicilinei este de a controla infecția secundară; dar ea favorizează și eradicarea *clostridium*-urilor.

7 Cloramfenicolu leste agentul terapeutic de elecție în febra tifoidă și paratifoidă.

Tabelul 57

Indicațiile curente ale principalelor antibiotice și sulfamide în infecțiile generale

Legenda: I. foarte eficace; II — eficace; III — eficace uneori; N — ineficace; ? — nu sînt date clinice suficiente. Simbolurile trecute între paranteze reprezintă opinii diferite ale unor cercetători sau diferențele de sensibilitate ale tulpinilor germenului respectiv. În tabel nu au fost trecute indicațiile antibioticelor cuprinse în capitolul 60; ele vor fi găsite acolo. În tabel nu a fost menționat decît un mic număr de asocieri de antibiotice posibile; alte exemple de asocieri sînt prezentate în diferitele paragrafe care tratează despre terapeutică și în schema de la pag. 1108. Se va ține cont de faptul că împărțirea în categorii, expusă în acest tabel, este susceptibilă de modificări pe măsură ce apar noi date sau noi antibiotice.

Germenul	Indicația majoră	Agentul chimioterapic			
		Penicilina G	Streptomicina	Tetraciclinele	Sulfamidele
Streptococ					
β-hemolitic	Infecții de diverse tipuri	I	III	II	II
α-hemolitic[1]	Endocardita subacută	I	III	III (II)	N (III)
anaerob	Infecții de diverse tipuri	II (I)	N	I (II)	N
Stafilococ[2]	Infecții piogene	I[2]	III	I (II)[2]	III
Pneumococ	Pneumonia lobară, meningita[3]	I[3]	III	II	II[3]
Gonococ	Gonoreea	I	III	II	II
Meningococ	Meningita epidemică[3]	I[3]	N	II	I[3]
C. diphteriae	Difteria[4]	II[4,5]	N	II[4,5]	III[4,5]
anthracis	Antrax	I	N	II	III
Clostridium	Tetanos[4]	—[4,6]	N	N	N
	Gangrena gazoasă[4]	I[4]	N	?	N
E. coli	Infecții de diverse tipuri	N	II	II	III
Proteus	Infecții ale căilor urinare	N	II	III	N (III)
A. aerogenes	Infecții ale căilor urinare	N	II	I[2]	III
Ps. aeruginosa	Infecții ale căilor urinare	N	II	III	III
K. pneumoniae	Pneumonia Friedländer	N	I	II	III
S. typhi	Febra tifoidă[7]	N	N	III	N
S. paratyphi	Febra paratifoidă	N	III?	III?	N
Shigella	Dizenteria bacilară	N	III	II(I)	II

C. diphteriae	Difteria[4]	II[4,5]	N
B. anthracis	Antrax	I	N
Clostridium	Tetanos[4]	— [4,6]	N
	Gangrena gazoasă[4]	I[4]	N
E. coli	Infecţii de diverse tipuri	N	II
Proteus	Infecţii ale căilor urinare	N	II
A. aerogenes	Infecţii ale căilor urinare	N	II
Ps. aeruginosa	Infecţii ale căilor urinare	N	I
K. pneumoniae	Pneumonia Friedländer	N	
S. typhi	Febra tifoidă[7]	N	
S. paratyphi	Febra paratifoidă	N	I
Shigella	Dizenteria bacilară	N	
V. cholerae	Holera	N	

Cunoscut şi sub numele de „nehemolitic" (inclusiv *Str. viridans*). Cînd endocardita subacută este produsă de acest germen, se utilizează de obicei penicilina asociată cu streptomicină.

2 Sensibilitatea şi rezistenţa „cîştigată" a tulpinilor influenţează considerabil rezultatele terapeutice obţinute.

3 În meningitele produse de cocі se indică de obicei penicilina asociată cu sulfadiazina.

4 Se asociază antitoxin

5 Nu produce vindecar
în profilaxia complicaţiil

6 Rolul principal al pe
favorizează şi eradicarea

7 Cloramfenicolu leste
tifoidă.

Scanned with OKEN Scanner

de diverse tipuri	II (I)	N	I (II)	N
piogene	I[2]	III	I (II)[2]	III
onia lobară, meningita[3]	I[3]	III	II	II[3]
ea	I	III	II	II
ita epidemică[3]	I[3]	N	II	I[3]
[4]	II[4,5]	N	II[4,5]	III[4,5]
	I	N	II	III
[4]	— [4,6]	N	N	N
na gazoasă[4]	I[4]	N	?	N
de diverse tipuri	N	II	II	III
ale căilor urinare	N	II	III	N (III)
ale căilor urinare	N	II	I[2]	III
ale căilor urinare	N	II	III	III
nia Friedländer	N	I	II	III
foidă[7]	N	N	III	N
aratifoidă	N	III?	III?	N
ia bacilară	N	III	II(I)	II
	N	III	?	II

nclusiv *Str. viridans)*. Cînd endo-
e utilizează de obicei penicilina

pinilor influenţează considerabil

icei penicilina asociată cu sulfa-

4 Se asociază antitoxina.

5 Nu produce vindecarea; este utilă în tratamentul purtătorilor de germeni în profilaxia complicaţiilor supurative.

6 Rolul principal al penicilinei este de a controla infecţia secundară; dar ea favorizează şi eradicarea *clostridium*-urilor.

7 Cloramfenicolu leste agentul terapeutic de elecţie în febra tifoidă şi paratifoidă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 57 (urmare)

Germenul	Indicaţia majoră	Agentul chimioterapic			
		Penicilina G	Streptomicina	Tetraciclinele	Sulfamidele
Brucella	Bruceloza	N	II[8,9]	I[9]	III[8]
P. pestis	Ciuma	N	I[8]	?	II[8]
P. tularensis	Tularemia	N	II	I	N
H. influenzae	Meningita [10]	N	II[8]	I[10]	III[8,10]
H. pertussis	Tusea convulsivă	N	III	III	N
H. ducreyi	Şancrul moale	N	II	I	I
T. pallidum	Sifilisul	I	N	II	N
T. pertenue	Pianul	I	N	II	N
Leptospira	Boala Weil	II ?	N	II ?	N
Borrelia	Angina Vincent	I	N	II ?	N
M. tuberculosis	Tuberculoza	N	I[11]	N	N
M. leprae	Lepra	N	II[11]	N	N
Actinomyces	Actinomicoza	I[12]	III ?	III ?	II[12]
Rickettsii	Tifosul exantematic şi afecţiunile înrudite	N	N	I	N[13]
Virusurile	Psittacoza şi ornitoza	II[12]	N	I	II[12]
	Limfogranulomatoza inghinală	II[12]	N	I	II[12]
	Pneumonia atipică primară	N	N	II	N
	Herpesul zoster	N	N	III ?	N
	Trahomul	N	N	III	I
E. histolytica	Amibiaza	N[14]	N	I[15]	N[14]
D. granulomatosis	Granulomul inghinal	N	I (II)	I	III

8 Asocierea streptomicinei cu sulfadiazina dă rezultate mai bune decît fiecare medicament în parte.

9 Asocierea tetraciclinei cu streptomicina poate fi mai eficace în bruceloza gravă sau în recidive decît fiecare în parte.

10 Asocierea tetraciclinei cu sulfadiazina reprezintă tratamentul de elecţie şi dă rezultate mai bune decît fiecare în parte.

11 Streptomicina este utilizată în asociere cu alţi agenţi, după cum am arătat în capitolul 55.

12 Penicilina asociată cu sulfadiazina dă rezultate mai bune, decît fiecare în parte.

13 Sulfamidele pot agrava boala.

14 Este utilă ca adjuvant pentru a modifica flora intestinală sau în tratamentul infecţiei asociate din abcesele amibiene.

15 Numai în amebiaza intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

Rickettsii	Tifosul exantematic și afecțiunile înrudite	
Virusurile	Psittacoza și ornitoza	I
	Limfogranulomatoza inghinală	I
	Pneumonia atipică primară	
	Herpesul zoster	
	Trahomul	
E. histolytica	Amibiaza	
D. granulomatosis	Granulomul inghinal	

8 Asocierea streptomicinei cu sulfadiazina dă rezultate mai bune decît fiecare medicament în parte.

9 Asocierea tetraciclinei cu streptomicina poate fi mai eficace în bruceloza gravă sau în recidive decît fiecare în parte.

10 Asocierea tetraciclinei cu sulfadiazina reprezintă tratamentul de elecție și dă rezultate mai bune decît fiecare în parte.

11 Strep
în capito
12 Peni
13 Sulf
14 Este
infecției
15 Nu

Scanned with OKEN Scanner

	N	II[11]	N	N
	I[12]	III ?	III ?	II[12]
afecțiunile în-	N	N	I	N[13]
	II[12]	N	I	II[12]
ghinală	II[12]	N	I	II[12]
mară	N	N	II	N
	N	N	III ?	N
	N	N	III	I
	N[14]	N	I[15]	N[14]
	N	I (II)	I	III

ecît fiecare

n bruceloza

le electiv și

11 Streptomicina este utilizată în asociere cu alți agenți, după cum am arătat în capitolul 55.

12 Penicilina asociată cu sulfadiazina dă rezultate mai bune, decît fiecare în parte.

13 Sulfamidele pot agrava boala.

14 Este utilă ca adjuvant pentru a modifica flora intestinală sau în tratamentul infecției asociate din abcesele amibiene.

15 Numai în amebiaza intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

iese din capitolele următoare. În prezent, obiectivul primordial al cercetărilor este de a descoperi antibiotice eficace împotriva virusurilor, împotriva bacilului tuberculos şi a ciupercilor.

Istoricul descoperirii şi al perfecţionării fiecărui antibiotic va fi prezentat la capitolul respectiv. Prima utilizare a microorganismelor în scop terapeutic a fost descrisă în detaliu de Florey (1946, 1949). Efectele antibioticelor asupra *nutriţiei* animalelor folosite pentru hrană nu intră în cadrul acestui tratat. Ameliorarea creşterii animalelor tinere, hrănite cu antibiotice sau cu reziduurile provenite de la prepararea lor, se explică prin suprimarea infecţiilor subclinice (referatele lui Jukes şi Williams, 1953; Stokstad, 1954). La om, nu toate efectele antibioterapiei sînt favorabile. Fiecare antibiotic are spectrul lui particular de *toxicitate* şi toate antibioticele pot *tulbura flora bacteriană* normală, determinînd astfel *infecţii supraadăugate*. Aceste chestiuni vor fi discutate pentru fiecare antibiotic în parte. Tratamentul asociat cu 2 sau mai mulţi agenţi se impune astăzi din ce în ce mai mult. Indicaţiile acestor asocieri sînt prezentate în capitolele următoare şi în special la pag. 1108. *Rezistenţa bacteriană* cîştigată faţă de un antibiotic reprezintă un pericol mereu prezent, căruia îi vom acorda o atenţie deosebită în cursul expunerii. Folosirea fără discriminare a antibioticelor este dăunătoare; în mod obişnuit, mai mult de jumătate din toate prescripţiile de medicamente în S.U.A. sînt prescripţii de antibiotice şi mai mult de o treime din bugetul naţional pentru medicamente este destinat acestor agenţi. De multe ori însă, antibioticele sînt folosite fără socoteală. În tabelul 57 am prezentat succint datele generale asupra indicaţiilor antibioticelor majore în tratamentul bolilor infecţioase la om; pentru a putea stabili o comparaţie, în acest tabel figurează şi indicaţiile sulfamidelor.

Penicilina este unul dintre cele mai importante antibiotice. Descoperirea ei reprezintă un mare progres în ştiinţa medicală. Perfecţionarea ei a generat o cercetare sistematică, care a dus la descoperirea altor antibiotice utilizabile în clinică, al căror număr creşte continuu. Penicilina rămîne prototipul faţă de care vor fi evaluate noile antibiotice, fiindcă prezintă o toxicitate foarte mică, o eficacitate mare, indiferent de calea de administrare şi o activitate intensă în diferite boli infecţioase, inclusiv sifilisul şi gonoreea. Faptul că penicilina nu este utilă în tuberculoză, în afecţiunile bacilare, în rickettsioze, infecţii fungice şi virotice, şi că stafilococii patogeni devin din ce în ce mai rezistenţi faţă de medicament, stimulează extinderea cercetărilor în domeniul antibioticelor.

Istoric. Istoricul descoperirii şi perfecţionării penicilinei este astăzi cunoscut de toată lumea. El a fost consemnat din fericire de principalii făuritori (Fleming, 1946; Florey, 1946, 1949; Abraham, 1949; Chain, 1954). Aci nu vom reaminti decît datele esenţiale.

În 1928, pe cînd studia variantele de stafilococi în laboratorul Spitalului St. Mary din Londra, Fleming a observat că o ciupercă, un mucegai care contaminase una din culturile sale a produs liza bacteriilor. El a demonstrat de asemenea că bulionul în care crescuse mucegaiul prezenta importante proprietăţi inhibitoare şi bactericide *in vitro* faţă de mulţi germeni patogeni comuni; deoarece mucegaiul aparţine genului *Penicillium*, el a folosit cuvîntul „penicilină" cînd s-a referit la filtratul bulionului de cultură şi conţinutului lui de substanţă antibacteriană. Folosind filtratul de bulion de mucegai, Fleming a studiat proprietăţile antibacteriene şi toxicitatea „penicilinei" şi mai mult, i-a încercat efectele aplicînd-o local în pansamentul unei plăgi infectate. Rezultatele clinice nu au fost încurajatoare, pentru că substanţa brută avea o potenţialitate scăzută şi era labilă. Descoperirea lui Fleming a rămas practic necunoscută timp de aproape un deceniu, deşi fusese confirmată de alţi cercetători şi de cîţiva bacteriologi, care au folosit bulionul activ în mediile de cultură diferenţiale.

Penicilina a devenit un agent terapeutic general în urma cercetărilor strălucite de la Institutul de patologie William Dunn (Universitatea Oxford, Anglia), efectuate de un grup de cercetători sub conducerea lui H. W. Florey. Plecînd de la proprietăţile antibacteriene ale lizozimului, ei au cercetat sistematic agenţii antimicrobieni, produşi de microorganisme. Începute în 1939, cercetările asupra biosintezei şi extracţiei penicilinei din bulionul culturilor de *P. notatum* au fost urmărite cu perseverenţă. În cîteva luni, au reuşit să definească multe dintre proprietăţile fizice şi chimice ale antibioticului, spectrul lui antibacterian şi potenţa lui, precum şi gradul mic de toxicitate la animale. În mai 1940 s-a constatat că substanţa brută utilizată pe atunci prezenta o acţiune terapeutică spectaculară, cînd era administrată pe cale generală la şoarecii infectaţi cu streptococ. Eficacitatea penicilinei *in vivo*, indicele ei terapeutic mare şi faptul că îşi păstrează activitatea şi în prezenţa sîngelui, a puroiului şi a autolizatelor tisulare, au fost factorii care au atras atenţia grupului de cercetători de la Oxford asupra valorii potenţiale a antibioticului ca agent chimioterapic general la om şi asupra posibilităţii de a-l folosi în armată în cursul celui de-al doilea război mondial. Deşi prepararea ei în laborator întîmpina greutăţi mari, s-a strîns totuşi o cantitate suficientă de penicilină pentru ca în 1941 să poată fi administrată în scop terapeutic experimental mai multor bolnavi în stare disperată cu infecţii stafilococice şi streptococice refractare la oricare alt tratament (cantitatea de penicilină disponibilă era atît de mică, încît antibioticul era recuperat prin extracţie din urina acestor bolnavi). Rezultatele clinice au fost foarte încurajatoare (Abraham şi alţii, 1941). Cea mai mare parte din substanţa folosită atunci conţinea numai 30—50 u./mg şi dozele utilizate erau destul de mici în raport cu cele folosite astăzi.

Extinderea utilizării ei în clinică a necesitat producerea unor cantităţi mai mari de penicilină decît cele care puteau fi obţinute în laborator. În Marea Britanie nu era posibil să se prepare antibioticul pe scară industrială, pentru că ţara se afla în stare de război. Cîţiva membri din grupul de la Oxford au vizitat S.U.A. în vara anului 1941, pentru a obţine sprijinul industriei şi al guvernului în vederea producerii în cantităţi mari a penicilinei. Ca rezultat direct al acestei vizite în S.U.A. a început curînd un vast program de cercetări la care au colaborat laboratoarele guvernamentale, universitare şi industriale. Penicilina produsă a fost distribuită pentru a fi

Scanned with OKEN Scanner

Dur. 188589

testată clinic sub controlul Comitetului de chimioterapie al Consiliului naţional de cercetări, sub conducerea Comitetului de cercetări medicale. În cursul anului 1942 au fost livrate 122 de milioane de unităţi şi primele încercări clinice întreprinse la Universitatea Yale şi la Clinica Mayo au dat rezultate spectaculare (fig. 74). Pînă în primăvara anului 1943, 200 de cazuri fuseseră tratate cu penicilină cu rezultate atît de impresionante, încît chirurgul şef al armatei a permis efortului comun. Procedeul de fermentaţie în profunzime pentru biosinteza penicilinei, pus la punct de Northern Regional Research Laboratory din Departamentul agriculturii din Peoria, statul Illinois, a însemnat un moment crucial în producţia pe scară mare a antibioticului. În timpul invaziei în Normandia în 1944, forţele armate dispuneau de mari cantităţi de penicilină. Pe măsură ce producţia creştea, restricţiile impuse utilizării ei de către populaţia civilă au fost reduse

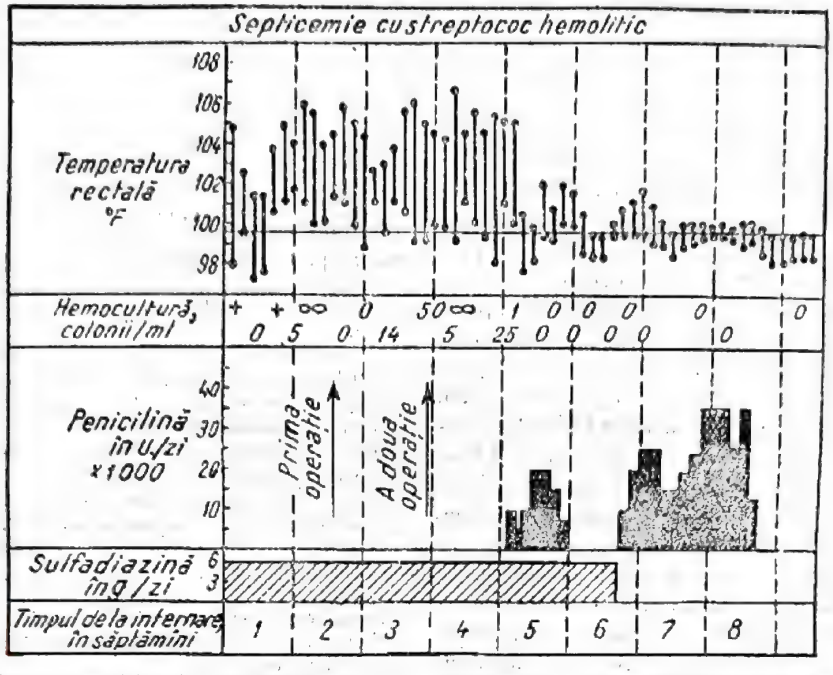


Fig. 74. — Prima folosire a penicilinei în clinică, în S.U.A.; tratamentul cu penicilină al unei septicemii cu streptococ hemolitic de tip β.

Bolnava, casnică, de 33 de ani, multipară, s-a internat la New Haven Hospital (Universitatea Yale) la 14.II.1942 cu diagnosticul de prezumţie; iminenţă de avort în a 4-a lună de sarcină. Chiuretajul a fost urmat de un frison şi temperatura a crescut rapid (pe figură sînt prezentate temperaturile maxime şi minime zilnice măsurate rectal). Bolnava este supusă unui tratament cu sulfadiazină în doze de 6 g/zi. Totuşi, febra de tip hectic a persistat, deşi concentraţia plasmatică a sulfadiazinei era suficientă şi cu toate că s-au efectuat transfuzii de sînge repetate şi tratament general. Hemoculturile şi culturile din lichidul aspirat dintr-o artropatie septică a colului au pus în evidenţă un streptococ hemolitic β tip 27 (numărul „infinit" de colonii pe ml de sînge este indicat în figură prin simbolul ∞). S-a pus diagnosticul de avort infectat cu septicemie streptococică şi tromboflebită a venelor pelvine. În a 11-a zi de la internare s-a explorat pelvisul pe cale chirurgicală (săgeata din stînga); venele uterine drepte erau trombozate. Venele iliacă comună dreaptă şi iliacă internă stîngă au fost ligaturate. Deşi hemoculturile au devenit negative la examene repetate în mai multe zile, boala continua să se agraveze. În a 21-a zi de spitalizare (săgeata din dreapta) s-a efectuat o a doua intervenţie: histerectomie supravaginală cu salpingo-ovariectomie bilaterală. Starea bolnavei a rămas critică.

În a 29-a zi de spitalizare s-a hotărît să se administreze bolnavei cantitatea mică de penicilină care alcătuia pe atunci stocul spitalului. I s-au injectat intravenos la 4 ore interval, ziua şi noaptea, timp de o săptămînă, dozele înscrise în figură, pînă la epuizarea cantităţii disponibile. Astăzi considerăm aceste doze ca foarte mici. În cursul tratamentului, urina era recoltată pentru a se extrage penicilina în vederea unei noi întrebuinţări. Răspunsul clinic a fost spectacular. Temperatura a revenit la normal în cîteva ore; hemoculturile au devenit sterile, rezultat confirmat de repetate analize. Persista o febriculă atribuită unei substanţe pirogene din preparatul brut de penicilină. Scepticismul care prevala în acea epocă a impus continuarea tratamentului cu sulfadiazină. S-a obţinut ulterior o nouă cantitate de penicilină mai eficace şi mai pură, care a fost administrată bolnavei în dozele înregistrate pe figură timp de 2 săptămîni începînd din a 41-a zi de spitalizare. Convalescenţa a fost scurtă şi fără incidente. Prima administrare a penicilinei în S.U.A. a salvat viaţa unei bolnave (Blake, Craige şi Tierney, 1944, prin amabilitatea redacţiei revistei *Transactions of the Association of American Physicians*).

încercarea antibioticului într-un spital militar. Curînd după aceea, penicilina a fost adoptată de toate serviciile medicale ale forţelor armate. În vara anului 1943, s-au publicat rezultatele clinice obţinute în 500 de cazuri (Consiliul naţional de cercetări, 1943). Către sfîrşitul anului 1943 s-a anunţat că penicilina ar fi eficace în sifilis. Cercetările care au urmat în scurt timp cu arătat că penicilina a revoluţionat tratamentul acestei boli (capitolul 54).

Paralel, cercetătorii englezi realizaseră o serie de progrese şi schimbul complet şi liber de informaţii a dus la înnunurarea şi în 1947 complet abolite. Primul preţ al penicilinei a fost de cîţiva dolari pentru o sută de mii de unităţi; astăzi aceeaşi doză costă numai cîţiva cenţi. Premiul Nobel pentru medicină pentru anul 1945 a fost acordat lui Fleming, Florey şi Chain, pentru contribuţia lor la descoperirea penicilinei. Astfel plecînd de la o încercare bacteriologică insignifiantă efectuată în nişte tancuri mici, impure, într-un laborator de universitate, penicilina a ajuns un agent terapeutic indispensabil, produs pe cale industrială în formă pură, în cantităţi enorme.

Scanned with OKEN Scanner

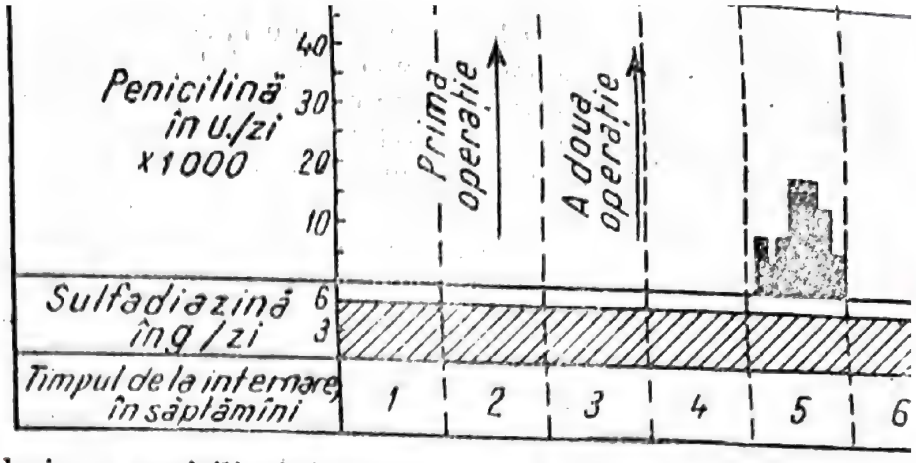


Fig. 74. — Prima folosire a penicilinei în clinică, în S.U.A.; tratamentul cu hemolitic de tip β.

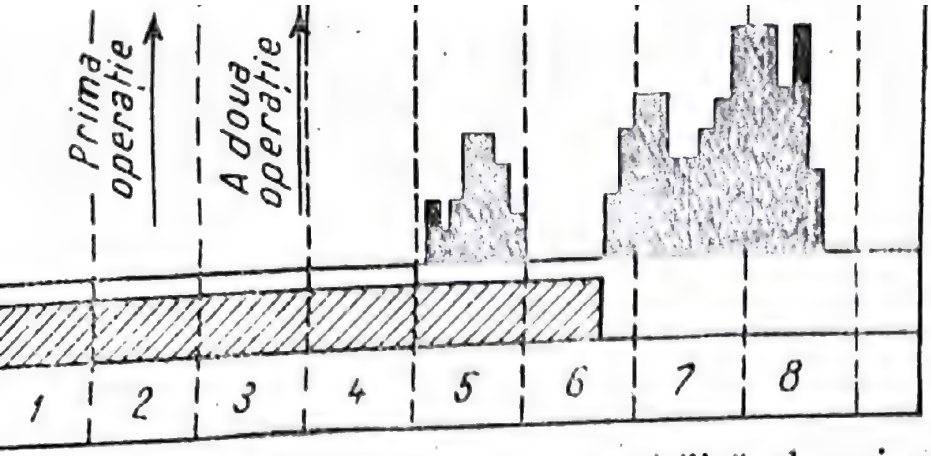
Bolnava, casnică, de 33 de ani, multipară, s-a internat la New Haven Hospital (Universitatea Yale) la 14.II.1942 cu diagnosticul de prezumție; iminență de avort în a 4-a lună de sarcin . Chiuretajul a fost urmat de un frison și temperatura a crescut rapid (pe figură sînt prezentate temperaturile maxime și minime zilnice măsurate rectal). Bolnava este supusă unui tratament cu sulfadiazină în doze de 6 g/zi. Totuși, febra de tip hectic a persistat, deși concentrația plasmatică a sulfadiazinei era suficientă și cu toate că s-au efectuat transfuzii de sînge repetate și tratament general. Hemoculturile și culturile din lichidul aspirat dintr-o artropatie septică a colului au pus în evidență un streptococ hemolitic β tip 27 (numărul „infinit" de colonii pe ml de sînge este indicat în figură prin simbolul ∞). S-a pus diagnosticul de avort infectat cu septicemie streptococică și tromboflebită a venelor pelvine. În a 11-a zi de la internare s-a explorat pelvisul pe cale chirurgicală (săgeata din stînga); venele uterine drepte erau trombozate. Venele iliacă comună dreaptă și iliacă internă stîngă au fost ligaturate. Deși hemoculturile au devenit negative la examene repetate în mai multe zile, boala continua să se agraveze. În a 21-a zi de spitalizare (săgeata din dreapta) s-a efectuat o a doua intervenție: histerectomie supravagin a rămas critică.

În a 29-a zi de spit nică de penicilină ca venos la 4 ore interv în figură, pînă la epu doze ca foarte mici. extrage penicilina în spectacular. Tempera devenit sterile, rezul buită unei substanțe care prevala în acea zină. S-a obținut ul pură, care a fost ad de 2 săptămîni înce scurtă și fără incide viața unei bolnave (revistei *Transactions*

încercarea antibioticului într-un spital militar. Curînd după aceea, penicilina a fost adoptată de toate serviciile medicale ale forțelor armate. În vara anului 1943, s-au publicat rezultatele clinice obținute în 500 de cazuri (Consiliul național de cercetări, 1943). Către sfîrșitul anului 1943 s-a anunțat că penicilina ar fi eficace în sifilis. Cercetările care au urmat în scurt timp cu arătat că penicilina a revoluționat tratamentul acestei boli (capitolul 54).

Paralel, cercetătorii englezi realizaseră o serie de progrese și schimbul complet și liber de informații a dus la încununarea

și în 1947 com de cîțiva dolar aceeași doză co medicină pentru și Chain, pentr Astfel plecînd efectuată în n de universitate pensabil, produ enorme.



clinică, în S.U.A.; tratamentul cu penicilină al unei septicemii cu streptococ hemolitic de tip β.

a New Haven Hos-
rezumție; iminență
at de un frison și
peraturile maxime
nui tratament cu
persistat, deși con-
te că s-au efectuat
lturile și culturile
pus în evidență un
e ml de sînge este
avort infectat cu
. În a 11-a zi de
geata din stînga);
ă dreaptă și iliacă
evenit negative la
graveze. În a 21-a
a intervenție: his-

tereotomie supravaginală cu salpingo-ovariectomie bilaterală. Starea bolnavei a rămas critică.

În a 29-a zi de spitalizare s-a hotărît să se adminstreze bolnavei cantitatea mică de penicilină care alcătuia pe atunci stocul spitalului. I s-au injectat intravenos la 4 ore interval, ziua și noaptea, timp de o săptămînă, dozele înscrise în figură, pînă la epuizarea cantității disponibile. Astăzi considerăm aceste doze ca foarte mici. În cursul tratamentului, urina era recoltată pentru a se extrage penicilina în vederea unei noi întrebuințări. Răspunsul clinic a fost spectacular. Temperatura a revenit la normal în cîteva ore; hemoculturile au devenit sterile, rezultat confirmat de repetate analize. Persista o febriculă atribuită unei substanțe pirogene din preparatul brut de penicilină. Scepticismul care prevala în acea epocă a impus continuarea tratamentului cu sulfadiazină. S-a obținut ulterior o nouă cantitate de penicilină mai eficace și mai pură, care a fost administrată bolnavei în dozele înregistrate pe figură timp de 2 săptămîni începînd din a 41-a zi de spitalizare. Convalescența a fost scurtă și fără incidente. Prima administrare a penicilinei în S.U.A. a salvat viața unei bolnave (Blake, Craige și Tierney, 1944, prin amabilitatea redacției revistei *Transactions of the Association of American Physicians).*

. Curînd după
ile medicale ale
icat rezultatele
ional de cerce-
unțat că peni-
urmat în scurt
amentul acestei

rie de progrese
la încununarea

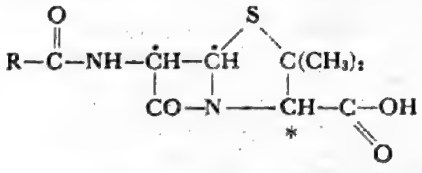
și în 1947 complet abolite. Primul preț al penicilinei a fost de cîțiva dolari pentru o sută de mii de unități; astăzi aceeași doză costă numai cîțiva cenți. Premiul Nobel pentru medicină pentru anul 1945 a fost acordat lui Fleming, Florey și Chain, pentru contribuția lor la descoperirea penicilinei. Astfel plecînd de la o încercare bacteriologică insignifiantă efectuată în niște tancuri mici, impure, într-un laborator de universitate, penicilina a ajuns un agent terapeutic indispensabil, produs pe cale industrială în formă pură, în cantități enorme.

Scanned with OKEN Scanner

Origine. Mucegaiul folosit în primii ani la prepararea penicilinei era *Penicillium notatum Thom*; în acel timp, toată penicilina provenea din subculturi ale tulpinei originale a lui Fleming. Nevoia urgentă de a produce cantităţi mari de antibiotic pentru Forţele armate aliate în cursul celui de-al II-lea război mondial a suscitat cercetări pe scară mondială pentru a găsi tulpini de *Penicillium* care să producă o cantitate mai mare de penicilină. Au fost cercetaţi cu grijă toţi membrii care au putut fi obţinuţi din acest gen, în diferite condiţii de cultură şi s-a cercetat de asemenea dacă şi alte mucegaiuri au proprietatea de a pune în libertate penicilină. În plus, au fost investigate tulpini care prezentau o mutaţie spontană şi au fost utilizate mijloace fizice şi chimice pentru a determina mutaţii artificiale ale tulpinilor de mucegai. Numai un singur laborator a examinat peste 85 000 de culturi crescute din spori iradiaţi. Dar aceste tulpini modificate din punct de vedere genetic produceau deseori alte penicilini decît penicilina G care era dorită. Cercetarea compoziţiei optime a mediului de cultură şi în special a precursorilor chimici ai penicilinei G a fost răsplătită cu mai mult succes, decît încercările de a produce mutaţii.

Deşi penicilina nu este produsă numai de către anumite tulpini de *Penicillium*, ci şi de unii asperigili, tulpinile care produc cantităţi mari de penicilină fac parte numai din grupul *notatum-chrysogenum*. Una dintre cele mai bune tulpini a fost obţinută într-o cultură recoltată din vrejul unui cantalup mucegăit găsit într-o piaţă de fructe din Peoria, Illinois sediul Northern Regional Research Laboratories, a căror echipă de cercetători a contribuit în măsură atît de mare la accelerarea producţiei de penicilină prin tehnica culturilor în profunzime. După mai multe selecţii ale acestei tulpini s-a ajuns în cele din urmă la *P. chrysogenum Thom*, NRRL-1951.B25. Ulterior acest germen a fost expus la raze X şi varianta obţinută (X-1 612) este folosită astăzi pe scară mare în industria penicilinei. Descoperirea fundamentală în 1941 a faptului că maceratul de porumb, un produs secundar în industria porumbului sporeşte producţia de penicilină de mai multe ori, a accelerat foarte mult producţia acesteia. Numai în S.U.A. producţia anuală de penicilină este astăzi de peste 500 de trilioane de unităţi (325 de tone), spre deosebire de 6 bilioane de unităţi în 1943.

Chimia penicilinelor. Toate penicilinele conţin un nucleu comun şi se deosebesc numai după natura catenei lor laterale (R). Formula de mai jos reprezintă scheletul structural al tuturor penicilinelor (cele 3 asteride indică atomi de carbon asimetric).



Terminologie. Termenul penicilină se aplică întregului grup de peniciline naturale şi semiartificiale. Încă din 1943 s-a constatat că penicilina preparată în S.U.A. diferea de cea obţinută în Anglia, prin faptul că punea în libertate acid fenilacetic dacă era hidrolizată în mediu acid. S-a arătat curînd că penicilina americană avea o catenă laterală benzilică, pe cînd substanţa obţinută în Anglia poseda un lanţ lateral Δ^2-pentenil. Deoarece s-au descoperit şi alte peniciline naturale, a devenit necesar un sistem de nomenclatură. Nomenclatura americană foloseşte litere majuscule, cea engleză cifre romane. Cele 4 peniciline naturale principale, lanţurile lor laterale şi simbolurile lor sînt indicate în tabelul 58. Pe lîngă acestea, în preparatele brute se găsesc numeroase alte peniciline naturale. Sărurile şi esterii penicilinei sînt desemnaţi în diferite moduri; de exemplu, sarea de sodiu a penicilinei G poate fi denumită fie benzilpenicilina sodică, fie benzilpenicilinatul de sodiu.

Structură. Determinarea structurii exacte a nucleului penicilinei a fost foarte grea şi nu a putut fi realizată decît după mulţi ani, prin efortul comun al mai multor sute de chimişti din laboratoarele universitare şi industriale din Anglia şi S.U.A. Nici un alt produs natural biologic activ nu a fost supus unor investigaţii chimice atît de intense. Detaliile asupra purificării, degradării şi structurii penicilinei depăşesc scopul acestui tratat. Ele pot fi găsite în monografiile lui Clarke şi colaboratorii, 1949; Florey şi colaboratorii, 1949.

Supuse hidrolizei, toate penicilinele pun în libertate 3 componenţi: 1) un acid tiolaminic, penicilamina; 2) o aminoacetaldehidă acilată (peniloaldehide care se deosebesc numai prin natura grupării acil/R/); 3) o moleculă de bioxid de carbon. S-a arătat că penicilamina este D-β-tiolvalina, o substanţă care nu fusese cunoscută pînă atunci în natură. Nucleul penicilinei este un inel produs printr-o condensare neobişnuită a alaninei cu β-dimetilcisteina. O mare dificultate întîmpinată la elucidarea definitivă a constituţiei penicilinei a fost răspunsul la chestiunea care dintre cele 2 structuri posibile este cea corectă: structura de „tiazolidin-oxazolonă" sau structura de „β-lactam"? Metodele clasice ale chimiei organice s-au dovedit nepotrivite pentru rezolvarea acestei chestiuni. Răspunsul l-a dat analiza cristalografică cu raze X care a arătat că structura β-lactamică este cea corectă (Crowfoot şi alţii, 1949). Penicilinele sînt puternic dextrogire şi nucleul lor posedă 3 atomi de carbon asimetric. Gruparea carboxilică formează săruri cu metalele alcalino-teroase şi cu aminele. Ea poate fi de asemenea esterificată, dar majoritatea esterilor (metil, etil, benzil, benzhidril etc.) nu sînt folosiţi în clinică pentru că ţesuturile umane nu posedă enzime care să poată hidroliza esterii în penicilină activă. Nucleul penicilinei este elementul structural esenţial al activităţii ei biologice. Numeroasele modificări ale acestui nucleu şi izomerii produşilor de transformare ai penicilinei — acidul penilic, acidul penilonic şi acidul penicilenic — sînt lipsiţi de orice activitate antibacteriană.

Penicilina sintetică. Nu s-a găsit nici un mijloc prin care să se poată produce penicilină sintetică activă; nu s-a putut realiza decît o sinteză parţială. Astfel, biosinteza de către mucegai rămîne singurul mijloc de a obţine cantităţile mari de antibiotic folosite în terapeutică.

Penicilinele semisintetice pot fi obţinute, fie prin încorporarea unui precursor specific în culturile de mucegai (peniciline biosintetice semiartificiale), fie prin modificarea chimică a penicilinelor naturale (peniciline modificate). După ce s-a arătat că adăugarea de acid fenilacetic la mediul de cultură al mucegaiului sporeşte producerea de penicilină G, tipul cel mai utilizat, s-au făcut numeroase alte încercări de a modifica biogeneza penicilinelor. Proprietatea maceratului de porumb de a mări cantitatea de peni-

Scanned with OKEN Scanner

cilină G, produsă de mucegai, a fost atribuită conţinutului bogat în fenilalanină. Au fost examinate numeroase substanţe înrudite cu acest aminoacid, pentru a fi folosite ca precursori şi s-a găsit că fenilacetamida, acidul fenilacetic şi β-feniletilamina favorizează în mod deosebit formarea catenei laterale benzilice. Cînd aceşti precursori specifici lipsesc, se obţine mai ales penicilină K, penicilină F şi amilpenicilină. Importanţa grupării fenil-acetil, pentru biosinteza penicilinei G a fost dovedită în cele din urmă cu ajutorul N^{15}. S-a arătat apoi că acidul *p*-hidroxifenilacetic şi derivaţii lui favorizează producerea penicilinei X; utilizînd numeroşi alţi precursori, s-a obţinut o întreagă familie de peniciline semisintetice ai cărei membri se deosebesc numai prin natura catenei lor laterale; potenţialitatea şi spectrele lor antibacteriene sînt foarte asemănătoare cu cele ale penicilinelor naturale principale. De exemplu, penicilina O se obţine cultivînd mucegaiul pe un mediu care conţine acid alimercaptoacetic. Această penicilină este folosită în clinică; proprietăţile ei principale se aseamănă cu ale penicilinei G, cu excepţia faptului că pare a exercita un efect sensibilizator mai redus. Asociată cu clorprocaina formează o sare care este folosită ca preparat depozit în injecţii intramusculare.

Alte peniciline utilizate în clinică se obţin prin modificarea chimică a penicilinei naturale G. *Procainpenicilina* este o sare cristalină, puţin solubilă, obţinută din penicilină G şi procaină. Este folosită ca preparat depozit. *Benzatinpenicilina G* (N,N′-dibenziletilendiamina dipenicilina G) este o altă sare obţinută prin combinarea unei molecule de N,N′-dibenziletilendiamină cu 2 molecule de penicilină G; este întrebuinţată, atît ca preparat depozit, cît şi pe cale bucală. *l-Efenaminpenicilina G* (N-metil-1, 2-difenil-2-hidroxietilamina penicilina G) este o altă sare relativ insolubilă de tip depozit. S-a susţinut că ar fi foarte slab alergenică. *Penetematul hidriodid* (dietilaminoetil ester hidriodid de penicilină G), un ester al penicilinei, a fost utilizat în clinică ca preparat puţin solubil tip depozit în injecţii intramusculare; pătrunde bine în lichidul cefalorahidian şi posedă o tendinţă particulară de a se acumula în ţesutul pulmonar. Deoarece produce frecvente reacţii anafilactice grave şi chiar fatale, utilizarea produsului nu este admisă în S.U.A. Agenţii terapeutici de mai sus vor fi descrişi mai pe larg în paragraful care tratează despre preparate. Examinarea sistematică a penicilinelor semisintetice noi va întregi cunoştinţele noastre asupra raportului dintre structură şi activitate în acest domeniu şi va verifica practic dacă se pot obţine compuşi superiori penicilinei G, care să se absoarbă mai bine cînd sînt administraţi pe cale bucală, să se elimine mai lent prin rinichi, să pătrundă în concentraţie mai mare în lichidul cefalorahidian, să sensibilizeze mai puţin, să fie mai rezistenţi la penicilinază şi mai puţin susceptibili de a provoca apariţia bacteriilor rezistente.

Tabelul 58

Principalele peniciline naturale

Denumirea	Simbolurile S.U.A.	Simbolurile Anglia	Formula lanţului lateral (R) *
Δ^2-pentenilpenicilina	F	I	$CH_3CH_2CH = CHCH_2—$
Benzilpenicilina	G	II	$C_6H_5CH_2—$
p-hidroxibenzilpenicilina	X	III	$HOC_6H_4CH_2—$
n-heptilpenicilina	K	—**	$CH_3(CH_2)_5CH_2—$

* (R) apare în formula structurală de la pag. 1 103.

** Cifra romană IV se foloseşte rareori, pentru că prezintă la confuzii, deoarece era folosită mai înainte pentru a desemna o penicilină neidentificată care diferea de penicilina K.

Proprietăţile chimice şi fizice ale penicilinelor. *Stabilitate.* În formă uscată, la temperatura camerei, penicilinele ce se găsesc sub formă de acizi liberi încep să se altereze după cîteva ore. Acizii sînt higroscopici şi-şi pierd repede puterea antibacteriană în prezenţa unei mici cantităţi de apă. Sărurile alcaline pure ale penicilinelor sînt dimpotrivă stabile timp de mai multe luni în forma uscată, chiar la temperatura camerei. Penicilina G sodică, cristalină, pură, rezistă la temperaturi foarte mari. În soluţie apoasă, penicilinele acide sînt relativ stabile numai între pH 5 şi 8. Stabilitatea sărurilor alcaline în soluţie apoasă depinde de pH, temperatură şi puritatea sării. De exemplu, la temperatura camerei, penicilina G sodică pură, în soluţie apoasă tamponată la pH neutru, îşi reduce activitatea la jumătate în aproximativ 10 zile, în apă distilată, în aproximativ 2 zile. Informaţii suplimentare asupra stabilităţii fiecărui preparat de penicilină vor fi prezentate în paragraful „Preparate".

Solubilitate. Penicilina sub formă de acid liber este solubilă în solvenţi organici obişnuiţi, dar puţin solubilă în apă, în care îşi pierde repede potenţa. Sărurile alcaline ale penicilinei sînt foarte solubile în apă şi puţin solubile în alcool etilic. Sarea penicilinei cu procaina este solubilă în apă în proporţie de numai 0,4%, benzatinpenicilina G numai 0,02%. Penicilina amorfă, procainpenicilina şi sărurile alcaline cristaline ale penicilinei sînt insolubile în uleiurile vegetale; cînd sînt suspendate în astfel de uleiuri, ele constituie preparate-depozit pentru injecţii intramusculare.

Scanned with OKEN Scanner

Standardizare. Potența penicilinei poate fi exprimată, fie în unități ponderale de substanță pură, fie în termeni de activitate antibacteriană specifică raportată la un etalon. Preparatele de penicilină nu sînt totdeauna perfect pure; în plus, ele conțin deseori mici cantități de alte peniciline naturale, în afară de penicilina G. Pentru aceste motive și deoarece concentrația penicilinei determinată prin testări în lichidele biologice trebuie exprimată în mod uniform, a devenit necesar să se stabilească un sistem standard de exprimare a potenței penicilinei. Acest lucru a fost realizat de *Conferința internațională pentru standardizarea penicilinei*, ținută la Londra în 1944, care a stabilit procedeele standard pentru testarea penicilinei și care a adoptat *unitatea internațională de penicilină și etalonul internațional de penicilină*. Etalonul este un eșantion de sare sodică de penicilină G cristalizată; unitatea este definită ca activitatea specifică a penicilinei conținută în 0,6 micrograme de etalon. Un miligram de penicilină G sodică pură reprezintă deci 1 667 u. Unitatea internațională este aproximativ echivalentă cu unitatea adoptată la început de grupul de la Oxford; în cinstea acestei echipe de cercetători, unitatea este numită deseori unitate „Oxford" sau „Florey". Avînd o greutate moleculară diferită, celelalte săruri de penicilină au unități cu o valoare deosebită de a sării de sodiu; de exemplu, un miligram de penicilină G potasică pură reprezintă 1 595 u. Valoarea unităților celorlalte varietăți de penicilină decît penicilina G se stabilește prin testarea microbiologică comparativ cu etalonul de penicilină G. În industrie, unitatea internațională este mult prea mică și de aceea se folosește în mod obișnuit *megaunitatea* (un milion de unități ordinare).

Testare. Testarea penicilinei se poate face prin mai multe metode. S-au descris mai multe procedee fizice și chimice; ele sînt folosite în mare măsură la controlul preparatelor industriale, dar nu sînt potrivite pentru dozarea cantităților mici de penicilină din lichidele biologice. În clinică, metoda de elecție este testarea microbiologică, care este folosită pentru determinarea concentrației penicilinei în sînge, urină și lichidul cefalorahidian, cum și pentru cercetarea absorbției, a metabolismului intermediar și a excreției penicilinei. Nu putem reda aci diferitele metode de testare microbiologică a penicilinei și a celorlalte antibiotice. Ele pot fi puse la punct cu ușurință de cele mai multe laboratoare clinice.

Determinarea sensibilității bacteriene la penicilină. De regulă medicul trebuie să știe dacă infecția tratată este sau nu produsă de un germen sensibil la penicilină. În plus, el poate cere informații cantitative asupra gradului sensibilității tulpinii respective. Testarea sensibilității are o valoare deosebită în anumite infecții, ca de exemplu endocardita bacteriană subacută, în care germenul, sensibil la început, poate deveni ulterior rezistent la penicilină. Rezultatele obținute cu ajutorul testelor de determinare a sensibilității stabilesc dozele de penicilină și schemele terapeutice cele mai potrivite sau impun instituirea tratamentului cu alte chimioterapice. Metodele utilizate se sprijină pe tehnicile de testare microbiologică a penicilinei, numai că în acest caz necunoscuta este sensibilitatea bacteriilor și nu concentrația penicilinei. Pentru a cîștiga timp, testarea sensibilității poate fi efectuată concomitent cu prima cultură a bacteriilor respective. Rezultatul se exprimă de preferință în termeni de concentrație a penicilinei sau a antibioticului respectiv, în unități sau în micrograme pe mililitru, care sînt suficiente pentru a inhiba sau ucide germenul testat.

Factorii care afectează activitatea antimicrobiană. Activitatea antimicrobiană a penicilinei este influențată de mulți factori de care trebuie să se țină seama la aplicarea tratamentului, la testarea biologică a antibioticului și la determinarea sensibilității bacteriene față de el. Nu vom discuta aci decît factorii cei mai importanți. *Stabilitatea* penicilinei afectează de regulă potența ei; dintre condițiile care influențează stabilitatea, pH este cel mai important. Din fericire, în limitele de pH ale lichidelor biologice, penicilina exercită o activitate maximă. Variațiile *compoziției mediului de cultură* influențează puțin potența penicilinei, determinată *in vitro*; multe alte antibiotice sînt însă influențate în mare măsură de prezența serului, a peptonelor, a factorilor de creștere etc. în mediul de cultură. O ușoară creștere a *temperaturii* favorizează efectul bactericid al penicilinei asupra unui număr de germeni, dar de regulă nu scade concentrația necesară pentru bacteriostază. Influența temperaturii poate avea o importanță practică pentru acțiunea penicilinei *in vitro*, deoarece multe infecții clinice se însoțesc de febră. Diferite *substanțe chimice*, ca de exemplu cobaltul, potențează deseori acțiunea inhibitoare a penicilinei la concentrații care singure nu sînt bacteriostatice și anumite substanțe care conțin gruparea sulfhidril, ca de exemplu cisteina, inactivează antibioticul formînd o legătură peptidică cu acidul peniciloic. Cei mai mulți *constituenți tisulari* nu tulbură grav acțiunea antibacteriană a penicilinei. Spre deosebire de sulfamide, activitatea penicilinei nu este inhibată de sînge, puroi și autolizate tisulare. Nu se cunoaște nici un antagonist structural al penicilinei, cum este de exemplu acidul paraaminobenzoic pentru sulfamide. Deși *albuminele serice* formează un complex inactiv cu penicilina, mărimea acestei fixări nu este suficientă pentru a tulbura acțiunea penicilinei G *in vivo*. *Lichidul cefalorahidian* uman poate să distrugă penicilina G *in vitro*, indiferent de conținutul lui în albumină, de aceea este necesar să se introducă un factor de corecție la testarea biologică a conținutului de penicilină al acestui lichid.

Densitatea populației bacteriene și *vîrsta infecției* influențează activitatea penicilinei. Penicilina este de 100 pînă la mai multe mii de ori mai puternică, atunci cînd este testată față de un inocul mic de bacterii, decît atunci cînd inoculul este mare. De regulă este necesară o expunere de 10 pînă la 20 de ori mai lungă la penicilină pentru a steriliza o suspensie care conține un milion de germeni, decît una care conține numai o mie (Eagle și Musselman, 1948). Efectul mărimii inoculului asupra activității penicilinei depinde probabil de mai mulți factori; printre aceștia sînt numărul mai mare de germeni relativ rezistenți în populațiile mai mari, cantitatea de penicilinază produsă, faza de creștere a culturii și cantitatea de substanță inhibitoare adusă în mediul de cultură o dată cu trecerea unui inocul mare. Intensitatea și durata tratamentului cu penicilină necesar pentru a suprima sau vindeca infecțiile experimentale cu pneumococ și streptococ la animale crește atît cu numărul de bacterii inoculate, cît și cu durata infecției. Concluzia care rezultă nu este numai că trebuie să se administreze o concentrație bactericidă de penicilină un timp mai îndelungat pentru a suprima un număr mai mare de germeni, ci și că în infecțiile mai vechi bacteriile nu se mai multiplică și nici nu mai metabolizează tot atît de activ ca în infecțiile recente; se știe că penicilina este ineficace

Scanned with OKEN Scanner

asupra celulelor „în repaus" (Eagle, 1949, 1952). Deşi *mecanismele de apărare* ale gazdei acţionează complementar faţă de acţiunea penicilinei, ele nu par a fi indispensabile eficacităţii antibioticului în bolile infecţioase (vezi mai jos). Alţi factori care modifică activitatea antibacteriană a penicilinei sînt: *sensibilitatea diferitelor specii de bacterii, concentraţia penicilinei, rezistenţa bacteriană, penicilinaza şi sinergismul cu alte chimioterapice.* Aceşti factori vor fi prezentaţi în altă parte.

EFECTELE PENICILINEI ASUPRA AGENŢILOR MICROBIENI

Efectele in vitro. Penicilina este deosebit de eficace *in vitro* împotriva unui număr de coci patogeni gram-pozitivi şi gram-negativi, ca de exemplu: stafilococi, streptococi (cu excepţia grupului D), pneumococi, gonococi şi meningococi şi împotriva anumitor specii de bacili gram-pozitivi, ca de exemplu bacilii difterici, ai pustulei maligne şi ai gangrenei gazoase. De regulă, penicilina este relativ ineficace faţă de bacilii patogeni gram-negativi. Este practic inactivă faţă de plasmodii, amebe, rickettsii şi cele mai multe ciuperci şi virusuri. Potenţa spirocheticidă mare a penicilinei a fost descrisă în alt capitol (cap. 54). Bibliografia imensă asupra acestei chestiuni a fost referată de Jennings (1949).

Stafilococii sînt speciile bacteriene a căror sensibilitate la penicilină a fost studiată cel mai mult; antibioticul este eficace împotriva unui număr mai mare de germeni din grupul stafilococilor, decît din oricare alt grup de germeni. Gradul sensibilităţii la penicilină nu este determinat nici de sursa tulpinii respective şi nici de caracterele ei metabolice, cu excepţia faptului că o mare parte din tulpinile coagulazo-negative intră în grupul cel mai sensibil. Concentraţia bactericidă a antibioticului este de regulă de 2 pînă la 4 ori mai mare decît concentraţia bacteriostatică; acest lucru este valabil şi pentru multe alte specii de bacterii. *Streptococii* din grupele A, C, G, H, L şi M sînt foarte sensibili la penicilină. Grupele B, E, F, K şi N sînt moderat sensibile; tulpinile din grupul D (care corespund germenului *Str. faecalis)* sînt mai rezistente. Sensibilitatea diferitelor tulpini de streptococi hemolitici din grupul A nu are nici o legătură cu tipul lor serologic. Aproape toţi *pneumococii* sînt foarte sensibili la penicilină şi nu există nici o legătură între tipul lor serologic şi sensibilitatea la antibiotic. Gonococii sînt de asemenea foarte sensibili la penicilină; tulpinile rezistente la sulfamide sînt suprimate rapid de concentraţii mici de antibiotic şi nu se cunosc gonococi practic penicilinorezistenţi. *Meningococii* sînt sensibili la penicilină, dar mai puţin decît gonococii; tulpinile relativ rezistente la sulfamide răspund la penicilină; sensibilitatea nu depinde de grupul serologic. *Bacilii difterici* sînt sensibili la penicilină *in vitro* ca şi anumiţi alţi bacili gram-pozitivi, printre care *B. anthracis* şi diferite specii din genul *Clostridium.* Multe specii de *Actynomyces* sînt foarte sensibile la penicilină, printre ele *A. bovis* şi *A. muris (S. moniliformis*, cauza uneia dintre formele clinice ale febrei produse prin muşcătura de şobolan). Multe specii de *Leptospira* sînt moderat sensibile la medicament. Dintre virusurile mari sînt moderat sensibile la penicilină virusurile care produc *psittacoza, ornitoza şi limfogranulamatoza inghinală.*

Pe unitatea de greutate, penicilina este cea mai activă dintre toate chimioterapicele. De exemplu, creşterea bacteriilor foarte sensibile este inhibată la o concentraţie de 0,02 μg/ml (1/50 000 000); pentru sulfamide, inhibiţia este realizată de o concentraţie de 0,05 mg/ml (1/20 000), iar pentru streptomicină, cloramfenicol, tetracicline şi polimixină la 0,5—2 μg/ml (1/500 000—1/2 000 000).

Acţiunea bactericidă. Bacteriile penicilinosensibile nu sînt numai inhibate, ci chiar distruse de concentraţiile adecvate de penicilină; sub acest aspect, penicilina se deosebeşte net de sulfamide. Chiar bacilii gram-negativi, ca de exemplu *Proteus* şi *E. coli*, cauza multor infecţii urinare şi consideraţi în general ca fiind insensibili la penicilină, sînt inhibaţi adesea cînd penicilina este excretată în urină în concentraţii mari. S-a arătat de mult că penicilina este deosebit de eficace faţă de bacteriile sensibile tinere aflate în perioada de creştere activă; în schimb, nici concentraţiile mari de medicament nu ucid germenii în stadiul de repaus. Totuşi, cercetările recente arată că pentru ca penicilina să-şi exercite acţiunea bactericidă nu este indispensabil ca celulele să se multiplice activ, ci ca ele să se găsească într-un mediu favorabil creşterii. Cu alte cuvinte, acţiunea letală poate fi exercitată şi în faza de lag a multiplicării celulare, înainte de a se fi produs diviziunea. Experienţele lui Eagle şi Musselman (1949) au arătat că acţiunea bacteriostatică se exercită concomitent asupra tuturor germenilor dintr-o cultură dată, în timp ce acţiunea bactericidă este un proces mai lent care durează mai multe ore. Rezultatele lor sugerează că cele 2 procese pot fi datorite acţiunii penicilinei asupra unor funcţii metabolice diferite. Acţiunea bactericidă a concentraţiilor critice eficace de penicilină decurge într-un ritm constant; chiar la concentraţii de cîteva mii de ori mai mari, ritmul în care bacteriile sînt ucise nu este accelerat. Distrugerea bacteriilor atinge nivelul maxim în aproximativ o oră de la expunerea lor la concentraţii eficace de antibiotic. Nu există nici o dovadă că bacteriile devin dependente de penicilină, cum se întîmplă cu anumiţi germeni faţă de streptomicină. Penicilina produce în ultimă instanţă bacterioliza la aproape toţi germenii penicilinosensibili; este foarte probabil însă că nu penicilina însăşi determină liza, ci mai întîi bacteriile mor şi apoi enzimele bacteriene le autolizează.

Restabilirea vitalităţii germenilor după efectele toxice ale penicilinei. Cele mai ample cercetări în acest domeniu se datoresc lui Eagle şi colaboratorii (1949—1950). Confirmînd şi extinzînd lucrările precedente, ei au constatat că germenii sensibili alteraţi de penicilină şi trecuţi apoi într-un mediu lipsit de penicilină nu încep să se multiplice imediat; numărul lor continuă chiar să scadă timp de cîteva ore. Acelaşi fenomen a fost demonstrat şi *in vivo*; prelungirea acestei acţiuni letale a medicamentului în timpul interva-

Scanned with OKEN Scanner

lelor în care germenii nu mai vin în contact cu antibioticul, intervale care apar întotdeauna cînd se administrează intermitent un preparat apos, este un factor important pentru succesul tratamentului. Perioada necesară restabilirii vitalităţii, delimitată de reînceperea multiplicării celulare, variază între 3 şi 8 ore în funcţie de specia bacteriilor, durata de expunere la penicilină şi concentraţia medicamentului. Bacteriile alterate de penicilină au nevoie de un mediu favorabil pentru a-şi restabili vitalitatea. În cursul perioadei de restabilire, anumite specii de bacterii pot prezenta o scădere temporară a virulenţei şi o creştere a sensibilităţii lor faţă de mecanismele de apărare ale gazdei.

Efectele in vivo. S-a demonstrat că penicilina este eficace în multe infecţii experimentale produse la un mare număr de specii de animale de laborator. Bibliografia enormă asupra acestui subiect a fost trecută în revistă de Jennings (1949). Nu intenţionăm să menţionăm aci în detaliu rezultatele obţinute. Este suficient să spunem că, în general, infecţiile produse de bacterii sensibile la penicilină *in vitro* sînt uşor stăpînite şi vindecate cu ajutorul unor doze potrivite de medicament şi că penicilina conferă o protecţie eficace chiar cînd se inoculează mai mult de 100 000 doze letale minime de anumite bacterii virulente. Două concluzii obţinute în tratamentul cu penicilină al infecţiilor experimentale au o aplicare clinică imediată. Întîi, dozele curative sînt acelea care produc concentraţii tisulare de acelaşi ordin de mărime ca şi concentraţiile eficace *in vitro*. Al doilea, timpul total, în care penicilina rămîne într-o concentraţie bactericidă eficace în umorile organismului, determină succesul sau insuccesul unei anumite scheme terapeutice. Vom explica pe scurt aceste 2 aspecte.

Corelaţia dintre efectul penicilinei in vitro şi in vivo. Concentraţiile plasmatice de penicilină necesare pentru a vindeca infecţiile experimentale cu streptococi, pneumococi şi cu treponema la animalele de laborator sînt numai de 2—5 ori mai mari decît concentraţiile necesare pentru a omorî aceiaşi germeni *in vitro*. Concentraţiile trebuie să fie ceva mai mari *in vivo* pentru că aproximativ 60% din penicilina (G) din plasmă este legată de proteine şi pentru că un anumit timp concentraţia tisulară a fracţiunii difuzibile este mai mică decît nivelul sanguin al penicilinei. *Concentraţia tisulară eficace în focarul de infecţie este probabil egală cu concentraţia eficace in vitro.* Acţiunea bactericidă a penicilinei *in vivo* împotriva anumitor specii de bacterii încetează brusc de îndată ce concentraţia plasmatică de penicilină scade la niveluri ineficace. Rezultă deci că durata acţiunii bactericide a penicilinei în focarul de infecţie este aproximativ egală cu timpul în care concentraţia plasmatică rămîne de 2—5 ori mai mare decît concentraţia minimă care exercită un efect bactericid *in vitro* asupra germenului care a produs infecţia (Eagle şi alţii, 1950—1953).

Posologie. *Relaţia dintre eficacitatea schemelor terapeutice şi durata totală a concentraţiei bactericide de penicilină.* Cele mai bune rezultate terapeutice se obţin atunci cînd se menţine continuu o concentraţie bactericidă în umorile organismului şi cînd factorii de apărare ai gazdei acţionează concomitent în mod adecvat. Cu toate acestea, nu este absolut necesar să se menţină continuu o concentraţie sanguină eficace, pentru că efectele delatorii ale penicilinei asupra bacteriilor persistă încă multe ore după ce concentraţia plasmatică a medicamentului a scăzut la valori mici sau nedecelabile; cînd se administrează injecţii intermitente de penicilină hidrosolubilă, excreţia renală rapidă a medicamentului nu permite să se menţină un nivel plasmatic bactericid continuu decît în cazul în care se administrează doze foarte mari la intervale foarte scurte. Un mare număr de lucrări clinice arată însă că dozele moderate de penicilină hidrosolubilă, injectate la 6—12 ore interval, exercită un efect curativ.

Eagle şi colaboratorii (1950—1953) au cercetat, într-o serie de lucrări experimentale pe animale de laborator infectate cu pneumococi, streptococi hemolitici şi treponeme, influenţa mai multor scheme de tratament asupra efectului terapeutic al penicilinei, în funcţie de durata totală a concentraţiilor bactericide eficace. Iată pe scurt rezultatele şi concluziile acestor lucrări. Dozele de penicilină cu acţiune curativă egală într-o infecţie dată standardizată variază în limite largi (între 1 şi 1 0001) potrivit schemei după care se administrează medicamentul. Dozele atît de diferite au totuşi acelaşi efect curativ pentru că asigură concentraţii eficace ale medicamentului pentru o perioadă totală aproximativ egală; ele se deosebesc numai prin durata intervalelor dintre injecţii, în care penicilina nu vine în contact cu germenii. Dozele de penicilină superioare celor ce asigură o concentraţie bactericidă minimă sînt mai eficace nu pentru că omoară bacteriile mai repede, ci pentru că menţin o concentraţie bactericidă un timp mai îndelungat. De exemplu, streptococii nu mor mai repede după o doză de 200 mg/kilocorp care asigură o concentraţie plasmatică de 200 μg/ml/15 min., decît după o doză de 0,6 mg/kilocorp care asigură o concentraţie de numai 0,45 μg/ml/15 min. În cursul intervalelor fără penicilină, bacteriile lezate, dar încă viabile, nu se mai multiplică timp de cîteva ore; mai mult, bacteriile unor specii sînt distruse în continuare sub acţiunea factorilor de apărare ai gazdei. Totuşi, dacă intervalul este prea lung, bacteriile care au supravieţuit îşi revin şi încep din nou să se multiplice în ritmul caracteristic speciei. Cu cît injecţia următoare de penicilină întîrzie mai mult, cu atît multiplicarea bacteriilor contrabalansează în măsură mai mare efectul salutar al dozei precedente. Pentru a preveni efectele clinice nefavorabile ale unor intervale prea lungi în care penicilina nu vine în contact cu germenii, este necesar să se administreze la fiecare injecţie doze mai mari, astfel încît să se asigure concentraţii tisulare eficace un timp total mai îndelungat. Folosirea penicilinelor *depozit* a simplificat tratamentul, dar nu a abrogat şi nici nu a modificat aceste concepţii fundamentale ale posologiei.

Rolul mecanismelor de apărare ale gazdei în tratamentul cu penicilină. Contribuţia mecanismelor de apărare celulare şi umorale ale gazdei la vindecarea definitivă a infecţiilor tratate cu penicilină nu este încă bine definită. Cei mai mulţi cercetători susţin că succesul tratamentului cu penicilină în infecţiile experimentale şi clinice este relativ independent de mecanismele de imunizare ale gazdei. Deşi nu se poate exclude o oarecare participare a proceselor de imunizare rolul lor este mult mai puţin important în tratamentul cu penicilină decît în sulfamidoterapie. Rămîne să se determine în ce măsură anticorpii umorali şi fagocitoza potenţează sau completează acţiunea

Scanned with OKEN Scanner

bactericidă directă a penicilinei. Experienţele pe şoareci au arătat că mecanismele de apărare ale gazdei joacă un rol important la distrugerea finală a anumitor bacterii lezate de penicilină, dar încă viabile (streptococi hemolitici din grupul B) şi că efectul lor poate uneori să depăşească acţiunea bactericidă directă a penicilinei; acest lucru nu este însă valabil pentru alte specii bacteriene la care numai o mică proporţie de germeni lezaţi de penicilină este anihilată de mecanismele de apărare ale gazdei (pneumococi, streptococi hemolitici grupul A) (Eagle şi alţii, 1950). Din nefericire, experienţele întreprinse nu permit încă un răspuns categoric la chestiunea rolului mecanismelor de apărare ale gazdei în răspunsul la tratamentul cu penicilină.

Efectul penicilinei asupra producerii de anticorpi. Nu posedăm încă informaţii complete asupra acestui subiect; experienţe analoge celor prin care s-a cercetat influenţa sulfamidoterapiei asupra diferitelor reacţii imunologice nu au fost întreprinse şi pentru penicilină. Jordan şi colaboratorii (1950) au arătat că la bolnavii cu *pneumonie pneumococică*, antibioticul nu tulbură stimularea producerii de anticorpi (anticorpi antişoarece, aglutinine) şi că nu este deci necesar să se amîne chimioterapia pentru a permite producerea lor; rezultate asemănătoare au fost obţinute şi de alţi cercetători. La om, răspunsurile imunologice sînt provocate de cantităţi mici de antigen pneumococic; ele îşi au debutul probabil în timpul perioadei de incubaţie (deci înainte ca diagnosticul să fi fost pus sau ca tratamentul să fi fost instituit). Dimpotrivă, în *infecţiile streptococice*, tratamentul precoce cu penicilină poate inhiba producerea de anticorpi. De aceea, rezultatele depind de natura infecţiei bacteriene şi de cantitatea de antigen specific necesară pentru a declanşa un răspuns la om. La bolnavii cu scarlatină, de exemplu, s-a arătat că tratamentul cu penicilină împiedică apariţia precipitinelor serice pentru M-nucleoproteinele specifice tipului de streptococ şi reduce considerabil numărul cazurilor în care apar antistreptolizină şi antistreptokinază în ser şi titrul lor. La marea majoritate a bolnavilor, aceste răspunsuri serologice la infecţia cu streptococ nu se produc; valoarea lor în diagnosticul de laborator al sechelelor tardive ale scarlatinei, ca de exemplu, reumatismul şi glomerulonefrita, scade deci foarte mult dacă bolnavul a fost supus unui tratament cu penicilină anterior. Observaţii asemănătoare au fost făcute şi pe bolnavi cu faringită streptococică (Rantz şi alţii, 1946—1947, Weinstein şi alţii, 1950; Wannamaker şi alţii, 1951).

Efectele asocierii penicilinei cu alte chimioterapice. Penicilina este folosită uneori în asociere cu alţi agenţi terapeutici antibacterieni. Rezultatul acestui mod de tratament este deseori, dar nu întotdeauna, superior celui obţinut numai cu penicilină. Problemele variate şi deosebit de complexe pe care le ridică modul de acţiune al asocierilor de chimioterapice nu pot fi discutate aci. Amplele lucrări experimentale şi clinice întreprinse în acest domeniu au fost analizate critic în referatele generale ale lui Jawetz şi Gunnison (1952—1953). Pe baza datelor disponibile, aceşti cercetători au împărţit antibioticele în 2 grupe principale şi au imaginat următoarea schemă, care permite să se aprecieze rezultatele care pot fi obţinute, dacă se asociază agenţi terapeutici din aceeaşi grupă sau din grupe diferite:

Grupa *I:* penicilină, streptomicină, bacitracină, neomicină.
Grupa a *II-a:* tetracicline, cloramfenicol, sulfamide.

I + I: au deseori acţiune sinergică, niciodată antagonistă, uneori indiferente.

II + II: de obicei au numai acţiune aditivă, niciodată sinergică sau antagonistă.

I + II: dacă germenul este foarte sensibil la medicamentul din grupa *I*, acţiunea poate fi antagonistă. Dacă este foarte rezistent la medicamentul din grupa *I*, asocierea poate să acţioneze sinergic. La germenii cu rezistenţă moderată faţă de medicamentele din grupa *I*, asocierea poate avea un efect sinergic sau antagonist.

Indicaţiile clinice specifice ale asocierilor de chimioterapice sînt prezentate în tabelul 57 şi discutate în diferite subcapitole care tratează despre utilizarea antibioticelor şi a sulfamidelor. Utilizarea simultană a 2 chimioterapice diferite în tratamentul infecţiilor clinice, provocate de o singură specie microbiană, este justificată de 3 obiective: 1) să întîrzie apariţia variantelor rezistente la fiecare medicament în parte; 2) să obţină un efect bacteriostatic sau bactericid mai mare şi mai rapid decît cel produs de fiecare agent terapeutic în parte la o concentraţie asemănătoare şi 3) să beneficieze de deosebirile de toxicitate ale diferitelor substanţe antimicrobiene.

Acţiunile antibacteriene ale diferitelor specii de penicilină. În 1946, un raport al Comitetului de cercetări medicale a atras atenţia asupra faptului că cele 4 peniciline naturale mai importante (tabelul 58) se deosebesc într-o oarecare măsură în ceea ce priveşte potenţa lor antibacteriană. Importanţa acestor diferenţe nu a fost apreciată, pînă cînd nu s-a observat că tratamentul cu penicilină al sifilisului devenise mai puţin eficace, pe măsură ce crescuse procentul de penicilină K în preparatele neoficiale. Deşi penicilina K se foloseşte mai puţin în terapeutică, pentru că îşi pierde activitatea în organism, ea este mai activă decît penicilina G împotriva stafilococilor, streptococilor hemolitici şi pneumococilor *in vitro*. Penicilina F este ceva mai puţin activă decît penicilina G împotriva majorităţii infecţiilor bacteriene. În doze echivalente, penicilina X asigură concentraţii plasmatice mai mari şi mai persistente decît penicilina G şi este un agent terapeutic foarte activ; cu toate acestea nu avem o dovadă convingătoare că rezultatele terapeutice sînt mai bune cu penicilina X decît cu penicilina G. Totuşi în sifilisul uman, penicilina G este net superioară penicilinei X. În prezent, nici una dintre principalele peniciline naturale nu prezintă vreun avantaj semnificativ faţă de penicilina G; cu toate acestea nu este exclus să se obţină o penicilină semisintetică superioară (folosirea penicilinei O la bolnavii hipersensibili la penicilina G va fi discutată mai jos).

Rezistenţa bacteriană cîştigată la penicilină. Există 2 tipuri distincte de rezistenţă bacteriană la penicilină, naturală şi cîştigată. Termenul *rezistenţă naturală* se aplică stadiului refractar, inerent multor germeni, la acţiunea bactericidă a medicamentului. Tulpini

Scanned with OKEN Scanner

care să prezinte o rezistenţă naturală pot fi găsite chiar printre speciile sensibile, iar uneori, chiar aceeaşi tulpină poate prezenta variaţii ale sensibilităţii în limite destul de largi. Unul dintre factorii care condiţionează rezistenţa naturală a multor specii de bacterii este penicilinaza, dar nu este singurul. Termenul *rezistenţă cîştigată* se referă la rezistenţa la penicilină a bacteriilor în urma contactului cu antibioticul şi acesta este tipul de rezistenţă care ne interesează.

Cu ajutorul unor tehnici speciale de cultivare, mulţi germeni care la început sînt sensibili la penicilină pot fi făcuţi să devină foarte rezistenţi faţă de acţiunea ei bactericidă *in vitro*. Prima demonstraţie de rezistenţă cîştigată la penicilină *in vitro* a fost făcută de Abraham şi colaboratorii (1941), care a arătat că sensibilitatea unei tulpini de stafilococ poate să scadă la a mia parte, dacă este trecută în serie de bulion care conţine concentraţii subinhibitoare de medicament. Această observaţie a fost confirmată ulterior şi adîncită de numeroşi cercetători. Stafilococii au putut fi antrenaţi să crească la o concentraţie de penicilină de 6 400 de unităţi pe milimetru, ceea ce reprezintă o mărire a toleranţei de mai bine de 100 000 de ori. Streptococii hemolitici devin rezistenţi la penicilină *in vitro* mult mai greu decît stafilococii şi toleranţa faţă de antibiotic este rareori mai mare de 100—400 de ori. *Pneumococii* nu se adaptează la penicilină *in vitro*, decît în mică măsură. Anumite tulpini de *meningogoci* pot cîştiga o rezistenţă la penicilină de 15 000 de ori mai mare decît aceea a tulpinii sensibile originare. *Gonococii* pot deveni de 200—400 de ori mai rezistenţi, cînd sînt adaptaţi experimental la penicilină. Adaptarea bacteriilor la penicilină, ca şi la alţi agenţi chimioterapici, este cu totul independentă de gazdă. *Germenul devine refractar la acţiunea medicamentului şi nu bolnavul.*

Germenii cu rezistenţă cîştigată la penicilină prezintă deseori modificări *morfologice* şi *tinctoriale*, ca şi proprietăţi biochimice alterate faţă de tulpinile originare. De exemplu, capacitatea *S. aureus* de a asimila acid glutamic liber scade direct proporţional cu gradul rezistenţei cîştigate (vezi mai jos) şi germenul pierde proprietatea de a creşte anaerob; s-a arătat că bacteriile care îşi procură energia necesară din procese metabolice anaerobe nu devin rezistente într-o măsură apreciabilă la penicilină. De regulă, modificările morfologice şi funcţionale dispar cînd bacteriile rezistente cresc pe medii lipsite de penicilină; unele tulpini de bacterii, dar nu toate, îşi recapătă în cele din urmă sensibilitatea iniţială faţă de medicament. Germenii care au devenit rezistenţi la penicilină *in vitro* sînt de regulă *mai puţin virulenţi*, decît tulpinile originare, cînd li se testează capacitatea de a produce o infecţie la animalele de experienţă. Pneumococii şi streptococii hemolitici pot deveni avirulenţi, dacă rezistenţa indusă este importantă. Pierderea virulenţei nu este strîns legată de apariţia rezistenţei, pentru că bacteriile care devin penicilinorezistente *in vivo* nu-şi pierd virulenţa. De regulă, germenii cu penicilinorezistenţă cîştigată *in vitro* sau *in vivo* nu-şi modifică sensibilitatea faţă de alte chimioterapice. Spre exemplu, pneumococii adaptaţi la penicilină rămîn sensibili la sulfamide. Uneori se produce totuşi o toleranţă încrucişată, dar ea nu este suficient de mare pentru a căpăta o semnificaţie clinică; aşadar putem asocia anumite tipuri de chimioterapice (dacă sînt indicate) fără pericolul de a induce o toleranţă încrucişată.

Mecanismul rezistenţei cîştigate la penicilină. Mecanismul exact al rezistenţei bacteriene cîştigate la penicilină nu este cunoscut. Cu toate acestea posedăm date suficiente pentru a putea trece în revistă considerentele genetice şi biochimice pe care se sprijină concepţia penicilinorezistenţei bacteriene. Pentru a explica apariţia rezistenţei la penicilină (sau la alte antibiotice) au fost propuse 3 soluţii (Eagle şi alţii, 1952). Una dintre ele susţine că în orice cultură se găseşte un mic număr de bacterii rezistente care apar printr-un proces de mutaţie spontană. Aceste celule rezistente supravieţuiesc selectiv cînd cultura este expusă la penicilină. O a doua ipoteză consideră că în cursul perioadei de expunere la antibiotic se produce o mutaţie spontană rară al cărei rezultat este apariţia unor variante cu rezistenţă crescută; aceste variante rezistente se multiplică apoi selectiv. A treia soluţie susţine că bacteriile expuse la medicament suferă o modificare adaptativă, în urma căreia progenitura este uniform mai rezistentă, decît generaţia anterioară. În orice eventualitate suprimînd selectiv germenii sensibili dintr-o populaţie bacteriană, penicilina permite celulelor rezistente să supravieţuiască şi să crească. Apariţia tulpinilor bacteriene foarte rezistente în cursul tratamentului cu penicilină poate fi deseori împiedicată dacă se administrează doze suficient de mari pentru a asigura concentraţii, care împiedică modificări adaptative sau supravieţuirea variantelor rezistente.

S-a cercetat de asemenea *fundamentul biochimic* al rezistenţei bacteriene cîştigate la penicilină. *Producerea de penicilinază* explică numai în parte rezistenţa cîştigată. Mulţi cercetători cred că bacteriile devin rezistente la un anumit agent chimioterapic, pentru că îşi alcătuiesc o nouă *cale metabolică* care scurtcircuitează calea blocată de agentul terapeutic respectiv (Gale şi Fodwell, 1948). S-a arătat că cocii gram-pozitivi posedă capacitatea de a asimila anumiţi aminoacizi şi de a-i concentra în formă liberă în mediul lor intern înainte de a-i utiliza; dacă se antrenează o cultură de *S. aureus* penicilinosensibil să crească în medii cu concentraţii din ce în ce mai mari de medicament, se constată o îngreunare progresivă şi, în cele din urmă, o pierdere a capacităţii celulelor bacteriene de a concentra acid glutamic liber, iar bacteriile adoptă o formă diferită de metabolism al aminoacidului. Stafilococii rezistenţi se deosebesc net de tulpinile din care provin prin faptul că au devenit capabili să sintetizeze toţi aminoacizii necesari creşterii lor din amoniac şi glucoză în prezenţa tiaminei. În procesul de dezvoltare a rezistenţei la penicilină, stafilococii devin gram-negativi; de aceea, s-a sugerat că posibilitatea de a concentra aminoacizi liberi în celula bacteriană este legată de complexul colorant din peretele celular. Datele genetice şi biochimice de mai sus pot fi puse de acord, dacă se admite că instalarea rezistenţei la penicilină se datoreşte supravieţuirii unor variante de mutaţie sau unor celule adaptate care depind mai puţin de asimilarea de aminoacizi liberi şi care sînt capabile în mai mare măsură să-şi sintetizeze aminoacizii necesari creşterii.

Rezistenţa cîştigată in vivo *şi semnificaţia ei clinică.* Rezistenţa la penicilină cîştigată de bacterii în organismele umane sau animale supuse unui tratament cu acest medicament se deosebeşte net de aceea cîştigată *in vitro*. Această deosebire a fost studiată mai bine la stafilococi, decît la ceilalţi germeni. Stafilococii, care s-au adaptat la penicilină *in vivo*, se aseamănă foarte mult cu tulpinile cu rezistenţă naturală, care n-au fost niciodată în contact cu antibioticul. Ei se deosebesc de tulpinile adaptate *in vitro* prin faptul că îşi menţin rezistenţa timp îndelungat, dacă nu chiar permanent, prin faptul că produc penicilinază, că îşi menţin virulenţa originală sau devin chiar mai viru-

Scanned with OKEN Scanner

lenţi şi că nu prezintă alterări morfologice şi metabolice semnificative. Explicaţia acestor deosebiri ridică probleme complexe, care nu au fost încă rezolvate în mod satisfăcător.

Încă de mult s-a constatat că unele tulpini ale unor bacterii sensibile de obicei, sînt rezistente la concentraţiile de medicament care se realizează în sîngele bolnavilor trataţi cu doze obişnuite. De exemplu, s-a arătat că 10% dintre stafilococii patogeni şi 20% dintre *Str. viridans* prezintă o rezistenţă naturală, adică sînt rezistenţi înainte de a veni în contact cu penicilina. Gonococii, pneumococii şi streptococii hemolitici prezintă numai rareori o rezistenţă naturală la penicilină. Determinînd periodic sensibilitatea bacteriilor în cursul infecţiilor, în special în endocardita bacteriană subacută cu *Str. viridans* şi adaptînd schema terapeutică la rezultatele acestei determinări, medicul poate să obţină rezultate satisfăcătoare chiar în afecţiunile în care agentul cauzal este adaptat într-o oarecare măsură la penicilină. S-a crezut în mod eronat că rezistenţa la penicilină nu constituie o problemă serioasă şi că practic nu anihilează valoarea clinică a medicamentului în bolile infecţioase. Totuşi, pe măsură ce penicilina şi celelalte antibiotice au început să fie folosite pe scară largă, problema rezistenţei bacteriene cîştigate a trecut pe primul plan. Ea are o importanţă deosebită în infecţiile cu *S. aureus*. Anumite tulpini de pneumococi şi streptococi hemolitici devin uneori rezistente după penicilinoterapie la om, dar din fericire acest lucru se întîmplă rar. În schimb gonococii nu devin rezistenţi în cursul tratamentului.

Procentul de *stafilococi* rezistenţi la penicilină este evident în creştere. De exemplu, mai mult de jumătate din cele 64 de tulpini coagulazopozitive izolate din clinică de Beigelman şi Rantz (1950) erau rezistente la medicament; majoritatea acestor tulpini au fost recoltate de la bolnavi cărora li se administrase în prealabil penicilină, dar 20% proveneau de la indivizii cărora nu li se administrase medicamentul niciodată. Pentru considerente clinice, Beigelman şi Rantz au apreciat ca penicilorezistente toate tulpinile de *S. aureus* a căror inhibiţie necesita mai mult de 0,4 unităţi pe mililitru, dar alţi autori au găsit grade mult mai mari de rezistenţă (o creştere de 16 mii de ori). Ei au conchis că indivizii cărora li s-a administrat o dată penicilină sau care au fost internaţi ori au venit în contact cu mediul de spital pot găzdui stafilococi penicilinorezistenţi sau să facă infecţii provocate de astfel de bacterii. Date asemănătoare au fost comunicate de mulţi alţi cercetători, care au notat o creştere progresivă a procentului de tulpini de stafilococi penicilinorezistenţi. Astfel, Finland şi colaboratorii (1950) au constatat că 85% din 120 de tulpini, cărora li se testase sensibilitatea la penicilină înainte de 1946, erau inhibate de 0,04 micrograme pe mililitru, în timp ce numai 25% din 141 de tulpini testate în perioada 1948—1949 mai erau inhibate de această concentraţie. La ultima grupă de germeni a fost nevoie de 200 micrograme pe mililitru pentru a inhiba 85% din tulpini. Rezultate concordante au fost raportate de Finland şi Zaight în 1953; aceşti cercetători au arătat de asemenea că toţi stafilococii rezistenţi la tetracicline erau rezistenţi şi la penicilină, dar nu şi invers. Paralel cu aceste lucrări de laborator au apărut un număr din ce în ce mai mare de comunicări asupra unor infecţii stafilococice refractare la tratamentul cu antibiotice, dintre care unele fatale. Totuşi trebuie să se sublinieze că stafilococii penicilinorezistenţi sînt frecvenţi numai în tulpinile izolate de la *bolnavii internaţi* şi de la *personalul din spital* şi că frecvenţa acestor tulpini în marea masă este mult mai mică (Referatul general al lui Welch, 1953). Într-adevăr, multe cazuri de infecţii stafilococice rezistente la penicilină sînt datorite infecţiei încrucişate produse în spital.

În ce priveşte tratamentul infecţiilor stafilococice în particular, determinarea sensibilităţii bacteriene înainte de a începe tratamentul cu penicilină scurtează durata tratamentului şi uneori salvează chiar viaţa. În infecţiile grave, în care se presupune că populaţia bacteriană este mare şi deci în măsură să conţină forme rezistente, trebuie să se administreze doze mari de penicilină şi să se asocieze medicamente care acţionează prin mecanisme diferite. Din fericire, stafilococii rezistenţi la penicilină îşi păstrează deseori sensibilitatea la alte antibiotice. Penicilina nu va fi folosită, decît dacă indicaţia este indiscutabilă şi posologia şi durata tratamentului vor fi astfel alese, încît să se elimine agentul infecţios pe cît de repede posibil. Vor fi luate toate precauţiile pentru a preveni infecţia încrucişată cu stafilococi rezistenţi între bolnavii internaţi. Folosirea fără discriminare a penicilinei trebuie condamnată.

Mecanismul de acţiune a penicilinei. Mecanismul acţiunii antimicrobiene a penicilinei a făcut obiectul unui mare număr de cercetări şi al unui număr şi mai mare de consideraţii teoretice. Deşi mecanismul precis nu este cunoscut încă, dispunem astăzi de o serie de date importante pe care le vom prezenta pe scurt (Referatele generale ale lui Wyss şi alţii, 1953; Umbreit, 1953). Cînd sînt expuse la antibiotic, bacteriile sensibile la penicilină suferă modificări morfologice, tinctoriale şi culturale. Cocii şi bacilii gram-pozitivi şi gram-negativi devin pleomorfi, se umflă şi se pot liza; diviziunea celulară este neregulată, iar reacţiile de culoare la colorantii nevitali şi vitali sînt modificate. Bacteriile gram-pozitive îşi pierd deseori proprietatea de a fixa colorantul. Totuşi, nici una dintre aceste modificări nu este specifică acţiunii penicilinei. În ultimă analiză, penicilina inhibează creşterea şi omoară celulele bacteriene alterînd anumite procese metabolice fundamentale. Nu se ştie cum se realizează acest lucru, dar posedăm cîteva date sugestive. Dezvoltarea cunoştinţelor noastre asupra metabolismului bacterian va aduce *pari passu* elemente noi şi în acest domeniu în plină expansiune, în care antibioticele au rol de instrumente de investigaţie de prim ordin.

Gale şi colaboratorii (1947, 1948), lucrînd în special cu *S. aureus*, au observat că penicilina scade foarte mult capacitatea bacteriilor de a asimila acidul glutamic preformat din mediul exterior. La bacteriile tratate cu penicilină, meta-

Scanned with OKEN Scanner

bolismul intern al acidului glutamic era normal, dar concentraţiile bactericide de antibiotic împiedicau pătrunderea acidului glutamic în celulele bacteriene în creştere. Pierderea capacităţii de asimilare a fost corelată cu pierderea viabilităţii. Nu se ştie încă dacă acest efect al penicilinei asupra transferului acidului glutamic este un efect primar sau rezultatul unei acţiuni primordiale a antibioticului. Rezultate foarte asemănătoare cu cele ale lui Gale şi colaboratorii au fost comunicate şi de alţi cercetători. De exemplu, s-a dovedit că penicilina inhibează în mod specific catabolismul acidului ribonucleic celular (ARN) şi al acidului ribonucleic celular folosit ca substrat pentru *S. aureus* şi alte bacterii; acest fapt sugerează că medicamentul poate inhiba şi sinteza ARN şi astfel să tulbure sinteza proteinelor (Krampitz şi Werkman, 1947). Se crede că cea mai mare parte din ARN se află sub forma de nucleoproteine la suprafaţa celulară a bacteriilor gram-pozitive. Creşterea rapidă a acestora se însoţeşte de un metabolism intens al ARN. Se pare că ARN din peretele celular participă la transferul acidului glutamic preformat din mediul extern în cel intern în timpul creşterii germenilor gram-pozitivi. Tulburarea metabolismului ARN va împiedica deci creşterea celulară printr-un deficit de acid glutamic. Integritatea ARN din membrana celulară a bacteriilor gram-pozitive depinde în special de grupările —SH şi se ştie că penicilina inactivează anumiţi compuşi —SH şi anumite enzime activatoare de —SH. S-a susţinut de asemenea că bacteriile tratate cu penicilină sînt incapabile să producă energia necesară pentru asimilarea acidului glutamic, datorită blocării metabolismului mononucleotidelor care furnizează legăturile fosforice macroergice necesare. În timp ce bacteriile normale folosesc aminoacizii, pentru a-şi spori proteinele celulare, la bacteriile tratate cu penicilină această utilizare nu are loc; în schimb, ele transformă aminoacizii în polipeptide extracelulare (Hotchkiss, 1950). Este deci clar că penicilina tulbură sinteza normală a proteinelor de către bacterii. Creşterea bacteriilor gram-negative, spre deosebire de cocii gram-pozitivi, nu depinde de aminoacizi preformaţi; totuşi anumite specii coliforme sînt sensibile la concentraţii mari de penicilină. Mai mult, anumite tulpini de *B. subtilis*, un germen gram-pozitiv inhibat de penicilină, pot creşte în medii care conţin numai amoniac drept sursă de azot. Se pare că în aceste cazuri, penicilina poate totuşi să tulbure sinteza aminoacizilor sau a peptidelor sau folosirea lor în celula bacteriană.

Experienţele cu penicilină radioactivă care conţine C^{14} sau S^{35} au arătat că bacteriile sensibile la penicilină fixează o cantitate mai mare de medicament decît bacteriile rezistente, că sensibilitatea la penicilină a bacteriilor este direct proporţională cu gradul în care reacţioncază cu antibioticul, că bacteriile sînt capabile să concentreze antibioticul în citoplasmă şi că abilitatea extractelor acelulare de a fixa penicilina variază cu sensibilitatea la penicilină a bacteriilor din care au fost obţinute. Celulele de mamifere şi extractele lor posedă o reactivitate foarte scăzută faţă de penicilină; acest lucru poate să explice toxicitatea relativ scăzută a antibioticului pentru mamiferul gazdă. Variantele penicilinorezistente ale bacteriilor care în mod normal sînt sensibile îşi păstrează uneori capacitatea de a fixa medicamentul. Antibioticul este legat puternic şi ireversibil de celula bacteriană probabil de o componentă vitală din citoplasmă. Bacteriile care nu sînt în faza de multiplicare fixează penicilina în aceeaşi măsură, ca şi cele aflate în faza de creştere logaritmică; dar cele dintîi nu sînt omorîte în urma acestei legături şi încep să crească normal cînd sînt trecute într-un mediu lipsit de penicilină, fără a pune în libertate medicamentul fixat. În consecinţă, legarea penicilinei de către germen nu este suficientă pentru a explica *per se* acţiunea ei bactericidă; prezenţa unui mediu de cultură care să permită un metabolism bacterian activ este tot atît de importantă. Concentraţia intracelulară letală de penicilină legată atinge în medie aproximativ 1 pînă la 3 000 molecule de penicilină pe celulă bacteriană (Maass şi Johnson, 1949; Rowley şi alţii, 1950; Cooper, 1954; Eagle, 1954).

Penicilinaza. Penicilinaza este o enzimă bacteriană care antagonizează specific efectul antibacterian al penicilinei. Abraham şi Chain (1940) sînt primii care au descoperit enzima într-o tulpină de *E. coli* care creştea bine la o concentraţie mare de antibiotic. Penicilinaza este produsă de un mare număr de germeni gram-pozitivi şi gram-negativi. Se pare că enzima nu se găseşte în ţesuturile animale. Multe *E. coli* produc această enzimă; distrugerea penicilinei în colon se datoreşte în mare măsură producerii de penicilinază de către flora coliformă. Tulpinile de *S. aureus*, care sînt foarte sensibile la penicilină, nu elaborează penicilinază; tulpinile rezistente produc desigur această enzimă. Incapacitatea de a produce enzima nu înseamnează că microorganismul în speţă va fi sensibil la penicilină. Invers, anumite specii care produc penicilinază pot fi sensibile la antibiotic. De exemplu, *B. subtilis* este folosit la testarea penicilinei pentru că prezintă o sensibilitate mare la antibiotic în anumite condiţii de cultură, dar tot el a fost folosit şi ca sursă de penicilinază. Producerea enzimei de către bacterii este un factor important al rezistenţei lor la penicilină dar — aşa cum s-a arătat în altă parte — ea este numai unul dintre numeroşii factori care intervin în acest proces.

Penicilinaza nu a fost încă obţinută în formă pură. Ea este o proteină termolabilă, cu o greutate moleculară de aproximativ 50 000. *In vitro* hidrolizează penicilina în acid peniciloic care este inactiv biologic, deschizînd inelul β-lactamic. Ea acţionează ca o peptidază cu specificitate mare. Nu tulbură creşterea bacteriană. Penicilinaza, produsă de bacterii în intestin sau în plăgi, poate inactiva orice penicilină cu care vine în contact. De exemplu, tratamentul cu penicilină al infecţiilor asociate este ineficace de multe ori datorită bacteriilor producătoare de penicilină aflate în componenţa florei.

Activitatea preparatelor de penicilinază variază cu sursa bacteriană şi cu metoda de extracţie. Nu există o unitate standard de activitate sau un preparat etalon. Cînd sînt folosite preparatele existente în farmacii trebuie să se respecte indicaţiile producătorului. Penicilinaza este folosită pentru a testa *sterilitatea* preparatelor de penicilină. Penicilina în formă uscată nu posedă acţiune bactericidă; ea poate fi contaminată de către bacterii foarte sensibile fără a le tulbura viabilitatea. De aceea testele de sterilitate sînt obligatorii prin lege. În executarea lor, rolul enzimei este de a inactiva penicilina, care altfel ar inhiba creşterea bacteriilor vii. O altă aplicare asemănătoare, a penicilinazei este *izolarea bacteriilor* din sînge, urină, ţesuturi, puroi şi alte produse obţinute de la bolnavii sub tratament cu penicilină. Adăugarea de penicilinază la mediul de cultură dă deseori informaţii care altfel nu ar putea fi obţinute. În acest mod se poate face un diagnostic bacteriologic corect, care să servească drept călăuză pentru tratamentul ulterior.

ABSORBŢIE, DISTRIBUŢIE, METABOLISM INTERMEDIAR ŞI EXCREŢIE

Posedăm astăzi o bibliografie considerabilă asupra absorbţiei, distribuţiei, metabolismului intermediar şi excreţiei penicilinei. Vom prezenta aci în special datele obţinute din studiile întreprinse pe om şi din

Scanned with OKEN Scanner

acestea numai acele aspecte care au o importanţă deosebită pentru tratamentul raţional cu penicilină.

Absorbţie. Penicilina se absoarbe bine de la nivelul injecţiei subcutanate şi intramusculare, de pe diferite suprafeţe seroase ale corpului şi de pe anumite suprafeţe epiteliale. Viteza absorbţiei variază nu numai cu calea de administrare, ci şi cu tipul de penicilină şi preparatul farmaceutic folosit.

Absorbţia după administrarea orală. Cînd condiţiile sînt favorabile aproximativ un sfert din doza ingerată se absoarbe din tubul digestiv. Numai o mică parte se absoarbe în stomac. La pH 2, sucul gastric distruge rapid penicilina; dar, deoarece pH sucului gastric la om este deseori 4 sau mai mare, penicilina este rareori distrusă în măsură importantă. Absorbţia are loc în special în duoden; ea este atît de rapidă, încît concentraţia sanguină maximă este atinsă în 30—60 de minute. După ce antibioticul a depăşit intestinul subţire, nu se mai absorb decît cantităţi foarte mici. Două treimi sau chiar mai mult din doza ingerată rămîne neabsorbită şi trece în colon, unde este inactivată de către bacterii. Numai o cantitate mică este excretată în fecale. Doza orală de penicilină trebuie să fie de 4 pînă la 5 ori mai mare decît cea intramusculară pentru a obţine concentraţii sanguine la fel de mari şi cu aceeaşi durată (cercetările lui Mc Dermott şi alţii, 1946). Cele 2 condiţii importante care trebuie respectate cînd se prescrie penicilină *per os* sînt: prescrierea dozei potrivite şi administrarea ei pe stomacul gol, cu cel puţin 30 de minute înainte de prînzul următor. Ingestia de alimente tulbură absorbţia penicilinei în intestin, probabil datorită adsorbţiei antibioticului pe particulele alimentare (influenţa alimentelor asupra absorbţiei penicilinei este mai puţin importantă în cazul benzatinpenicilinei G). Deşi în farmacii se găsesc multe preparate perorale care conţin substanţe tampon ele nu prezintă nici un avantaj faţă de sărurile solubile de penicilină luate pe cale orală în formă uscată sau, preferabil, dizolvate în apă.

Absorbţia în administrarea subcutanată sau intramusculară. Penicilina se absoarbe bine cînd este injectată subcutanat sau intramuscular, fapt care justifică tratamentul uzual prin injecţii parenterale. Soluţiile în apă ale sărurilor de penicilină cristalină solubilă sînt atît de rapid absorbite, încît concentraţiile sanguine maxime sînt atinse, de regulă, în decurs de 15—30 de minute (fig. 75). Antibioticul se absoarbe mult mai încet cînd se injectează intramuscular forme de penicilină-depozit, ca, de exemplu, procainpenicilină în suspensie în ulei sau apă sau benzatinpenicilină G; în acest caz, absorbţia se prelungeşte timp de 20—240 de ore sau chiar mai mult, potrivit preparatului folosit.

Viteza absorbţiei după injecţia subcutanată sau intramusculară şi, în consecinţă, mărimea şi persistenţa concentraţiilor sanguine atinse depind de mai mulţi factori: doza, vehiculul, concentraţia şi starea fizică a penicilinei şi solubilitatea sării sau esterului de penicilină folosit. Desigur mai sînt şi alţi factori care influenţează valoarea şi persistenţa concentraţiilor sanguine şi, în special excreţia renală. Eliminarea pe cale renală este atît de rapidă, încît concentraţia plasmatică scade la jumătate din valoarea ei maximă în decurs de o oră după injectarea dozei de penicilină hidrosolubilă (fig. 75). Deşi unii susţin contrariu, viteza de absorbţie după injectarea subcutanată de săruri solubile de penicilină nu pare să difere în mod semnificativ de absorbţia observată după injectarea intramusculară; totuşi, ultima cale este cea preferată.

Deoarece penicilina hidrosolubilă este absorbită şi excretată atît de repede, după ce a fost injectată parenteral, s-au studiat mai multe mijloace pentru a prelungi persistenţa antibioticului în organism şi a reduce astfel frecvenţa injecţiilor. La cap. 37 am prezentat un medicament (probenecid) care întîrzie excreţia renală a penicilinei. Aci vom menţiona pe scurt procedeele care au drept scop să întîrzie absorbţia. Sînt 2 metode de a încetini absorbţia: încorporarea penicilinei în vehicule retard, ca de exemplu ulei ori ceară de albine cu ulei sau utilizarea unor *săruri relativ insolubile* de penicilină, ca de exemplu procainpenicilina cristalină şi benzatinpenicilina G; aceste 2 metode au fost aplicate de asemenea şi împreună. Descriem mai jos preparatele depozit (retard) ce se găsesc în farmacii. Deşi concentraţia plasmatică maximă atinsă după injectarea lor intramusculară este considerabil mai mică decît după administrarea de penicilină hidrosolubilă, concentraţia sanguină eficace terapeutic este atinsă în decurs de 1—3 ore după o doză unică standard de penicilină retard (300 000 u./ml) şi persistă 20—240 de ore sau chiar mai mult în funcţie de preparat şi de tipul de vehicul.

Absorbţia rectală. Penicilina se absoarbe prin mucoasa porţiunii inferioare a rectului; introducerea unui supozitor cu unt de cacao care să conţină 0,5 pînă la 1 milion de unităţi de antibiotic determină rapid concentraţii sanguine terapeutice. Insuflarea intrarectală de pudră de penicilină are un efect asemănător, în schimb, clismele cu acest medicament sînt ineficace, datorită probabil distrugerii antibioticului de către penicilinază. Această cale de administrare nu este aplicabilă în tratamentul infecţiilor generale pentru că impune utilizarea unor doze mari şi determină variaţii importante şi imprevizibile ale gradului de absorbţie.

Absorbţia vaginală. Penicilina se absoarbe uşor prin epiteliul vaginal adult şi atinge concentraţii sanguine terapeutice. De exemplu, administrarea intravaginală a 500 000 de unităţi de penicilină calcică în ovule cu unt de cacao poate să determine după o oră o concentraţie sanguină mai mare de o unitate pe mililitru; rezultatele sînt însă variabile şi această cale de administrare este rezervată de regulă tratamentului local al infecţiilor genitale.

Diferite alte căi de absorbţie. Penicilina se absoarbe prin diferite *suprafeţe seroase* ale corpului, ca de exemplu *pleura, pericardul şi peritoneul.* Dacă se instilează, de exemplu, 100 000 u. în soluţie apoasă în cavitatea peritoneală, se obţine o concentraţie plasmatică maximă de 1,2 u./ml. Medicamentul se absoarbe de asemenea şi la *nivelul cavităţilor articulare* şi din *spaţiul subarahnoidian*, dar de la aceste niveluri rareori pot fi atinse concentraţii sanguine eficace. Cînd este administrată pe cale respiratorie sub diferite forme (pulberi, aerosoli etc.) se realizează nu numai concentraţii locale mari în arborele traheo-bronşic, ci şi o absorbţie suficientă pentru a produce o concentraţie sanguină terapeutică, care persistă mai multe ore. Penicilina nu se absoarbe prin pielea intactă.

Scanned with OKEN Scanner

Distribuţie. Penicilina se distribuie în tot organismul, dar concentraţiile pe care le atinge în diferitele umori şi ţesuturi diferă foarte mult. În lichidul cefalorahidian nu pătrund decît cantităţi mici de antibiotice cînd meningele sînt normale. În articulaţii, în umorile ochiului, în lichidul pericardic şi cel pleural, concentraţiile atinse sînt mici; niveluri ceva mai mari pot fi decelate în lichidul peritoneal. Creierul, nervii, dura mater şi măduva oaselor conţin foarte puţin medicament; de asemenea, în muşchii striaţi, în cel cardiac, în pancreas, în suprarenale şi în splină se găsesc concentraţii mici; cantităţi semnificative apar în sînge, ficat, bilă, piele şi intestin; concentraţii foarte mari se găsesc în rinichi. Cînd se stabileşte echilibrul de difuziune, între plasmă şi ţesuturi, concentraţia plasmatică a penicilinei este de 4 ori mai mare decît în toate celelalte ţesuturi la un loc.

Lichidul cefalorahidian. Penicilina nu difuzează uşor în lichidul cefalorahidian, cînd meningele sînt normale. O concentraţie plasmatică mai mică de 10 unităţi pe mililitru nu poate asigura un gradient de difuziune suficient pentru a stabili concentraţii terapeutice eficace în lichidul cefalorahidian. Concentraţia antibioticului în lichidul cefalorahidian rămîne mică, chiar cînd în plasmă medicamentul atinge niveluri foarte înalte. De exemplu, dozele masive administrate intravenos (peste 25 de milioane de unităţi în 24 de ore) ridică rareori concentraţia în lichidul cefalorahidian peste 0,5 u./ml, deşi cea plasmatică este de peste 50 u./ml. Nici chiar cînd concentraţia sanguină atinge 100—300 u./ml, cum se întîmplă după administrare de probenecid, concentraţia în lichidul cefalorahidian nu depăşeşte 1—6 u./ml. În inflamaţia acută a meningelor însă, penicilina poate să pătrundă în lichidul cefalorahidian şi să atingă concentraţii terapeutice, dar nivelurile atinse sînt variabile şi nu pot fi luate în consideraţie. De aceea, calea intrarahidiană este folosită mai mult pentru a completa administrarea intramusculară la bolnavii cu meningită purulentă. Penetrabilitatea redusă a penicilinei în lichidul cefalorahidian nu este explicată decît parţial de adsorbţia ei pe proteinele plasmatice; se pare mai curînd că bariera encefalo-meningiană nu poate fi traversată uşor de molecula penicilinei (totuşi, cînd se injectează intramuscular penetemat-hidroiodid, esterul dietilaminoetilic al penicilinei pus în libertate difuzează uşor în lichidul cefalorahidian; din nefericire, acest compus determină reacţii secundare grave care îi limitează utilizarea). Injecţia intrarahidiană de penicilină produce imediat concentraţii foarte mari în lichidul cefalorahidian; acestea scad la început repede, iar apoi mai încet în următoarele 12—24 de ore.

Transmiterea pe cale placentară. Administrată în timpul travaliului, penicilina apare în cantităţi semnificative în sînge e din cordonul ombilical, în sîngele fetal şi în lichidul amniotic. Concentraţia în sîngele fetal este de regulă mult mai mică decît aceea din sîngele mamei. Concentraţiile maxime în circulaţia fetală apar la 60—90 de minute după injectarea intramusculară la mamă a unei soluţii de penicilină hidrosolubilă.

Ţesuturile oculare. Penicilina pătrunde încet şi în cantitate mică în umorile oculare, cînd este administrată pe cale generală; pentru a atinge concentraţii terapeutice, sînt necesare doze parenterale masive. Totuşi, umoarea apoasă secundară (lichidul refăcut după paracenteză) conţine o concentraţie aproximativ egală cu cea sanguină. Injectarea subconjunctivală de penicilină produce concentraţii înalte în ţesuturile oculare şi cantităţi moderate în umorile apoasă şi vitroasă.

Diferite alte ţesuturi şi lichide. Penicilina pătrunde rapid în *lichidul articular*, dar concentraţia atinsă este de regulă mult sub nivelul plasmatic. Medicamentul mai poate fi încă decelat în lichidul articular şi după ce a dispărut din sînge. Penicilina pătrunde în *exsudatele plăgilor* şi o injecţie intramusculară de 100 000 u. sare solubilă asigură o concentraţie terapeutică timp de mai multe ore. În urma unei injecţii parenterale, penicilina atinge în *limfă* concentraţii mai mari care persistă mai mult timp decît în plasmă. După doze mari de penicilină solubilă administrate parenteral, *exsudatele pleurale* şi *pericardiace* conţin cantităţi măsurabile de antibiotic, dar concentraţia lui este mult mai mică decît cea sanguină. Medicamentul difuzează mai uşor în *lichidul peritoneal*; în exsudatele peritoneale şi în lichidul de ascită pot fi puse în evidenţă concentraţii apreciabile. Penetemat-hidroiodidul, despre care vorbeam mai sus, pare să aibă o afinitate specială pentru *ţesutul pulmonar*, dar nu se cunosc avantajele clinice care reies din această distribuţie selectivă; este posibil ca acest aminoester bazic de penicilină să nu fie hidrolizat rapid în penicilină activă la nivelul plămînului.

Metabolism intermediar. Metabolismul chimic al penicilinei în organism nu este cunoscut. Fracţiunea care nu se excretă într-o formă biologic activă este inactivată în ţesuturi, dar locul şi mecanismele de inactivare nu sînt bine cunoscute. Penicilina G nu este distrusă repede în organism. Dacă se injectează la pisici penicilina marcată cu sulf radioactiv, după un scurt interval, se recuperează în urină 100% din S^{35}, dar numai aproximativ jumătate din activitatea biologică poate fi recuperată (Rowlands şi alţii, 1948). Acest fapt sugerează că prin rinichi se excretă la fel de rapid, atît penicilina activă, cît şi produşii de degradare. Nefrectomia bilaterală la animale sau siderarea totală a rinichiului la om prelungeşte mult timpul în care antibioticul rămîne în organism. În aceste condiţii, viteza de eliminare a penicilinei din sînge scade cam de patru ori. Eliminarea extrarenală a penicilinei se produce în mare măsură prin excreţie biliară; de exemplu la cîinii nefrectomizaţi se poate recupera în bilă 80% din doza de penicilină injectată.

Mai mult de 90% din penicilina sanguină se află în plasmă şi mai puţin de 10% în eritrocite. Penicilina este legată de proteinele plasmatice; gradul şi reversibilitatea legăturii variază cu tipul de penicilină naturală, potrivit structurii lanţului lateral. Deoarece penicilina legată de proteine are o activitate antibacteriană redusă sau nulă, rezultatele obţinute cînd se determină microbiologic concentraţia penicilinei sau

Scanned with OKEN Scanner

activitatea ei antibacteriană, trebuie interpretate ţinînd seama de acest fapt (Eagle şi Tucker, 1948). *In vitro*, serul uman fixează cam 91% din penicilina K, 58% din penicilina G şi 47% penicilină X (Tompsett şi alţii, 1947). Această legătură se face aproape în întregime pe seama fracţiunii albuminice. Afinitatea mai mare a penicilinei K pentru albuminele plasmatice explică probabil activitatea ei mai mică *in vivo* şi *clearance*-ul ei renal scăzut. Absenţa unor cantităţi semnificative de proteine în lichidele de tipul lichidului cefalorahidian explică probabil eficacitatea deosebită a penicilinei la acest nivel, în ciuda concentraţiei mici ce se atinge în aceste lichide. La concentraţiile obţinute în clinică cu penicilina G, complexul penicilină-proteină este uşor disociabil.

Excreţie. Penicilina se excretă rapid din organism, în special pe cale renală şi în măsură mai mică prin alte emonctorii. Excreţia renală rapidă a antibioticului suscită necesitatea de a folosi anumite forme care îi prelungesc persistenţa în organism, ca de exemplu sărurile insolubile retard, vehicule speciale şi uneori de a asocia probenecidul, un medicament care blochează excreţia tubulară a penicilinei (cap. 37).

Excreţia renală. Aproximativ 60—90% dintr-o doză de penicilină, administrată intramuscular în soluţie apoasă se elimină prin urină; cea mai mare parte, în cursul primei ore de la injecţie (fig. 75). Astfel, concentraţia penicilinei în urină atinge niveluri înalte. De ex., dacă se injectează o doză de 100 000 u. de penicilină apoasă din 3 în 3 ore, urina va conţine 300—1 000 u./ml. Excreţia este atît de rapidă, încît atunci cînd se administrează intermitent soluţii apoase curba concentraţiei sanguine a penicilinei este caracterizată prin creşete înalte şi perioade de prăbuşire profundă. Aproximativ 20% se elimină prin infiltrare glomerulară şi 80% prin excreţie tubulară. Capacitatea maximă de excreţie tubulară a penicilinei la un bărbat adult normal este de aproximativ 3 000 000 u. (1,8 g) pe oră (Bryner şi alţii, 1948). Această capacitate maximă este rareori depăşită, chiar atunci cînd se injectează intravenos doze masive de penicilină. *Clearance*-ul rapid dovedeşte că pentru a putea prelungi persistenţa unei concentraţii sanguine eficace de 0,5 μg/ml cu numai 2 ore trebuie să administrăm o doză de penicilină hidrosolubilă de 3—6 ori mai mare. Valorile *clearance*-ului sînt mult mai mici la nou-născuţi datorită dezvoltării incomplete a funcţiei renale; în consecinţă, după doze raportate la suprafaţa corporală, persistenţa penicilinei în sînge este de cîteva ori mai mare la prematur decît la copii şi adulţi (Barnett şi alţii, 1949). *Clearance*-ul renal al penicilinei scade considerabil sub acţiunea altor acizi organici care se excretă de către tubi (capitolul 37); aceste substanţe împiedică excreţia penicilinei prin competiţia mecanismelor de transport tubulare. Excreţia penicilinei este de asemenea întîrziată la bolnavii cu tulburarea funcţiei renale, de aceea *clearance*-ul penicilinei a fost propus ca test al funcţiei renale.

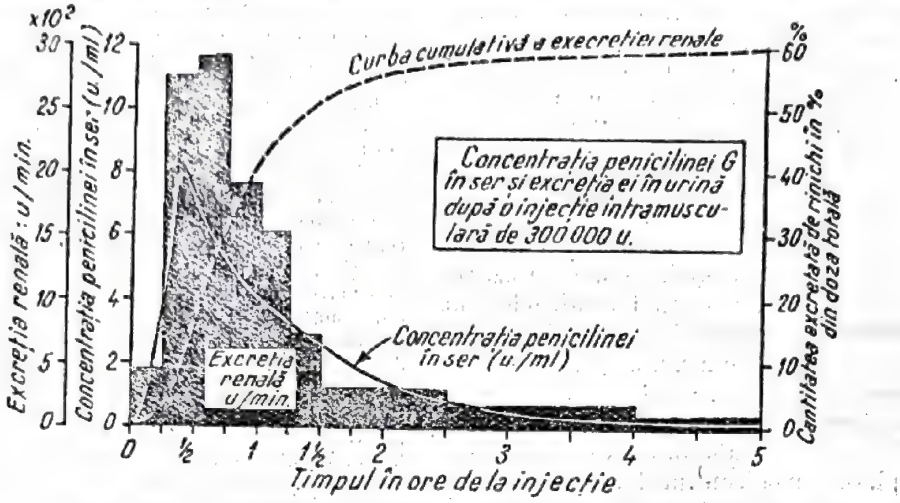


Fig. 75. — Concentraţia serică şi excreţia renală a penicilinei.

Această schemă a fost construită pe baza diferitelor date din literatură privind concentraţia serică şi eliminarea renală a penicilinei la adulţi cu funcţie renală normală (Jensen şi colaboratorii, 1945). În cazul prezentat s-a administrat 300 000 u. penicilină G sodică în soluţie apoasă, intramuscular, în momentul marcat pe ordonată cu 0. Se observă că nivelul seric maxim de 8 unităţi pe mililitru a fost atins între 15 şi 30 de minute de la injecţie şi că apoi concentraţia a scăzut rapid la 0,1 unităţi pe mililitru în decurs de 5 ore. Această scădere este rezultatul excreţiei rapide a penicilinei pe cale renală, atît prin filtrare glomerulară, cît şi prin secreţie tubulară. În cursul celor 5 ore (v. ordonată), aproximativ 60% din doza administrată (180 de mii de unităţi) a fost eliminată prin urină. În momentul de maximă excreţie s-au eliminat aproape 3 000 u./min. şi cam 500 ml de plasmă au fost depuraţi de penicilină în fiecare minut.

Faptul că injectarea de săruri solubile de penicilină în soluţii apoase nu menţine un timp îndelungat o concentraţie sanguină eficace explică de ce se folosesc pe scară atît de largă preparate-depozit de antibiotic.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 75. — Concentrația serică și

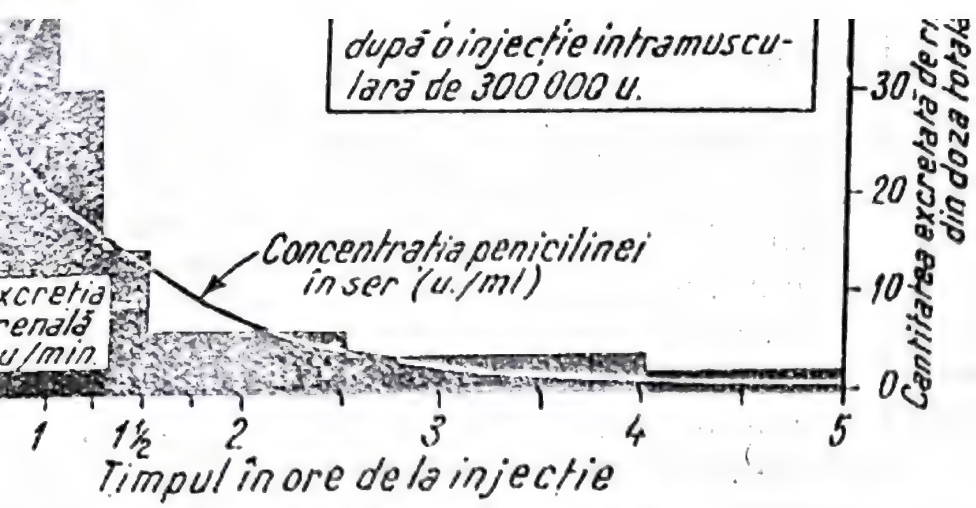
Această schemă a fost construită pe baza diferitelor date din literatură privind concentrația serică și eliminarea renală a penicilinei la adulți cu funcție renală normală (Jensen și colaboratorii, 1945). În cazul prezentat s-a administrat 300 000 u. penicilină G sodică în soluție apoasă, intramuscular, în momentul marcat pe ordonată cu 0. Se observă că nivelul seric maxim de 8 unități pe mililitru a fost atins între 15 și 30 de minute de la injecție și că apoi concentrația a scăzut rapid la 0,1 unități pe mililitru în decurs de 5 ore. Această scădere este rezultatul excreției rapide a penicilinei pe cale renală, atît prin

la acest nivel, în ciuda concentrației mici ce se atinge în aceste lichide. La concentrațiile obținute în clinică cu penicilina G, complexul penicilină-proteină este ușor disociabil.

Excreție. Penicilina se excretă rapid din organism, în special pe cale renală și în măsură mai mică prin alte emonctorii. Excreția renală rapidă a antibioticului suscită necesitatea de a folosi anumite forme care îi prelungesc persistența în organism, ca de exemplu sărurile insolubile retard, vehicule speciale și uneori de a asocia probenecidul, un medicament care blochează excreția tubulară a penicilinei (cap. 37).

Excreția renală. Aproximativ 60—90% dintr-o doză de penicilină, administrată intramuscular în soluție apoasă se elimină prin urină; cea mai mare parte, în cursul primei ore de la injecție (fig. 75). Astfel, concentrația penicilinei în urină atinge niveluri înalte. De ex., dacă se injectează o doză de 100 000 u. de penicilină apoasă din 3 în 3 ore, urina va conține 300—1 000 u./ml. Excreția este atît de rapidă, încît atunci cînd se administrează intermitent soluții apoase

Scanned with OKEN Scanner



Concentrația serică și excreția renală a penicilinei.

ate din literatură pri-
i la adulți cu funcție
prezentat s-a adminis-
ntramuscular, în mo-
ic maxim de 8 unități
jecție și că apoi con-
urs de 5 ore. Această
ale renală, atît prin

filtrare glomerulară, cît și prin secreție tubulară. În cursul celor 5 ore (v. ordonată), aproximativ 60% din doza administrată (180 de mii de unități) a fost eliminată prin urină. În momentul de maximă excreție s-au eliminat aproape 3 000 u./min. și cam 500 ml de plasmă au fost depurați de penicilină în fiecare minut.

Faptul că injectarea de săruri solubile de penicilină în soluții apoase nu menține un timp îndelungat o concentrație sanguină eficace explică de ce se folosesc pe scară atît de largă preparate-depozit de antibiotic.

ce se atinge în
clinică cu peni-
ușor disociabil.
din organism,
nai mică prin
ă a antibioti-
nite forme care
a de exemplu
ciale și uneori
t care blochea-
37).
-90% dintr-o
ramuscular în
cea mai mare
cție (fig. 75).
atinge niveluri
de 100 000 u.
na va conține
rapidă, încît
soluții apoase

chiar atunci cînd se injectează intravenos doze masive de penicilină. *Clearance*-ul rapid dovedește că pentru a putea prelungi persistența unei concentrații sanguine eficace de 0,5 μg/ml cu numai 2 ore trebuie să administrăm o doză de penicilină hidrosolubilă de 3—6 ori mai mare. Valorile *clearance*-ului sînt mult mai mici la nou-născuți datorită dezvoltării incomplete a funcției renale; în consecință, după doze raportate la suprafața corporală, persistența penicilinei în sînge este de cîteva ori mai mare la prematur decît la copii și adulți (Barnett și alții, 1949). *Clearance*-ul renal al penicilinei scade considerabil sub acțiunea altor acizi organici care se excretă de către tubi (capitolul 37); aceste substanțe împiedică excreția penicilinei prin competiția mecanismelor de transport tubulare. Excreția penicilinei este de asemenea întîrziată la bolnavii cu tulburarea funcției renale, de aceea *clearance*-ul penicilinei a fost propus ca test al funcției renale.

Scanned with OKEN Scanner

Clearance-ul renal al penicilinelor F, G şi X la om permite aprecierea debitului plasmatic total al rinichiului şi este de 4—5 ori mai mare decît cel al inulinei; el este independent de debitul urinar şi, în limite mari, de concentraţia sanguină absolută a medicamentului. Natura lanţului lateral, care deosebeşte aceste 3 tipuri de penicilină şi care explică diferenţele dintre activităţile lor antibacteriene, nu influenţează excreţia lor renală. *Clearance*-ul renal al penicilinei K la om este de numai 20—50% din cel al celorlalte tipuri de penicilină. Din cantitatea de penicilină K injectată nu se excretă în urină decît aproximativ 30%, ceea ce dovedeşte că acest tip de penicilină este legat mai bine şi mai puţin reversibil de proteinele plasmatice şi inactivat mai uşor de ţesuturi, decît celelalte specii de penicilină. Aproximativ 20% dintr-o doză de penicilină ingerată se excretă în urină, fapt care denotă absorbţia intestinală limitată a acestui medicament; după ce penicilina a trecut de mucoasa intestinală, metabolismul intermediar şi excreţia sînt aceleaşi ca şi pentru penicilina injectată.

Excreţia prin bilă. Penicilina se găseşte atît în bila hepatică, cît şi în cea vezicală. Ea este mai concentrată în bilă, decît în plasmă şi continuă să apară în bilă mai multe ore după ce a dispărut din sînge. Penicilina ajunge în vezicula biliară prin canalul cistic. S-a considerat că o concentraţie mai mică de 0,5 u./ml de bilă hepatică, la 3 ore după injectarea intramuscular a 15 000 unităţi de penicilină indică o alterare a funcţiei hepatice. Deoarece duodenul este sediul principal al absorbţiei intestinale a penicilinei, este posibil ca parte din medicamentul excretat în bilă să fie absorbit de mucoasa intestinală. În bilă, penicilina suferă o inactivare considerabilă, mai ales, cînd bila este intens alcalină.

Alte căi de eliminare. O cantitate mică de penicilină se excretă în lapte; concentraţia ei este de regulă mult mai mică decît cea plasmatică. Medicamentul mai este eliminat în mică măsură şi în *salivă*. Nu apare în *transpiraţie* în cantităţi decelabile şi se pare că nu poate fi eliminat prin *lacrimi* la om.

Preparate, posologie şi căi de administrare. Pentru fiecare dintre căile de administrare posibile există un număr considerabil de preparate de penicilină. Multe dintre ele nu sînt oficiale şi nu sînt incluse nici în M.N.N. Din nefericire, unele dintre ele poartă nume bizare, care derivă din numele firmelor comerciale care le produc. De exemplu există aproximativ 40 de nume înregistate pentru acelaşi preparat de penicilină. În plus, se găsesc numeroase amestecuri de penicilină cu substanţe vasoconstrictoare, probenecid, alte antibiotice sau cu sulfamide. După cum s-a repetat deseori în acest tratat, amestecurile care conţin doze precise de ingrediente nu sînt avantajoase şi medicul ar face mai bine să prescrie separat agenţii terapeutici indicaţi pentru a putea fi administraţi la intervalele şi în dozele necesare fiecărui caz în parte. Clinicianul este sfătuit să-şi limiteze alegerea la 2—3 preparate de penicilină, preferabil preparate oficiale, care întrunesc condiţiile cerute şi să se informeze asupra proprietăţilor şi rezultatelor terapeutice pe care le furnizează.

Aci nu vom descrie decît cele mai importante preparate de penicilină. Toate conţin în special sau în exclusivitate penicilină G. Celelalte peniciline naturale sau semiartificiale, obţinute prin biosinteză (F, K, X), nu sînt disponibile ca atare pentru uz clinic, cu excepţia penicilinei O. Preparatele de penicilină pot fi clasificate după căile de administrare: 1) preparate de penicilină pentru administrare parenterală în soluţie apoasă; 2) preparate de penicilină pentru administrare parenterală sub forma retard (depozit), pentru a asigura o acţiune prelungită; 3) preparate de penicilină administrabile pe cale bucală; 4) preparate de penicilină pentru inhalaţii şi 5) preparate de penicilină pentru aplicare topică. Absorbţia penicilinei administrată pe căile arătate, ca şi pe alte căi, a fost prezentată mai sus.

1. *Preparate de penicilină administrabile pe cale parenterală, în soluţie apoasă.* Acest tip de preparate, primul realizat, este încă folosit pe scară largă. Este indicat în injecţii subcutanate, intramusculare, intravenoase sau intrarahidiene. Sărurile de sodiu şi de potasiu sînt cele care sînt folosite cel mai des, dar se poate utiliza şi sarea de calciu. Sărurile de penicilină oficiale înscrise în F.S.U. sînt următoarele: *penicilina sodică, penicilina G sodică (penicilina G sodică cristalină), penicilina potasică, penicilina G potasică (penicilina G potasică cristalină) şi penicilina cristalină tamponată* (sarea de sodiu sau de potasiu tamponată cu 4—5% citrat de sodiu). *Penicilina potasică O*, M.N.N. *(alimercaptometilul de penicilină potasică)* este produsă prin biosinteză (pag. 1104). Proprietăţile ei chimice, antimicrobiene şi farmacologice sînt aceleaşi cu ale penicilinei G. Ea determină mai puţine reacţii de sensibilizare sau alergice. Bolnavii sensibili la penicilina G tolerează deseori, dar nu întotdeauna, penicilina O [acest produs poate fi administrat şi pe cale orală şi sarea lui de clorprocaină (clorprocainpenicilina O, M.N.N.) se găseşte în farmacii ca preparat-depozit pentru injecţii intramusculare]. Toate preparatele de penicilină înscrise în F.S.U. şi M.N.N. trebuie să satisfacă cerinţele impuse de Federal Food and Drug Administration în ce priveşte puritatea, stabilitatea, testarea, activitatea şi standardizarea. Preparatele de mai sus se prezintă sub formă de cristale albe sau incolore sau ca pulberi cristaline albe sau uşor gălbui şi se găsesc în farmacii sub formă uscată, sterilă, pentru administrare parenterală, în fiole care conţin 100 000—5 000 000 u. Soluţiile se prepară adăugînd direct în fiolă cantitatea de solvent (apă distilată sterilă, ser fiziologic 0,9% sau soluţie de dextroză 5%) necesară pentru a obţine concentraţia dorită, de regulă 10 000—100 000 u./ml.

Preparatele cristaline, denumite *Penicilină G cristalină*, trebuie să conţină cel puţin 90% penicilină G; sarea de sodiu trebuie să aibă o activitate de 1 500 u./mg, iar sarea de potasiu 1 435 u./mg. Sărurile necristaline de penicilină, atît în formă uscată, cît şi în soluţie trebuie păstrate la rece pentru a li se menţine activitatea. Dimpotrivă, penicilina cristalină în formă uscată nu necesită păstrarea la frigider şi rămîne stabilă pînă la 3 ani. Soluţiile cu un pH mai mic de 6 sînt stabile timp de 3 zile, la o temperatură de 8—14°; soluţiile tamponate la un pH 6 sau mai mare îşi menţin activitatea completă cel puţin o săptămînă în frigider.

Scanned with OKEN Scanner

În infecţiile grave, provocate de germeni sensibili la penicilină, doza medie de penicilină apoasă la adult este de 300 000—600 000 u. sau mai mult pe zi; această cantitate este împărţită de regulă în fracţiuni egale, administrate *subcutanat* sau *intramuscular*, la intervale care variază între 4 şi 12 ore. Tendinţa actuală este de a creşte cantitatea de penicilină per doză şi intervalul dintre injecţii; de exemplu, în pneumonia cu pneumococ, dozele de 300 000 u. administrate la 12 ore sînt tot atît de eficace, ca şi dozele de 25 000 u. injectate din 2 în 2 ore. Administrînd 2 injecţii pe zi se menţine concentraţia plasmatică între 0,16 şi 1,2 u./ml (fig. 75), valoare suficientă în cele mai multe infecţii bacteriene. Infecţiile mai puţin grave pot fi tratate cu doze mai mici. Dozele pentru copii sînt calculate de regulă după greutatea corporală (schema dozelor indicate în anumite infecţii specifice este prezentată în altă parte).

La bolnavii cu infecţii relativ rezistente la care s-a instituit un tratament cu preparate-depozit se asociază penicilină apoasă, care se injectează intramuscular de 2 ori pe zi.

Cînd penicilina este administrată *intrarahidian* sau *suboccipital* nu trebuie să se injecteze mai mult de 10—20 ml de soluţie apoasă, a cărei concentraţie să nu depăşească 1 000 u. *penicilină G sodică* sau *potasică cristalină pe mililitru*, o dată sau de două ori pe zi. Uneori soluţia apoasă de penicilină este injectată direct în ţesuturile sau în cavităţile seroase infectate (abdomen, torace, articulaţii etc.). Această cale devine necesară, cînd penicilina administrată pe cale generală nu poate atinge o concentraţie suficient de mare la nivelul procesului infecţios din cauza tulburărilor circulatorii sau a altor factori. *Injecţia intraarticulară* este utilizată în artritele supurate cu rezultate bune. *Injecţia intraarterială* este utilă uneori în tratamentul infecţiilor chirurgicale grave ale extremităţilor. *Injecţia locală* în ţesuturile moi a dat rezultate bune în abcese, antrax, panariţii, celulite etc. Se injectează 2—4 ml din soluţie care conţine 5 000—50 000 u./ml, o dată sau de două ori pe zi. Uneori este necesar să se preceadă injecţia de aspiraţia puroiului, iar ulterior să se incizeze pentru a evacua puroiul localizat. Cînd se injectează soluţie de penicilină în ţesutul cerebral este necesară multă prudenţă (vezi mai jos).

2. *Preparatele-depozit de penicilină folosite pe cale parenterală pentru a prelungi acţiunea antibioticului.* Preparatele-depozit (retard) de penicilină se administrează în injecţii intramusculare profunde pentru a forma un depozit tisular, din care medicamentul se absoarbe încet într-un interval care variază între 12 ore şi mai multe zile. Obiectivul urmărit este să se menţină o concentraţie sanguină terapeutică cu cît mai puţine injecţii posibil. *Penicilina-depozit nu trebuie niciodată injectată intravenos sau subcutanat, ori în cavităţi.* Proprietăţile fizico-chimice ale penicilinelor-depozit au făcut obiectul unui mare număr de cercetări, care au urmărit să obţină preparate vehicule şi solvenţi potriviţi scopului propus şi care au studiat rezultatele obţinute cu diverse scheme terapeutice. În general, preparatele-depozit folosite curent conţin săruri relativ insolubile de penicilină (cu procaină sau altă bază amoniacală corespunzătoare) într-un vehicul potrivit.

Procainpenicilina G, F.S.U., este sarea de procaină a penicilinei G acide şi se prezintă ca o pulbere albă sau uşor gălbuie, cristalină, solubilă în apă numai 0,4%. Se găsesc numeroase preparate-depozit care conţin această sare. *Procainpenicilina uleioasă injectabilă* (F.N.) este o suspensie sterilă de procainpenicilină G în ulei de fistic sau susan, care poate să conţină substanţe adecvate şi nevătămătoare, asigurîndu-i dispersia şi solidificîndu-l. Sarea de procaină este stabilă în suspensie uleioasă şi nu necesită păstrarea la rece. Multe preparate conţin monostearat de aluminiu (2% g/vol.) ca de exemplu, suspensie de procainpenicilină *cu stearat de aluminiu*, F.S.U.). El acţionează ca factor de dispersie care menţine procainpenicilina în suspensie omogenă în ulei, încetineşte absorbţia antibioticului datorită hidrofobiei lui şi conferă preparatului *tixotropie*, proprietate comună anumitor geluri de a deveni fluide cînd sînt agitate uşor. Preparatele de procainpenicilină se găsesc în farmacii în cartuşe de 1 ml (adaptate deseori la o seringă de material plastic) şi în flacoane de 10 ml, fiecare mililitru conţinînd 300 000 u. Dimensiunea mică a particulelor favorizează întîrzierea absorbţiei din suspensia uleioasă cu monostearat de aluminiu; mărimea particulelor este de regulă mai mică de 5 microni. Procainpenicilina se găseşte şi sub formă de suspensie în apă. Preparatul înscris în F.S.U. este *procainpenicilina pentru suspensie în apă*, un amestec uscat, steril, al acestei sări cu unul sau mai mulţi factori de dispersie, cu sau fără substanţe tampon. Înainte de injectare se agită uşor. O dată suspensia apoasă realizată trebuie păstrată la rece. O moleculă de procaină se combină cu o moleculă de penicilină, aşa că doza obişnuită de 300 000 u. conţine aproximativ 120 mg de procaină. Această cantitate nu este de regulă, toxică, pentru că procaina se găseşte sub formă de sare puţin solubilă şi ca atare este eliberată din compus încet şi se absoarbe puţin. Dacă se bănuieşte că bolnavul este hipersensibil la procaină, i se injectează 0,1 ml dintr-o soluţie de procaină clorhidrică 1% intradermic; indivizii care prezintă o reacţie locală pozitivă nu vor fi trataţi cu procainpenicilină. Procaina din preparatul procainpenicilină are un uşor efect anestezic local, care explică în parte caracterul îndolor al injecţiilor.

Un preparat-depozit mult mai promiţător este *benzatinpenicilina* G, M.N.N. *(bicilină, dibenzilaminopenicilină G, permapen)* o sare care se obţine prin combinarea unei molecule dintr-o substanţă care conţine radicali amoniu cu 2 molecule de penicilină G pentru a obţine N,N′-dibenziletilendiamina-dipenicilina G (Szabo şi alţii, 1951). Acest compus este insipid şi nu se dizolvă în apă decît în proporţie de 0,02%. Activitatea lui este de 1 200 u./mg. Benzatinpenicilina G în suspensie apoasă este foarte stabilă la temperatura camerei. Faţă de alte preparate are avantajul că nu conţine uleiuri şi substanţe străine. Medicamentul se administrează intramuscular şi se găseşte în fiole care conţin 300 000 sau 600 000 u. După o doză de benzatinpenicilină G administrată intramuscular concentraţia sanguină persistă timp îndelungat (mai multe zile pînă la peste 2 săptămîni), ceea ce reduce costul şi traumatismul local permiţînd distanţarea injecţiilor. Efectul anestezic local al benzatinpenicilinei G este comparabil cu cel al procainpenicilinei. Frecvenţa reacţiilor de hipersensibilitate pare să fie destul de mică. Compusul se găseşte şi ca preparat administrabil pe cale bucală (vezi mai jos). Avantajele şi proprietăţile benzatinpenicilinei G au fost expuse sintetic de Welch (1953).

Alte preparate-depozit conţin o sare insolubilă de penicilină G (procain- sau benzatinpenicilină) asociată cu o sare cristalină solubilă (penicilină sodică sau potasică). Aceste preparate asigură pe de o parte o concentraţie sanguină mare şi rapid stabilită, pe de alta un efect prelungit. Din această categorie fac parte, preparatul care conţine procainpenicilina G (300 000 u.) asociată cu 100 000 u. penicilină G potasică şi preparatul constituit din benzatinpenicilina G (600 000 u.) asociată cu procainpenicilina G (300 000 u.) şi penicilina G potasică (300 000 u.), formînd un amestec care conţine 1 200 000 u. penicilină, dintre care o parte se absoarbe rapid, alta lent şi alta foarte lent. Aceste amestecuri se prepară pentru a fi injectate intramuscular adăugînd 1 ml de apă distilată sterilă sau de soluţie cloruro-sodică izotonică 0,9%. Principiile care stau la baza utilizării acestor asocieri de preparate de penicilină dintre care unele se absorb rapid, iar altele încet au fost contestate. Germenii trataţi cu penicilină depozit nu sînt omoriţi mai repede de concentraţiile mai mari

Scanned with OKEN Scanner

de medicament produse de penicilina apoasă care se absoarbe mai rapid (pag. 1107); pe de altă parte germenii care nu pot fi suprimaţi decît la concentraţii mai mari, nu sînt afectaţi de concentraţia mică, persistentă, asigurată de penicilina-depozit. Cu toate acestea, un nivel plasmatic de penicilină superior celui cu eficacitate maximă într-o anumită infecţie bacteriană poate favoriza pătrunderea medicamentului în focarul infecţiei sau în lichidul cefalorahidian.

Preparatele-depozit şi asocierile lor cu penicilina solubilă descrise mai sus se administrează totdeauna în injecţii intramusculare profunde. Locul injecţiei nu va fi masat. Concentraţia sanguină rămîne la un nivel terapeutic un timp mai îndelungat, decît după o doză egală de penicilină solubilă injectată în soluţie apoasă. De exemplu, după o singură doză de 300 000 u. de procainpenicilină în suspensie apoasă concentraţia terapeutică persistă 12—24 de ore; după procainpenicilină în ulei, 24—48 de ore; după procainpenicilină în ulei cu monostearat de aluminiu, 48—96 de ore sau chiar mai mult; după benzatinpenicilină G, o săptămînă şi chiar mai mult. Intervalul dintre injecţii trebuie ales, potrivit acestei proprietăţi, dar trebuie să se ţină cont şi de natura şi gravitatea infecţiei, cum şi de răspunsul bolnavului. În infecţiile grave, dacă este necesar, se poate administra un multiplu al dozei obişnuite de 300 000 u., dar nu se va injecta mai mult de 2 ml de fiecare parte. Dacă este necesar să se repete injecţiile, sediul lor va fi ales prin rotaţie (fesă, coapsă anterioară, deltoid, triceps). Penicilinele-depozit s-au dovedit deosebit de utile în tratamentul ambulatoriu şi la domiciliu.

Preparatele-depozit sînt astăzi preţuite foarte mult datorită duratei activităţii lor şi frecvenţei scăzute a efectelor locale secundare nocive. Într-adevăr, cea mai mare parte din penicilina aflată astăzi în farmacii este sub formă depozit. Dacă se injectează procainpenicilină în suspensie uleioasă sau apoasă în doza obişnuită de 300 000 u. se obţine după 1—2 ore o concentraţie plasmatică maximă de aproximativ 1,5 u./ml; timp de 12 ore se menţine constantă o concentraţie de 0,05 u./ml; la cel puţin 80% dintre cazuri această concentraţie persistă 24 de ore. Dacă se administrează 300 000 u. de procainpenicilină în suspensie uleioasă cu monostearat de aluminiu, concentraţia plasmatică obţinută este de numai 0,25 u./ml după o oră, dar în majoritatea cazurilor persistă o concentraţie de 0,05 u./ml, timp de 96 de ore şi deseori chiar 120 de ore. Dacă se creşte doza de 600 000 unităţi sau mai mult, nivelul plasmatic maxim iniţial nu va fi mult mai mare, dar concentraţia care persistă va fi mai mare şi va dura 4 sau 5 zile; această doză va fi injectată la 2 sau la 3 zile, afară de cazul în care infecţia este provocată de bacterii moderat insensibile la penicilină. O doză unică de 300 000 u. de benzatinpenicilină G administrată intramuscular asigură concentraţii plasmatice de aproximativ 0,05 u./ml timp de mai multe zile; dublul dozei asigură concentraţia de mai sus aproximativ 2 săptămîni, iar administrînd de 4 ori această doză (la copii), aproximativ o lună.

3. *Preparatele de penicilină pentru administrare perorală.* Penicilina pentru administrare perorală se găseşte sub formă de tablete. *Tabletele de penicilină G sodică* (F.S.U.) conţin penicilină cu sau fără substanţe tampon. Alte preparate administrate pe cale bucală conţin penicilina O sau benzatinpenicilina G. Tabletele conţin 50, 100, 250 sau 500 000 u. penicilină G cristalină potasică, calcică sau sodică. *Benzatinpenicilina G*, M.N.N., se găseşte în farmacii sub formă de tablete care conţin 100 000 şi 200 000 u. sau ca suspensie care conţine 30 000 sau 60 000 u./ml. Tabletele de penicilină au uneori carbonat de calciu, citrat de sodiu, hidrat de aluminiu sau săruri de sodiu ale acizilor graşi ca substanţe-tampon. Tabletele vor fi ferite de umezeală; la temperatura camerei sînt stabile timp de 2—3 luni. Substanţele-tampon pot conferi mai multă stabilitate produsului, dar este îndoielnic că proprietatea lor de a neutraliza acidul este capabilă să împiedice distrugerea penicilinei în stomac.

Calea orală are avantajul simplicităţii; în plus, reacţiile de hipersensibilitate sînt mult mai puţin frecvente, decît după administrarea parenterală. Cantitatea de antibiotic *per dosis* trebuie să fie cel puţin de 3—5 ori mai mare decît doza parenterală de penicilină apoasă, adică 300 000—1 500 000 u. Exceptînd cazul în care se folosesc cantităţi foarte mari, această doză trebuie repetată la 2 sau 3 ore interval. Doza pentru copii este calculată potrivit greutăţii corporale şi gravităţii infecţiei. Un fapt esenţial este ca penicilina, exceptînd benzatinpenicilina G, să fie administrată pe stomacul gol cu cel puţin 30 de minute înainte sau la 2 ore după masă, iar mesele să fie uşoare. În farmacii se găsesc de asemenea tablete solubile de penicilină, fără liant sau excipient, care conţin 50 000 şi 100 000 u.; ele sînt solubile în apă, salivă, lapte etc. şi pot fi administrate în cantităţi mici de apă sau adăugate la compoziţia laptelui dat nou-născuţilor. Penicilina nu va fi administrată niciodată numai pe cale orală în infecţiile grave, ca bacteriemie, meningită şi endocardită. Calea orală poate fi utilizată în tratamentul gonoreei necomplicate, al infecţiilor streptococice acute ale căilor aeriene superioare, în pneumonia cu pneumococ şi în anumite afecţiuni uşoare produse de stafilococi; dacă nu se obţine rapid un răspuns favorabil, se va institui imediat tratamentul parenteral cu penicilină. Administrarea perorală poate fi utilizată ca tratament de încheiere, după ce injecţiile parenterale au fost suprimate. Ea a mai fost folosită în profilaxia continuă a infecţiilor streptococice recurente la bolnavii cu reumatism în antecedente şi pentru prevenirea unei infecţii secundare postamigdalectomiei sau după extracţii dentare (vezi mai jos).

4. *Preparatele de penicilină folosite pentru inhalaţii.* Penicilina este folosită sub forme diferite şi prin tehnici diferite în tratamentul prin inhalaţie al infecţiilor căilor respiratorii. Absorbţia ei prin endoteliul pulmonar este deseori suficientă pentru a asigura concentraţii plasmatice eficace; ele ating nivelul maxim în 30 de minute şi persistă uneori 2 ore. Cu toate acestea, calea pulmonară de administrare este folosită în special în tratamentul local şi numai rareori în cel general. *Penicilina pentru inhalaţii*, F.N., este penicilină G cristalină potasică sau sodică cu sau fără solvent. Penicilina este inhalată prin gură sau nas fie ca praf uscat, fin, fie sub formă de aerosoli. Aceştia pot fi inhalaţi, dacă este necesar, cu oxigen. Tratamentul prin inhalaţii dispune de dispozitive numeroase (corturi, măşti, aparate de aerosoli, cartuşe orale sau nazale etc.) şi de diferite tehnici de administrare. Doza obişnuită de penicilină administrată în aerosoli este de 25 000—50 000 u. din 2 în 2 sau din 4 în 4 ore. Concentraţia folosită este de 10 000—20 000 u./ml pentru inhalaţii nazale şi de pînă la 50 000 u./ml pentru inhalaţii orale; solventul preferat este soluţia cloruro-sodică izotonică 0,9%. Pentru prepararea soluţiilor se folosesc tabletele de penicilină solubilă fără pliant. După inhalarea orală, bolnavul îşi va clăti gura şi gîtul cu apă pentru a evita iritarea lor. În soluţia de penicilină pot fi încorporate medicamente vasoconstrictoare şi bronhodilatatoare pentru tratamentul bolnavilor care au nevoie de medicaţie antibiotică şi antiastmatică. Dacă se administrează pulbere de penicilină, doza obişnuită este de 100 000 u., de 2—3 ori pe zi. Dintre bolnavii cărora li se administrează penicilină prin inhalaţii 3—6% prezintă reacţii de hipersensibilitate. În tratamentul supuraţiilor pulmonare cronice soluţia apoasă de penicilină este introdusă uneori direct în trahee. Inhalaţia cu penicilină este indicată în numeroase tulburări bronho-pulmonare: pneumonie bacteriană, bronşită cronică, bronşectazie, emfizem pulmonar

Scanned with OKEN Scanner

cronic hipertrofic, edem laringo-traheo-bronşic infecţios, abces pulmonar şi sinuzită; pentru aceasta din urmă se recomandă inhalaţii nazale şi presiune negativă. Tratamentul cu pulbere de penicilină nu este recomandat în abcesul pulmonar şi în astmul infecţios, pentru că tinde să producă bronho-spasm, mai ales cînd mărimea particulelor este mai mică de 20 de microni.

5. *Preparatele de penicilină pentru aplicaţie topică.* Singurele preparate oficiale din această categorie sînt *unguentul cu penicilină*, F.N. (penicilină cristalină sau procainpenicilină într-un excipient potrivit) şi *pastilele de penicilină*, F.N. (cu sau fără solvenţi). Pe lîngă preparatele oficiale se mai găsesc în farmacii un mare număr de preparate de penicilină aplicabile în orice tratament local ce se poate imagina şi care pot fi introduse în orice orificiu al corpului. Unguentele conţin de regulă 1 000—5 000 u. penicilină cristalină calcică sau potasică pe gram de vaselină neutră sau alt excipient; unguentele oftalmice conţin 1 000—2 000 u./g excipient. Influenţa diferitelor excipiente în care este încorporată penicilina asupra stabilităţii şi eliberării antibioticului a constituit obiectul a numeroase cercetări. Emulsiile de tipul ulei în apă sînt în genere superioare preparatelor care conţin numai excipienţi graşi prin faptul că asigură eliberarea constantă a unor cantităţi mai mari de penicilină în ţesuturi. Cele mai multe unguente cu penicilină îşi păstrează activitatea la temperatura camerei timp de 2—3 luni. Cele mai bune rezultate terapeutice obţinute prin aplicarea locală a unguentelor cu penicilină au fost înregistrate în infecţiile superficiale, ca impetigo contagios, foliculită pustuloasă, ectimă, plăgi superficiale, traiecte fistuloase infectate şi cavităţi chistice; în infecţiile profunde ca: celulita profundă, antrax etc. rezultatele sînt mai slabe. Unguentele oftalmice cu penicilină sînt folosite în conjunctivită, cheratită superficială, dacriocistită, oftalmia nou-născuţilor etc.

Pastilele conţin de regulă 1 000—20 000 u. penicilină cristalină calcică sau potasică. Ele sînt inodore şi insipide. Unele dintre ele sînt lentiforme pentru a se putea adapta curburii palatului dur. Cele mai bune rezultate se obţin cînd preparatul este apăsat cu limba pe palatul dur şi lăsat acolo fără a fi supt sau mestecat. El se dizolvă în decurs de 1—2 ore; dacă se urmăreşte un tratament continuu, se prescriu 8—15 pastile pe zi. Concentraţiile de penicilină în salivă depăşesc 100 u./ml. În farmacii se găsesc de asemenea şi pastile pentru mestecat; ele conţin 20 000 u. înglobate în parafină. Tratamentul local oro-faringian cu pastile s-a dovedit eficace în stomatita, gingivita şi faringita Vincent şi în infecţiile asemănătoare.

Penicilina a fost folosită în aplicaţii topice sub formă de *pulbere*, dar ca atare irită deseori suprafaţa plăgilor. Ea poate fi administrată în soluţie cloruro-sodică 0,9%, în concentraţie de 250—1 000 u./ml; concentraţiile mai mari pot irita mucoasele ochiului şi nasului. În farmacii se mai găsesc soluţii de penicilină care conţin substanţe vasoconstrictoare pentru aplicări locale nazale şi în sinusurile paranazale.

Rolul actual al tratamentului topic cu penicilină. Tratamentul topic cu penicilină este indicat în infecţiile superficiale, cutanate şi mucoase, produse de germeni sensibili la penicilină. Deseori însă infecţia este situată profund, nu poate fi atinsă de antibioticul aplicat local şi necesită deci administrarea lui pe cale generală. În capitolul „toxicitatea" vom discuta reacţiile secundare nocive produse de tratamentul local cu penicilină şi pericolul tratamentului local, cînd este aplicat fără discriminare. Deoarece numărul cazurilor de sensibilizare la penicilină este în creştere, Consiliul farmaciei şi chimiei nu mai acceptă includerea în M.N.N. a nici unui preparat de penicilină pentru aplicare topică (Consiliul, 1950).

TOXICITATE

Toxicitatea redusă a penicilinei reprezintă unul dintre avantajele principale ale acestui agent chimioterapic administrabil pe cale generală. Într-adevăr s-au administrat parenteral doze zilnice de 100 000 000 u. (60 g) timp de o săptămînă sau chiar mai mult fără a se observa efecte secundare nocive. S-a menţinut o concentraţie sanguină de peste 300 u./ml timp de mai multe ore fără a apărea vreun semn de toxicitate. Doza letală a sărurilor de penicilină la animale este greu de determinat, pentru că se adaugă toxicitatea cationului din combinaţie. Deşi 1—8% dintre bolnavi (potrivit diferitelor comunicări) prezintă reacţii secundare nocive la antibiotic, care depind în mare măsură de tipul de preparat şi de calea de administrare, majoritatea răspunsurilor toxice sînt uşoare şi fără consecinţe şi de regulă independente de doza administrată. Uneori însă pot să apară reacţii secundare grave care impun întreruperea tratamentului cu penicilină; ele nu sînt decît foarte rareori mortale. Penicilina este un agent sensibilizator destul de activ şi majoritatea reacţiilor secundare nocive au o origine alergică.

Frecvenţa şi caracterul reacţiilor produse de penicilină la un mare număr de bolnavi trataţi sînt expuse în articolele lui Romansky (1946), Wellman şi Herrell (1948), Anderson şi Keefer (1948), Lepper şi colaboratorii (1949) şi Kutscher şi colaboratorii (1954).

Reacţii locale. Reacţiile produse la locul injecţiei provoacă durere, induraţie şi leziuni ale nervilor periferici. Reacţiile iritante locale datorite preparatelor de penicilină vehiculată în ulei sau ceară de albine sînt mai grave şi mai frecvente (36%) decît cele provocate de penicilina cristalină hidrosolubilă (12%); primul preparat, folosit altă dată pe scară largă, nu se mai găseşte astăzi în farmacii. Procainpenicilina şi benzatinpenicilina G sînt de regulă neiritante. Uneori, injecţia intramusculară de penicilină poate produce o *leziune nervoasă periferică* şi, în cazuri rare, incapacitatea funcţională poate deveni permanentă. Penicilina G sodică hidrosolubilă este mai puţin lezantă pentru nervul periferic şi muşchiul scheletal şi mai puţin dureroasă decît penicilina G potasică, cînd sînt injectate intramuscular.

Reacţii alergice. Cel mai comun tip de reacţii alergice la penicilină sînt *erupţiile cutanate*. Distribuţia, caracterul şi gravitatea lor variază foarte mult. Dermatita poate să apară atît după aplicarea locală, cît şi după administrarea perorală sau parenterală a medicamentului. Frecvenţa ei este mai mare cînd este utilizată topic. Leziunile pot îmbrăca un aspect urticarian, eritematos sau exfoliant. Uneori se însoţeşte de febră, tumefacţii articulare dureroase, mialgii

Scanned with OKEN Scanner

şi adenopatie; tabloul clinic poate fi asemănător cu cel din boala serului. În unele cazuri s-a observat o sensibilitate la penicilină de tipul celei tuberculinice, iar după injecţii intradermice repetate de antibiotic au apărut uneori reacţii de tip Arthus. *Dermatita exfoliativă acută* este relativ rară, dar poate fi mortală. Sexul, rasa, posologia şi durata tratamentului nu par să aibă o legătură strînsă cu apariţia dermatitei la penicilină; în schimb frecvenţa ei variază cu calea de administrare, tipul de preparat folosit şi antecedentele alergice ale bolnavului. Penicilina poate produce de asemenea o *dermatită de contact* la indivizii care manipulează medicamentul, dar frecvenţa ei nu este atît de mare ca a celeia provocate de streptomicină. Dermatita de contact poate fi provocată şi de tratamentul topic cu penicilină; utilizarea locală de soluţii, pastă de dinţi, pastile şi unguente a produs uneori cheilite, stomatite şi conjunctivite. Dermatitele produse de penicilină se vindecă de regulă repede după suprimarea antibioticului. Pe lîngă tratamentul obişnuit al dermatitei alergice, se recomandă adrenalina pentru ameliorarea leziunilor urticariene şi pruriginoase; tratamentul antihistaminic dă de asemenea rezultate bune şi, în unele cazuri, permite continuarea tratamentului cu penicilină.

Printre reacţiile alergice care pot fi produse de penicilină se numără şi *edemul angioneurotic*, *astmul* şi *periarterita nodoasă*. *Febra medicamentoasă* reprezintă alt tip de reacţie de hipersensibilitate; ea apare uneori concomitent cu dermatita sau altă manifestare alergică. Din fericire, reacţiile alergice grave şi *şocul anafilactic* sînt rare; în schimb, pot fi fatale. Înainte de a administra penicilina, bolnavul va fi interogat totdeauna asupra modului cum a răspuns la un tratament prealabil cu penicilină şi vom căuta să obţinem informaţii asupra eventualelor tulburări alergice de altă natură (Feinberg şi alţii, 1953; Welch şi colaboratorii, 1953; Kern şi Wimberley, 1953 etc.). *Sindromul Loeffler* (infiltrat pulmonar cu eozinofilie periferică) a fost întîlnit ca o reacţie rară produsă de penicilina vehiculată în ulei şi ceară, dar se crede că în acest caz ceara a fost alergenul.

Diferitele teste cutanate şi conjunctivale folosite pentru a determina sensibilitatea la penicilină înainte de a institui tratamentul s-au dovedit în genere inconstante şi fără utilitate practică. Lepper şi colaboratorii (1949), cercetînd relaţia dintre tipul de preparat injectat intramuscular şi frecvenţa reacţiilor alergice, au constatat că frecvenţa acestora era de 1,2% în cazul penicilinei cristaline hidrosolubile, 1,4% pentru procainpenicilina uleioasă şi 2,7% pentru penicilina cristalină vehiculată în ulei şi ceară de albine. Frecvenţa reacţiilor era de 7,8%, cînd se administrau doze mari de preparat hidrosolubil (0,5 milioane de unităţi sau mai mult la fiecare 2 ore).

Penicilina este un agent sensibilizator activ, în special pentru epidermă. Deşi sensibilizarea epidermică produsă de penicilina aplicată *topic* este de regulă localizată şi tranzitorie, un mic procent de bolnavi pot prezenta reacţii grave dacă li se administrează *ulterior* penicilină pe cale parenterală. Acest fenomen se observă îndeosebi la indivizii cărora li s-a administrat la început un tratament local pentru dermatoze eczematoase. *De aceea, aplicarea locală fără discriminare a penicilinei este contraindicată.*

S-a încercat să se obţină peniciline mai puţin susceptibile decît penicilina G de a produce reacţii de hipersensibilitate. Astfel, penicilina O a fost folosită cu succes pe diverse căi de administrare la bolnavii hipersensibili la penicilină G. Reacţiile de sensibilitate la penicilina O se produc la mai puţin de 1% dintre bolnavii care nu aveau accidente alergice în antecedente. Ea nu pare a fi însă un substitut indicat la bolnavii care au prezentat dermatită de contact sau un fenomen de idiosincrazie la penicilina G. Alt preparat de penicilină, considerat ca avînd o activitate alergică scăzută, este *l-efenaminpenicilina G (compenamina)* (pag. 1104), o sare relativ insolubilă indicată în injecţii intramusculare depozit în acelaşi mod şi cu aceeaşi posologie ca şi procainpenicilina G. Valoarea şi indicaţiile preparatelor hipoalergice de penicilină nu pot fi încă precizate.

Efectele toxice asupra sistemului nervos central. Penicilina poate exercita efecte toxice asupra sistemului nervos central, cînd este aplicată direct pe ţesutul cerebral sau cînd este injectată intrarahidian, suboccipital ori în ventriculii laterali. Aplicat pe cortexul cerebral la om şi la animale, medicamentul poate să producă convulsii şi coma, iar după injecţiile intrarahidiene de doze mari pot uneori să apară reacţii meningiene, radiculite, febră şi pleocitoză. Doza intrarahidiană nu trebuie să depăşească 20 de mililitri dintr-o soluţie care conţine 1 000 u./ml şi nu trebuie repetată mai mult de două ori pe zi. Proprietăţile iritante se datoresc penicilinei însăşi şi nu impurităţilor din preparat. Din fericire, în cele mai multe cazuri, manifestările convulsive şi celelalte reacţii toxice nu sînt produse decît de doze mult mai mari decît cele necesare în terapeutică. Administrarea penicilinei pe cale generală nu produce fenomene neurologice, dar poate determina modificări electroencefalografice. În cazuri foarte rare, o reacţie alergică la penicilină poate fi întovărăşită de o psihoză toxică.

Efectele hematologice. S-a susţinut că penicilina în concentraţii terapeutice poate accelera coagularea sanguină, scăzînd timpul de coagulare şi mărind riscul coagulării intravasculare. S-a arătat de asemenea că unii indivizi pot prezenta o sensibilitate crescută la heparină, dacă li se injectează concomitent penicilină. Cu toate acestea, majoritatea cercetătorilor au dovedit că dozele de penicilină folosite în terapeutică n-au vreun efect semnificativ asupra timpului de coagulare, asupra retracţiei cheagului, activităţii protrombinei, concentraţiei fibrinogenului, activităţii trombinei, factorului labil, timpului de sîngerare, numărului de trombocite sau toleranţei la heparină; în consecinţă, bolile tromboembolice nu constituie

Scanned with OKEN Scanner

o contraindicaţie de penicilinoterapie. Penicilina nu exercită nici un efect negativ asupra leucocitelor, leucopoezei şi eritropoezei.

Diferite alte reacţii. *Reacţiile de tip Herxheimer* produse de penicilină în tratamentul sifilisului au fost prezentate în altă parte (cap. 54). Uneori, preparatele topice de penicilină aplicate bucal sau faringian pot determina melanoglosie. Această reacţie nocivă nu apare decît după cel puţin o săptămînă de tratament. Ea se poate vindeca spontan, chiar dacă medicamentul continuă să fie administrat. Originea ei nu este bine cunoscută; se pare că geneza ei depinde de efectul antibioticului asupra florei oro-faringiene. S-a sugerat de asemenea că penicilina poate produce cornificarea epiteliului (s-a constatat că ovulele de penicilină produc cornificarea epiteliului vaginal). În sfîrşit, s-a arătat că antibioticul administrat pe cale bucală produce la anumiţi indivizi un deficit de nicotinamidă, datorită acţiunii lui asupra florei intestinale, fenomen asemănător cu ceea ce se întîmplă în sulfamidoterapie; înnegrirea limbii este un simptom caracteristic al acestui sindrom.

Injectarea accidentală de penicilină uleioasă intravenos poate produce reacţii grave şi uneori chiar fatale, ca *embolia pulmonară cu lipide*. Din fericire, aceste accidente sînt rare.

O complicaţie secundară extrem de importantă este *apariţia spontană a unor noi infecţii bacteriene* în cursul tratamentului cu penicilină, infecţii provocate de germeni care de la început nu erau sensibili la antibiotic sau care au devenit ulterior rezistenţi, în special de *Proteus*, *Pseudomonas*, *S. aureus*, *H. influenzae* şi *C. albicans*. De regulă, infecţia nouă este produsă de germeni care se găsesc în mod normal în organism, în special în arborele traheo-bronşic şi în intestin. Medicul trebuie să acorde o atenţie deosebită faptului că penicilina şi celelalte antibiotice pot modifica în mod considerabil flora bacteriană normală a omului. Chimioterapia adecvată pentru vindecarea suprainfecţiei trebuie instituită de îndată ce este posibil (Weinstein, 1947; Sommer şi Fabour, 1949; Smith, 1952; Yow, 1952; Finland şi Weinstein, 1953; Weinstein şi alţii, 1953 şi alţii).

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Influenţa tratamentului cu penicilină şi a antibioterapiei în general asupra prognosticului bolilor infecţioase a fost considerabilă şi importanţa lor nu poate fi apreciată în întregime decît de acei care practicau medicina şi înainte ca aceşti agenţi terapeutici să fi fost descoperiţi. În cele ce urmează nu vom prezenta decît datele esenţiale asupra indicaţiilor principale ale penicilinei în terapeutică. În tabelul 57 am prezentat comparativ eficacitatea penicilinei şi a altor chimioterapice în diferite afecţiuni. Asocierea de medicamente reuşeşte să vindece deseori cazuri care nu răspund la nici un antibiotic şi nici la sulfamide. Cauzele obişnuite ale insuccesului tratamentului cu penicilină sînt: infecţiile datorite bacteriilor insensibile la antibiotic, apariţia rezistenţei bacteriene şi a unor infecţii supraadăugate care nu cedează la penicilină, aplicarea unor scheme terapeutice nepotrivite, instituirea tardivă a tratamentului, manifestările fatale ale bolii, care nu beneficiază de suprimarea bacteriilor, şi faptul că nu se aplică măsurile chirurgicale indicate sau asocierile medicamentoase eficace.

Infecţiile cu pneumococ. Penicilina este astăzi agentul chimioterapic de elecţie în infecţiile pneumococice ca: pneumonie, empiem, abces pulmonar, meningită, artrită, endocardită, peritonită, bacteriemie şi osteomielită acută hematogenă. Toate tipurile serologice de pneumococi sînt egal sensibile la penicilină. Pneumococul este atît de sensibil, încît toate formele morbide, cu excepţia celor foarte grave (endocardita, meningita şi cazurile de pneumonie fulgerătoare), răspund la doze moderate de medicament. În majoritatea infecţiilor cu pneumococ este suficient un tratament de scurtă durată; cazurile necomplicate se vindecă de regulă după o săptămînă de tratament sau chiar mai repede. Penicilina este eficace în infecţiile pneumococice rezistente la sulfamide. În meningită şi endocardită, ea poate fi asociată cu succes cu sulfadiazina; în aceste 2 afecţiuni este esenţial să se aplice un tratament îndelungat.

Pneumonia cu pneumococ. Diferitele scheme terapeutice aplicate în această afecţiune au dat toate rezultate bune şi cazurile fără complicaţii au fost rezolvate uneori de o singură injecţie de penicilină-depozit. Cele mai bune rezultate din punctul de vedere al morbidităţii şi mortalităţii se obţin cînd tratamentul este iniţiat precoce şi continuat cel puţin 4 sau 5 zile. Interesarea mai multor lobi, bacteriemia, vîrsta bolnavului, instituirea tardivă a tratamentului sînt factorii care pot influenţa — în sens negativ rezultatul. Răspunsul la penicilină este prompt; de regulă, ameliorarea survine în 24 de ore, dar temperatura rămîne deseori ridicată încă vreo cîteva zile. Bacteriemia care însoţeşte aproximativ o treime din cazuri este rezolvată aproape totdeauna, deseori imediat după prima injecţie de penicilină. Frevenţa complicaţiilor purulente scade foarte mult cînd medicamentul este aplicat precoce.

Empiemul cu pneumococ. Frecvenţa acestei complicaţii a scăzut foarte mult de cînd s-a instituit tratamentul precoce cu penicilină în pneumonia cu pneumococ. Cele mai bune rezultate în tratamentul empiemului se obţin cînd penicilina este administrată atît pe cale generală, cît şi intrapleural. Injectarea intrapleurală a antibioticului este indispensabilă în tratamentul medical al empiemului cu pneumococ şi deseori este suficientă să vindece singură afecţiunea, dacă nu sînt leziuni extrapleurale active. Se injectează zilnic cel puţin 50 000—100 000 u. timp de 5—8 zile cel puţin, evacuînd cît mai mult posibil din exsudat înainte de fiecare introducere. Majoritatea cazurilor se vindecă complet, fără pierderi funcţionale pulmonare decelabile. Intervenţia chirurgicală devine necesară cînd cavitatea este închistată sau cînd empiemul conţine puroi gros sau mase de fibrină.

Meningita pneumococică. Înainte de epoca chimioterapiei, această afecţiune era practic totdeauna mortală. În tratamentul ei, penicilina este superioară sulfamidelor reuşind să vindece cazurile care nu răspund la acestea din urmă. Pentru a obţine rezultate optime, penicilina va fi administrată atît pe cale generală, cît şi intrarahidian; totuşi, unii autori se opun administrării pe cale intrarahidiană. Se pare că dozele masive de penicilină hidrosolubilă (un milion de unităţi injectate intramuscular din 2 în 2 ore) pot da rezultate cel puţin tot atît de bune ca şi cele obţinute cînd se asociază cele 2 căi de administrare. Diagnosticul precoce şi tratamentul prompt sînt factorii esenţiali ai succesului. Se administrează doze mari, timp de 3 săptămîni; dacă se foloseşte calea intrarahidiană, se va injecta de fiecare dată 10 000—30 000 u. diluate în mod convenabil. Focarele de infecţie (mastoidită, otită medie, abcese cerebrale) vor fi drenate chirurgical. Şansele de supravieţuire sporesc, dacă bolnavul depăşeşte prima săptămînă. În infecţiile grave se poate asocia sulfadiazină. Din nefericire, mortalitatea prin această afecţiune gravă rămîne încă mare (20—50%) potrivit diferitelor serii

Scanned with OKEN Scanner

de cazuri şi un anumit număr de supravieţuitori rămîn cu sechele (hidrocefalie, epilepsie, stări spastice, înapoiere mintală etc.).

Alte infecţii cu pneumococ. Penicilina este medicamentul de bază în *endocardita pneumococică*. Se administrează doze mari parenteral, timp de cel puţin 2 luni. Tratamentului cu penicilină singură i se preferă un tratament asociat. Mortalitatea rămîne mare (peste 50% în unele serii de cazuri). În *peritonita pneumococică*, penicilina dă rezultate excelente fapt îmbucurător, pentru că această infecţie apare de regulă la copii mici cu afecţiuni renale, la care sulfamida este contraindicată. De regulă, administrarea pe cale generală este suficientă; nu este obligatoriu să se injecteze penicilină în cavitatea peritoneală. *Pericardita* determinată de pneumococ este mai greu de tratat, iar rezultatele penicilinoterapiei nu sînt deosebit de încurajatoare. Această afecţiune se însoţeşte deseori de empiem sau pneumonie. În tratamentul ei se asociază calea generală cu injecţii de penicilină în pericard. *Artrita pneumococică* şi *osteomielita* hematogenă acută răspund bine la penicilina administrată pe cale generală.

Infecţiile cu streptococ. Penicilina este medicamentul de elecţie în tratamentul infecţiilor provocate de *streptococii hemolitici* β şi de cei *nehemolitici* (α şi γ). Ea joacă de asemenea un rol important şi în *profilaxia* anumitor boli produse de aceşti germeni. Penicilina are o acţiune netă, deşi limitată, în infecţiile produse de *streptococi anaerobi*, în care, de regulă, se preferă alte antibiotice. Infecţiile produse de streptococii hemolitici sînt numeroase: scarlatină, erizipel, faringită, amigdalită, otită medie acută, mastoidită, meningită, pneumonie, empiem, abces pulmonar, endocardită, pericardită, artrită, peritonită, septicemie puerperală şi *post abortum*, osteomielită, celulită, tromboza sinusului cavernos, abcese viscerale şi bacteriemie. În cele ce urmează ne vom ocupa de cîteva dintre ele, dar mai întîi este necesar să definim unele principii generale. După cum s-a mai spus, în toate aceste afecţiuni, penicilina este agentul terapeutic de elecţie. Frecvenţa globală a vindecărilor este de aproximativ 75%. Cazurile sulfamidorezistente răspund deseori la penicilină, chiar cînd antibioticul este instituit tîrziu. Se folosesc diferite scheme terapeutice care s-au dovedit toate satisfăcătoare. În general, administrarea unor doze moderate timp de 10 zile pînă la 2 săptămîni este suficientă pentru a produce vindecarea. Infecţiile grave necesită de obicei doze mai mari pe o perioadă mai lungă, iar uneori asocierea unui tratament cu un alt antibiotic. Administrarea locală a penicilinei reprezintă deseori o măsură auxiliară importantă (cum se întîmplă în empiem). Contribuţia intervenţiei chirurgicale la tratamentul acestei categorii de infecţii bacteriene este deseori foarte greu de apreciat.

Meningita cu streptococ hemolitic β. Frecvenţa mortalităţii în cazurile netratate de meningită cu streptococ hemolitic β este de aproape 100%. Penicilina dă rezultate spectaculare, superioare sulfamidoterapiei. Peste 75% dintre bolnavi se vindecă cu penicilină administrată singură. Cele mai bune rezultate se obţin asociind injecţiile intrarahidiene (20 000—30 000 u./zi) cu calea de administrare generală. În cazurile grave se administrează şi sulfamide. Penicilina se administrează în doze mari, cît mai precoce; tratamentul durează cel puţin 10 zile pînă la 2 săptămîni. Germenii pot persista în lichidul cefalorahidian timp de 6 zile sau chiar mai mult. Tratarea focarelor de infecţie (otită medie, mastoidită etc.) este obligatorie. Dacă bolnavul prezintă tromboza sinusului lateral sau cavernos prognosticul este rezervat.

Pneumonia cu streptococ hemolitic β. Peste 80% dintre bolnavii cu forme grave se vindecă cu penicilină. Antibioticul se administrează în doze medii sau mari, pe cale parenterală timp de 2 sau 3 săptămîni. Tratamentul trebuie instituit precoce; în acest mod, frecvenţa complicaţiilor (ca de exemplu empiemul) scade şi tot astfel şi necesitatea unei intervenţii chirurgicale, dacă empiemul totuşi se produce. Penicilina este tot atît de eficace şi în empiemul cu streptococ hemolitic β; în această formă este obligatoriu să se asocieze tratamentului injectarea intrapleurală de antibiotic după prealabilă toracentoză.

Endocardita cu streptococ hemolitic β. Aproximativ 50% dintre bolnavii cu endocardită bacteriană produsă de streptococul hemolitic β se vindecă cu penicilină, medicamentul de elecţie al acestei infecţii grave. Asocierea penicilinei cu sulfamide asigură rezultate mai bune. Se va determina în prealabil sensibilitatea tulpinei în speţă şi dozajul va fi ajustat în concordanţă cu concentraţia de antibiotic eficace *in vitro* (vezi mai jos). Se injectează zilnic cel puţin un milion de unităţi de penicilină hidrosolubilă sau echivalentul ei sub formă depozit. Tratamentul trebuie instituit precoce. Penicilina va fi administrată în continuare timp de 4 săptămîni sau chiar mai mult, chiar dacă hemoculturile devin negative în prima săptămînă.

Mastoidita acută şi otita medie acută cu streptococ hemolitic β. Penicilina este agentul terapeutic de elecţie în aceste infecţii cînd germenele care le provoacă este un streptococ hemolitic β. Penicilina administrată singură vindecă peste 75% dintre cazuri. Vindecarea spectaculară este regulă, chiar în cazurile de mastoidită cu tromboza sinusului lateral. Se injectează doze destul de mari timp de 7—10 zile. Mastoidita cedează deseori fără intervenţie chirurgicală; dacă se practică intervenţia, trebuie să se menţină o concentraţie plasmatică de penicilină adecvată în cursul şi cîteva zile după operaţie.

Scarlatina. Deşi penicilina elimină rapid streptococii hemolitici β din nas şi gît la mulţi bolnavi de scarlatină, ea nu scurtează în mod spectacular şi nici nu atenuează probabil faza eruptivă, febrilă şi foarte toxică a bolii. Complicaţiile bacteriene existente în momentul în care se instituie tratamentul parenteral cu penicilină se amendează rapid (otita medie acută, adenita cervicală supurată, meningita, pneumonia etc.); şi tratamentul împiedică apariţia lor ulterioară. Penicilina tinde să împiedice instalarea stării de purtător de streptococ hemolitic β la bolnavii în convalescenţă şi din acest punct de vedere este mult mai eficace decît sulfamidele. Doza medie pentru scarlatină este de 500 000 u. penicilină hidrosolubilă (sau echivalentul ei) pe zi, timp de o săptămînă. Unii autori contestă că administrarea de penicilină în perioada acută a scarlatinei scade frecvenţa sechelelor nesupurate, grave, tardive ale bolii, în special a glomerulonefritei şi a reumatismului (vezi mai jos). Totuşi, în urma tratamentului cu penicilină, manifestările clinice ale acestor sechele tardive sînt de regulă mult mai şterse, astfel că diagnosticul lor depinde în mare măsură de repetarea examenelor de laborator (electrocardiografie, examene de urină). Weinstein şi colaboratorii (1950) au conchis că tratamentul cu penicilină al faringitei streptococice nu înlătură necesitatea de a supraveghea atent bolnavii pe o perioadă de cel puţin 6 săptămîni de la instalarea afecţiunii şi de a utiliza toate metodele disponibile pentru decelarea complicaţiilor poststreptococice tardive.

Infecţiile căilor aeriene superioare cu streptococ hemolitic β. Tratamentul cu penicilină al bolnavilor cu faringită şi amigdalită determinate de streptococi hemolitici β poate produce o ameliorare subiectivă în cîteva ore, în care edemul şi adenopatia cervicală pot ceda. Totuşi, temperatura, exsudatul, roşeaţa gîtului şi evoluţia bolii nu sînt de regulă influenţate în mod semnificativ. Chiar bolnavii care la început au beneficiat de pe urma medicamentului pot prezenta recăderi, dacă administrarea lui încetează. Streptococul nu este eliminat complet din nas şi gît şi unii autori se îndoiesc că tratamentul cu penicilină previne sechelele tardive grave ale farin-

Scanned with OKEN Scanner

gitei streptococice (glomerulonefrita, reumatismul). Cu toate acestea, experienţele clinice ample şi serios controlate ale lui Denny şi Wannamaker şi ale colaboratorilor lor (1950, 1951, 1953) întreprinse pe mai bine de 2 000 de tineri făcînd parte dintr-o populaţie omogenă (la o bază aeriană) au arătat că dozele *adecvate* de penicilină suprimă stadiul de purtător oro-faringian de streptococ şi că tratamentul cu penicilină al infecţiilor streptococice acute ale căilor aeriene scade în mare măsură (cu aproximativ 90%) frecvenţa reumatismului consecutiv. Deosebirile dintre rezultatele lui Denny şi Wannamaker şi ale colaboratorilor lor şi cele ale lui Weinstein şi colaboratorii (menţionate mai sus în subcapitolul despre scarlatină) sînt mai curînd aparente decît reale şi se datoresc faptului că grupele de vîrstă, tipurile de infecţie, modul în care s-a făcut controlul şi criteriile de diagnostic al sechelelor tardive nesupurate erau diferite în cele 2 cercetări. Analiza detaliată a acestor deosebiri şi a importanţei lor atunci cînd se decide dacă trebuie să se utilizeze penicilina în tratamentul infecţiilor acute ale căilor aeriene cu streptococ pentru a preveni reumatismul consecutiv a fost discutată în editorialul din 1950. Comitetul de prevenire a reumatismului al asociaţiei cardiologilor americani recomandă astăzi un tratament precoce şi cu doze adecvate de penicilină în infecţiile streptococice la toţi indivizii pentru a preveni cardiopatiile reumatice (Raportul Comitetului din 1953).

Reumatismul. Deşi tratamentul cu penicilină al infecţiilor streptococice acute al căilor aeriene superioare previne reumatismul în multe cazuri (vezi mai sus), evoluţia reumatismului *acut* nu este împiedicată nici de dozele mari de penicilină şi de aceea medicamentul nu este indicat în *tratamentul* acestei boli. Posedăm totuşi un bogat material faptic care arată că *administrarea penicilinei pe timp îndelungat are o deosebită valoare în profilaxia recăderilor reumatice acute* la bolnavii care suferă de această boală. În această indicaţie, penicilina este poate mai eficace şi categoric mai puţin nocivă, decît sulfamidele. Administrarea medicamentului pe cale bucală este simplă şi eficace, dar din nefericire încă destul de scumpă. Penicilina suprimă streptococii hemolitici din gît şi împiedică astfel instalarea infecţiilor cu streptococ ale căilor aeriene superioare, infecţii care precedă reumatismul. Acest tratament profilactic este recomandat în special la copiii cu reumatism sub 15 ani, mai ales la cei cu manifestări cronice. Se administrează de regulă o doză de 200 000 u. peroral, o jumătate de oră înainte de micul dejun şi de cină. Injecţia intramusculară de benzatinpenicilină G la intervale rare (din două în două sau din patru în patru săptămîni) s-a dovedit promiţătoare şi mai puţin costisitoare (Stollerman şi Rusoff, 1952; Diehl şi alţii, 1954; şi alţii). Reacţiile secundare nocive la penicilină sînt puţin numeroase şi neglijabile. Tratamentul poate fi continuat tot timpul anului, dar este deosebit de util în cursul lunilor de iarnă. Cu tot pericolul de a produce sensibilizare la penicilină la un procent mic de indivizi şi poate uneori de a produce rezistenţa unor specii de bacterii, avantajul mare pe care îl prezintă acest tratament este considerat astăzi ca depăşind cu mult riscul. Dacă un copil reumatic nu este supus la un regim profilactic de durată, penicilinoterapia va trebui să fie instituită în orice caz cît mai precoce în orice infecţie streptococică intercurentă, precum şi tot timpul în care în familie sau în instituţia respectivă apar epidemii de infecţii ale căilor aeriene cu streptococ hemolitic (Massell şi alţii, 1951; Comitetul de prevenire a reumatismului, 1953).

Infecţii provocate de streptococi nehemolitici (α şi γ). Penicilina este medicamentul de elecţie în aceste infecţii. De asemenea sînt eficace şi alte antibiotice şi uneori se recomandă diferite asocieri. Infecţiile produse de aceşti germeni sînt: septicemia puerperală, bacteriemia, meningita, mastoidita, empiemul, osteomielita hematogenă acută şi cronică, celulita, infecţiile plăgilor, peritonita şi abcesele hepatice şi abdominale (endocardita bacteriană subacută produsă de streptococi nehemolitici este tratată separat). În unele cazuri pot apărea în floră bacterii gram-negative şi acest lucru impune asocierea unor agenţi terapeutici adecvaţi. Insuccesul terapiei prelungite cu doze mari este atribuit de regulă infecţiei cu o tulpină insensibilă la concentraţiile de penicilină atinse în ţesuturile lezate. Drenajul chirurgical este deseori necesar în abcesele localizate şi instilarea locală de penicilină poate duce la rezultate bune. De obicei bacteriemia se vindecă repede prin penicilinoterapie, dar bolnavul poate sucomba prin alte complicaţii ale infecţiei, ca de exemplu insuficienţa renală. Meningita produsă de streptococi nehemolitici se vindecă greu. Ea se însoţeşte deseori de abcese cerebrale.

Infecţiile produse de streptococi anaerobi. Deşi este superioară sulfamidelor în tratamentul infecţiilor cu streptococi anaerobi, penicilina dă totuşi rezultate destul de inconstante (Anderson şi Keefer, 1948). Unele cazuri nu răspund nici la doze masive, în timp ce în alte cazuri, cantităţi relativ reduse de medicament vindecă afecţiunea; explicaţia rezidă în faptul că diferitele tulpini de streptococi anaerobi se deosebesc considerabil în ce priveşte sensibilitatea lor la penicilină. Uneori populaţia bacteriană este mixtă; din ţesuturi lezate sau din sînge se pot cultiva atît germeni gram-pozitivi, cît şi germeni gram-negativi. În unele cazuri este necesar să se asocieze tratamentul local la cel general; aşa se întîmplă în empiem sau alte focare localizate de infecţie în care uneori trebuie practicat şi drenajul chirurgical. Penicilina se administrează în doze mari, cît timp este necesar în unele cazuri mai multe luni. Chimioterapia asociată poate da rezultate bune acolo unde tratamentul cu un singur antibiotic a eşuat. De exemplu s-au obţinut rezultate încurajatoare asociind penicilina cu streptomicina în tratamentul endocarditei bacteriene produsă de streptococii anaerobi.

Infecţiile gonococice. Penicilina este foarte eficace în infecţiile gonocicice de toate tipurile, ea fiind chimioterapicul de elecţie. Toate tulpinile de gonococ sînt deosebit de sensibile la concentraţii mici de penicilină. Dozele moderate sînt suficiente pentru a elimina rapid germenul din majoritatea focarelor de infecţie. Se pare că gonococii nu prezintă nici rezistenţă naturală şi nici rezistenţa cîştigată la penicilină.

Gonoreea. Uretrita gonococică a bărbatului, atît cea acută, cît şi cea cronică, răspund prompt la tratamentul ambulatoriu cu penicilină, fapt important din punct de vedere economic şi sanitaro-epidemic. Vindecarea se obţine de regulă în decurs de 24 de ore.

Prostatita, epididimita şi conjunctivita care o însoţesc se vindecă rapid. Bolnavii, care nu răspund la o primă administrare de medicament, răspund aproape întotdeauna la repetarea lui. Numeroase lucrări arată că peste 95% dintre cazuri pot fi vindecate complet printr-o singură injecţie de 300 000 u. penicilină-depozit. Se pare că acesta este tratamentul de elecţie. Vindecarea se poate obţine şi cu penicilină administrată peroral; primele rezultate arată că o doză unică peroral de 500 000 u. poate fi suficientă. La *femei*, interesarea căilor genitale superioare (salpingită, peritonită, abcese pelvine) nu influenţează rezultatele excelente ce se obţin cu penicilină, deşi în aceste cazuri poate fi necesar să se prelungească tratamentul. *Vaginita gonococică* a copiilor se vindecă rapid cu o injecţie de penicilină-depozit. Penicilina a fost utilizată cu succes şi în *profilaxia gonoreei*, mai ales la militari. O tabletă de 250 000 u. peroral scade considerabil incidenţa infecţiei dacă este administrată în decurs de 2 ore de la o expunere posibilă. Acest tratament preventiv trebuie folosit însă cu grijă, pentru că el poate produce sensibilizare la medi-

Scanned with OKEN Scanner

cament şi astfel să mascheze temporar o infecţie sifilitică inoculată simultan (cap. 54).

Alte infecţii gonococice. Artrita gonococică se vindecă deseori rapid cu penicilină. Cele mai bune rezultate se obţin cînd se asociază tratamentul general cu injectarea directă a medicamentului în cavitatea sinovială. Rezultatele sînt mai puţin satisfăcătoare, dacă infecţia datează de mai mult de 90 de zile. *Meningita* gonococică răspunde bine la penicilină. Se folosesc doze mari. Uneori este necesar să se injecteze penicilină intrarahidian şi să se asocieze tratamentul cu sulfamide pe cale generală. *Endocardita* produsă de gonococ răspunde şi ea bine la doze mari de penicilină. *Ophtalmia neonatorum* se vindecă rapid cu penicilină administrată parenteral. Preparatului administrat pe cale generală i se poate asocia instilarea medicamentului în sacul conjunctival cu rezultate bune. Aplicarea locală de penicilină (în soluţie sau ca unguent) este folosită în scop *profilactic la nou-născut* şi este tot atît de eficace, ca şi nitratul de argint în profilaxia oftalmiei *neonatorum*. Profilaxia cu penicilină este indoloră şi nu lezează ochiul spre deosebire de nitratul de argint.

Infecţiile meningococice. Penicilina este antibioticul cel mai eficace în tratamentul afecţiunilor meningococice şi din punctul de vedere al activităţii curative se situează pe al doilea loc după sulfamide. Asocierea penicilinei cu sulfadiazina dă deseori rezultate mai bune decît fiecare dintre medicamente în parte, mai ales în infecţiile grave. Sensibilitatea la penicilină a tulpinilor de meningococi variază considerabil, în timp ce toate tulpinile sînt foarte sensibile la sulfamide. În *meningita meningococică* răspunsul la penicilină este mai puţin rapid şi mai puţin satisfăcător decît la sulfamide, totuşi unele cazuri cedează la penicilină, după ce tratamentul cu sulfamide n-a reuşit să controleze infecţia. Cînd se foloseşte penicilina singură este necesar să fie administrată, atît intramuscular, cît şi intrarahidian. De asemenea este obligatoriu ca tratamentul să fie început cît mai precoce şi cu doze mari. Chimioterapia continuă pînă cînd bolnavul se poate ridica. *Meningococemia* răspunde tot atît de bine la penicilină, ca şi la sulfamide. Alte infecţii meningococice ca de exemplu *artrita supurată* şi *endocardita acută* răspund deseori bine la antibiotice; totuşi în formele grave ale infecţiei este mai bine să se asocieze sulfadiazina cu penicilină.

Infecţiile cu stafilococ. Deşi penicilina a salvat viaţa şi a vindecat mii de bolnavi cu diferite infecţii stafilococice, acute şi cronice, multe tulpini de stafilococi au devenit rezistente la antibiotic. În consecinţă ea nu mai este astăzi medicamentul de elecţie. Infecţiile stafilococice la om sînt atît de diferite şi au manifestări atît de proteiforme, încît nu putem trata separat tratamentul cu penicilină al fiecărui tip de infecţie în parte. Este suficient să spunem că, atunci cînd germenele este sensibil la penicilină, se obţin rezultate bune sau chiar excelente în aproape toate cazurile de pneumonie, empiem, peritonită, mastoidită, tromboza sinusului cavernos şi a sinusului lateral, celulită, antrax, osteomielită, septicemie puerperală, infecţii ale căilor urinare, endocardită, meningită şi bacteriemie stafilococică.

Vom sublinia aci anumite *principii generale* ale tratamentului cu penicilină al infecţiilor generale cu stafilococ. Se vor administra de preferinţă doze mari, parenteral, care se dovedesc eficace în multe cazuri în care dozele mai mici nu dau rezultate. Este bine să se determine mai întîi sensibilitatea la penicilină a tulpinii de stafilococ care a provocat boala şi apoi să se alcătuiască o schemă de tratament care să menţină concentraţia plasmatică la o valoare de aproximativ 5 ori mai mare decît concentraţia eficace *in vitro*. Tratamentul va fi instituit precoce; acest lucru necesită un diagnostic precoce. Deseori sînt necesare mai multe săptămîni de tratament cu penicilină. În anumite tipuri de infecţii stafilococice (empiem, abcese, osteomielită subacută şi cronică etc.) devin necesare *măsuri chirurgicale ajutătoare* pentru a obţine vindecarea completă. Trebuie să menţionăm însă că apariţia noilor antibiotice a impus reconsiderarea indicaţiilor intervenţiei chirurgicale. Operaţia este amînată pînă cînd devine clar că antibioterapia nu poate vindeca prin ea însăşi boala. Penicilina este suficientă deseori pentru a vindeca antraxul şi multe cazuri de empiem, mastoidită, osteomielită hematogenă acută şi celulită. Datorită ei, intervenţia practicată (cînd este totuşi necesară) este adesea mai puţin întinsă, decît ar fi fost înainte. Abcesele stafilococice localizate, mai ales cele mari, trebuie aproape întotdeauna să fie drenate. Dacă tulpina de stafilococ este relativ rezistentă (de exemplu, la o unitate sau mai mult pe milimetru), se va folosi penicilină apoasă în doze mari, de preferinţă în forma depozit. În meningita stafilococică, tratamentul intrahidian va fi asociat celui intramuscular. În meningita şi endocardita stafilococică se va institui chimioterapia asociată.

Actinomicoza. Penicilina este chimioterapicul de elecţie în tratamentul actinomicozei şi este un adjuvant preţios al altor mijloace terapeutice. Ea asigură rezultate excelente în formele osoase şi cervico-faciale şi rezultate bune în forma abdominală a bolii. Actinomicoza pulmonară răspunde mai puţin bine la tratament, dar se citează un număr încurajator de cazuri care au fost vindecate cu penicilină. Se administrează doze mari, parenteral, timp de 6 săptămîni sau mai mult şi se drenează abcesele. Recidivele răspund de regulă bine la o nouă serie de tratament. Asocierea penicilinei cu sulfamidele dă deseori rezultate mai bune decît fiecare medicament în parte.

Difteria. Deşi penicilina este cel mai eficace antibiotic de care dispunem în prezent pentru tratamentul difteriei, ea nu are vreo influenţă semnificativă asupra evoluţiei clinice a bolii şi nu suprimă necesitatea de a administra antitoxină. Penicilina scade gravitatea complicaţiilor postdifterice, dar nu şi frecvenţa lor. Incidenţa purtătorilor de germeni scade, dacă se folosesc precoce doze mari de antibiotic în cursul bolii; de asemenea, medicamentul scurtează durata stării de purtător cronic de bacili difterici. Antibioticul va fi administrat precoce, în doze mari şi tratamentul va fi continuat cel puţin 12 zile.

Endocardita bacteriană subacută. Tratamentul cu penicilină al acestei boli a suscitat mai multă atenţie decît al altora, datorită faptului că rezultatele obţinute sînt impresionante cînd infecţia este produsă de germenii penicilinosensibili. Marea majoritate a cazurilor sînt provocate de streptococul „nehemolitic" (*Str. viridans*, numit şi streptococul „α-hemolitic" sau streptococul verde). Multe tulpini ale acestui germene sînt aproape tot atît de sensibile la penicilină ca şi grupul hemolitic β. Unele însă sînt rezistente. Endocardita bacteriană subacută poate fi provocată şi de alţi coci: pneumococul, stafilococul, streptococul hemolitic β şi enterococul. Alteori, această boală este generată de bacili gram-negativi sau de infecţii mixte.

Friedberg (1950) a analizat *frecvenţa vindecărilor* arătînd că, înainte de era sulfamidelor, numai 1% dintre bolnavi supravieţuiau; în era sulfamidelor, vindecările atingeau 5%, în timp ce în era penicilinei se vindecă aproximativ 65% dintre cazuri. În unele serii de cazuri, cărora li se administrează doze potrivite, vindecările atingeau 90%. Nu toate cazurile mortale se datoresc ineficacităţii chimioterapiei. Leziunile valvulare pot fi sterilizate şi totuşi bolnavul poate sucomba prin insuficienţă cardiacă congestivă datorită leziunilor endocardice sau miocardice ireversibile, prin hemoragie sau embolie cerebrală, prin insuficienţă renală sau prin alte cauze direct sau secundar legate de infecţia originară. S-a arătat că

Scanned with OKEN Scanner

în cursul procesului de vindecare, bacteriile dispar din leziuni şi nu se mai găsesc încarcerate în vegetaţiile endocardice.

Tratamentul constă în doze mari de penicilină administrată parenteral, continuu, timp îndelungat (săptămîni sau luni). Calea preferată de administrare este cea intramusculară. Cînd sînt necesare doze foarte mari, se preferă penicilina apoasă. Se va determina periodic sensibilitatea *in vitro* a germenului cauzal şi doza va fi ajustată potrivit rezultatului obţinut; se va asigura o concentraţie de antibiotic care să aibă efect bactericid (şi nu numai bacteriostatic). O serie de tratamente necesită în unele cazuri o doză totală de 50 de bilioane de unităţi. Unii autori subliniază importanţa instituirii tratamentului cît mai precoce posibil şi atrag atenţia asupra faptului că se poate pune un diagnostic de prezumţie, dacă sîntem în faţa unui bolnav care prezintă o stare febrilă fără alte explicaţii, care durează de o săptămînă şi care se asociază cu sufluri organice în focarele de auscultaţie ale inimii; ei subliniază de asemenea că tratamentul nu poate fi amînat pînă cînd apar fenomenele embolice sau pînă cînd hemocultura devine pozitivă. Se recomandă să se administreze penicilina în doze zilnice de cel puţin 10—15 milioane de unităţi şi să crească doza rapidă dacă hemocultura rămîne pozitivă sau dacă, din punct de vedere clinic, rezultatele terapeutice sînt slabe. Multe cazuri pot fi vindecate chiar dacă germenii sînt relativ rezistenţi la penicilină, cum se întîmplă cu unele tulpini de enterococi (printre care *Str. faecalis)* dacă se folosesc doze zilnice de 10 000 000—40 000 000 de unităţi, astfel încît să se menţină o concentraţie plasmatică de 25 u./ml sau mai mult. Uneori, pentru a obţine concentraţii plasmatice de penicilină atît de înalte este necesar să se administreze probenecid. *Tratamentul asociat*, în special cu streptomicină, dă uneori rezultate foarte bune. Cele mai bune rezultate terapeutice cu penicilină se obţin cînd germenul cauzal este *Str. hemolyticus*, *Str. viridans* sau *D. pneumoniae*; rezultatele sînt mai slabe în endocarditele produse de *S. aureus* sau *enterococus*.

Recăderile, care apar după o vindecare aparentă vor fi tratate de la început cu penicilină în doze mai mari şi pe o perioadă mai îndelungată. În unele cazuri sînt necesare mai multe serii de tratament pe o perioadă de mai multe luni sau de aproape un an. Prognosticul este mai puţin favorabil cînd sînt necesare mai multe serii de tratament. Factorii care întunecă prognosticul sau care determină insuccesul sînt: instituirea tardivă a tratamentului, dozajul insuficient, suprimarea prematură a medicaţiei, instalarea rezistenţei bacteriilor la penicilină, existenţa unei cardiopatii grave în antecedente şi insuficienţa renală. Rezultatul este mai favorabil la bolnavii sub 40 de ani, care sînt trataţi în primele 3 luni de la începutul bolii, care nu prezintă insuficienţă cardiacă congestivă sau au o cardiopatie congenitală şi nu reumatică. Utilizarea penicilinei în profilaxia endocarditei bacteriene subacute sau a recăderilor ei va fi discutată mai jos. Infecţiile dentare şi amigdalele afectate vor fi operate înainte ca seria de tratament cu penicilină să se fi terminat, pentru a împiedica reinfecţii ulterioare ale endocardului cu punct de plecare în aceste focare. Boala nu poate fi considerată ca vindecată decît dacă bolnavul nu mai prezintă un simptom şi hemoculturile se menţin negative timp de un an de la întreruperea tratamentului. Uneori este totuşi imposibil să se deosebească recăderea de reinfecţie.

Sifilisul. Utilizarea penicilinei în tratamentul sifilisului a fost prezentată în capitolul 54.

Indicaţii profilactice. Penicilina are o serie de indicaţii profilactice. Administrarea perorală îndelungată a medicamentului la copii scade frecvenţa recăderilor *reumatismale* acute, suprimă deseori streptococii hemolitici din gîtul purtătorilor şi contribuie la eradicarea epidemiilor de boli ale căilor aeriene superioare la membrii unei gospodării sau la personalul şcolilor şi al instituţiilor (vezi mai sus). La bolnavii cu endocardită bacteriană sau reumatică vindecată, sau cu boli congenitale ale inimii, penicilina va fi folosită pre- şi imediat postoperator după extracţii dentare, amigdalectomie, cistoscopie şi alte intervenţii sau metode de diagnostic asemănătoare, pentru *a preveni bacteriemia* şi *endocardita bacteriană* consecutivă. O doză mare (600 000 u.) de penicilină-depozit administrată cu 24 de ore înainte şi repetată imediat înainte de operaţie şi în prima zi postoperator pare să asigure o protecţie completă faţă de streptococii α şi γ. În practica curentă, tratamentul profilactic cu antibiotic se aplică tuturor indivizilor care vor suferi intervenţiile de mai sus, indiferent de antecedentele lor cardiace.

Penicilina este un medicament valoros pentru prevenirea infecţiei la bolnavii care vor suferi *intervenţii chirurgicale majore*, ca de exemplu toracotomii, lobectomii, intervenţii chirurgicale ortopedice, grefe cutanate şi la cei cu leziuni grave ca de exemplu, fracturi deschise, plăgi infectate, arsuri şi alte leziuni similare. Medicamentul va fi administrat în doze potrivite înainte şi timp de cîteva zile după operaţie. Chimioterapia asociată este indicată avînd în vedere posibilitatea unei infecţii mixte. Deoarece uterul este o poartă obişnuită de intrare a streptococilor hemolitici β şi deoarece mulţi bolnavi cu endocardită bacteriană produsă de acest germen prezintă o afecţiune valvulară în antecedente, toate *femeile însărcinate* care au leziuni valvulare de acest tip, vor primi un tratament profilactic cu penicilină în cursul naşterii. *Profilaxia în masă cu penicilină* a infecţiilor căilor respiratorii şi a altor afecţiui nu are nici o valoare şi trebuie contraindicată.

Diferite alte indicaţii. *Antraxul.* Penicilina este superioară tetraciclinelor în tratamentul antraxului. Germenii dispar din leziunile cutanate de regulă în 3 sau 4 zile de la începutul tratamentului cu penicilină. O infecţie generală necesită doze mai mari şi o perioadă mai lungă de tratament. Vindecarea se obţine fără a fi nevoie să se asocieze seroterapia specifică anticărbunoasă.

Infecţiile cu clostridium. În gangrena gazoasă, tratamentul cu penicilină pe cale generală este un auxiliar preţios al intervenţiei chirurgicale. Antibioticul suprimă bacteriile care nu au fost îndepărtate cu ocazia debridării chirurgicale. Graţie penicilinei astăzi nu mai este necesar să se amputeze o extremitate pentru singurul motiv de a putea suprima infecţia. Antitoxina este considerată astăzi ca adjuvant util al antibioticului. Tratamentul cu penicilină va fi continuat cel puţin 2 săptămîni. În *tetanos*, penicilina nu pare să exercite vreun efect direct asupra evoluţiei bolii, deşi pare să fie utilă în tratamentul infecţiei secundare. Serul antitetanic rămîne agentul terapeutic principal.

Infecţiile căilor urinare. Penicilina s-a dovedit utilă în tratamentul anumitor infecţii ale căilor urinare, în special al acelora produse de stafilococi şi streptococi. Ea nu este prea eficace împotriva *Str. faecalis* şi *Str. viridans* şi eficacitatea ei este redusă sau nulă în tratamentul infecţiilor cu bacili gramnegativi. Infecţiile mixte sînt mult mai rezistente şi de regulă necesită o chimioterapie asociată. Dacă în urină se găseşte *E. coli*, acest germene trebuie să fie suprimat înainte de a administra penicilina, pentru că penicilinaza pe care o produce inactivează antibioticul.

Stomatita Vincent. Administrată parenteral sau local, penicilina vindecă prompt stomatita Vincent. Cu excepţia tetraciclinelor, celelalte antibiotice par a fi ineficace, iar sulfamidele n-au nici un efect în tratamentul acestei infecţii. Efect curativ au şi preparatele de arsenic, dar se preferă penicilina pentru că toxicitatea ei este mai mică.

Scanned with OKEN Scanner

Febra produsă de muşcătura de şobolan. Forma streptobacilară a afecţiunii produse de muşcătura de şobolan *(Streptobacillus moniliformis)* răspunde prompt la penicilină. Sterilizarea sîngelui este rapidă şi evoluţia bolii este mult scurtată. Produşii cu arsenic dau rezultate îndoielnice în această infecţie. Forma cu spirili *(Spirillum minus)* răspunde şi ea bine la penicilină care pare să fie tot atît de eficace, ca şi arsenicul. Se administrează doze moderate de antibiotic, cel puţin 10 zile.

Afecţiunile virotice. Atît penicilina, cît şi sulfamidele au o eficacitate moderată în anumite boli produse de virusuri mari ca *psitacoza*, *ornitoza* şi *limfogranulomatoza inghinală*; asocierea celor 2 medicamente dă rezultate mai bune decît utilizarea fiecăruia din ele în parte. Totuşi nici unul, nici celălalt nu este medicamentul de elecţie. În alte boli virotice, penicilina nu are nici un efect, cel puţin cînd este administrată singură.

Alte afecţiuni. Penicilina salvează viaţa multor bolnavi cu *agranulocitoză* medicamentoasă. Efectul ei depinde de speciile de bacterii care au determinat septicemia. Deseori asocierea chimioterapiei devine obligatorie. Deşi penicilina nu are o acţiune amebicidă directă, ea este în multe cazuri un adjuvant important în tratamentul *amebiazei*, în special în abcesele amebiene suprainfectate. Framboesia răspunde tot atît de bine la tratamentul cu penicilină, ca şi sifilisul.

BIBLIOGRAFIE

Abraham, E. P., E. Chain. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 1940, **146**, 837.

Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G., M. A. Jennings. Further observations on penicillin. *Lancet*, 1941, **2**, 177—188.

Barnett, H. L., McNamara, Helen, Shultz, Selma, R. Tompsett. Renal clearances of sodium penicillin G, procaine penicillin G, and inulin in infants and children. *Pediatrics*, 1949, **3**, 418—422.

Beigelman, P. M., L. A. Rantz. The clinical importance of coagulase-positive, penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *New England J. Med.*, 1950, **242**, 353—358.

Blake, F. G., Craige, B., Jr., N. A. Tierney. Clinical experiences with penicillin. *Tr. A. Am. Physicians*, 1944, **58**, 67—74.

Bryner, S., Clark, W. H., Randall, Elizabeth, L. A. Rantz. Renal tubular excretory capacity for penicillin in health and in subacute bacterial endocarditis. *Am. J. Med.*, 1948, **5**, 202—209.

Committee on Medical Research, U.S. Public Health Service and the Food and Drug Administration. The changing character of commercial penicillin. *J. Am. M. A.*, 1946, **131**, 271—275.

Committe on Prevention of Rheumatic Fever, American Heart Association. Prevention of rheumatic fever. *Mod. Concepts Cardiovas. Dis.*, 1953, **22**, 158—161.

Cooper, P. D. The association of the penicillin-binding component of *Staphylococcus aureus* with a lipid fraction. *J. Gen. Microb.*, 1954, **10**, 236—245.

Council on Pharmacy and Chemistry. Annual meeting of the Council on Pharmacy and Chemistry. *J. Am. M. A.*, 1950, **142**, 339—340.

Crowfoot, D., Bunn, C. W., Rogers-Low, B. W., A. Turner-Jones. The X-ray crystallographic investigation of the structure of penicillin. Capitolul XI, in The chemistry of penicillin. (H. T. Clarke *et al.*, editors.) Princeton University Press, Princeton, 1949.

Denny, F. W., Wannamaker, L. W., Brink, W. R., Rammelkamp, C. H., Jr., E. A. Custer. Prevention of rheumatic fever. Treatment of the preceding streptococcic infection. *J. Am. M. A.*, 1950, **143**, 151—153.

Diehl, A. M., Hamilton, T. R., Keeling, Irene C., J. S. May. Long-acting repository penicillin in prophylaxis of recurrent rheumatic fever. *J. Am. M. A.*, 1954, **155**, 1466—1470.

Eagle, H. Speculations as to the therapeutic significance of the penicillin blood level. *Ann. Int. Med.*, 1948, **28**, 260—278.

———. The recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 832—836.

———. The effect of the size of the inoculum and the age of the infection on the curative dose of penicillin in experimental infections with streptococci, pneumococci, and Treponema pallidum. *J. Exper. Med.*, 1949, **90**, 595—607.

———. Experimental approach to the problem of treatment failure with penicillin. I. Group A streptococcal infection in mice. *Am. J. Med.*, 1952, **13**, 389—399.

———. The binding of penicillin in relation to its cytotoxic action. I. Correlation between the penicillin sensitivity and combining activity of intact bacteria and cell-free extracts. *J. Exper. Med.*, 1954, **99**, 207—226; II. The reactivity with penicillin of resistant variants of streptococci, pneumococci, and staphylococci. *Ibid.*, 1954, **100**, 103—115; III. The binding of penicillin by mammalian cells in tissue culture (HeLa and L strains). *Ibid.*, 1954, **100**, 117—124.

Eagle, H., Fleischman, R., M. Levy. Development of increased bacterial resistance to antibiotics. I. Continuous spectrum of resistance to penicillin, chloramphenicol, and streptomycin. *J. Bact.*, 1952, **63**, 623—638.

———. On the duration of penicillin action in relation to its concentration in the serum. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1953, **41**, 122—132.

———. „Continuous" vs. „discontinuous" therapy with penicillin; the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *New England J. Med.*, 1953, **248**, 481—488.

Eagle, H., Fleischman, R., Arlyne D. Musselman. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. Importance of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. *Am. J. Med.*, 1950, **9**, 280—299.

———. The bactericidal action of penicillin in vivo: the participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. *Ann. Int. Med.*, 1950, **33**, 544—571.

———. The effective concentrations of penicillin in vitro and in vivo for streptococci, pneumococci, and Treponema pallidum. *J. Bact.*, 1950, **59**, 625—643.

Eagle, H., Arlyne D. Musselman. The rate of bactericidal action of penicillin in vitro as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. *J. Exper. Med.*, 1948, **88**, 99—131.

———. The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. *J. Bact.*, 1949, **58**, 475—490.

Eagle, H., H. A. Tucker. The effect of human serum on the dilution bioassay of penicillins G, X, and K. *J. Bact.*, 1948, **56**, 59—62.

Editorial. Prevention of rheumatic fever and acute nephritis by early penicillin treatment of hemolytic-streptococcus infections. *New England J. Med.*, 1950, **242**, 1025—1028.

Scanned with OKEN Scanner

Feinberg, S. M., Feinberg, A. R., C. F. Moran. Penicillin anaphylaxis, nonfatal and fatal reactions. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 114—119.

Finland, M., Frank, P. F., Clare Wilcox. *In vitro* susceptibility of pathogenic staphylococci to seven antibiotics (penicillin, streptomycin, bacitracin, polymyxin, aerosporin, aureomycin and chloromycetin); with a note on the changing resistance of staphylococci to penicillin. *Am. J. Clin. Path.*, 1950, **20**, 325—334.

Finland, M., T. H. Haight. Antibiotic resistance of pathogenic staphylococci; study of five hundred strains isolated at Boston City Hospital from October, 1951, to February, 1952. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1953, **91**, 143—158.

Finland, M., L. Weinstein. Complications induced by antimicrobial agents. *New England J. Med.*, 1953, **248**, 220—226.

Friedberg, C. K. Subacute bacterial endocarditis: revision of diagnostic criteria and therapy. *J. Am. M. A.*, 1950, **144**, 527—534.

Gale, E. F. The assimilation of amino-acids by bacteria. I. The passage of certain amino-acids across the cell wall and their concentration on the internal environment of *Streptococcus faecalis*. *J. Gen. Microb.*, 1947, **1**, 53—76.

———. Nitrogen metabolism of gram-positive bacteria. I. The assimilation of amino-acids. II. Intracellular utilization of glutamic acid and its inhibition by certain antibacterial agents. III. The nature of penicillin sensitivity in Staphylococcus aureus. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1948, **83**, 119—175.

Gale, E. F., A. W. Rodwell. Amino acid metabolism of penicillin-resistant staphylococci. *J. Bact.*, 1948, **55**, 161—167.

Gale, E. F., E. Shirley Taylor. The assimilation of amino-acids by bacteria. V. The action of penicillin in preventing the assimilation of glutamic acid by *Staphyloccoccus aureus*. *J. Gen. Microb.*, 1947, **1**, 314—326.

Hotchkiss, R. D. The abnormal course of bacterial protein synthesis in the presence of penicillin. *J. Exper. Med.*, 1950, **91**, 351—364.

Jensen, K. A., Moller, K. O., K. Overgaard. Studies on the excretion of penicillin through the kidneys and the mechanism of this process. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1945, **1**, 184—206.

Jordan, W. S., Jr., Badger, G. F., J. H. Dingle. Immunological studies of pneumococcal pneumonia in patients treated with penicillin. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 161—168.

Kern, R. A., N. A. Wimberley, Jr. Penicillin reactions: their nature, growing importance, recognition, management and prevention. *Am. J. M. Sc.*, 1953, **226**, 357—375.

Krampitz, L. O., C. H. Werkman. On the mode of action of penicillin. *Arch. Biochem.*, 1947, **12**, 57—67.

Kutscher, A. H., Lane, S. L., R. Segall. The clinical toxicity of antibiotics and sulfonamides; a comparative review of the literature based on 104,-672 cases treated systemically. *J. Allergy*, 1954, **25**, 135—150.

Maass, Eleanor A., M.J. Johnson. Penicillin uptake by bacterial cells. *J. Bact.*, 1949, **57**, 415—422.

———. The relations between bound penicillin and growth in Staphylococcus aureus. *Ibid.*, 1949, **58**, 361—366.

McDermott, W., Bunn, P. A., Benoit, Maria, Dubois, Rebeckah, Mildred E. Reynolds. The absorption, excretion, and destruction of orally administered penicillin. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 190—210.

Massell, B. F., Sturgis, G. P., Knobloch, J. D., Streeper, R. B., Hall, T. N., P. Norcross. Prevention of rheumatic fever by prompt penicillin therapy of hemolytic streptococcic respiratory infections; progress report. *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 1469—1474.

Rantz, L. A., Boisvert, P. J., W. W. Spink. Hemolytic streptococcal sore throat: antibody response following treatment with penicillin, sulfadiazine, and salicylates. *Science*, 1946, **103**, 352—353.

———. Hemolytic streptococcic sore throat; the post-streptococcic state. *Arch. Int. Med.*, 1947, **79**, 401—435.

Rowlands, S., Rowley, D. H. C. Stewart. Absorption and excretion studies with radioactive penicillin. *Lancet*, 1948, **2**, 493—495.

Rowley, D., Cooper, P. D., Roberts, P. W., E. L. Smith. The site of action of penicillin. I. Uptake of penicillin on bacteria. *Biochem. J.*, 1950, **46**, 157—161.

Smith, D. T. The disturbance of the normal bacterial ecology by the administration of antibiotics with the development of new clinical syndromes. *Ann. Int. Med.*, 1952, **37**, 1135—1143.

Sommer, L. S., C. B. Favour. Biologic complications of penicillin therapy. *Am. J. Med.*, 1949, **7**, 511—571.

Stollerman, G. H., J. H. Rusoff. Prophylaxis against group A streptococcal infections in rheumatic fever patients; use of new repository penicillin preparation *J. Am. M. A.* 1952, **150**, 1571—1575.

Szabo, J. L., Edwards, C. D., W. F. Bruce. N,N′-dibenzylethylenediamine penicillin; preparations and properties. *Antibiotics & Chemother.*, 1951, **1**, 494—498.

Tompsett, R., Shultz, Selma, W. McDermott. The relation of protein binding to the pharmacology and antibacterial activity of penicillins X, G, dihydro F, and K. *J. Bact.*, 1947, **53**, 581—595.

Wannamaker, L. W., Denny, F. W., Perry, W. D., Rammelkamp, C. H., Jr., Eckhardt, G. C., Houser, H. B., E. O. Hahn. The effect of penicillin prophylaxis on streptococcal disease rates and the carrier state. *New England J. Med.*, 1953, **249**, 1—7.

Wannamaker, L. W., Rammelkamp, C. H., Jr., Denny, F. W., Brink, W. R., Houser, H. B., Hahn, E. O., J. H. Dingle. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am. J. Med.*, 1951, **10**, 673—695.

Weinstein, L. The spontaneous occurrence of new bacterial infections during the course of treatment with streptomycin or penicillin. *Am. J. M. Sc.*, 1947, **214**, 56—63.

Weinstein, L., Bachrach, L., N. H. Boyer. Observations on the development of rheumatic fever and glomerulonephritis in cases of scarlet fever treated with penicillin. *New England J. Med.*, 1950, **242**, 1002—1010.

Weinstein, L., Goldfield, M., Te-W. Chang. Infections occurring during chemotherapy; a study of their frequency, type and predisposing factors. *New England. J. Med.*, 1954, **251**, 247—254.

Welch, H. Editorial. The newest addition to the repository penicillins (dibenzylethylenediamine dipenicillin). *Antibiotics & Chemother.*, 1953, **3**, 347—352.

Welch, H., Lewis, C. N., Kerlan, I., L. E. Putnam. Acute anaphylactoid reactions attributable to penicillin. *Antibiotics & Chemother.*, 1953, **3**, 891—895.

Wellman, W. E., W. E. Herrell. Procaine penicillin G in sesame oil: a study of reactions and results in 400 cases. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1948, **23**, 595—600.

Yow, E. M. Development of Proteus and Pseudomonas infections during antibiotic therapy. *J. Am. M. A.*, 1952, **149**, 1184—1188.

Monografii şi referate generale

Abraham, E. P. The action of antibiotics on bacteria. Chapter 47, in Antibiotics, volume II. (H. W. Florey *et. al.*) Oxford University Press, New York, 1949.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 58

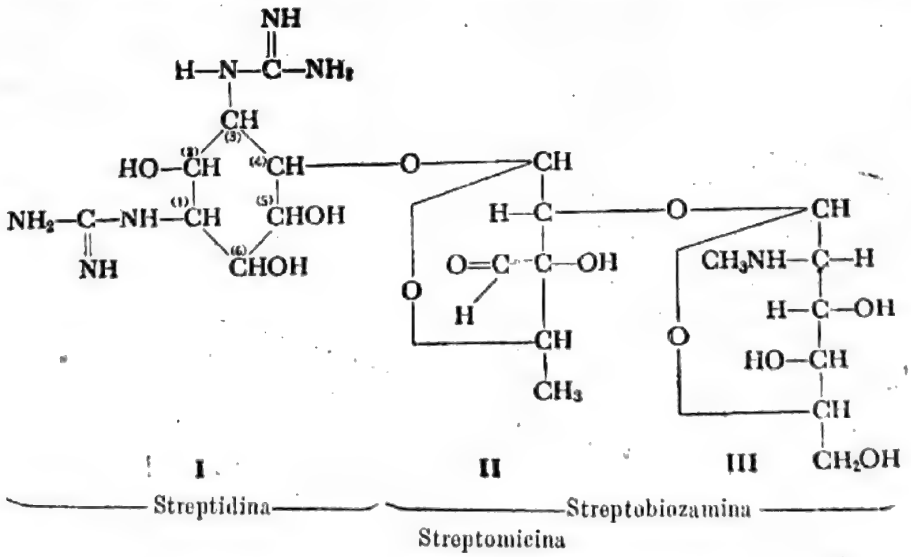
ANTIBIOTICELE (*continuare*)

II. STREPTOMICINA ŞI DIHIDROSTREPTOMICINA

Istorie, origine şi nomenclatură. Streptomicina a fost descoperită în 1944 de Schatz, Bugie şi Waksman în culturile actinomicetei *Streptomyces griseus*. Curînd după aceea i s-a determinat spectrul antibacterian *in vitro* şi *in vivo* şi s-a stabilit acţiunea ei împotriva bacilului tuberculozei şi au început experimentările clinice. Ulterior, streptomicina a început să fie produsă pe scară largă, atingînd numai în S.U.A. o cantitate anuală care a crescut de la 250 g în 1946 la aproape 200 de tone în 1951. Streptomicina s-a impus rapid ca agent chimioterapic datorită mai multor factori. Ineficacitatea penicilinei faţă de bacteriile gram-negative a stimulat căutarea de noi antibiotice cu un spectru chimioterapeutic diferit. Numeroasele lucrări anterioare întreprinse cu *streptotricina*, asemănătoare din punct de vedere chimic şi biologic cu streptomicina, dar mai toxică, au folosit ca bază experimentală. Mai mult, la început cînd streptomicina nu era disponibilă decît în cantităţi mici, Comitetul pentru chimioterapie al Consiliului naţional de cercetări a coordonat şi accelerat investigaţiile clinice, astfel încît să se poată obţine cît mai multe informaţii asupra modului de acţiune şi indicaţiilor posibile ale antibioticului în cel mai scurt timp. Descoperirea faptului că streptomicina este eficace în tratamentul tuberculozei umane a dat un nou imbold care a accelerat cercetările asupra antibioticului şi substanţelor înrudite (Referatele lui, Waksman, 1949, 1951, 1953; Riggins şi Hinshaw, 1949).

Origine. Actinomiceta *Streptomyces griseus* aparţine unui grup de ciuperci bine reprezentat în gunoiul folosit ca îngrăşămînt, în mîl, în dejecţiile animale, în apă, în praf şi în sol. Tot din *Streptomyces* s-au obţinut şi alte antibiotice utilizate în clinică: *cloramfenicolul, clortetraciclina (aureomicina), oxitetraciclina (teramicina), eritromicina, carbomicina* şi *neomicina*. Tulpina de *Streptomyces griseus* care produce streptomicina a fost izolată de Schatz şi Waksman în 1943; ea a devenit originea tuturor culturilor folosite astăzi în industrie pentru producerea streptomicinei. Antibioticul aflat în farmacii este produs după tehnica culturilor în profunzime în tancuri de fermentare mari. În scurt timp au fost descoperite noi substanţe strîns înrudite cu streptomicina. Dintre acestea, singura folosită curent în terapeutică este *dihidrostreptomicina* obţinută prin hidrogenarea catalitică a streptomicinei. Spectrul ei antibacterian şi activitatea ei antibacteriană se aseamănă cu cele ale substanţei înrudite. În plus, compusul este mai stabil, mai puţin nociv pentru aparatul vestibular, dar mai nociv pentru aparatul auditiv la om, şi provoacă ceva mai puţine reacţii de hipersensibilitate.

Chimie. Streptomicina, un derivat hidrocarbonat, este N-metil-L-glucozaminidostreptozidostreptidină. Este o bază organică cu o intensă activitate giratoare, cu un mare număr de grupări hidrofile şi de grupări funcţionale. Caracterul ei bazic este determinat de 2 grupări guanidice puternic alcaline şi de o grupare metilaminică, slab alcalină. Prezentăm mai jos formula ei structurală şi părţile componente.



Legăturile glicozidice din molecula streptomicinei permit clivarea ei în părţile constituente (indicate în formulă prin cifre romane). Astfel, hidroliza acidă a streptomicinei pune în libertate *streptidina* şi *streptobiozamina*. Streptidina (I) 1,3-diguanido-2, 4, 5, 6-tetrahidroxiciclohexan are structura unui inozitol în care 2 grupări hidroxilice sînt înlocuite prin 2 grupări guanidice. Streptidina pare a fi componenta răspunzătoare de efectele neurotoxice întîrziate ale streptomicinei. Streptobiozamina este un dizaharid care constă din N-metil-L-glucozamină (III) şi streptoză (II), care este 4-metil-1-tetroza, în care hidrogenul din poziţia 3 este înlocuit de un radical formilic. *Dihidrostreptomicina* este rezultatul hidrogenării catalitice a grupării funcţionale carbonilice libere (O:CH—) din componenta streptozică a streptomicinei într-o grupare carbinol ($HOCH_2$—). Relaţiile complexe dintre structura chimică a streptomicinei şi activitatea ei antimicrobiană au fost analizate de Umbreit (1952).

Au fost preparate mai multe săruri cristalizate de streptomicină: *sulfatul*, *clorhidratul*, *fosfatul* şi *complexul cu clorură de calciu* (o sare dublă compusă din 3 molecule de triclorhidrat de streptomicină şi o moleculă de clorură de calciu). Dihidroştreptomicina nu formează un complex cu clorura de calciu; ea nu se găseşte sub formă de substanţă pură, ci sub formă de clorhidrat sau de sulfat. Soluţiile de streptomicină şi dihidrostreptomicină sînt levogire.

Stabilitate şi testare. Streptomicina este destul de stabilă, atît în formă uscată, cît şi în soluţie. În forma uscată, este stabilă cel puţin 2 ani în flaconul original nedesfăcut, la temperatura camerei. Atît substanţa pură, cît şi sărurile ei cu acizii anorganici sînt higroscopice şi foarte solubile în apă. Soluţiile sărurilor ce se găsesc în farmacii sînt stabile la valori de pH între 3 şi 7 cel puţin 60 de zile la temperatura între 7 şi 25°. Soluţiile care au fost acidificate (sub pH 3) sau alcalinizate (peste pH 8) sînt mult mai puţin stabile, în special la temperaturi mai mari. Nu se injectează parenteral decît soluţiile proaspăt preparate, pentru a evita pericolul de contaminare. Soluţiile de antibiotic nu vor fi autoclavate. Streptomicina este hidrolizată de acizi sau alcali în derivate care sînt lipsite de acţiunea antimicrobiană. Sărurile dihidrostreptomicinei sînt de asemenea destul de stabile şi foarte solubile în apă, dar nu produc delicvescenţă. Activitatea medicamentului scade în serul uman, în parte datorită formării unui complex inactiv. Streptomicina este mai puţin activă în mediu acid decît într-unul uşor alcalin, fapt de care trebuie să se ţină seama la pregătirea mediilor de cultură şi de testare şi în tratamentul infecţiilor căilor urinare. Spre deosebire de penicilină, streptomicina nu este inactivată de nici o enzimă bacteriană cunoscută.

Testarea streptomicinei şi a dihidrostreptomicinei se face prin metode microbiologice şi chimice; la determinarea concentraţiei antibioticelor în lichidele biologice se folosesc de regulă metodele microbiologice. De asemenea, sensibilitatea bacteriilor la streptomicine este determinată tot prin testare biologică; descrierea tehnicilor respective nu intră în cadrul acestui volum.

EFECTELE ASUPRA AGENŢILOR MICROBIENI

În cele ce vor urma vom expune datele necesare pentru a înţelege indicaţiile clinice ale streptomicinelor şi pentru a explica anumite chestiuni strîns legate de utilizarea antibioticului în clinică, ca de exemplu rezistenţa bacteriană şi factorii care influenţează eficacitatea lui chimioterapică. Materialul informativ, privind efectele streptomicinei asupra *M. tuberculosis in vitro* şi *in vivo* şi instalarea rezistenţei bacililor tuberculoşi la acest antibiotic, a fost prezentat *in extenso* în capitolul 55. Eficacitatea antibacteriană a streptomicinelor în comparaţie cu celelalte antibiotice a fost prezentată în tabelul 57.

Factorii care influenţează activitatea antibacteriană. Activitatea antibacteriană a streptomicinei este condiţionată de mulţi factori. Un element important este *pH mediului*. Streptomicina este mult mai activă într-un mediu uşor alcalin decît într-unul acid. De exemplu, antibioticul este de 20—80 de ori mai activ faţă de bacilii gram-negativi la pH 8 decît la pH 5,8. Din acest motiv, în cursul tratamentului cu streptomicină al infecţiilor căilor urinare se administrează alcaline (Harris şi alţii, 1947). Creşterea acidităţii locale, produsă de lezarea tisulară, pare să explice de ce medicamentul nu reuşeşte să suprime bacteriile în anumite leziuni locale. *Mărimea inoculului şi densitatea populaţiei bacteriene* sînt de asemenea factori importanţi; cu cît numărul germenilor este mai mare şi cu cît densitatea lor este mai mare, cu atît va fi nevoie de o concentraţie mai mare de streptomicină pentru a le inhiba creşterea. Deoarece în orice populaţie bacteriană există germeni cu sensibilitate diferită la o anumită concentraţie de medicamente, cu cît inoculul este mai mare, cu atît numărul absolut de bacterii relativ rezistente este mai important. În general, *concentraţia streptomicinei* joacă rolul principal. Viteza de multiplicare a bacteriilor sensibile variază invers proporţional cu concentraţia antibioticului. Concentraţiile subinhibitoare de streptomicină au de fapt un efect stimulant asupra creşterii multor bacterii *in vitro* şi s-a arătat că acelaşi fenomen se petrece şi *in vivo*. *Sîngele* şi *serul* tind să micşoreze efectul antibacterian al antibioticului, dar acesta este în mare măsură rezultatul stimulării creşterii bacteriene de către anumiţi factori favorizanţi, din ser; germenii a căror creştere nu este sporită de ser nu prezintă o sensibilitate scăzută la streptomicină într-un mediu care conţine ser. De asemenea, *lichidul cefalorahidian* inhibează şi el efectul antibioticului. *Condiţiile anaerobe* nu sînt favorabile acţiunii antibioticului, probabil în parte datorită unei scăderi a pH. Bacteriile nu par să producă o substanţă antagonistă specifică faţă de streptomicină, ca de exemplu penicilinaza faţă de penicilină.

Acţiunea in vitro. Streptomicina are un spectru larg de acţiune antibacteriană. Este deosebit de activă faţă de bacilii gram-negativi. Printre cei mai sensibili germeni la antibiotice *in vitro* (inhibare completă a creşterii la o concentraţie mai mică de 10 μg pe mililitru) sînt: *B. anthracis*, *K. pneumoniae*, *Pasteurella tularensis*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Pasteurella pestis*, *Brucella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Leptospira*, *Donovania granulomatosis* şi *M. tuberculosis*. Printre germenii cu sensibilitate moderată la streptomicină *in vitro* (inhibiţie completă a creşterii la concentraţii

între 10 şi 100 μg la mililitru) sînt: *A. aerogenes*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, anumite rickettsii, *S. aureus*, *Str. faecalis* şi *Vibrio cholerae*. Sensibilitatea diferitelor tulpini aparţinînd aceleiaşi specii bacteriene poate varia foarte mult. În plus, rezultatele obţinute *in vitro* depind de mai mulţi factori, ca de exemplu tehnica utilizată, durata expunerii, faza de creştere a bacteriilor, momentul final considerat, compoziţia şi pH mediului, mărimea inoculului etc. Ca şi penicilina, streptomicina este mai activă împotriva celulelor care cresc rapid decît a celor care se află în repaus. În concentraţii mici, medicamentul este bacteriostatic. În concentraţii mari, poate fi bactericid. Nu toţi germenii sensibili la streptomicină *in vitro* sînt alteraţi de ea şi *in vivo*. De exemplu, medicamentul este relativ ineficace în tratamentul infecţiilor clinice determinate de germeni din grupul *Salmonella* şi *Brucella*. Dimpotrivă, majoritatea bacteriilor sensibile *in vivo* sînt inhibate de antibiotic şi *in vitro*. Printre agenţii microbieni insensibili la streptomicină sau afectaţi numai de concentraţii mari sînt: *ciupercile patogene*, anumite *rickettsii*, *virusurile*, *plasmodiile*, *tripanosomele*, *tricomonadele*, *spirochetele* şi *amebele* (Referatul lui Youmans şi Fischer, 1949).

Infecţiile experimentale. Streptomicina este eficace în multe tipuri de infecţii experimentale produse la animalele de laborator. În general, dar nu totdeauna, germenii *foarte* sensibili la antibiotic *in vitro* sînt sensibili şi *in vivo*. Discrepanţele dintre rezultatele publicate se explică în multe cazuri prin virulenţa diferită a tulpinii, calea de administrare a medicamentului, schema terapeutică, specia animalului-gazdă, intensitatea infecţiei şi rapiditatea cu care s-a instalat rezistenţa. Printre infecţiile experimentale în care antibioticul are o acţiune curativă intensă sînt cele determinate de *H. influenzae*, *B. anthracis*, *M. tuberculosis*, *Donovania granulomatosis*, *K. pneumoniae*, *P. pestis*, *P. tularensis*, *Salmonella schottmülleri*, *Salmonella typhosa*, *Neisseria meningitidis* şi *Diplococcus pneumoniae* (Referatul lui Heilman şi Rake, 1949).

Efectul streptomicinei administrate pe cale bucală asupra florei intestinale. Deoarece streptomicina se absoarbe în cantitate redusă din tubul digestiv şi nu este inactivată la nivelul lui, în conţinutul intestinal se realizează concentraţii mari de antibiotic cînd acesta este administrat *per os*. În consecinţă, în decurs de 1—2 zile, flora intestinală este inhibată intens şi conţinutul bacterian al fecalelor scade foarte mult. Sub acest aspect, streptomicina este mai activă decît sulfamidele folosite ca antiseptice intestinale. Germenii coliformi şi cei care nu fermentează lactoza sînt deosebit de sensibili şi pot dispărea complet din scaunul animalelor de experienţă. Cînd se administrează doze mari de antibiotic, nu se mai găsesc în fecale decît cîteva bacterii gram-pozitive formatoare de spori. Dozele obişnuit administrate la om nu afectează streptococii, clostridiile, bacteroizii şi *Candida* din fecale. Dacă administrarea medicamentului continuă, germenii reapar în scaun în ordinea în care se instalează rezistenţa lor la antibiotic. După ce administrarea lui a sistat sînt necesare cîteva zile pentru restaurarea unei flore intestinale normale. Streptomicina este administrată pe cale orală, în scop profilactic bolnavilor care vor fi supuşi unei intervenţii chirurgicale pe abdomen. Dacă este asociată cu ftalilsulfatiazolul, este mai eficace decît fiecare medicament în parte. Se mai folosesc şi alte antibiotice în acelaşi scop. Modificarea florei bacteriene intestinale sub acţiunea streptomicinei poate determina deficite experimentale de vitamine, în special de biotină şi vitamină K.

Potenţarea acţiunii streptomicinei prin tratament asociat. Posibilităţile de a obţine efecte chimioterapeutice mai bune, de a micşora toxicitatea antibioticului şi de a diminua rezistenţa bacteriilor asociind streptomicina cu alţi agenţi antibacterieni au fost studiate pe scară largă, atît experimental, cît şi clinic. Nu putem rezuma aci literatura imensă care tratează acest subiect. Am redat la pag. 1108 o schemă a rezultatelor care pot fi obţinute asociind streptomicina cu alte medicamente şi am prezentat cîteva exemple clinice în paragrafele în care am discutat indicaţiile terapeutice, ca şi în tabelul 57. Aspectele particulare ale tratamentului asociat în tuberculoză au fost prezentate în capitolul 55.

Mecanismul acţiunii antibacteriene. Nu se poate face încă nici o afirmaţie categorică asupra mecanismului prin care streptomicina îşi exercită efectele antibacteriene. Au fost propuse mai multe ipoteze: precipitarea acidului dezoxiribonucleic, oxidarea acidului ribonucleic, inhibiţia formării de enzime adaptative; dar nici unul dintre aceste efecte nu este specific streptomicinei. Alte lucrări sugerează că streptomicina *tulbură reacţiile de oxidoreducere din celulele bacteriene*. De exemplu, în celulele bacteriene în care oxidarea acetatului este redusă sau nulă, streptomicina inhibează condensarea piruvatului cu oxalacetatul, necesară pentru formarea unui compus intermediar, care este oxidat ulterior. Se pare că variantele rezistente şi cele dependente ale bacteriilor streptomicinosensibile nu sînt capabile să realizeze condensarea oxalacetatului cu piruvatul în cantităţi decelabile. Cum tocmai această reacţie este considerată a fi inhibată de către streptomicină la tulpinile sensibile la antibiotic, rezultă că capacitatea de a creşte în prezenţa antibioticului depinde de apariţia unor căi metabolice noi, care permit celulei bacteriene să se dispenseze de această condensare. Concentraţiile foarte mari de medicament (300 μg pe mililitru) inhibează condensarea oxalacetatului cu piruvatul în mitocondriile celulelor animale; s-a sugerat că motivul pentru care celulele gazdei nu sînt afectate de concentraţiile terapeutice ale antibioticului ar fi impermeabilitatea suprafeţelor lor celulare şi mitocondriale pentru streptomicină. Altă teorie susţine că streptomicina se combină cu grupările sulfhidrilice şi împiedică astfel sinteza proteinelor de către bacterii, blocînd gruparea funcţională a cisteinei. Deoarece acţiunea antibacteriană a streptomicinei este antagonizată de un mare număr de substanţe biologic active, s-a sugerat că medicamentul inhibează formarea sau folosirea unui metabolit bacterian esenţial; natura acestui metabolit nu este cunoscută. Teoriile de mai sus au comun principiul că medicamentul tulbură diviziunea celulei bacteriene sau sinteza protoplasmei ei prin blocarea unor sisteme enzimatice specifice, indispensabile acestor procese. Faptul că s-a constatat că streptomicina alterează procese atît de diferite ale metabolismului bacterian denotă că ea acţionează într-o anumită manieră

Scanned with OKEN Scanner

unică, fundamentală, care nu a putut fi încă precizată. Diferitele rezultate publicate de numeroşi cercetători pot fi corecte, dar ele nu pot fi corelate decît cu procese secundare, rezultate ale acţiunii primare a medicamentului (referatele lui Henry şi Hobby, 1949; Wyss şi alţii, 1953; Umbreit, 1953).

Rezistenţa şi dependenţa la streptomicină. Aceste 2 fenomene sînt tratate împreună pentru că procesele celulare de care sînt legate sînt probabil strîns înrudite. Cît timp nu se cunoaşte exact mecanismul de acţiune al streptomicinei asupra bacteriilor, nu se poate da o explicaţie concludentă asupra rezistenţei sau dependenţei la streptomicină. Instalarea rezistenţei bacteriilor la antibiotic reprezintă un mare dezavantaj şi principala cauză a eşecului în tratamentul cu streptomicină, în special cînd acesta este administrat un timp îndelungat, în infecţii cronice, ca endocardita bacteriană subacută şi tuberculoza. De-a lungul anilor, ca urmare a folosirii pe scară largă a streptomicinelor, au apărut tulpini rezistente, nu numai printre bacilii gram-negativi, în special *P. vulgaris*, *Ps. aeruginosa* şi *A. aerogenes*, ci şi printre cocii gram-pozitivi, în special *S. aureus* şi *Str. faecalis*. Din acest motiv, streptomicinele nu trebuie folosite decît în tratamentul infecţiilor determinate de germeni a căror sensibilitate la acţiunile antibacteriene ale antibioticului a fost dovedită prin teste de laborator. Detalii asupra rezistenţei bacilului tuberculos la streptomicine se găsesc în capitolul 55 (Referatele lui Miller şi Bohnhoff, 1949; Steenken şi Wolinsky, 1949; Henry şi Hobby, 1949).

Rezistenţa. Bacteriile pot deveni rapid rezistente la concentraţii mari de streptomicină, atît *in vitro*, cît şi *in vivo*. Vom cita numai 2 din numeroasele exemple clinice. După o lună de tratament cu streptomicină, într-un caz de endocardită bacteriană subacută, germenul *(B. abortus)* a devenit rezistent la o concentraţie de 7 500 μg pe mililitru, în timp ce la început era sensibil la 1 μg pe mililitru. În decurs de 48 de ore de la instituirea tratamentului cu streptomicină într-un caz de infecţie a căilor urinare, bacteriile gram-negative, care produseseră boala, au devenit de peste 4 000 de ori mai rezistente la antibiotic. Au fost comunicate numeroase cazuri clinice asemănătoare de rezistenţă bacteriană marcată la antibiotic. Experimental se poate obţine *in vitro* un grad înalt de rezistenţă cu ajutorul tehnicilor standard de subcultură în serie pe medii care conţin concentraţii crescînde de streptomicină; viteza cu care se instalează rezistenţa este proporţională cu numărul de bacterii însămînţate la fiecare trecere. Orice concentraţie dată de streptomicină inhibează creşterea germenilor sensibili la această concentraţie, dar permite multiplicarea celor cîtorva bacterii care sînt suficient de rezistente. Cînd inoculul original este mare, rezistenţa atinge mai repede un grad înalt pentru că un inocul important are mai multe şanse să conţină cîteva bacterii foarte rezistente care apoi dau naştere la generaţii succesive de germeni refractari la streptomicină. Aceste bacterii sînt considerate a fi rezultatul unei mutaţii întîmplătoare care apare însă constant; rezistenţa lor este un caracter transmisibil. Totuşi, nu este exclus ca unele celule, care iniţial erau sensibile la antibiotic, să se adapteze la medicament în urma expunerii lor la el (vezi p. 1109). Celulele în repaus nu devin rezistente la streptomicină, dar nici nu sînt sensibile la acţiunea ei bactericidă. De regulă, tulpinile care au devenit foarte rezistente nu-şi mai recapătă sensibilitatea, nici dacă sînt trecute în repetate rînduri pe medii lipsite de streptomicină şi nici după treceri repetate la animale. Deşi unele tulpini de bacterii *(Salmonella)* îşi pot pierde virulenţa concomitent cu apariţia rezistenţei la streptomicină, de regulă nu se observă nici o deosebire de virulenţă între tulpinile rezistente şi tulpinile originare. Bacteriile cu rezistenţă cîştigată la streptomicină nu prezintă în mod obişnuit rezistenţă încrucişată la alte chimioterapice. (Demerec, 1948, 1949; Miller şi Bohnhoff, 1949; Eagle şi alţii, 1952; Alexander şi Leidy, 1953 şi mulţi alţii).

Dependenţa. Anumite tulpini ale multor specii diferite de bacterii nu sînt numai rezistente la streptomicină, ci şi dependente de medicament în ce priveşte creşterea lor. Concentraţia de streptomicină, sub nivelul căreia varianta dependentă nu mai poate să crească, are o valoare foarte apropiată de a concentraţiei peste nivelul căreia tulpina originară sensibilă nu se mai poate multiplica. Dependenţa la streptomicină este considerată caracter ereditar care apare în urma unei mutaţii. Variantele dependente sînt mult mai frecvente decît variantele pur rezistente şi se crede că îşi au originea în mutaţii întîmplătoare care apar într-o populaţie de bacterii streptomicinosensibile. Cînd se inoculează la animale bacterii streptomicinodependente, infecţia nu apare decît dacă se administrează streptomicina. Dependenţa la streptomicină, în ce priveşte aptitudinea de a creşte, este specifică; dintre numeroasele substanţe cercetate, numai dihidrostreptomicina, manozidostreptomicina şi anumite streptomicilamine cu lanţul lateral alkilic substituit la azot pot înlocui streptomicina. Importanţa clinică a fenomenului dependenţei reiese din faptul că în cursul tratamentului pot să apară bacterii dependente; ulterior creşterea acestora va fi stimulată de însăşi medicamentul destinat să le suprime. S-au găsit germeni dependenţi în culturile de exsudat faringian la bolnavii supuşi unui tratament cu streptomicină. Literatura nu menţionează reacţii secundare nocive sau insuccese terapeutice datorite instalării dependenţei, dar acest lucru poate fi datorit în parte faptului că nu se practică în mod constant culturi pentru decelarea tulpinilor streptomicinodependente (Paine şi Pindland, 1948; Rake, 1948; Winsten, 1949; Referatul lui Miller şi Bohnhoff, 1949 etc.).

Mecanismul rezistenţei şi al dependenţei. Mecanismele rezistenţei şi dependenţei la streptomicină nu sînt cunoscute. Nu s-au putut constata deosebiri semnificative sau evidente între activitatea metabolică sau imunologică a tulpinilor sensibile şi a celor rezistente sau dependente decît în foarte puţine cazuri (Rosanoff şi Sevag, 1953). Dacă graţie mutaţiei suferite bacteriile pot folosi sau îşi pot forma o nouă cale metabolică care să nu mai fie tulburată de streptomicină, ele devin rezistente la medicament. Dacă vreo componentă a moleculei de streptomicină poate lua locul vreunui metabolit sau vreunei coenzime care la germenul originar este esenţială creşterii, bacteriile devin dependente de medicament. Aceste postulate trebuie să fie verificate experimental.

Dihidrostreptomicina. Efectele antibacteriene ale dihidrostreptomicinei sînt foarte asemănătoare celor ale streptomicinei. *In vitro*, ea are o potenţă practic egală cu a streptomicinei faţă de majoritatea germenilor testaţi, inclusiv *M. tuberculosis*, fiind ceva mai puţin activă faţă de *B. subtilis*, *S. schottmülleri*, *S. enteritidis* şi *S. typhosa*. *In vivo* aptitudinea celor 2 compuşi de a preveni sau vindeca infecţiile experimentale diferă foarte puţin. Se consideră că derivatul dihidro îşi exercită efectele antibacteriene în acelaşi mod ca şi compusul înrudit. Nu avem dovada că dihidrostreptomicina este oxidată în streptomicină de către bacterii sau că ea devine activă numai după această transformare. Din nefericire, rezistenţa

Scanned with OKEN Scanner

la dihidrostreptomicină apare tot atît de uşor ca şi la substanţa înrudită şi germenii rezistenţi faţă de unul dintre cei 2 compuşi sînt rezistenţi şi faţă de celălalt.

Absorbţie, distribuţie, metabolism intermediar şi excreţie. În acest paragraf, absorbţia, distribuţia, metabolismul intermediar şi eliminarea streptomicinei vor fi tratate aproape exclusiv pe baza informaţiilor obţinute în cursul cercetărilor întreprinse la om (referatele generale ale lui Robinson, 1946; Rake şi Donovick, 1949; Molitor şi Graessle, 1950).

Absorbţie. Streptomicina se absoarbe în cantitate redusă din tubul digestiv. Chiar dacă se ingerează doze foarte mari, în plasmă şi în urină nu apar decît cantităţi foarte mici de medicament. Explicaţia acestei absorbţii reduse nu este cunoscută; streptomicina nu este inactivată în tubul intestinal; ea se elimină aproape cantitativ în fecale. Absorbţia medicamentului de la locul injecţiilor intramusculare şi subcutanate este destul de rapidă; medicamentul atinge o concentraţie maximă în plasmă, în decurs de 30 de minute pînă la 3 ore. Inhalarea de aerosoli de streptomicină nu produce concentraţii plasmatice sau urinare semnificative. Cantitatea absorbită din cavităţile pleurală şi peritoneală este destul de redusă; streptomicina nu pătrunde de loc sau foarte puţin prin pielea sau mucoasa intactă.

Distribuţie. Streptomicina se distribuie în ţesuturile umane ca şi cum nu s-ar găsi decît în apa extracelulară. Substanţa pătrunde în cantitate mică în *eritrocite*; de aceea, concentraţia plasmatică este aproape de 2 ori mai mare decît aceea din sîngele total. Aproximativ 1/3 din streptomicina plasmatică este legată de proteine; această legătură face ca o fracţiune apreciabilă să nu poată fi filtrată prin glomerulul renal (vezi mai jos). La nivelul rinichiului concentraţia antibioticului este relativ mare; cantităţi apreciabile se găsesc de asemenea în ficat, muşchi şi tiroidă; în schimb, în creier, în plămîni, ganglioni limfatici şi splină medicamentul, practic, nu se găseşte. Streptomicina difuzează uşor în *lichidul peritoneal* şi atinge concentraţii care pot egala pe cele din plasmă, în special la bolnavii de peritonită. Antibioticul difuzează mai lent în *lichidul pleural*, unde atinge o concentraţie de aproximativ jumătate din cea plasmatică; în empieme însă, nu pătrunde uşor. Cele mai multe cercetări arată că streptomicina difuzează lent în *lichidul cefalorahidian* şi numai în cantitate foarte mică (0,15—0,6 μg pe mililitru) chiar după doze parenterale mari şi repetate. La bolnavii cu meningită însă atinge mai uşor o concentraţie terapeutică ajungînd la 1/3 pînă la 1/2 din concentraţia plasmatică a medicamentului. Substanţa pătrunde greu în *umorile ochiului*, cu excepţia umoarei apoase secundare. În umoarea vitroasă, streptomicina pătrunde în cantitate mică. Ea poate fi găsită în *lichidul sinovial* (2,5—5 μg pe mililitru), cînd se injectează intramuscular doze complete la bolnavii cu artrită infecţioasă. Ea difuzează şi în *lichidul pericardic*, unde atinge concentraţii eficace. Cînd se administrează un tratament cu streptomicină femeilor însărcinate la termen, antibioticul poate fi găsit în lichidul amniotic şi în plasma fetală, în concentraţie de aproximativ 50% din aceea din plasma maternă.

Excreţie. Aproximativ 70% din streptomicina administrată parenteral este excretată în urină în decurs de 24 de ore, la bolnavii cu o funcţie renală normală. După o doză unică eliminarea se face rapid în primele 2—4 ore şi cea mai mare parte apare în urină în primele 12 ore. Practic, toată cantitatea este excretată nemodificată. *Clearance*-ul renal al streptomicinei la om este mai mic cu aproximativ 30% decît debitul de filtrare glomerulară, măsurată prin *clearance*-ul tiosulfatului (Boxer şi alţii, 1949). Medicamentul nu pare să se reabsoarbă la nivelul tubilor, deoarece *clearance*-ul lui este independent de variaţiile concentraţiei lui plasmatice sau de ale debitului urinar. Legarea streptomicinei de proteinele plasmatice explică valoarea *clearance*-ului antibioticului. Cum medicamentul nu este excretat de tubii renali, eliminarea lui nu este întîrziată de substanţe (de tipul probenecidului) care provoacă o blocare tubulară. În cazurile de *insuficienţă renală*, excreţia streptomicinei scade. Cînd funcţia renală este grav afectată, în urină se poate elimina mai puţin de 2% din doza administrată parenteral, iar concentraţia plasmatică poate rămîne constantă timp de mai multe zile. Dacă tratamentul continuă, concentraţia plasmatică a streptomicinei creşte considerabil şi apar efecte toxice grave. De aceea, în aceste cazuri, trebuie să se practice determinări repetate ale concentraţiilor plasmatice ale streptomicinei.

O mică fracţiune din streptomicina administrată parenteral este secretată de ficat în *bilă*. La om, după doze mari se pot atinge concentraţii maxime de 10—20 μg pe mililitru de bilă. Medicamentul ajunge în vezicula biliară numai pe calea canalului cistic. Capacitatea ficatului de a secreta streptomicină este un indice sensibil al funcţiei hepatice; la indivizii cu funcţie hepatică normală, streptomicina trebuie să atingă în bilă o concentraţie minimă de 1,5 μg, pe mililitru, în decurs de 3 ore, după o injecţe intramusculară de 0,1 g. Medicamentul nu este concentrat în bila hepatică, iar nivelul pe care îl atinge aci este de aproximativ un sfert din cel plasmatic. *Fecalele* conţin o cantitate mică de streptomicină după injecţiile intravenoase cu doze mari de medicament. Celelalte emonctorii nu excretă decît cantităţi neglijabile de streptomicină. Aceasta nu se găseşte în lichidul prostatic.

Cam 10—30% din cantitatea de streptomicină administrată parenteral nu este excretată. Cu toate acestea, nu a fost identificat încă nici un produs de degradare a streptomicinei. Mai mult, cînd insuficienţa renală este importantă, concentraţia ei plasmatică, persistă timp îndelungat la un nivel

Scanned with OKEN Scanner

constant; acest fapt sugerează că streptomicina nu este transformată repede în substanţe inactive la nivelul ţesuturilor. Excreţia incompletă poate fi explicată prin depozitarea medicamentului în organism.

Dihidrostreptomicina. Absorbţia, distribuţia, metabolismul intermediar şi excreţia dihidrostreptomicinei sînt foarte asemănătoare, sub toate aspectele, cu cele ale streptomicinei, atît la animale, cît şi la om. Doze intramusculare echivalente produc concentraţii plasmatice comparabile, deşi viteza cu care acestea scad poate fi ceva mai mică pentru dihidrostreptomicină, care poate fi găsită în concentraţii decelabile pînă la 24 de ore după o injecţie unică de 1 sau 2 g.

Concentraţia sanguină şi urinară. Concentraţia streptomicinei în plasmă depinde de mai mulţi factori: doza, calea de administrare, intervalul dintre doze şi funcţia renală. O injecţie intravenoasă unică de 0,25—0,5 g produce rapid concentraţii plasmatice de 25 pînă la peste 50 μg pe mililitru. Concentraţia scade la 3—5 μg pe mililitru în decurs de 6 ore după injecţie. Dacă se administrează doze asemănătoare pe cale intramusculară, concentraţia plasmatică maximă este de aproximativ jumătate din concentraţia plasmatică maximă observată după administrarea pe calea intravenoasă; ea nu atinge acest nivel decît după 1 sau 2 ore şi scade ceva mai încet. Dozele intramusculare obişnuite (0,5 g din 6 în 6 ore) dau concentraţii plasmatice între 7 şi 15 μg pe mililitru, concentraţii care de regulă sînt eficace împotriva majorităţii tulpinilor de bacterii streptomicinosensibile. La aceleaşi doze, concentraţiile urinare ating 200—1 500 μg pe mililitru, în funcţie de *clearance*, funcţia renală şi volumul urinar. Concentraţiile mari pe care le atinge medicamentul în urină justifică utilizarea lui în infecţiile căilor urinare.

Preparate. *Sulfatul de streptomicină* şi *sulfatul de dihidrostreptomicină* sînt singurele preparate oficiale ale acestor antibiotice incluse în F.S.U.; ele îndeplinesc cerinţele „Federal Food and Drug Administration" în ce priveşte sterilitatea, activitatea şi toxicitatea. Ele se prezintă ca pulberi sterile, uscate sau ca soluţii sterile pentru *injecţii parenterale*; fiecare flacon conţine echivalentul a 1 sau 5 g substanţă; fiecare mililitru de soluţie conţine de regulă 0,5 g din substanţa respectivă. Sulfatul de streptomicină se prezintă şi ca tablete de 0,1 g substanţă pentru prepararea *soluţiilor de aerosoli*; sulfatul de dihidrostreptomicină se găseşte în flacoane speciale pentru *inhalaţii* care conţin 50 mg substanţă. *Complexul streptomicină-clorură de calciu* (M.N.N.) se găseşte sub formă de pulbere, în flacoane care conţin 1 sau 5 g streptomicină. Streptomicinele se găsesc şi ca preparate pentru aplicări topice, sub formă de *unguente*, care conţin cel puţin 5 mg pe gram de vehicul. *Streptoduocina* este numele generic al unor mixturi în părţi egale de sulfat de streptomicină şi de dihidrostreptomicină *(distreptocin, districin, duostrep)*. Streptoduocina nu va fi administrată bolnavilor care prezintă reacţii de hipersensibilitate la streptomicină sau la dihidrostreptomicină; utilizarea ei poate sensibiliza la ambele medicamente concomitent. De asemenea, această mixtură nu trebuie să fie injectată intrarahidian. Se pare că asocierea celor două substanţe produce mai puţine efecte ototoxice decît fiecare dintre ele în parte, în doze asemănătoare. Ca şi penicilina, streptomicinele se găsesc şi în asociere cu alte antibiotice sau alte medicamente antituberculoase; aceste preparate cu doze fixe nu sînt însă avantajoase. Streptomicina se găseşte şi sub formă de tablete pentru administrare perorală.

Căi de administrare şi posologie. Preparatele de streptomicină pot fi administrate pe diverse căi; alegerea căii depinde de tipul şi localizarea infecţiei. *Injecţiile intramusculare profunde administrate intermitent* constituie metoda cea mai des folosită pentru administrarea parenterală a streptomicinei şi a dihidrostreptomicinei. Medicamentele se dizolvă în apă distilată, sterilă, fără pirogeni, în soluţie de clorură de sodiu 0,9% sau în soluţie de dextroză 5%, realizînd o concentraţie de 100—200 mg de streptomicină (substanţă) sau 250—500 mg de dihidrostreptomicină (substanţă) pe ml de solvent. În soluţii mai diluate, sulfatul de streptomicină poate fi injectat şi *subcutanat*. (Injecţia intramusculară a soluţiei de sulfat de dihidrostreptomicină poate fi dureroasă; durerea este mai mică dacă se utilizează soluţii proaspete, dacă se schimbă prin rotaţie locul injecţiei, dacă se evită injectarea soluţiei în ţesutul subcutanat, dacă injectarea decurge lent şi dacă se foloseşte un solvent cu acţiune anestezică locală.) Doza zilnică totală variază între 2 şi 4 g în infecţiile grave şi 1 g în infecţiile uşoare produse de germeni foarte sensibili. De regulă, injecţiile se administrează la intervale de 6—12 ore şi continuă cel puţin 48—72 de ore după normalizarea temperaturii şi dispariţia tuturor semnelor infecţiei. Nu se injectează mai mult de 2 ml de fiecare parte; injecţiile vor fi practicate prin rotaţie în muşchii fesieri, ai coapsei, în muşchiul triceps şi în deltoid. Vor fi folosite doze suficient de mari pentru a vindeca infecţia cît de repede posibil, înainte ca bacteriile să devină rezistente la streptomicină. Tratamentul neadecvat favorizează instalarea rezistenţei. În majoritatea cazurilor este suficientă o doză de 0,5 g la fiecare 6 ore. Cu excepţia tuberculozei şi a endocarditei bacteriene subacute, durata tratamentului cu streptomicină nu depăşeşte decît rareori 7—10 zile, în infecţiile produse de germenii sensibili la antibiotic. Schemele de tratament utilizate în tuberculoză au fost descrise în capitolul 55.

Streptomicina, dar nu şi *dihidrostreptomicina*, poate fi injectată şi *intravenos*; se administrează 1 sau 2 g sulfat dizolvat într-un litru de soluţie cloruro-sodică 0,9%, în perfuzie (nu cu seringa), cu un debit de 25 de picături pe minut. Doza zilnică este de 1,5—2,5 g. Calea *intrarahidiană* poate fi asociată tratamentului intramuscular la bolnavii cu meningită produsă de germeni sensibili la streptomicină. (Nu se administrează dihidrostreptomicină intrarahidian, pentru că produce complicaţii ototoxice.) Doza de streptomicină în aceste cazuri nu va depăşi 2 mg pe kilocorp, iar doza totală nu va trece

Scanned with OKEN Scanner

de 50 mg; concentraţia folosită este de 10—20 mg de sulfat pe ml de apă distilată sterilă. Soluţia va fi preparată proaspăt şi va fi injectată încet, în decurs de 10 minute. Soluţiile din farmacii nu sînt recomandabile, deoarece conţin substanţe stabilizatoare. De regulă, o injecţie intrarahidiană de 20 mg pe zi sau de 50 mg la 2 zile este suficientă. Streptomicina este injectată *intrapleural* sau *intraperitoneal* pentru a completa tratamentul pe cale generală, în anumite cazuri de empiem sau de peritonită. În cazurile de empiem, se poate injecta în cavitatea pleurală 0,5—1 g de sulfat de streptomicină dizolvat în soluţie cloruro-sodică 0,9%; se aspiră întîi puroiul şi apoi se instilează o cantitate de soluţie de aproximativ 2/3 din volumul exsudatului evacuat. Acest procedeu nu trebuie repetat mai curînd de 24—48 de ore. Pentru administrare intraperitoneală se foloseşte 1 g streptomicină în soluţie sau ca pulbere sterilă (la operaţii).

Tratamentul *peroral* cu streptomicină este folosit numai cînd se urmăreşte un efect antibacterian local în intestin. Ca tratament profilactic, premergător intervenţiilor pe abdomen se administrează 0,5—1 g streptomicină la 6 ore interval, timp de 2 sau 3 zile; administrarea continuă apoi timp de 5—7 zile după operaţie. Uneori, antibioticul este administrat peroral în tratamentul anumitor complicaţii ale intervenţiilor pe intestin şi în asociere cu tratamentul parenteral — în afecţiunile generale sau ascendente ale căilor urinare cu punct de plecare în intestin. În aceste cazuri, doza zilnică este de 4 g.

Sulfatul de streptomicină este administrat uneori sub formă de *aerosoli* ca adjuvant al tratamentului pe cale generală în infecţiile bronho-pulmonare netuberculoase, ca de exemplu bronşiectaziile secundare, şi în tratamentul preoperator al bolnavilor cu supuraţii pulmonare. Se foloseşte o soluţie care conţine 50—100 mg de substanţă pe mililitru de apă distilată; dacă este indicată, se poate adăuga penicilină sodică cristalizată (50 000 u. pe mililitru). În comerţ se găsesc diverse aparate pentru nebulizare. Se nebulizează 1 sau 2 ml (care conţin 100 mg substanţă) într-o perioadă de 10 minute; această doză poate fi repetată din 3 în 3 ore, de 5 sau 6 ori pe zi, dacă este necesar. Spre deosebire de aplicările topice pe piele, nebulizarea produce rareori reacţii secundare nocive; bolnavii acuză uneori uscăciune a limbii. Prin căile aeriene se absoarbe foarte puţină streptomicină şi în consecinţă manifestările toxice generale sînt rare; totuşi, un bolnav care întîmplător prezintă o hipersensibilitate la antibiotic poate prezenta, atît reacţii locale, cît şi generale. *Aplicarea topică* a soluţiei de sulfat de streptomicină în concentraţie de 25—50 mg pe mililitru de apă distilată este folosită uneori în tratamentul plăgilor, al ulceraţiilor etc. Acest tratament are o eficacitate limitată pentru că medicamentul nu poate pătunde pînă la ţesutul interesat; mai mult, el măreşte pericolul hipersensibilizării şi al reacţiilor cutanate locale. Utilizarea topică a streptomicinei în această formă nu este recomandabilă.

TOXICITATE

Streptomicinele provoacă anumite fenomene secundare nocive, în special *leziuni ale sistemului nervos* şi *reacţii de hipersensibilitate*. În timp ce dozele obişnuite (2—4 g pe zi), administrate cel mult timp de o săptămînă, produc rareori efecte toxice grave, utilizarea îndelungată a medicamentului măreşte incidenţa fenomenelor neurotoxice grave, în special a celor care afectează cea de a opta pereche de nervi cranieni. Cînd se prescrie un tratament îndelungat cu streptomicină, ca în tuberculoză, trebuie să se aprecieze riscul pe care îl comportă şi instituirea lui nu se va efectua decît atunci cînd posedăm mijloacele clinice şi de laborator necesare pentru a micşora pericolul. Frecvenţa manifestărilor toxice este direct proporţională cu mărimea dozei zilnice şi durata tratamentului. De exemplu, aproape toţi indivizii cărora li se administrează 2 g streptomicină pe zi, timp de 60—120 de zile, vor prezenta una sau mai multe reacţii secundare nocive; incidenţa şi gravitatea reacţiilor scad considerabil dacă se administrează numai 1 g pe zi, pe aceeaşi perioadă. Majoritatea reacţiilor secundare determinate de streptomicine sînt reversibile şi relativ lipsite de importanţă. Totuşi, lezarea sistemului nervos poate fi gravă şi poate determina o incapacitate de lucru mai mare decît boala pentru care s-a folosit antibioticul (McDermott, 1947; Farrington şi alţii, 1947; raportul adresat Consiliului, 1948, 1950; Bunn şi Westlake, 1949; Fowler şi Feind, 1949; Winston, 1953; Cline şi alţii, 1954 etc.).

Neurotoxicitatea întîrziată. Pericolul cel mai mare al tratamentului îndelungat cu streptomicină este *lezarea celei de a 8-a perechi de nervi cranieni*, descrisă pentru prima dată la om de Hinshaw şi Feldman (1945). Neurotoxicitatea întîrziată se manifestă în special prin *tulburări vestibulare* şi uneori prin scădere a acuităţii auditive. Bolnavii cărora li s-a prescris un tratament îndelungat cu streptomicină vor fi supuşi în prealabil unui examen audiometric şi labirintic, care va fi repetat ulterior lunar, tot timpul tratamentului.

Tulburările labirintice. Aproape 75% din bolnavii trataţi cu 2 g streptomicină zilnic timp de 60—120 de zile prezintă o tulburare vestibulară decelabilă; scăderea dozei la 1 g pe zi micşorează incidenţa la aproximativ 25%. Instalarea disfuncţiei labirintice este precedată de obicei de cefalee de intensitate moderată, care durează 1 sau 2 zile. Aceasta este urmată imediat de o perioadă acută caracterizată prin greaţă, vărsături şi tulburări de echilibru, care durează 1 sau 2 săptămîni. Simptomele principale sînt vertije în poziţie ortostatică, incapacitatea de a percepe sfîrşitul mişcării („depăşirea mentală a ţintei"), şi greutatea de a sta aşezat sau în picioare cu ochii închişi. Alte semne sînt tremurături ale ochilor, cînd individul fixează un obiect, astfel că ţintirea şi cititul se fac anevoie, testul Romberg pozitiv şi, mai rar, mişcări pendulare ale trunchiului şi nistagmus spontan. Această perioadă acută se termină brusc şi bolnavul intră în perioada cronică. Cît timp stă culcat în pat el nu acuză nici un simptom, dar o mişcare bruscă, încercarea de a merge etc. scot în evidenţă deficitul latent, al cărui simptom predominant este de cele mai multe ori ataxia. Perioada cronică durează aproximativ 2 luni, după care individul intră treptat în *perioada de compensare*, în care simptomele sînt latente, dar devin manifeste cînd bolnavul îşi închide ochii. Bolnavul determină poziţia şi mişcările membrelor, cu ajutorul suplinirii vizuale şi al senzaţiilor proprioceptice profunde, compensînd astfel deficitul funcţional. Compensarea se realizează în condiţii mai bune la individul tînăr decît la bolnavul în vîrstă, dar uneori poate să fie insuficientă pentru a asigura coordonarea necesară anumitor profesiuni. Vindecarea completă poate necesita

Scanned with OKEN Scanner

12—18 luni; unii bolnavi rămîn cu leziuni reziduale permanente. Nu există un tratament specific al deficitului vestibular.

Mulţi cercetători au încercat să definească substratul funcţional şi anatomic al disfuncţiei vestibulare provocate de streptomicină. Testele obişnuite de excitare labirintică (proba calorică, rotatoare şi galvanică) demonstrează o scădere a excitabilităţii. Apariţia întîrziată, durata scurtă şi caracterul lent sau absenţa nistagmusului denotă de asemenea o scădere a funcţiei. Nistagmusul caloric este disociat de cel optokinetic; primul scade considerabil, în timp ce ultimul este conservat integral. Tulburarea este bilaterală şi simetrică şi aproape totdeauna rezultatul unei scăderi a excitabilităţii de natură toxică; numai rareori ea este produsă de iritaţie (caracterizată prin nistagmus spontan şi vertij). Disociaţia dintre nistagmus şi vertij şi fenomenele de depăşire a ţintei denotă că leziunea este situată mai curînd central (în nucleii vestibulari din trunchiul cerebral sau în cerebel), decît periferic (în organele terminale din labirint sau ramura vestibulară a celei de a 8-a perechi de nervi cranieni). Totuşi, rezultatele examenelor anatomopatologice, atît la om, cît şi la animale sînt discordante şi nu au reuşit să stabilească dacă sediul leziunii este în organele terminale vestibulare, în trunchiul nervos, în nucleii centrali sau în mai multe dintre aceste structuri concomitent (Christensen şi alţii, 1951; Hawkins şi Lurie, 1952—1953; Winston, 1953 etc.). S-a încercat să se folosească efectele toxice ale streptomicinei asupra mecanismelor vestibulare în tratamentul anumitor cazuri de sindrom Ménière; s-a administrat intenţionat medicamentul pentru a scădea excitabilitatea aparatului labirintic, în scopul de a suprima vertijele caracteristice acestui sindrom la bolnavii care refuzau operaţia şi la care orice altă medicaţie rămăsese inoperantă. După streptomicină, crizele de vertij nu au dispărut, dar simptomele au devenit mai puţin grave. Valoarea terapeutică a acestei leziuni produse de medicament este însă discutabilă.

Pentru a preveni sau micşora incidenţa şi gravitatea efectelor toxice ale streptomicinei asupra funcţiei vestibulare, trebuie respectate cîteva precauţii. Doza zilnică totală şi durata tratamentului trebuie alese cu grijă. Majoritatea bolnavilor tolerează o doză zilnică de 1 g timp de o lună fără nici o tulburare. Dacă se administrează doze zilnice de 2 sau 3 g timp îndelungat, simptomele vestibulare pot să apară după 3—4 săptămîni. Totuşi, răspunsurile pot îmbrăca forme variate; unii indivizi nu prezintă nici un efect toxic, cu tot tratamentul prelungit cu doze mari, în timp ce alţii acuză simptome după numai o săptămînă de tratament cu doze moderate. Leziunile inflamatoare ale meningelor sau ale creierului par să predispună la reacţii neurotoxice la streptomicină. Medicamentul determină leziuni mai precoce şi mai grave ale celei de a 8-a perechi de nervi cranieni, cînd este injectat intrarahidian decît cînd este administrat pe cale generală. Bolnavii cu insuficienţă renală, la care streptomicina atinge concentraţii sanguine deosebit de mari, sînt mai predispuşi să facă tulburări vestibulare. Cînd este necesar un tratament îndelungat, testele calorice vor fi repetate frecvent. Dacă apar semne de depresiune vestibulară sau dacă se instalează cefaleea ori ataxia, tratamentul cu streptomicină trebuie întrerupt, dacă este posibil. Înainte de a institui un tratament prelungit cu streptomicină bolnavul va fi avertizat asupra posibilităţii unei tulburări vestibulare.

Tulburările auditive. Deşi efectul toxic al streptomicinei asupra funcţiei vestibulare a celei de a 8-a perechi de nervi cranieni este mai mare decît asupra funcţiei auditive, totuşi tulburările auditive apar la un număr destul de mare de bolnavi: 4—15% din indivizii cărora li se administrează medicamentul pe o perioadă mai mare de o săptămînă prezintă o scădere măsurabilă a auzului; în unele cazuri de altfel rare, poate să se instaleze o surditate completă. Deseori, apariţia unor ţiuituri de tonalitate înaltă constituie primul simptom de deficit. Dacă medicamentul nu este suprimat, după cîteva zile poate să apară hipoacuzia. Ţiuiturile mai pot persista cîteva zile pînă la 2 săptămîni chiar după ce tratamentul cu streptomicină a încetat. Deoarece bolnavul pierde mai întîi aptitudinea de a percepe sunetele de intensitate inferioară celor vocale, scăderea acuităţii nu poate fi decelată decît printr-un examen audiometric precis. Surditatea poate să interesoze atît tonurile joase, cît şi tonurile înalte; aceasta din urmă este însă tipul cel mai comun şi mai precoce. Rezultatele cercetărilor anatomopatologice sînt discordante, atît la animale, cît şi la om. Unii cred că leziunea este localizată pe organul terminal, în timp ce alţii o consideră centrală (Hawkins şi Lurie, 1952—1953; Winston, 1953).

Instalarea unei hipoacuzii permanente poate fi evitată, dacă se suprimă tratamentul cu streptomicină de îndată ce apar ţiuiturile. Acestea apar înainte de a se produce scăderea acuităţii auditive. Incidenţa surdităţii este determinată mai curînd de mărimea dozei zilnice, decît de durata tratamentului, în consecinţă, doza va fi menţinută la un minimum compatibil cu necesitatea terapeutică. Bolnavii cu tulburări funcţionale renale sau cu leziuni inflamatoare meningiene sînt predispuşi în mod deosebit la reacţii neurotoxice. Incidenţa tulburărilor funcţionale auditive este mai mare cînd streptomicina este administrată intrarahidian decît cînd este injectată intramuscular. Pînă acum nu s-a citat nici un caz de ototoxicitate la nou-născuţi din mame cărora li s-a administrat streptomicină în timpul sarcinii. Deşi tulburările auditive sînt mai puţin frecvente şi mai puţin grave după streptomicină decît după dihidrostreptomicină, bolnavul va fi avertizat asupra posibilităţii de a percepe ţiuituri sau a surdităţii înainte de a institui un tratament de lungă durată.

Ototoxicitatea dihidrostreptomicinei. Dihidrostreptomicina produce leziuni vestibulare şi auditive atît la om, cît şi la animale. Totuşi, ea este mai puţin toxică decît streptomicina pentru mecanismele vestibulare şi mai toxică pentru aparatul auditiv. Tulburările vestibulare sînt mai frecvente, mai grave şi mai precoce după streptomicină decît după dihidrostreptomicină; în ce priveşte tulburările auditive, fenomenele se petrec invers. Dozele obişnuite de dihidrostreptomicină administrate timp de 120 de zile în tratamentul tuberculozei nu produc decît modificări auditive uşoare şi puţin frecvente; dacă însă tratamentul este prelungit peste acest timp, frecvenţa tulburărilor grave ale auzului creşte. Un element agravant este faptul că surditatea poate să apară sau să evolueze chiar după ce tratamentul cu dihidrostreptomicină a fost suprimat. Cum tulburarea vestibulară este mai puţin supărătoare decît pierderea funcţiei cohleare şi deoarece prima poate fi compensată, se preferă streptomicina dihidrostreptomicinei în tratamentele de lungă durată (O'Connor şi alţii, 1951; Cohen şi alţii, 1953; Mahady şi alţii, 1953; Winston, 1953 ş. a.).

Reacţiile de hipersensibilitate. Streptomicinele provoacă diferite tipuri de reacţii de hipersensibilitate: *erupţii cutanate, eozinofilie, febră medicamentoasă şi discrazii sanguine*; mai rar, *edem angioneurotic* şi *astm bronşic*. Bolnavul va fi întrebat

Scanned with OKEN Scanner

totdeauna dacă a prezentat în antecedente fenomene alergice sau eventual reacţii secundare nocive la streptomicine. Dihidrostreptomicina este mai puţin susceptibilă de a provoca reacţii de hipersensibilitate decît streptomicina şi, în consecinţă, poate fi folosită la bolnavii care sînt hipersensibili la compusul înrudit.

Dermatita apare la aproximativ 7—10% dintre bolnavii care fac un tratament de lungă durată cu streptomicină; cam 1/3 din erupţiile cutanate sînt grave. Raşul apare de regulă precoce, în cea de-a doua săptămînă de tratament. El este limitat la faţă şi braţe la început, dar apoi se extinde şi poate cuprinde tot corpul. Leziunile cutanate pot îmbrăca diferite tipuri, cele mai obişnuite fiind cele de tip maculopapular şi pruriginos. Uneori erupţia prezintă un caracter hemoragic sau exfoliativ şi poate fi fatală. Se citează cazuri de stomatită membranoasă erozivă, dureroasă. Dermatita se întovărăşeşte deseori de eozinofilie şi poate constitui o parte integrantă a sindromului febrei medicamentoase, în care caz este însoţită de simptome generale ca artralgii, adenopatii, cefalee, hipotensiune etc. Raşul dispare după cîteva zile, deseori chiar dacă tratamentul continuă. Tratamentul dermatitei este în mare măsură simptomatic; antihistaminicele pot produce o oarecare ameliorare. Cînd dermatita este gravă sau cînd simptomele generale sînt importante, streptomicina trebuie suprimată imediat. Medicamentul poate fi reinstituit după o lună, cu precauţia de a administra în prealabil o doză test de 10 μg; dacă aceasta nu produce efecte secundare nocive, tratamentul poate fi reluat. Surorile, medicii, farmaciştii, lucrătorii din industria streptomicinei şi, în general, persoanele care vin zilnic în contact cu medicamentul pot face o *dermatită de contact* a mîinilor, a braţelor şi uneori a feţei şi conjunctivelor. Dacă nu se poate evita contactul cu streptomicina, trebuie luate măsuri de protecţie (mănuşi, ochelari, măşti). Procedeele de desensibilizare pot da uneori rezultate bune. Dermatita apare mai frecvent la cei care mînuiesc streptomicina, decît la cei care fac tratament cu streptomincină. Un mare număr de indivizi în tratament cu streptomicină prezintă o eozinofilie de peste 6%. Această reacţie este cea mai frecventă dintre manifestările de sensibilitate. Eozinofilele apar de regulă în cursul celei de a doua săptămîni de tratament. Procentul lor poate atinge 70, dar de regulă rămîne sub 15. Eozinofilia întovărăşeşte deseori febra medicamentoasă şi dermatita. Prin ea însăşi nu este gravă, nu impune întreruperea tratamentului şi cedează treptat după terminarea lui. *Febra medicamentoasă* este excepţională şi apare mai ales la indivizii care primesc doze mari de streptomicină mai mult de o săptămînă. Aproape totdeauna este însoţită de o erupţie cutanată, de eozinofilie şi de simptomele caracteristice. Deseori sindromul dispare, chiar dacă tratamentul cu streptomicină continuă. Tratamentul lui este simptomatic; salicilatul poate cădea temperatura, ameliora artralgia şi cefaleea. *Modificări hematologice* grave apar la mai puţin de 1% dintre bolnavii supuşi unui tratament cu streptomicină. Ele constau din pancitopenie, trombocitopenie, anemie şi granulocitopenie. O leucopenie uşoară sau moderată se întîlneşte destul de des în cursul unui tratament îndelungat cu streptomicină. Dintre tulburările hematopoetice grave, *anemia aplastică* este probabil cea mai frecventă şi totodată cauza unor cazuri mortale. Diagnosticul diferenţial între inhibiţia medulară produsă de medicament şi cea produsă de infecţia pentru care s-a administrat antibioticul este uneori imposibil.

Efectele iritante locale. Injecţia de streptomicină poate produce dureri locale şi induraţia ţesuturilor, care uneori dispar după cîteva ore, dar alteori pot persista cîteva zile. Din acest motiv, locul injecţiei va fi alternat prin rotaţie, iar calea subcutanată nu va fi folosită decît rareori. Instilarea streptomicinei, intrapleural, intraperitoneal şi intravezical nu produce nici o reacţie secundară, nici cînd se folosesc soluţii concentrate. Aplicarea topică a soluţiilor de streptomicină pe plăgile superficiale şi pe mucoase nu produce nici ea iritaţii locale, iar concentraţiile raţionale nu tulbură procesul de vindecare a rănii. Aplicată pe scoarţa cerebrală la animale, streptomicina produce fenomene convulsive, evidente clinic sau numai electroencefalografic. *Injectarea intrarahidiană* de streptomicină la om poate determina efecte iritante grave, care îmbracă diferite forme neurologice acute: radiculite, mielită transversă, paraplegie; durerea radiculară poate fi violentă şi rebelă la tratament. Pleocitoza lichidului cefalorahidian este frecventă. Neuropatia produsă de antibiotice se deosebeşte greu de cea produsă de infecţia meningiană pentru care s-a aplicat tratamentul intrarahidian. Excitaţia formaţiunilor nervoase din trunchiul cerebral se traduce prin greaţă, vărsături, cefalee occipitală intensă, nistagmus, simptome cerebeloase, somnolenţă, retenţie urinară, respiraţie lentă şi neregulată, dispnee, cianoză, febră şi delir. Maximum de gravitate apare de regulă cam la 6 ore după injecţia intrarahidiană. Uneori pot să apară şi convulsii şi în cîteva cazuri sindromul a fost fatal. Deşi uneori leziunea nervoasă este ireversibilă, de regulă ea cedează fără urmări. Acest tip de complicaţii neurologice este mai frecvent şi mai grav cînd dozele administrate intrarahidian depăşesc 100 mg la adulţi. De aceea se recomandă ca doza să nu depăşească această valoare la adult (de preferinţă să fie sub 50 mg) şi să nu depăşească 25 mg la copiii mici. Soluţia injectată va fi cît mai diluată posibil.

Alte reacţii nocive. Injecţia intramusculară de streptomicină poate produce un mare număr de reacţii secundare nocive. Nu se cunoaşte nici mecanismul lor şi nici semnificaţia celor mai multe dintre ele. În această categorie intră parestezii ale buzelor şi ale vîrfului degetelor, conjunctivite cu fotofobie şi lăcrimare, euforie, greaţă, vărsături, cefalee, scotoame şi în cazuri rare, encefalită toxică. Cu excepţia acesteia din urmă, reacţiile de mai sus nu sînt grave. Greaţa şi vărsăturile pot impune uneori întreruperea tratamentului; reluarea lui poate să nu se mai însoţească de nici un incident. Streptomicina administrată pe cale bucală la animale şi la om poate modifica flora intestinală şi tulbura sinteza bacteriană a vitaminelor, în special a vitaminei K şi a biotinei.

În primii ani, tratamentul cu streptomicină provoca leziuni renale la unii bolnavi. Ele erau de origine tubulară şi uneori impuneau sistarea medicaţiei. Purificarea antibioticului a eliminat practic factorul nefrotoxic. Existenţa unei tulburări prealabile a funcţiei renale poate mări incidenţa altor complicaţii ale tratamentului cu streptomicină, favorizînd acumularea antibioticului în concentraţii mari în umorile organismului. Cînd se administrează streptomicină bolnavilor cu afecţiuni renale trebuie să se determine la intervale scurte funcţia renală şi concentraţia plasmatică a medicamentului şi să se adapteze dozajul în funcţie de rezultatele obţinute.

Medicul care prescrie tratamentul cu streptomicină trebuie să fie avertizat asupra posibilităţii de *suprainfecţie* provocată de germeni endogeni sau exogeni, insensibili la acţiunea antimicrobiană a streptomicinelor. Infecţia supraadăugată trebuie diagnosticată cît mai curînd posibil şi tratată rapid. Această importantă chestiune este discutată în detaliu în legătură cu penicilina şi cu tetraciclinele.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

În cele ce urmează, termenul *streptomicină* va fi folosit în sens generic, cuprinzînd atît streptomicina, cît şi derivatul ei, dihidrostreptomicina.

Scanned with OKEN Scanner

Streptomicina este utilizată în numeroase infecţii medicale şi chirurgicale determinate de bacterii gram-negative sensibile la acţiunea ei antibacteriană. Printre bolile în care tratamentul cu streptomicină este eficace sînt: *tularemia*, *meningita*, *bacteriemia*, *infecţiile căilor urinare*, *granulomul inghinal* şi *ciuma*. Ea este un adjuvant deosebit de important în tratamentul diferitelor localizări tuberculoase, aşa cum s-a arătat în capitolul 55. Antibioticul are o valoare deosebită în multe cazuri de *peritonită*, *endocardită bacteriană subacută şi pneumonii cu bacili* şi în *tratamentul preoperator al intervenţiilor mari pe intestin*. Este de asemenea eficace în unele infecţii cu cocі, care sînt refractare la alte chimioterapice. Nu are acţiune în febra tifoidă, sifilis, amibiază şi malarie sau în infecţiile produse de clostridii, rickettsii, ciuperci şi virusuri.

Instalarea unei rezistenţe importante a bacteriilor la streptomicină este un fenomen care, împreună cu efectele toxice ale antibioticului, complică tratamentul şi care reprezintă cauza cea mai comună a ineficacităţii lui. Multe tulpini de germeni patogeni gram-negativi care înainte erau sensibile la streptomicină, ca de exemplu tulpini de *P. vulgaris*, *Ps. aeruginosa* şi *A. aerogenes*, au devenit astăzi rezistente chiar la concentraţii mari; tot astfel, multe tulpini de *Str. faecalis*. Antibioticul nu va fi folosit în infecţiile produse de aceşti germeni decît dacă examenele de laborator arată că bacteriile prezintă un grad suficient de sensibilitate la medicament. Alte cauze de insucces terapeutic sînt: dozajul insuficient, tratamentul chirurgical nepotrivit, administrarea izolată a streptomicinei în cazurile care răspund mai bine la asocieri de antibiotice, reacţiile toxice care necesită întreruperea prematură a medicamentului şi instituirea lui tardivă. În cursul tratamentului cu streptomicină, pot să apară spontan noi infecţii bacteriene provocate de germeni care nu sînt sensibili la antibiotic. În tabelul 57 a fost prezentată valoarea clinică a streptomicinei în tratamentul diferitelor boli infecţioase comparativ cu cea a altor agenţi chimioterapici.

Tularemia. De la comunicarea originală a lui Foshay şi Pasternack (1946) asupra utilizării streptomicinei în tularemie, mulţi cercetători au confirmat valoarea acestui tratament. Toate formele pe care le poate îmbrăca infecţia, inclusiv cele pleuro-pulmonare, sînt ameliorate spectacular. Evoluţia bolii s-a scurtat, mortalitatea a scăzut considerabil, incidenţa recăderilor tardive s-a redus foarte mult şi frecvenţa complicaţiilor (abcesele supurate şi infecţiile secundare) este mai mică. Cele mai bune rezultate se obţin cînd tratamentul este instituit în faza incipientă a bolii, dar o infecţie cronică nu exclude posibilitatea unei vindecări complete. Tratamentul cu streptomicină nu tulbură instalarea imunităţii. Doza variază cu gravitatea bolii; majoritatea cazurilor răspund la 0,5—2 g zilnic, timp de 6—10 zile. Tratamentul tularemiei cu tetracicline dă rezultate asemănătoare; în plus, ele au avantajul că pot fi administrate pe cale orală.

Granulomul inghinal. Streptomicina este deosebit de eficace în tratamentul granulomului inghinal, după cum au dovedit pentru prima dată Greenblatt şi colaboratorii (1947) şi ulterior au confirmat alţi cercetători. Răspunsul clinic este de obicei rapid şi vindecarea se obţine deseori în 2—3 zile; în 2—3 săptămîni, vindecarea este completă. Chiar cazurile în care afecţiunea durează de cîţiva ani răspund spectacular. Corpusculii Donovan dispar în aproximativ o săptămînă de la instituirea tratamentului. Pentru suprimarea fuzospirochetelor care contaminează ţesuturile afectate se poate asocia penicilina. Frecvenţa recăderilor este de aproximativ 10%; dacă apar, acest lucru se întîmplă în decurs de 4—6 luni. Multe recăderi răspund la o a doua sau chiar a treia serie de streptomicină. Cazurile streptomicino-rezistente pot răspunde la tetracicline. Schema terapeutică este de 1 g la 6 ore, timp de 5—10 zile; procesul de vindecare continuă după sistarea tratamentului. Cu toate acestea, tetraciclinele sînt preferate streptomicinei în tratamentul granulomului inghinal, pentru că sînt cel puţin tot atît de eficace, ca şi streptomicina şi, în plus pot fi administrate *per os*.

Ciuma. Streptomicina este medicamentul specific al ciumei la om şi unul dintre cei mai eficace agenţi terapeutici disponibili. Mortalitatea cazurilor netratate variază între 40 şi 90% în diferite serii de cazuri comunicate. Streptomicina scade mortalitatea la aproximativ 10% în forma septicemică şi la 4% în forma nesepticemică. Instituirea precoce a tratamentului este esenţială. Doza de streptomicină este de 3—4 g pe zi, timp de 5 zile; în forma pneumonică se pot utiliza doze mai mari. Se administrează concomitent sulfadiazină, care se continuă după ce antibioticul a fost suprimat. Numai în cazurile foarte rezistente este necesar să se administreze ser specific de cal sau γ-globulină specifică de iepure.

Infecţiile căilor urinare. Streptomicina este activă în tratamentul multor infecţii acute sau cronice ale căilor urinare produse de germeni sensibili la antibiotic. Ea este eficace mai ales împotriva bacililor gram-negativi. Dintre infecţiile căilor urinare care răspund la tratamentul cu streptomicină, cele mai importante sînt cele provocate de *E. coli*, *P. vulgaris*, *A. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Str. faecalis* şi *M. tuberculosis* (utilizarea streptomicinei în infecţiile tuberculoase genito-urinare a fost prezentată în capitolul 55). Înainte de a institui tratamentul, trebuie să se testeze prin mijloace de laborator sensibilitatea germenului la streptomicină. Acest lucru este indispensabil, pentru că multe tulpini de bacterii care determină infecţii ale căilor urinare au devenit rezistente la medicament. Rezultatul terapeutic poate fi prognosticat din prima sau a doua zi de tratament. Febra, leucocitoza, piuria, baciluria, simptomele generale, senzaţia de tensiune costo-vertebrală şi funcţia renală se ameliorează, iar bacteriemia concomitentă dispare. Urina devine sterilă în primele 12 ore într-un mare procent de cazuri cu evoluţie favorabilă. Piuria cedează mult mai încet decît baciluria. Streptomicina dă rezultate bune în pielonefrita acută şi cronică, pielita din cursul sarcinii, cistita, uretrita şi prostatita negonococice şi în infecţiile secundare ale căilor urinare din paraplegie; streptomicina este de asemenea eficace în tratamentul pre- şi postoperator al bolnavilor supuşi unei intervenţii în sfera genito-urinară.

Schemele terapeutice trebuie să asigure şi să menţină concentraţii eficace în urină (cel puţin 100 μg pe mililitru). Dacă funcţia renală nu este grav lezată şi dacă se limitează aportul de lichide la 2 500 ml pe zi, doza zilnică totală obişnuită este de 1,5—2 g streptomicină, injectată intramuscular, în doze fracţionate, egale, la interval de 8 ore; ea realizează, de regulă, o concentraţie urinară de cel puţin 200 μg pe mililitru. Uneori sînt necesare doze zilnice mai mari. Doza zilnică totală la sugari şi la copii este de 50—60 mg/kilocorp. Medicaţia se

Scanned with OKEN Scanner

administrează 5—7 zile, uneori mai mult. Durata ei scurtă face că efectele toxice grave să nu apară decît rareori şi numai în cazurile în care funcţia renală este mult redusă; în aceste cazuri este imposibil să se obţină concentraţii urinare suficiente fără a risca apariţia reacţiilor generale grave.

Factorul principal care limitează utilizarea streptomicinei în infecţiile căilor urinare este rapiditatea cu care *bacteriile devin rezistente* la streptomicină în cursul unei singure serii de tratament. Dacă baciluria nu cedează înainte de a patra zi, în urină apar germeni foarte rezistenţi şi continuarea tratamentului cu streptomicină devine inutilă. De aceea, streptomicina trebuie păstrată pentru perioadele în care condiţiile sînt mai favorabile vindecării procesului. Sensibilitatea iniţială a germenilor nu are nici o legătură cu instalarea ulterioară a rezistenţei; şansa de a apărea bacterii refractare este mai mare cînd urina este infectată masiv. Aceste bacterii rezistente pot persista mai multe luni. Din fericire, ele îşi păstrează sensibilitatea pentru alte antibiotice şi antiseptice urinare. În cursul tratamentului cu streptomicină, în urină pot să apară bacterii care nu se găseau la început şi care necesită un tratament cu alte substanţe.

Am menţionat mai sus că mediul alcalin favorizează acţiunea antibacteriană a streptomicinei. Numărul vindecărilor în cursul tratamentului infecţiilor căilor urinare este de 3 ori mai mare, dacă se administrează concomitent *alcaline* pe cale orală. O doză de 2 g de bicarbonat de sodiu sau de citrat de sodiu ori de potasiu, administrată la 4 ore, ajunge de regulă să menţină alcalinitatea urinii; administrarea alcalinelor va începe cu o zi înainte de prima doză de streptomicină. La bolnavii cu insuficienţă cardiacă congestivă, se vor administra săruri de potasiu în loc de săruri de sodiu. Nu se vor administra alcaline, cînd există calculi fosfatici, sau la bolnavii predispuşi la calculoză datorită decubitului prelungit. Alcalinele nu sînt totdeauna necesare la bolnavii cu infecţii produse de *Proteus*, deoarece această bacterie clivează ureea urinară în amoniac, care alcalinizează urina mărind astfel activitatea streptomicinei. Datorită însă caracterului alcalin al urinii, în infecţiile produse de Proteus apar deseori calculi de fosfat de calciu, care favorizează apariţia unor infecţii mixte. După ce streptomicina a suprimat germenii din grupul *Proteus*, alcalinele devin obligatorii, altfel urina devine în scurt timp acidă şi împiedică eficacitatea medicamentului faţă de flora bacteriană reziduală. Practicînd uroculturi repetate, se poate decela momentul în care se produce modificarea florei şi deci cînd devine din nou necesar tratamentul cu alcaline.

Tratamentul cu streptomicină poate fi ineficace în bacilurie datorită mai multor cauze. Apariţia germenilor streptomicinorezistenţi în decursul timpului sau în cursul unei serii de tratament, reprezintă cauza cea mai importantă. Obstrucţia urinară prin calculi, hipertrofie a prostatei, anomalii de structură, neoplasm şi stricturi scad mult şansele de vindecare şi necesită un tratament chirurgical. Rezultatele sînt de asemenea influenţate de abcesele nedrenate şi de plăgile cu ţesut de granulaţie care comunică cu căile urinare. Infecţiile asociate, în special cele cu coci, pot necesita asocierea penicilinei, a unei tetracicline sau a sulfamidelor. În unele cazuri, ele pot totuşi răspunde în mod satisfăcător la streptomicină, dacă toate componentele florei sînt îndeajuns de sensibile la medicament, dar în multe infecţii de acest tip există leziuni anatomice complexe şi în flora care le determină coexistă deseori bacterii insensibile la streptomicină. Infecţiile produse de *Ps. aeruginosa* sau de *Str. faecalis* cedează mai greu decît cele produse de *E. coli* sau *A. aerogenes* chiar cînd bacteriile sînt sensibile la antibiotic. Pentru a asigura o vindecare completă, fără recăderi, trebuie respectate cu stricteţe următoarele 3 premise: germenii cauzali să fie sensibili la streptomicină, posologia să fie adecvată şi fluxul urinar să nu întîmpine obstacole.

Utilizarea streptomicinei pe cale orală în chimioterapia intestinală. Efectul inhibitor marcat al streptomicinei administrate peroral asupra anumitor componente ale florei intestinale a fost utilizat la pregătirea bolnavilor cărora li se va practica o intervenţie pe intestin. Utilizarea profilactică a streptomicinei, ca şi a sulfamidelor, se face în scopul de a micşora pericolul de peritonită şi de infectare a plăgii şi de a permite executarea tehnicilor deschise de anastomoză intestinală cu mai multă siguranţă. Doza obişnuită de 3—4 g/zi asigură concentraţii de streptomicină între 1 000 şi 20 000 μg pe gram de scaun umed, în funcţie de cantitatea de scaun şi viteza de evacuare. Aceste concentraţii elimină aproape în întregime germenii coliformi şi germenii patogeni sensibili, pe timp de cîteva zile. De exemplu, numărul germenilor din specia *E. coli* scade în decurs de 3 sau 4 zile, de la o jumătate de bilion pe gram de scaun umed la zero. Un mare dezavantaj al streptomicinei este rapida apariţie a rezistenţei. Germenii rezistenţi pot provoca o peritonită postoperatorie, care în acest caz este refractară la tratamentul cu streptomicină. Dacă o dată cu streptomicina se administrează şi ftalilsulfatiazol sau succinilsulfatiazol, numărul bacteriilor coliforme din scaun şi numărul total de bacterii scad mai repede (în decurs de 24 de ore) decît după administrarea fiecărui medicament izolat şi rezistenţa bacteriană apare mai tîrziu. Pregătirea preoperatorie poate să înceapă cu sulfamide, administrate la început singure timp de 5 zile, streptomicina se adaugă cu 48 de ore înainte de intervenţia chirurgicală. Înainte şi după operaţie se administrează vitamina K pentru a preveni instalarea hipoprotrombinemiei prin tulburarea sintezei vitaminei K de către bacteriile intestinale. Doza orală de streptomicină este, de regulă, de 4 g pe zi, în doze fracţionate, la interval de 6 ore. Nu toţi cercetătorii sînt de acord că streptomicina este utilă în tratamentul preoperator al intervenţiilor pe intestin. *Enteritele acute* produse de germeni din grupul *Shigella* pot răspunde bine la tratamentul cu streptomicină *per os*, dar dacă se asociază calea orală cu cea intramusculară, rezultatele sînt mai bune; de obicei însă, în tratamentul acestei afecţiuni se preferă alte antibiotice.

Meningita bacilară. Streptomicina salvează viaţa bolnavilor cu meningită bacilară, cînd boala este produsă de germeni suficient de sensibili la medicament. Printre aceşti germeni sînt: *H. influenzae*, *H. pertussis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *A. aerogenes*, *Str. faecalis*, *P. tularensis*, *Salmonella* şi *M. luberculosis*. Reamintim însă că, în decursul timpului, multe tulpini de bacili gram-negativi au devenit rezistente la streptomicină. Cei mai obişnuiţi agenţi cauzali ai meningitei bacilare sînt *H. influenzae* şi *M. luberculosis* (importanţa şi modul de utilizare a streptomicinei în meningita tuberculoasă au fost discutate în capitolul 55). Asocierea tratamentului pe cale intramusculară cu injecţii intrarahidiene de streptomicină nu este considerată necesară de toată lumea, dar nu se poate contesta că tratamentul intrarahidian cu streptomicină salvează viaţa bolnavilor cu meningită produsă de *H. influenzae*. Deoarece rezistenţa la medicament se instalează rapid, streptomicina este asociată în mod obişnuit cu alte antibiotice sau cu sulfamide. Tratamentul asociat devine necesar mai ales cînd tratamentul a fost instituit tîrziu sau cînd bolnavul prezintă o formă gravă. Un adjuvant important al streptomicinei este sulfadiazina, indicată în special în meningita produsă de *H. influenzae*, *K. pneumoniae* şi *E. coli*, precum şi în multe cazuri de meningită cu *Salmonella* şi *Ps. aeruginosa*. Aplicarea unui tratament asociat este cu atît mai necesară, cu cît glicorahia este mai mică. Glicorahia scade datorită numărului mare de bacterii care infestează organismul în infecţiile grave, ori se ştie că posi-

Scanned with OKEN Scanner

bilitatea de a apărea germeni streptomicinorezistenţi este direct proporţională cu mărimea populaţiei bacteriene. Majoritatea cazurilor de meningită cu bacili gram-negativi apar la sugari şi la copiii mici la care hotărîrea de a efectua o puncţie lombară în scop diagnostic va ţine seama de anumite criterii speciale; dacă datele furnizate de analiza lichidului cefalorahidian sînt pozitive, tratamentul va fi instituit cît mai precoce pentru a împiedica instalarea leziunilor ireversibile ale sistemului nervos central.

Tratamentul precoce cu doze suficiente de streptomicină reuşeşte deseori să oprească rapid infecţia; simptomele dispar rapid, lichidul cefalorahidian devine steril şi bacteriemia, care însoţeşte deseori boala, dispare (fig. 76). Insuccesul tratamentului se datoreşte mai ales instalării rezistenţei bacteriene, faptului că se administrează exclusiv streptomicină în cazuri în care un tratament adjuvant ar da rezultate mai bune sau instituirii tardive tratamentului. Au fost recomandate diferite scheme de tratament. La adulţi, un gram intramuscular la 6 ore şi 50 mg intrarahidian, o dată pe zi sînt de regulă suficiente. Sugarii şi copiii au nevoie de 50 mg/kilocorp, pe zi, în injecţii intramusculare, în doze fracţionate şi 1 mg/kilocorp intrarahidian, o dată pe zi. De regulă, tratamentul cu streptomicină nu este necesar mai mult de 3—5 zile. Sulfadiazina se administrează de obicei timp de o săptămînă. În cursul tratamentului pot să apară infecţii supraadăugate cu bacterii relativ insensibile la streptomicină, în special cu *S. aureus*.

Bacteriemiile. Streptomicina salvează viaţa bolnavilor cu bacteriemii produse de bacili gram-negativi sensibili la antibiotic. Bacteriemia nu este însă decît un indice de gravitate al unei infecţii; rezultatul tratamentului depinde în fond de natura bolii de bază. Complicaţiile meningiene, endocardita şi peritonita scad şansele de vindecare. Streptomicina este eficace chiar cînd bacteriemia este polimicrobiană sau cînd este produsă de germeni gram-pozitivi care nu răspund la alte chimioterapice. Asociată cu penicilină dă deseori rezultate bune în bacteriemiile cu cocі produse de tulpini moderat rezistente la penicilină de *Str. faecalis*, *Str. viridans*, *S. aureus* şi *Str. hemolyticus*. Drenajul chirurgical al focarelor de infecţie, de exemplu al abceselor, se impune cînd acestea sînt accesibile. Doza zilnică de streptomicină este de 3—4 g, injectate în doze fracţionate, la interval de 6 ore. În *endocardita bacteriană subacută*, streptomicina este indicată în acele cazuri rare produse de bacili gram-negativi suficient de sensibili la ea; tratamentul acestei afecţiuni necesită doze mari un timp îndelungat; riscul de a produce efecte toxice grave asupra sistemului nervos trebuie acceptat pentru că afecţiunea prezintă altfel o mortalitate mare. Din nefericire, în cursul tratamentului se poate instala rezistenţa bacteriilor la antibiotic.

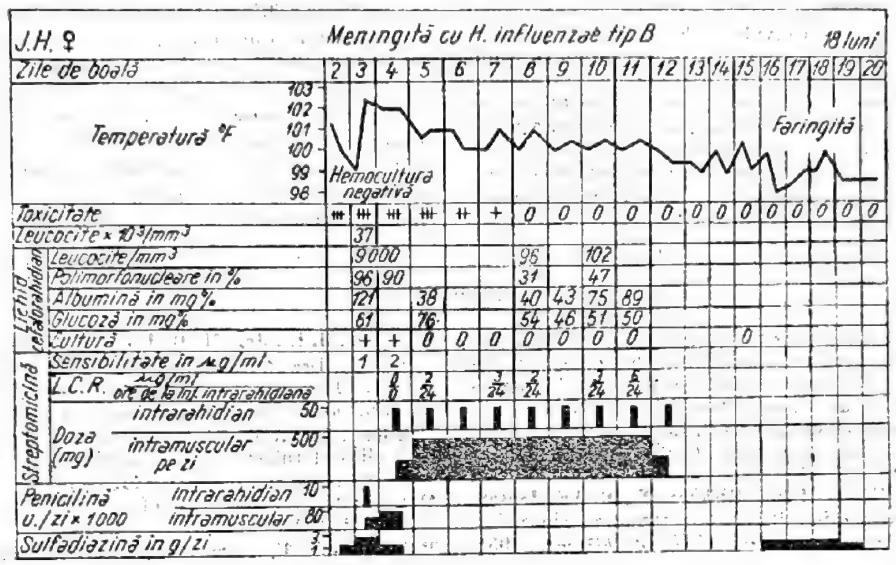


Fig. 76. — Efectul tratamentului cu streptomicină în meningita cu *H. influenzae*.

Figura prezintă tratamentul şi rezultatele clinice obţinute la un copil de 18 luni cu meningită determinată de *H. influenzae*. De îndată ce s-a pus diagnosticul, tratamentul cu penicilină şi sulfadiazină a fost întrerupt şi s-a administrat streptomicină. Antibioticul a fost injectat, atît intrarahidian, cît şi intramuscular în dozele şi în perioadele indicate pe figuri. În figură nu apar decît temperaturile maxime şi minime. Temperatura a rămas moderat ridicată în cursul tratamentului cu streptomicină, deşi ameliorarea clinică a fost promptă şi continuă (vezi coloana „Toxicitate"). Albuminorahia a prezentat o nouă creştere discretă, către sfîrşitul tratamentului. După suprimarea streptomicinei a apărut o faringită cu febră. Ea s-a vindecat prompt cu sulfadiazină. N-au fost alte complicaţii (după Payne, Murray, Seeler şi Finland, 1947, prin amabilitatea redacţiei revistei *Annals of Internal Medicine*).

Peritonita. Streptomicina este un agent terapeutic valoros în chimioterapia diferitelor forme de peritonită bacteriană, generalizată sau localizată, secundară apendicitei, unei infecţii postoperatorii sau leziunilor inflamatoare ori perforante ale tubului digestiv. Forma localizată şi peritonita produsă de o singură specie de bacili gram-negativi răspund mai bine decît forma generalizată sau peritonita produsă de o floră asociată, care conţine atît germeni gram-negativi, cît şi germeni gram-pozitivi. Aceste infecţii mixte răspund de regulă mai bine la asocieri de chimioterapice. Adăugarea streptomicinei la schema terapeutică transformă deseori insuccesul în succes. Doza de streptomicină în peritonită este de 3—4 g pe zi, administrate intramuscular, în doze fracţionate, timp de 4—10 zile. Într-a treia zi de tratament se

Scanned with OKEN Scanner

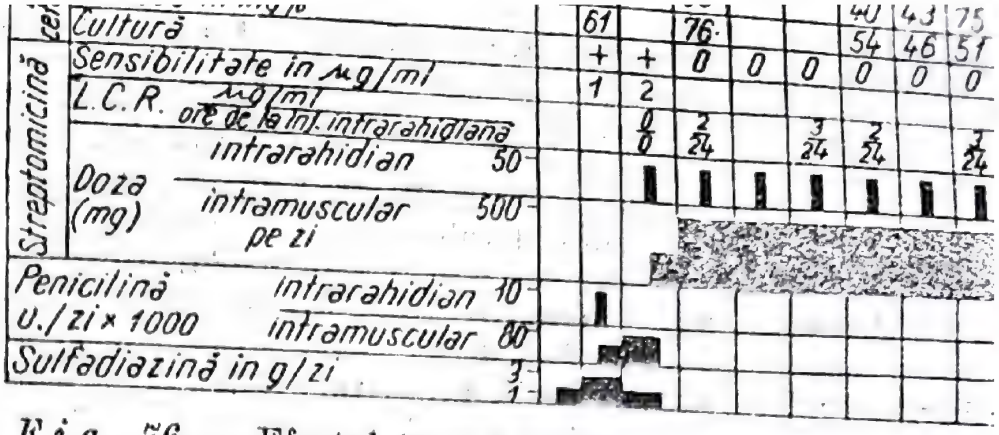


Fig. 76. — Efectul tratamentului cu streptomicină în m

Figura prezintă tratamentul şi rezultatele clinice obţinute la un copil de 18 luni cu meningită determinată de *H. influenzae*. De îndată ce s-a pus diagnosticul, tratamentul cu penicilină şi sulfadiazină a fost întrerupt şi s-a administrat streptomicină. Antibioticul a fost injectat, atît intrarahidian, cît şi intramuscular în dozele şi în perioadele indicate pe figuri. În figură nu apar decît temperaturile maxime şi minime. Temperatura a rămas moderat ridicată în cursul tratamentul şi continuă (vezi creştere discretă, nei a apărut o fa N-au fost alte co amabilitatea reda

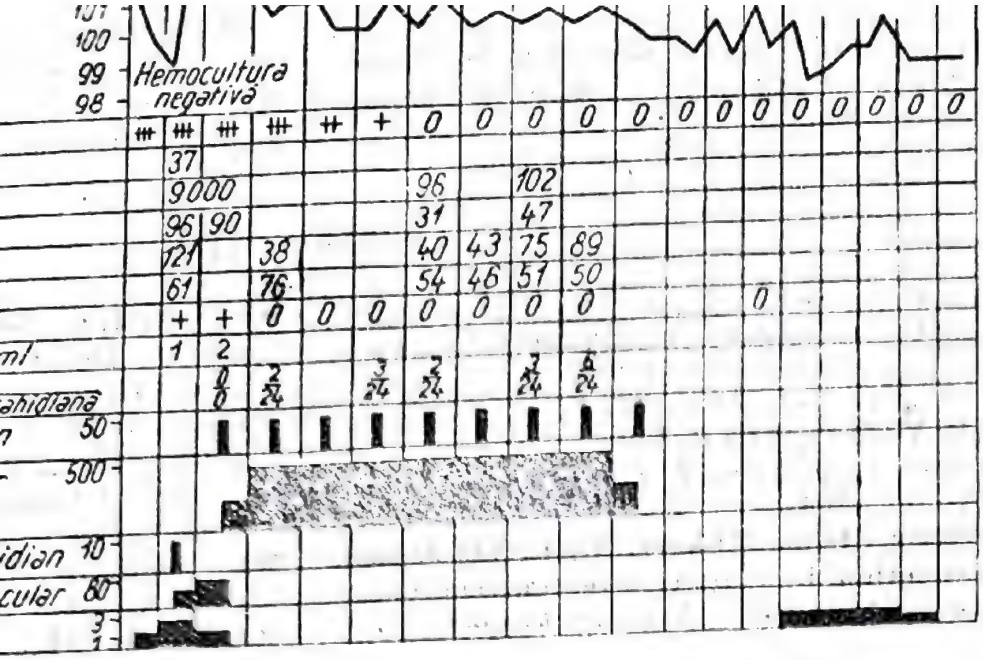
dispar rapid, lichidul cefalorahidian devine steril şi bacteriemia, care însoţeşte deseori boala, dispare (fig. 76). Insuccesul tratamentului se datoreşte mai ales instalării rezistenţei bacteriene, faptului că se administrează exclusiv streptomicină în cazuri în care un tratament adjuvant ar da rezultate mai bune sau instituirii tardive tratamentului. Au fost recomandate diferite scheme de tratament. La adulţi, un gram intramuscular la 6 ore şi 50 mg intrarahidian, o dată pe zi sînt de regulă suficiente. Sugarii şi copiii au nevoie de 50 mg/kilocorp, pe zi, în injecţii intramusculare, în doze fracţionate şi 1 mg/kilocorp intrarahidian, o dată pe zi. De regulă, tratamentul cu streptomicină nu este necesar mai mult de 3—5 zile. Sulfadiazina se administrează de obicei timp de o săptămînă. În cursul tratamentului pot să apară infecţii supraadăugate cu bacterii relativ insensibile la streptomicină, în special cu *S. aureus*.

Bacteriemiile. Streptomicina salvează viaţa bolnavilor cu bacteriemii produse de bacili gram-negativi sensibili la antibiotic. Bacteriemia nu este însă decît un indice de gravitate al unei infecţii; rezultatul tratamentului depinde în fond de natura bolii de bază. Complicaţiile meningiene, endocar-

acele cazuri r
sensibili la e
mari un timp
grave asupra
afecţiunea pr
în cursul trat
la antibiotic.

Peritonita.
în chimiotera
generalizată s
ţii postoperat
ale tubului d
de o singură
decît forma
asociată, care
meni gram-p
mai bine la a
cinei la sche
în succes. D
3—4 g pe zi
ţionate, timp

Scanned with OKEN Scanner



tratamentului cu streptomicină în meningita cu *H. influenzae*.

inute la un copil de 18 dată ce s-a pus diagnos- ntrerupt şi s-a adminis- rarahidian, cît şi intra- În figură nu apar decît as moderat ridicată în cursul tratamentului cu streptomicină, deşi ameliorarea clinică a fost promptă şi continuă (vezi coloana „Toxicitate"). Albuminorahia a prezentat o nouă creştere discretă, către sfîrşitul tratamentului. După suprimarea streptomicinei a apărut o faringită cu febră. Ea s-a vindecat prompt cu sulfadiazină. N-au fost alte complicaţii (după Payne, Murray, Seeler şi Finland, 1947, prin amabilitatea redacţiei revistei *Annals of Internal Medicine*).

steril şi bacterie- ig. 76). Insuccesul rii rezistenţei bac- iv streptomicină în rezultate mai bune fost recomandate n gram intramus- pe zi sînt de regulă mg/kilocorp, pe zi, nate şi 1 mg/kilo- lă, tratamentul cu e 3—5 zile. Sulfa- de o săptămînă. cţii supraadăugate cină, în special cu

iaţa bolnavilor cu i sensibili la anti- ndice de gravitate lepinde în fond de ingiene, endocar-

acele cazuri rare produse de bacili gram-negativi suficient de sensibili la ea; tratamentul acestei afecţiuni necesită doze mari un timp îndelungat; riscul de a produce efecte toxice grave asupra sistemului nervos trebuie acceptat pentru că afecţiunea prezintă altfel o mortalitate mare. Din nefericire, în cursul tratamentului se poate instala rezistenţa bacteriilor la antibiotic.

Peritonita. Streptomicina este un agent terapeutic valoros în chimioterapia diferitelor forme de peritonită bacteriană, generalizată sau localizată, secundară apendicitei, unei infecţii postoperatorii sau leziunilor inflamatoare ori perforante ale tubului digestiv. Forma localizată şi peritonita produsă de o singură specie de bacili gram-negativi răspund mai bine decît forma generalizată sau peritonita produsă de o floră asociată, care conţine atît germeni gram-negativi, cît şi germeni gram-pozitivi. Aceste infecţii mixte răspund de regulă mai bine la asocieri de chimioterapice. Adăugarea streptomicinei la schema terapeutică transformă deseori insuccesul în succes. Doza de streptomicină în peritonită este de 3—4 g pe zi, administrate intramuscular, în doze fracţionate, timp de 4—10 zile. Într-a treia zi de tratament se

Scanned with OKEN Scanner

poate aprecia de obicei cu destulă siguranţă dacă medicamentul va reuşi să suprime infecţia ori nu. În unele cazuri sînt necesare intervenţii chirurgicale şi drenaj. Utilizarea streptomicinei în tratamentul peritonitei tuberculoase a fost discutată în altă parte.

Alte indicaţii. *Bruceloza.* Medicamentul de elecţie al infecţiilor produse de *Brucella abortus, suis* şi *melitensis* la om este clortetraciclina sau oxitetraciclina asociată cu streptomicină. Streptomicina singură nu este prea eficace în bruceloză, dar s-au obţinut rezultate excelente asociind streptomicina cu sulfadiazina.

Tusea convulsivă. Sensibilitatea marcată a *H. pertussis* la streptomicină, *in vitro*, a sugerat utilizarea acestui antibiotic în tratamentul tusei convulsive. Evoluţia bolii pare a fi influenţată favorabil de streptomicină, în special la copiii sub un an. Chintele de tuse şi vărsăturile se reduc şi incidenţa complicaţiilor pulmonare şi otice scade. Tetraciclinele sînt cel puţin tot atît de eficace şi în plus, prezintă avantajul că pot fi administrate *per os*. Concomitent cu antibioticul se vor aplica măsuri terapeutice generale, inhalarea de oxigen, aspiraţia secreţiilor aderente, administrarea de lichide parenteral şi alimentaţia specială.

Pneumoniile bacilare. Pneumonia produsă de *K. pneumoniae* răspunde bine la tratamentul cu streptomicină; tot astfel, pneumonia determinată de *H. influenzae* şi forma pleuropulmonară a tularemiei. Uneori este necesar un tratament asociat.

Alte utilizări. Şancrul moale răspunde bine la tratamentul cu streptomicină. Unele cazuri de *pneumonie atipică primară* par să răspundă tot atît de bine la streptomicină, ca şi la tetracicline. Tratamentul topic cu streptomicină a fost utilizat în infecţiile cutanate superficiale produse de germeni sensibili; nu trebuie însă să uităm că aplicarea locală a medicamentului expune la sensibilizare. Streptomicina este indicată deseori ca *adjuvant al penicilinei* în tratamentul cazurilor de meningită şi endocardită bacteriană subacută cu stafilococ care nu răspund satisfăcător la penicilinoterapie. Deşi streptomicina este eficace în *gonoreea acută*, i se preferă penicilina. Specificitatea antibacteriană destul de netă a antibioticului constituie motivul pentru care este utilizat în *laborator* pentru a menţine culturile de protozoare lipsite de bacterii şi pentru a izola ciupercile patogene şi virusurile din ţesuturi şi lichide biologice.

BIBLIOGRAFIE

Alexander, Hattie E., Grace Leidy. Induction of streptomycin resistance in sensitive Hemophilus influenzae by extracts containing desoxyribonucleic acid from resistant Hemophilus influenzae. *J. Exper. Med.*, 1953, **97**, 17—31.

Boxer, G. E., Jelinek, Viola C., Ann O. Edison. Streptomycin: clearance and binding to protein. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **97**, 93—104.

Christensen, Erna, Hertz, Helge, Riskaer, N., G. Vra-Jensen. Histological investigation in chronic streptomycin poisoning in guinea pigs. *Ann. Otol., Rhin. & Laryng.*, 1951, **60**, 343—349.

Cline, H. L., Houseworth, J. H., F. W. Pitts. Ototoxicity from intermittent streptomycin sulfate therapy of pulmonary tuberculosis; a study of one hundred patients treated eight months. *A.M.A. Arch. Otolaryng.*, 1954, **59**, 100—103.

Cohen, S. S. Johnsen, L., Lichtenstein, M. R., W. J. Lynch. A comparative study of streptomycin and dihydrostreptomycin in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, **68**, 229—237.

Demerec, M. Origin of bacterial resistance to antibiotics. *J. Bact.*, 1948, **56**, 63—74.

———. Patterns of bacterial resistance to penicillin, aureomycin, and streptomycin. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 891—893.

Eagle, H., Fleischman, R., M. Levy. Development of increased bacterial resistance to antibiotics. I. Continuous spectrum of resistance to penicillin, chloramphenicol, and streptomycin. *J. Bact.*, 1952, **63**, 623—638.

Farrington, R. F., Hull-Smith, Harriet, Bunn, P. A., W. McDermott. Streptomycin toxicity. Reactions to highly purified drug on long-continued administration to human subjects. *J. Am. M. A.*, 1947, **134**, 679—688.

Foshay, L., A. B. Pasternack. Streptomycin treatment of tularemia. *J. Am. M. A.*, 1946, **130**, 393—398.

Greenblatt, R. B., Kupperman, H. S., R. B. Dienst. Streptomycin in the therapy of granuloma inguinale. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1947, **64**, 389—390.

Harris, H. W., Murray, R., Paine, T. F., Kilham, L., M. Finland. Streptomycin treatment of urinary tract infections, with special reference to the use of alkali. *Am. J. Med.*, 1947, **2**, 229—250.

Hawkins, J. E., Jr., M. H. Lurie. The ototoxicity of streptomycin. *Ann. Otol., Rhin. & Laryng.*, 1952, **61**, 789—809.

———. The ototoxicity of dihydrostreptomycin and neomycin in the cat. *Ibid.*, 1953, **62**, 1128—1148.

Hinshaw, H. C., W. H. Feldman. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1945, **20**, 313—318.

McDermott, W. Toxicity of streptomycin. *Am. J. Med.*, 1947, **2**, 491—500.

Mahady, S. C. F., Armstrong, F. L., Beck, F., Horton, R., N. S. Lincoln. A comparative study of streptomycin and dihydrostreptomycin in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, **68**, 238—248.

O'Connor, J. B., Christie, F. J., K. S. Howlett, Jr. Neurotoxicity of dihydrostreptomycin; effects of longer-term therapy. *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, **63**, 312—324.

Paine, T. F., M. Finland. Observations on bacteria sensitive to, resistant to, and dependent upon streptomycin. *J. Bact.*, 1948, **56**, 207—218.

Paine, T. F., Murray, R., Seeler, A. O., M. Finland. Streptomycin in the treatment of meningitis; report of 27 cases treated at the Boston City Hospital. *Ann. Int. Med.*, 1947, **27**, 494—518.

Rake, G. Streptomycin as an essential nutrilite. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1948, **67**, 249—253.

Rosanoff, E. I., M. G. Sevag. Alternate metabolic pathways in streptomycin sensitive and resistant strains of Escherichia coli. *Antibiotics & Chemother.*, 1953, **3**, 495—504.

Schatz, A., Bugie, Elizabeth, S. A. Waksman. Streptomycin a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1944, **55**, 66—69.

Umbreit, W. W. Streptomycin. *Tr. New York Acad. Sc.*, 1952, **15**, 8—11.

Winsten, W. A. The effect of streptomycin derivatives on streptomycin-dependent and resistant strains of bacteria. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 850—855.

Winston, J. Clinical problems pertaining to neurotoxicity of streptomycin group of drugs. *A. M. A. Arch. Otolaryng.*, 1953, **58**, 55—61.

Scanned with OKEN Scanner

Monografii şi referate generale

Bunn, P. A., R. E. Westlake. Toxicity of streptomycin in the human. Capitolul 40 in, Streptomycin, nature and practical applications. (Waksman, S. A., Editor.) Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1949.

Fowler, E. P., Jr., C. R. Feind. Toxicity of streptomycin for the auditory and vestibular mecanisms. In, Streptomycin and dihydrostreptomycin in tuberculosis. (Riggins, H. M. and H. C. Hinshaw, Editors.) National Tuberculosis Association, New York, 1949.

Heilman, F. R., G. Rake. Activity of streptomycin in experimental infections. Capitolul 8 in, Streptomycin, nature and practical applications. (Waksman, S. A., Editor.) Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1949.

Henry, R. J., Gladys L. Hobby. The mode of action of streptomycin. Capitolul 12 in, Streptomycin, nature and practical applications. (Waksman, S. A., Editor.) Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1949.

Miller, C. P., Marjorie Bohnhoff. Development of streptomycin-resistant and streptomycin-dependent bacteria. Capitolul 10 in, Streptomycin, nature and practical applications. (Waksman, S. A. Editor.) Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1949.

Molitor, H., O. E. Greassle. Pharmacology and toxicology of antibiotics. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 1—60.

Rake, G., R. Donovick. Absorption, distribution, and excretion of streptomycin. Capitolul 14 in, Streptomycin, nature and practical applications. (Waksman, S. A., Editor.) Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1949.

Report to the Council. Streptomycin in the treatment of tuberculosis. Current status. *J. Am. M. A.*, 1948, **138**, 584—593.

———. Current status of the chemotherapy of tuberculosis in man. A summary report. *Ibid.*, 1950, **142**, 650—653.

Riggins, H. M., H. C. Hinshaw. (Editors.) Streptomycin and dihidrostreptomycin in tuberculosis. National Tuberculosis Association, New York, 1949.

Robinson, H. J. Streptomycin and streptothricin: the absorption, excretion, and chemotherapeutic properties. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1946, **48**, 119—142.

Steenken, W., Jr., E. Wolinsky. Resistance of tubercle bacilli to streptomycin. Capitolul 11 in, Streptomycin, nature and practical applications. (Waksman, S. A., Editor.) Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1949.

Umbreit, W. W. Mechanisms of antibacterial action. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 275—284. (99 indicaţii bibliografice.)

Waksman, S. A. (Editor.) Streptomycin, nature and practical applications. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1949.

———. Streptomycin isolation, properties and utilization. *J. Hist. Med. & Allied Sc.*, 1951, **6**, 318—347.

———. The literature on streptomycin, 1944—1952. Rutgers University Press, New Brunswick, N. J., 1952, (5550 indicaţii bibliografice.)

———. Streptomycin: background, isolation, properties and utilization. *Science*, 1953, **118**, 259—266.

Wyss, O., Smith, G. N., Hobby, Gladys L., Oginsky, Evelyn L., R. Pratt. Symposium on the mode of action of antibiotics. *Bact. Rev.*, 1953, **17**, 17—49.

Youmans, G. P., M. W. Fisher. Action of streptomycin on microorganisms in vitro. Capitolul 7 in, Streptomycin, nature and practical applications. (Waksman, S. A., Editor.) Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1949.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 59

ANTIBIOTICELE *(continuare)*

III. TETRACICLINELE: CLORTETRACICLINA, OXITETRACICLINA ŞI TETRACICLINA

Istoric şi orientare. Descoperirea tetraciclinelor este rezultatul unei trieri sistematice a eşantioanelor de sol, recoltate în diferite regiuni ale lumii, triere în cursul căreia s-au căutat germeni capabili să producă substanţe chimioterapice active şi utile. Această cercetare, care a început în momentul în care importanţa terapeutică şi sanitaro-epidemică a penicilinei a fost recunoscută şi care a fost stimulată de descoperirea streptomicinei, a dus la introducerea în practică a *clortetraciclinei* (*aureomicina*) în 1948 şi a *oxitetraciclinei* (*teramicina*) în 1950. Elucidarea structurilor chimice ale acestor substanţe a confirmat similitudinea lor, presupusă pe baza proprietăţilor lor antimicrobiene şi farmacologice, şi a condus la descoperirea celui de al treilea membru al acestui grup, a substanţei semisintetice *tetraciclina* (*acromicina*, *tetracina*, *policiclina*) în 1952.

Tetraciclinele sînt deosebit de eficace în rickettsioze, în anumite viroze şi într-o serie de infecţii produse de bacili şi coci gram-negativi şi gram-pozitivi. Aşadar, spectrul de activitate al acestor antibiotice înglobează, atît spectrul penicilinei, cît şi pe cel al streptomicinei; în plus, ele sînt eficace împotriva germenilor care nu sînt influenţaţi în mod semnificativ de alte medicamente. În scurt timp s-a stabilit aptitudinea fiecăreia dintre cele 3 substanţe de a vindeca infecţiile experimentale la animale şi au fost definite proprietăţile lor farmacologice şi toxicologice. Testările clinice au arătat că tetraciclinele prezintă o toxicitate scăzută şi un larg cîmp de aplicare terapeutică; ca urmare a început producerea lor pe scară largă şi în 1951 numai în S.U.A. se produceau 250 de tone anual. Toate cele 3 substanţe congenere se găsesc astăzi în farmacii.

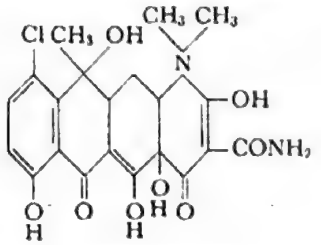
Uneori, într-o anumită infecţie şi, mai obişnuit, la anumiţi bolnavi, una din tetracicline poate fi superioară congenerelor ei. Totuşi, asemănarea strînsă a proprietăţilor chimice, antimicrobiene, farmacologice şi terapeutice ale celor 3 tetracicline, subliniată în cursul tuturor cercetărilor, ne permite să le prezentăm ca un grup de substanţe.

Cele mai importante deosebiri dintre ele sînt stabilitatea mai mică a clortetraciclinei în anumite condiţii *in vitro* şi toxicitatea clinică probabil mai mică a tetraciclinei.

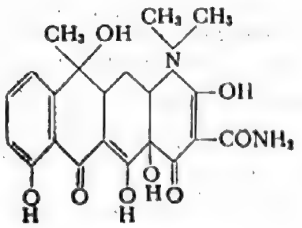
Origine. Clortetraciclina şi oxitetraciclina se obţin din actinomicetele *Streptomyces aureofaciens* şi *Streptomyces rimosus*. Primul mucegai pune în libertate într-un anumit stadiu de creştere un pigment galben-auriu în substratul micelic higrofor, de unde numele de *aureofaciens*. Actinomiceta care produce oxitetraciclina poartă acest nume din cauza aspectului pe care îl îmbracă cultura ei pe suprafaţa mediilor cu agar. Antibioticele sînt cristalizate după extracţie de pe trituratele obţinute prin fermentaţie în tancuri adînci. Tetraciclina se produce semisintetic prin hidrogenare catalizată de *paladium* (declorurare) a clortetraciclinei; ea a mai fost obţinută şi dintr-o specie încă nenumită de *Streptomyces* izolată dintr-un eşantion de sol colectat în Texas (Simpozion, 1948, 1950, 1953).

Chimie, stabilitate şi testare. Tetraciclinele sînt derivate congenere, strîns înrudite ale naftacencarboxamidei policiclice.

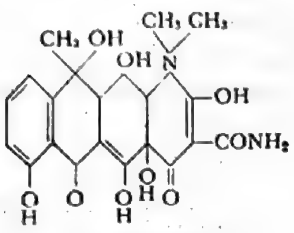
Formulele lor structurale sînt următoarele:



Clortetraciclina



Tetraciclina



Oxitetraciclina

Substanţele pure cristalizate sînt uşor gălbui, inodore, uşor amărui. Ele se dizolvă puţin în apă la pH 7 (0,25—0,5 mg/ml), în schimb formează săruri de sodiu solubile şi clorhidraţi solubili. Activitatea soluţiilor neutre de clortetraciclină şi de oxitetraciclină păstrate la frigider scade considerabil după 24 de ore şi, respectiv, 3 sau 4 zile. În condiţii asemănătoare, soluţiile de tetraciclină îşi păstrează activitatea cel puţin 3 săptămîni. Instabilitatea soluţiilor tuturor tetraciclinelor creşte cu pH şi temperatura. Sub formă de pulbere uscată, atît substanţele pure cît şi clorhidraţii sînt stabili un timp indefinit.

Determinarea tetraciclinelor în lichidele biologice şi *testarea* gradului de sensibilitate bacteriană la aceste substanţe se realizează prin metodele microbiologice obişnuite. Deoarece soluţiile acestor antibiotice, şi în special a clortetraciclinei, sînt instabile, rezultatele acestor determinări sînt relative şi se modifică în mare măsură cu condiţiile de testare. Structura chimică complexă a tetraciclinelor oferă posibilitatea nor studii ample asupra relaţiei dintre structură şi activitate, dar rezultatele obţinute pînă acum sînt încă insuficiente, pentru a permite definirea configuraţiei chimice necesare activităţii antimicrobiene.

Efectele exercitate asupra agenţilor microbieni. Tetraciclinele posedă o largă activitate antimicrobiană, care înglobează spectrele penicilinei, streptomicinei şi cloramfenicolului. În plus, ele sînt eficace împotriva anumitor germeni care nu sînt atacaţi de alţi agenţi chimioterapici sau care au devenit rezistenţi la aceştia. Aceste antibiotice sînt active împotriva *rickettsiilor* şi a *virusurilor mari* din grupul limfogranulomatozei benigne şi al psittacozei şi împotriva multor coci şi bacili. Ele nu afectează decît microbii care se multiplică rapid; concentraţiile de antibiotic necesare să ucidă germenii sînt în general mult mai mari decît cele necesare să împiedice multiplicarea. În general, dar nu totdeauna, eficacitatea tetraciclinelor *in vivo* este foarte apropiată de activitatea lor *in vitro*. Ca şi la penicilină, activitatea *in vitro* a tetraciclinelor nu este influenţată decît în mică măsură de mărimea inoculului, de compoziţia mediului şi de prezenţa serului, cu excepţia cazului în care aceşti factori modifică pH. Sensibilitatea sau rezistenţa unui anumit germen la cele 3 substanţe înrudite este aproape aceeaşi. Unele *tulpini* pot fi mult mai sensibile la unul sau altul dintre aceste antibiotice, dar aceste diferenţe nu se aplică în general şi nu pot fi descoperite decît prin teste de sensibilitate simultane. Aserţiunea după care clortetraciclina ar fi mai puţin activă împotriva majorităţii tulpinilor de bacili enterici gram-negativi şi mai activă împotriva tulpinilor de enterococi şi stafilococi necesită încă cercetări de confirmare (Simpozion, 1948, 1950, 1953; Hobby şi alţii, 1951; English şi alţii, 1954; Finland şi alţii, 1954; Love şi alţii, 1954 etc.).

Rickettsii. Ca şi cloramfenicolul, tetraciclinele sînt foarte active *in vivo*, pe embrion de găină infectat, pe cobai şi pe şoareci împotriva rickettsiilor care produc febra pătată a Munţilor Stîncoşi, tifosul murin, tifosul epidemic, tifosul produs de *Rickettsia akari* şi febra Q. Antibioticele nu prezintă o activitate rickettsiocidă directă *in vitro*. Cînd sînt administrate la animale cărora li s-au inoculat doze masive de material infectant, înainte de instalarea simptomelor, tetraciclinele împiedică apariţia bolii; în schimb producerea de anticorpi nu este afectată şi este suficientă pentru a asigura o imunitate completă faţă de o infecţie ulterioară. Semnele bolii nu apar nici la animalele infectate cu cantităţi mici de material infectant şi tratate cu antibiotic înainte de apariţia simptomelor, dar în aceste cazuri nu se mai formează anticorpi şi animalele sînt deseori sensibile la o nouă agresiune. Aceste observaţii sugerează că acţiunea primară a tetraciclinelor este rickettsiostatică şi că imunitatea apare ca rezultat al unei infecţii asimptomatice, dar că ele pot fi rickettsiocide dacă infecţia nu este prea masivă.

Virusuri. Tetraciclinele, ca şi cloramfenicolul, sînt ineficace *in vitro* împotriva virusurilor, totuşi, prezintă o activitate terapeutică marcată în infecţiile experimentale produse de virusuri din grupul psittacozei şi al limfogranulomatozei benigne inoculate pe embrion de găină, la şoareci şi la cobai. Alte infecţii virotice nu sînt influenţate favorabil. În condiţii propice se poate demonstra că antibioticul împiedică apariţia clinică a bolii virotice la animale, dar nu tulbură formarea de anticorpi. Vrusurile nu supravieţuiesc atît de mult la animalele tratate cu tetracicline ca la animalele martore sau la cele tratate cu sulfamide.

Bacterii. Spectrul antibacterian al tetraciclinelor *in vitro* cuprinde un mare număr de bacterii gram-pozitive şi gram-negative. În general, germenii gram-pozitivi sînt afectaţi de concentraţii mai mici decît speciile gram-pozitive. Printre cei mai sensibili germeni la tetracicline *in vitro* sînt unele tulpini de *streptococi hemolitici* α şi β, *streptococi nehemolitici*, *pneumococi*, *gonococi*, *clostridii*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* şi *H. pertussis*. Printre cei moderat sensibili la tetraciclină sînt *meningococi*, *C. diphteriae*, *E. coli*, *A. aerogenes*, *Salmonella*, *Sighella*, *B. anthracis* şi *M. tuberculosis*. Aproape toate tulpinile

Scanned with OKEN Scanner

de *P. vulgaris* şi *Ps. aeruginosa* şi multe dintre tulpinile recent izolate de *stafilococi şi enterococi* sînt relativ rezistente la aceste antibiotice. Eficacitatea tetraciclinelor *in vitro* împotriva celor mai mulţi bacili gram-negativi este de acelaşi ordin cu a cloramfenicolului şi în general egală sau mai mare decît a streptomicinei. Ele sînt mai puţin eficace decît penicilina, dar mai eficace decît streptomicina şi cloramfenicolul împotriva majorităţii cocilor. Adaosul de sînge sau ser la mediul de cultură nu pare să tulbure acţiunea antibiotică a tetraciclinelor, dar măreşte instabilitatea, în special a clortetraciclinei.

Eficacitatea antibacteriană a tetraciclinelor *in vivo* a fost amplu demonstrată pe animale de experienţă infectate cu diferiţi germeni. Cantităţi potrivite de tetracicline asigură protecţia şoarecelui faţă de 1 pînă la cîteva mii de doze letale de *S. typhosa*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *Str. hemoliticus* β, *D. pneumoniae de tip I*, *Cl. tetani* şi *Cl. septicum*. Din punct de vedere ponderal, aceste antibiotice sînt de regulă mai puţin active *in vivo* decît penicilina şi streptomicina. Tetraciclinele protejează şoarecele faţă de o infecţie experimentală cu *H. pertussis* şi *H. influenzae de tip B*, dar eficacitatea lor este mai mică decît a polimixinei B sau a streptomicinei. Ele asigură o protecţie excelentă faţă de *Pasteurella tularensis* la şoarece fiind cel puţin tot atît de active ca şi streptomicina şi probabil superioare cloramfenicolului. Activitatea tetraciclinelor *in vitro* împotriva tulpinelor de *Brucella* este tot atît de mare ca şi valoarea lor terapeutică în infecţiile experimentale ale embrionului de găină şi în bruceloza experimentală a animalelor. Asocierea uneia dintre tetracicline cu streptomicina este mai eficace decît fiecare medicament în parte. În infecţiile cu *M. tuberculosis* la şoareci şi cobai, tetraciclinele dau rezultate foarte slabe, chiar cînd sînt administrate în doze foarte mari.

Alţi agenţi microbieni. Tetraciclinele sînt foarte eficace în tratamentul a 2 infecţii cu spirochete, *febra recurentă (Borrelia novyi şi Borrelia recurrentis)* experimentală a şoarecelui şi infecţia experimentală cu *Leptospira icterohaemorrhagiae* (boala Weil), a cobaiului; la greutate egală, tetraciclinele sînt mult mai eficace decît penicilina. În *sifilisul* experimental al iepurelui, tetraciclinele vindecă complet sifiloamele cutanate şi previn apariţia orhitei sifilitice după inocularea intratesticulară a unei emulsii de *T. pallidum*. Pentru a inhiba flora bacteriană din culturile de *E. histolytica* se folosesc concentraţii mici de tetracicline (2 μg/ml); concentraţiile mai mari inhibează creşterea protozoarului şi cele foarte mari (200—400 μg/ml) au acţiune amebicidă (Phillips, 1951). Tetraciclinele nu au nici un efect în amebiaza experimentală a maimuţei *Maccacus*. Deşi au acţiune profilactică şi sînt active împotriva paraziţilor eritrocitari şi a formelor exoeritrocitare tardive în malaria experimentală a puilor de găină, tetraciclinele — chiar în doze foarte mari — nu previn şi nici nu împiedică malaria experimentală la om; acţiunea lor slab inhibitoare este prea mică şi prea lentă pentru a avea vreo importanţă practică. Tetraciclinele sînt ineficace faţă de *ciupercile* şi *levurile patogene*.

Efecte asupra florei intestinale. Tetraciclinele se absorb incomplet din intestin, şi prin urmare ating concentraţii mari în conţinutul intestinal. După 48 de ore de administrare a unor doze obişnuite, flora intestinală este mult modificată. Germenii coliformi şi bacteriile gram-pozitive sporoformatoare sînt deosebit de sensibile şi pot fi complet suprimate pentru mai multe luni în cursul unui tratament de lungă durată, înainte ca tulpinile rezistente să fi apărut. Scaunele devin mai moi şi inodore şi capătă o culoare galbenă-verzuie; bilirubina creşte în fecale, iar urobilinogenul scade. Pe măsură ce numărul germenilor coliformi din fecale scade, germenii rezistenţi la tetraciclină, în special levurile, streptococii din fecale, *Proteus* şi *Pseudomonas*, cresc exagerat astfel că numărul total al microbilor din fecale poate să sporească. Creşterea excedentară a tulpinilor de micrococi rezistente la antibiotic este frecventă şi are o semnificaţie deosebită; *suprainfecţiile produse de tulpinile coagulazopozitive ale acestei specii au fost fatale*. Flora intestinală normală se restabileşte în cîteva zile după suprimarea medicamentului. Deşi tetraciclinele pot fi administrate în scop profilactic preoperator la bolnavii propuşi pentru intervenţie chirurgicală pe intestin, se preferă totuşi utilizarea altor agenţi chimioterapici. Nu sînt citate tulburări de nutriţie la bolnavii care au fost supuşi unui regim adecvat; dar în cursul unui tratament de lungă durată trebuie să se administreze vitamine.

Efectul asocierilor de chimioterapice. Asocierile tetraciclinelor cu alţi agenţi antimicrobieni au fost studiate pe scară largă în scopul de a obţine efecte chimioterapice mai bune, o scădere a toxicităţii şi o reducere a rezistenţei bacteriene. La pag. 1108 am prezentat schematic rezultatele care se pot aştepta dacă se asociază tetraciclinele cu alte medicamente, iar în tabelul 57, ca şi în paragrafele în care am prezentat efectul terapeutic sînt citate cîteva exemple clinice. Unul dintre exemple merită să fie menţionat pe scurt şi aici. În cursul unei cercetări întreprinse înainte de a formula schematizarea de mai sus, s-a constatat un antagonism fără echivoc între penicilină şi tetracicline în meningita cu pneumococ. Deşi acţiunile acestor antibiotice nu sînt antagoniste în orice afecţiune clinică, rezultatele terapeutice nefericite constatate cu ocazia acestei cercetări denotă că antibioterapia asociată nu aduce totdeauna un beneficiu (Lepper şi Dowling, 1951; Ahern şi Kirby, 1953).

Mecanismul acţiunii antimicrobiene. Mecanismul acţiunii antimicrobiene a tetraciclinelor nu este cunoscut. Unele observaţii au permis să se sugereze că aceste antibiotice ar putea afecta sinteza proteinelor bacteriene sau metabolismul oxidativ celular. Astfel, concentraţiile de clortetraciclină care inhibează creşterea bacteriilor scad foarte mult încorporarea glutamatului în proteine din celula bacteriană. Concentraţii mai mari de antibiotic dau acelaşi rezultat. S-a observat că tetraciclinele inhibează de asemenea şi metabolismul oxidativ al bacteriilor şi al rickettsiilor şi s-a susţinut că ele ar acţiona inhibînd metabolismul acetatului. Totuşi procesul fosforilării poate fi inhibat la nivelul ficatului de şobolan sau pe preparatele de mitocondrii cerebrale fără să se constate o scădere a consumului de oxigen. Alţi cercetători au susţinut că mecanismul de bază al acţiunii tetraciclinelor ar consta din procese chelatoare şi sechestrare de cationi. Această părere interesantă se sprijină pe aptitudinea pe care o au aceste antibiotice de a fixa cationi metalici *in vitro* şi pe observaţiile conform cărora inhibiţia fosforilării oxidative şi a reductazei nitrice aculare devine reversibilă sub acţiunea cationilor de magneziu şi, respectiv, mangan. Cum multe dintre aceste efecte nu se produc decît la concentraţii de medicament superioare celor care inhibează creşterea bacteriană, cum ele nu sînt produse invariabil de toate tetraciclinele, iar uneori sînt determinate şi de anumiţi produşi de degradare, inactivi din punct de vedere chimioterapic, specificitatea şi semnificaţia lor rămîn să fie definite. De asemenea, mai sînt încă necesare multe cercetări pînă se va putea stabili mecanismul de acţiune al acestor antibiotice (Saz şi Slie, 1953—1954; referatele generale ale lui Wyss şi alţii, 1953 şi Umbreit, 1953).

Rezistenţa la tetracicline. Instalarea rezistenţei bacteriene la tetracicline poate fi demonstrată *in vitro* cu ajutorul tehnicilor standard de subcultură, dar gradul de rezistenţă atins nu este de acelaşi ordin, ca cel la streptomicină. Rezistenţa se instalează încet,

Scanned with OKEN Scanner

de *P. vulgaris* şi *Ps. aeruginosa* şi multe dintre tulpinile recent izolate de *stafilococi şi enterococi* sînt relativ rezistente la aceste antibiotice. Eficacitatea tetraciclinelor *in vitro* împotriva celor mai mulţi bacili gram-negativi este de acelaşi ordin cu a cloramfenicolului şi în general egală sau mai mare decît a streptomicinei. Ele sînt mai puţin eficace decît penicilina, dar mai eficace decît streptomicina şi cloramfenicolul împotriva majorităţii cocilor. Adaosul de sînge sau ser la mediul de cultură nu pare să tulbure acţiunea antibiotică a tetraciclinelor, dar măreşte instabilitatea, în special a clortetraciclinei.

Eficacitatea antibacteriană a tetraciclinelor *in vivo* a fost amplu demonstrată pe animale de experienţă infectate cu diferiţi germeni. Cantităţi potrivite de tetracicline asigură protecţia şoarecelui faţă de 1 pînă la cîteva mii de doze letale de *S. typhosa*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *Str. hemoliticus* β, *D. pneumoniae de tip I*, *Cl. tetani* şi *Cl. septicum*. Din punct de vedere ponderal, aceste antibiotice sînt de regulă mai puţin active *in vivo* decît penicilina şi streptomicina. Tetraciclinele protejează şoarecele faţă de o infecţie experimentală cu *H. pertussis* şi *H. influenzae de tip B*, dar eficacitatea lor este mai mică decît a polimixinei B sau a streptomicinei. Ele asigură o protecţie excelentă faţă de *Pasteurella tularensis* la şoarece fiind cel puţin tot atît de active ca şi streptomicina şi probabil superioare cloramfenicolului. Activitatea tetraciclinelor *in vitro* împotriva tulpinelor de *Brucella* este tot atît de mare ca şi valoarea lor terapeutică în infecţiile experimentale ale embrionului de găină şi în bruceloza experimentală a animalelor. Asocierea uneia dintre tetracicline cu streptomicina este mai eficace decît fiecare medicament în parte. În infecţiile cu *M. tuberculosis* la şoareci şi cobai, tetraciclinele dau rezultate foarte slabe, chiar cînd sînt administrate în doze foarte mari.

Alţi agenţi microbieni. Tetraciclinele sînt foarte eficace în tratamentul a 2 infecţii cu spirochete, *febra recurentă (Borrelia novyi şi Borrelia recurrentis)* experimentală a şoarecelui şi infecţia experimentală cu *Leptospira icterohaemorrhagiae* (boala Weil), a cobaiului; la greutate egală, tetraciclinele sînt mult mai eficace decît penicilina. În *sifilisul* experimental al iepurelui, tetraciclinele vindecă complet sifiloamele cutanate şi previn apariţia orhitei sifilitice după inocularea intratesticulară a unei emulsii de *T. pallidum*. Pentru a inhiba flora bacteriană din culturile de *E. histolytica* se folosesc concentraţii mici de tetracicline (2 μg/ml); concentraţiile mai mari inhibează creşterea protozoarului şi cele foarte mari (200—400 μg/ml) au acţiune amebicidă (Phillips, 1951). Tetraciclinele nu au nici un efect în amebiaza experimentală a maimuţei *Maccacus*. Deşi au acţiune profilactică şi sînt active împotriva paraziţilor eritrocitari şi a formelor exoeritrocitare tardive în malaria experimentală a puilor de găină, tetraciclinele — chiar în doze foarte mari — nu previn şi nici nu împiedică malaria experimentală la om; acţiunea lor slab inhibitoare este prea mică şi prea lentă pentru a avea vreo importanţă practică. Tetraciclinele sînt ineficace faţă de *ciupercile* şi *levurile patogene*.

Efecte asupra florei intestinale. Tetraciclinele se absorb incomplet din intestin, şi prin urmare ating concentraţii mari în conţinutul intestinal. După 48 de ore de administrare a unor doze obişnuite, flora intestinală este mult modificată. Germenii coliformi şi bacteriile gram-pozitive sporoformatoare sînt deosebit de sensibile şi pot fi complet suprimate pentru mai multe luni în cursul unui tratament de lungă durată, înainte ca tulpinile rezistente să fi apărut. Scaunele devin mai moi şi inodore şi capătă o culoare galbenă-verzuie; bilirubina creşte în fecale, iar urobilinogenul scade. Pe măsură ce numărul germenilor coliformi din fecale scade, germenii rezistenţi la tetraciclină, în special levurile, streptococii din fecale, *Proteus* şi *Pseudomonas*, cresc exagerat astfel că numărul total al microbilor din fecale poate să sporească. Creşterea excedentară a tulpinilor de micrococi rezistente la antibiotic este frecventă şi are o semnificaţie deosebită; *suprainfecţiile produse de tulpinile coagulazopozitive ale acestei specii au fost fatale*. Flora intestinală normală se restabileşte în cîteva zile după suprimarea medicamentului. Deşi tetraciclinele pot fi administrate în scop profilactic preoperator la bolnavii propuşi pentru intervenţie chirurgicală pe intestin, se preferă totuşi utilizarea altor agenţi chimioterapici. Nu sînt citate tulburări de nutriţie la bolnavii care au fost supuşi unui regim adecvat; dar în cursul unui tratament de lungă durată trebuie să se administreze vitamine.

Efectul asocierilor de chimioterapice. Asocierile tetraciclinelor cu alţi agenţi antimicrobieni au fost studiate pe scară largă în scopul de a obţine efecte chimioterapice mai bune, o scădere a toxicităţii şi o reducere a rezistenţei bacteriene. La pag. 1108 am prezentat schematic rezultatele care se pot aştepta dacă se asociază tetraciclinele cu alte medicamente, iar în tabelul 57, ca şi în paragrafele în care am prezentat efectul terapeutic sînt citate cîteva exemple clinice. Unul dintre exemple merită să fie menţionat pe scurt şi aici. În cursul unei cercetări întreprinse înainte de a formula schematizarea de mai sus, s-a constatat un antagonism fără echivoc între penicilină şi tetracicline în meningita cu pneumococ. Deşi acţiunile acestor antibiotice nu sînt antagoniste în orice afecţiune clinică, rezultatele terapeutice nefericite constatate cu ocazia acestei cercetări denotă că antibioterapia asociată nu aduce totdeauna un beneficiu (Lepper şi Dowling, 1951; Ahern şi Kirby, 1953).

Mecanismul acţiunii antimicrobiene. Mecanismul acţiunii antimicrobiene a tetraciclinelor nu este cunoscut. Unele observaţii au permis să se sugereze că aceste antibiotice ar putea afecta sinteza proteinelor bacteriene sau metabolismul oxidativ celular. Astfel, concentraţiile de clortetraciclină care inhibează creşterea bacteriilor scad foarte mult încorporarea glutamatului în proteine din celula bacteriană. Concentraţii mai mari de antibiotic dau acelaşi rezultat. S-a observat că tetraciclinele inhibează de asemenea şi metabolismul oxidativ al bacteriilor şi al rickettsiilor şi s-a susţinut că ele ar acţiona inhibînd metabolismul acetatului. Totuşi procesul fosforilării poate fi inhibat la nivelul ficatului de şobolan sau pe preparatele de mitocondrii cerebrale fără să se constate o scădere a consumului de oxigen. Alţi cercetători au susţinut că mecanismul de bază al acţiunii tetraciclinelor ar consta din procese chelatoare şi sechestrare de cationi. Această părere interesantă se sprijină pe aptitudinea pe care o au aceste antibiotice de a fixa cationi metalici *in vitro* şi pe observaţiile conform cărora inhibiţia fosforilării oxidative şi a reductazei nitrice acelulare devine reversibilă sub acţiunea cationilor de magneziu şi, respectiv, maugan. Cum multe dintre aceste efecte nu se produc decît la concentraţii de medicament superioare celor care inhibează creşterea bacteriană, cum ele nu sînt produse invariabil de toate tetraciclinele, iar uneori sînt determinate şi de anumiţi produşi de degradare, inactivi din punct de vedere chimioterapic, specificitatea şi semnificaţia lor rămîn să fie definite. De asemenea, mai sînt încă necesare multe cercetări pînă se va putea stabili mecanismul de acţiune al acestor antibiotice (Saz şi Slie, 1953—1954; referatele generale ale lui Wyss şi alţii, 1953 şi Umbreit, 1953).

Rezistenţa la tetracicline. Instalarea rezistenţei bacteriene la tetracicline poate fi demonstrată *in vitro* cu ajutorul tehnicilor standard de subcultură, dar gradul de rezistenţă atins nu este de acelaşi ordin, ca cel la streptomicină. Rezistenţa se instalează încet,

Scanned with OKEN Scanner

treptat, iar modul ei de producere pare să fie asemănător cu cel al rezistenței la penicilină. Germenii cărora li se induce rezistența la una dintre tetracicline prezintă invariabil o rezistență încrucișată de aceeași intensitate și la celelalte 2 congenere; sensibilitatea lor la alte antibiotice, exceptînd cloramfenicolul, este însă puțin modificată. Cocii gram-pozitivi care au devenit refractari la tetracicline nu prezintă rezistență încrucișată la cloramfenicol; în schimb bacilii gram-negativi rezistenți la tetraciclină posedă o rezistență încrucișată la cloramfenicol; invers, bacilii deveniți rezistenți la cloramfenicol devin de asemenea mai refractari la tetracicline. Microorganismele tetraciclinorezistente prezintă diferite modificări tinctoriale și morfologice, dar nu s-a demonstrat că vreunul dintre ele ar elabora vreo substanță cu acțiune inhibitoare față de antibiotic (Pansy și alții, 1950; Fusillo și alții, 1953; Wright și alții, 1954).

Nu știm încă destul de bine ce importanță are în clinică această aptitudine a germenilor de a deveni rezistenți la tetracicline. Rezistența care se dezvoltă în cursul tratamentului cu tetracicline este asemănătoare celei induse experimental. S-a arătat că tulpinile de stafilococi izolate succesiv de la bolnavi în cursul unui tratament prelungit cu clortetraciclină prezentau o scădere treptată a sensibilității de 8—64 de ori; totuși rezistența bacteriană instalată în cursul unui tratament cu dozele obișnuite are rareori o valoare semnificativă. Aceste observații par să sugereze că rezistența bacteriană nu joacă vreun rol important în clinică, cu toate acestea, procentul de tulpini rezistente la tetraciclină întîlnite în clinică merge crescînd.

În 1953, o serie de lucrări de sinteză au arătat că 50—60% din tulpinile de stafilococi izolate de la bolnavii internați erau rezistente la tetracicline, iar lucrări mai puțin ample arătau o tendință analogă pentru *Pseudomonas*, *Proteus* și germenii coliformi. Deși frecvența mare a tulpinilor rezistente întîlnite la bolnavii internați în spital poate fi atribuită în mare măsură infecției încrucișate, importanța faptului că procentul tulpinilor rezistente este în creștere nu poate fi minimalizată; ea a fost amplu analizată de Welch (1953).

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Tetraciclinele se absorb prin mucoasa gastro-intestinală. După o doză orală unică, antibioticul atinge o concentrație plasmatică maximă în 2—4 ore și persistă timp de 6 ore sau mai mult; din acest motiv, se recomandă ca între doze să fie un interval de 6 ore. Concentrații plasmatice decelabile pot fi întîlnite uneori chiar după 24—30 de ore. Această persistență îndelungată este unică printre antibioticele administrate pe cale orală. Cînd se administrează o doză orală de 250 mg la 6 ore, concentrația plasmatică atinge de regulă 1—3 μg/ml după cea de a doua doză și se menține la acest nivel cît timp continuă tratamentul. Dacă se dau 500 μg la 6 ore, concentrațiile plasmatice ating 3—5 μg/ml; cînd se administrează un gram de medicament la 6 ore, concentrația plasmatică depășește de regulă 5 μg/ml. La orice dozaj, concentrația plasmatică a tetraciclinei tinde să fie ceva mai mare decît cea a celorlalți congeneri. Deoarece absorbția gastro-intestinală a tetraciclinelor, în special a clortetraciclinei este limitată, cantitatea de antibiotic administrată pe cale orală *per dosis* va fi și ea limitată de regulă la 250 mg. Dacă doza zilnică totală trebuie să depășească 1 g, e mai bine să se micșoreze intervalul dintre doze, decît să se mărească cantitatea pro doză. Absorbția tetraciclinelor nu este modificată de alimente, lapte și majoritatea substanțelor antiacide, dar scade mult dacă se administrează concomitent antiacide care conțin săruri de aluminiu. Spre deosebire de ceea ce se observă la animalele de laborator, absorbția tetraciclinelor la om nu este favorizată de citrat.

O doză unică *intravenoasă* de 250 sau de 500 mg asigură concentrații plasmatice de 5—10 și, respectiv, de 15—30 μg/ml; la 12 ore după fiecare doză, concentrația mai poate încă depăși 1—2 μg/ml. Clortetraciclina se absoarbe neregulat și insuficient din depozitele *intramusculare*, în schimb, preparatele altor tetracicline (vezi mai jos) pot fi administrate în mod satisfăcător pe această cale. Prezența lor în plasmă devine decelabilă în 15 minute, atinge o valoare maximă după o oră de la injectare și se menține cel puțin 12 ore, în funcție de doză; dacă se administrează 100 mg la 6 ore, concentrația plasmatică se menține la 4—5 μg/ml. Tetraciclinele se absorb puțin prin mucoasa *rectală*; de aceea, această cale de administrare nu dă rezultate.

Tetraciclinele se distribuie în general în tot organismul; cele mai mari concentrații se găsesc în rinichi, splină, ficat și plămîni. Medicamentul pătrunde rapid în circulația fetală, în concentrații antibacteriene, dar nivelul atins este de regulă de numai 1/4 pînă la 3/4 din cel aflat în sîngele matern. La bolnavii cu funcție hepatică normală și fără obstrucție biliară, concentrația tetraciclinelor în bilă este de 5—15 ori mai mare decît cea plasmatică. Tetraciclinele difuzează încet în umoarea apoasă și în lichidul cefalorahidian; concentrația atinsă în lichidul cefalorahidian e mult mai mică decît cea plasmatică, depășește rareori 1 μg/ml și nu pare să fie influențată de prezența unui proces inflamator meningian. Pentru a asigura în scurt timp o concentrație antibacteriană în lichidul cefalorahidian sînt necesare doze intravenoase mari de tetracicline. Concentrația antibioticului în salivă și în lichidul pleural și de ascită este de asemenea mai mică decît cea plasmatică.

Scanned with OKEN Scanner

Tetraciclinele se excretă lent în urină, fapt care explică în parte de ce concentraţiile plasmatice persistă încă multe ore după suprimarea medicaţiei. Concentraţia cea mai mare în urină apare între a doua şi a opta oră după o doză orală unică, dar antibioticul mai poate fi încă decelat şi după 3 zile de la întreruperea unui tratament îndelungat.

10—20% din doza de tetracicline administrată se excretă în formă activă în primele 12 ore, iar 30—50% poate fi recuperată în 3 zile. Concentraţia urinară depinde de cantitatea de medicament administrată şi de volumul urinar; în cursul unui tratament îndelungat, ea depăşeşte de regulă 100 μg/ml şi poate fi mai mare de 300 μg/ml; aceste concentraţii depăşesc cu mult pe cele necesare pentru a inhiba creşterea microorganismelor sensibile care produc infecţii ale căilor urinare. Cînd sînt administrate parenteral, tetraciclinele apar în scaun ca urmare în special a eliminării lor prin bilă. Din cauza absorbţiei reduse, aceste antibiotice rămîn în concentraţii foarte mari în tractul gastro-intestinal după o administrare perorală. De exemplu după doze mari perorale, concentraţia tetraciclinelor în fecale depăşeşte de regulă 1 000 μg/g şi uneori se observă valori mult mai mari. Totuşi, nici cînd sînt administrate pe cale bucală, excreţia lor prin fecale nu depăşeşte 10% din cantitatea administrată. *Metabolismul intermediar* al fracţiunii care rămîne nu este cunoscut. Ea poate fi distrusă în organism sau excretată într-o formă inactivă. Determinarea concentraţiilor sanguină şi urinară a tetraciclinelor nu este necesară pentru a putea conduce tratamentul; datorită instabilităţii acestor antibiotice *in vitro*, aceste determinări sînt susceptibile de erori (Simpozion, 1948, 1950, 1953; O'Regan şi Schwarzer, 1954; Finland şi alţii, 1954; Purcell şi alţii, 1954).

Preparate, căi de administrare şi posologie. *Clorhidratul de clortetraciclină*, F.S.U. *(clorhidratul de aureomicină*, M.N.N.), *clorhidratul de oxitetraciclină*, F.S.U. *(clorhidratul de teramicină*, M.N.N.), *clorhidratul de tetraciclină*, F.S.U. *(clorhidratul de acromicină, clorhidratul de tetracină)* se găsesc sub o mare varietate de forme pentru administrare perorală, parenterală şi topică. Majoritatea preparatelor nu sînt oficiale şi nu se găsesc în M.N.N. Tetraciclinele sînt de obicei prescrise pe cale bucală, dar pot fi administrate şi în injecţii *intravenoase*, iar oxitetraciclina a fost injectată şi *intramuscular*. Ele au fost folosite în aplicaţii *topice* pentru acţiunea lor locală la nivelul ochiului, al mucoaselor şi al pielii. Deoarece produc o iritaţie locală, administrarea tetraciclinelor în aerosoli şi intrarahidian este folosită numai în infecţiile foarte grave care nu pot fi stăpînite cu ajutorul celorlalte căi de administrare. Calea rectală nu a dat rezultate satisfăcătoare, pentru că antibioticul produce iritaţie locală şi se absoarbe puţin.

Preparatele administrate pe cale orală. Acestea sînt *capsulele de clorhidrat de clortetraciclină*, F.S.U., *capsulele de clorhidrat de oxitetraciclină*, F.S.U., *tabletele de oxitetraciclină*, M.N.N., *capsulele de clorhidrat de tetraciclină*, F.S.U. şi *tabletele de clorhidrat de tetraciclină, drajefiate cu zahăr*, care conţin 50, 100 şi 250 mg.

Tetraciclinele se găsesc de asemenea şi sub formă de pulberi aromate şi de săruri solubile pentru prepararea de picături şi suspensii administrate pe cale orală şi sub formă de siropuri şi elixire utilizabile în pediatrie.

Posologia tetraciclinelor variază cu natura şi gravitatea bolii. Nu au fost încă determinate schemele terapeutice optime, mai ales cele pentru tetraciclină, pentru anumite infecţii. În afecţiunile de gravitate moderată, doza obişnuită la adult este de 250 mg din 6 în 6 ore, zi şi noapte (10—25 mg/kilocorp pe zi); în infecţiile grave, cantitatea se dublează. Deoarece dozele mari de clortetraciclină luate pe cale bucală (doză zilnică totală mai mare de 1 g) se absorb puţin, este mai bine să se reducă intervalul dintre doze decît să se mărească fiecare doză în parte. Doza pentru copii şi sugari se calculează după greutatea corporală. Durata tratamentului depinde de caracterul bolii şi de răspunsul ei la tratament. Deoarece frecvenţa tulburărilor gastro-intestinale şi mai ales a enteritelor cu germeni rezistenţi la tetraciclină, sporeşte pe măsură ce creşte doza de antibiotic, se recomandă să se administreze doza minimă compatibilă cu răspunsul terapeutic dorit. Tulburările gastro-intestinale, greaţa şi vărsăturile pot fi minimalizate administrînd tetraciclinele în timpul mesei, cu lapte sau cu antiacide; reamintim însă că antiacidele care conţin hidrat sau silicat de aluminiu tulbură absorbţia tetraciclinelor şi ca atare nu sînt recomandate. Obiceiul de a administra o doză iniţială mare, de şoc a fost abandonat pentru că absorbţia unei cantităţi mari, administrate o dată, se face mai greu şi incomplet.

Preparate administrate parenteral. Clorhidratul de clortetraciclină injectabil, F.S.U., *clorhidratul de oxitetraciclină injectabil*, F.S.U. şi *clorhidratul de tetraciclină injectabil*, F.S.U., sînt preparatele folosite pe cale intravenoasă. Ele se prezintă sub formă de flacoane de 10 sau 20 ml, cu dop de cauciuc, care conţin 100, 250 sau 500 mg de sare cristalizată, uscată, amestecată cu tampon de aminoacizi, de obicei glicinat de sodiu. Conţinutul flaconului se dizolvă într-un volum potrivit de apă distilată, ser fiziologic sau soluţie de dextroză 5% sterilă şi apoi se diluează pentru a obţine o concentraţie finală de cel mult 5 mg antibiotic pe mililitru. Soluţia va fi injectată încet, cu un debit care nu trebuie să depăşească 2 ml/minut. Oxitetraciclina şi tetraciclina pot fi administrate în perfuzii intravenoase intermitente; clortetraciclina nu este suficient de stabilă pentru a fi administrată în acest mod.

Scanned with OKEN Scanner

Tetraciclinele pot fi injectate intravenos în unele afecţiuni grave ce necesită doze mari care ar provoca greaţă şi vărsături, dacă ar fi administrate *per os*: cînd bolnavul nu poate să înghită medicamentul, fie pentru că este inconştient, fie pentru că are vărsături etc. şi cînd răspunsul terapeutic la dozele administrate *per os* este insuficient. Doza zilnică totală administrată pe cale intravenoasă în cele mai multe infecţii acute este de 0,5 pînă la 1 g, împărţită de regulă în 2 fracţiuni egale, la 12 ore interval. În infecţiile grave se pot administra pînă la 2 g pe zi. Doza zilnică recomandată pentru injecţii intravenoase la copii şi sugari este de 10—20 mg/kilocorp. Tetraciclinele injectate intravenos ating imediat concentraţii plasmatice mari, iar nivelul eficace persistă cel puţin 12 ore. Asocierea căii intravenoase cu cea peroralâ poate face să crească concentraţia plasmatică la 20—80 μg/ml; aceste niveluri neobişnuit de mari sînt necesare uneori în infecţiile foarte grave cu germeni relativ rezistenţi la tetracicline şi insensibili la alte chimioterapice. Tratamentul intravenos nu determină reacţii toxice secundare, cu excepţia flebitei la nivelul injecţiei, care este destul de frecventă. Se va evita injectarea paravenos. Greaţa, vărsăturile şi celelalte efecte toxice nu apar dacă se administrează cantităţi raţionale. Cînd se injectează mai mult de 750 mg o dată sau cînd se administrează doze mici la intervale prea scurte, se observă frisoane, febră, stare de rău general, hipotensiune, vărsături şi dureri lombare.

Preparatele de tetracicline injectabile intravenos pot fi administrate şi intrarahidian în doze de 1—5 mg la bolnavii la care tratamentul pe cale intravenoasă nu asigură o concentraţie utilă în lichidul cefalorahidian. Injectarea intrarahidiană nu este însă lipsită de pericol şi nu va fi folosită decît dacă sînt indicaţii speciale.

Tetraciclinele nu dau totdeauna rezultate satisfăcătoare cînd sînt administrate subcutanat şi intramuscular, deoarece se absorb puţin şi produc iritaţie locală.

Dacă însă se asociază la preparatele de oxitetraciclină, clorură de magneziu şi clorhidrat de procaină (în concentraţii de 100 mg/ml) injectarea lor *intramusculară profundă* este bine tolerată şi nu produce senzaţie de tensiune la locul injecţiei. O doză de 100 mg administrată la 6 ore interval menţine la adult concentraţii sanguine adecvate. Tetraciclina se găseşte şi sub formă de preparate administrabile în injecţii intramusculare.

Preparatele pentru aplicări locale. Clorhidratul de clortetraciclină oftalmic, F.S.U., preparatul oftalmic de *clorhidrat de oxitetraciclină*, F.S.U., şi preparatul *oftalmic de clorhidrat de tetraciclină*, F.S.U., sînt amestecuri uscate care conţin 25 mg de antibiotic, 62,5 mg de clorură de sodiu şi 25 mg de borat de sodiu în flacoane cu dop de cauciuc. Amestecul se dizolvă în 5 ml de apă distilată înainte de a fi utilizat; soluţiile trebuie preparate proaspăt; păstrate la rece îşi menţin activitatea 24 pînă la 48 de ore. Se picură 1 sau 2 picături în sacul conjunctival din 2 în 2 ore. Alte preparate de tetracicline destinate tratamentului local sau topic sînt unguentele, unguentele oftalmice, ovulele, tabletele vaginale, soluţiile otice şi nazale şi pastilele; pentru tratamentul cu aersoli se găseşte o soluţie de oxitetraciclină în 75% propilenglicol. Nici unul dintre aceste preparate nu este oficial. Tratamentul topic cu antibiotic este indicat în unele infecţii cutanate superficiale sau ale mucoaselor, dar de cele mai multe ori aceste infecţii sînt situate profund şi necesită un tratament pe cale generală. În plus, administrarea — fără discriminare — a tetraciclinelor în afecţiunile superficiale poate determina sensibilizarea bolnavului şi apariţia reacţiilor de hipersensibilizare la o nouă utilizare a medicamentului.

Toxicitate. Reacţiile secundare nocive produse de tetracicline sînt de regulă uşoare, dar pot să apară şi reacţii grave. Cele mai frecvente tulburări se situează la nivelul *tubului digestiv şi al mucoaselor*. Reacţiile secundare grave sînt determinate de *suprainfecţia* cu germeni rezistenţi la tetracicline, în special cu *micrococi*. Incidenţa senzaţiei de greaţă uşoară, dar supărătoare, a vărsăturilor, a durerilor epigastrice şi a gastro-enteritei stafilococice grave, uneori chiar fatale, precum şi a altor suprainfecţii depinde de posologia tetraciclinei şi deci poate fi controlată.

Toţi 3 congenerii dau aceleaşi tipuri de reacţii secundare nocive, dar frecvenţa lor pare să difere în mod semnificativ. Reacţiile secundare gastro-intestinale, şi în special diareea, apar mai frecvent la bolnavii trataţi cu oxitetraciclină; datele clinice preliminare arată că sînt mai puţin frecvente în cursul tratamentului cu tetraciclină.

Simptomele gastro-intestinale întîlnite în mod obişnuit sînt: dureri epigastrice, pirozis, anorexie, greaţă şi vărsături. Aceste simptome par a fi provocate în mare măsură de acţiunea iritantă locală a medicamentelor, deoarece ele nu mai apar cînd se administrează doze raţionale pe cale intravenoasă. Deşi frecvenţa tulburărilor gastrice a scăzut progresiv, pe măsură ce preparatele de tetraciclină administrate erau mai bine purificate, se pare totuşi că şi antibioticul pur exercită o acţiune iritantă locală. Dacă este supărătoare, tulburarea gastrică poate fi amendată administrînd tetraciclinele cu lapte sau în timpul prînzului, concomitent cu sedative şi cu antiacide (vezi mai sus). Greaţa şi vărsăturile dispar deseori, deşi medicaţia continuă şi de multe ori cedează dacă se micşorează temporar doza sau dacă se administrează cantităţi mai mici la intervale mai dese. Simptomele intestinale ca flatulenţă, diaree, scaune moi par să se datoreze modificării florei microbiene normale a intestinului. Tinctura de opiu şi adsorbantele intestinale de tipul caolinului pot produce o oarecare ameliorare.

Reacţiile secundare nocive întîlnite la nivelul mucoasei oro-faringiene sînt: stomatita angulară, glosita atrofică sau hipertrofică, leziunile veziculo-papulare, melanoglosia, xerostomia, uscăciunea gîtului, dificultatea în deglutiţie şi răguşeala.

Interesarea altor mucoase produce ca reacţii secundare vaginită şi iritaţie vulvară, dureri şi prurit perianal şi scrotal şi fisuri anale. Multe leziuni orale se aseamănă celor determinate de deficitul de vitamină B, dar administrarea parenterală de complex B nu ameliorează totdeauna leziunile. Unele leziuni mucoase par a fi produse de alterarea florei bacteriene normale şi de creşterea în exces a unor ciuperci şi levuri insensibile la antibiotice. După încetarea tratamentului cu tetraciclină, modificările mucoaselor dispar.

Scanned with OKEN Scanner

Cel mai frecvent simptom de suprainfecţie este diareea. Ea este deseori precipitată de factori extrinseci, ca de exemplu, utilizarea purgativelor. Într-un mare procent de cazuri, germenii cauzali sînt micrococi rezistenţi la tetracicline. Uneori diareea se însoţeşte de o ileo-colită pseudomembranoasă. În unele cazuri se poate instala o gastro-enterită cu caracter fulgerător, asemănătoare holerei, care poate fi fatală. Alte simptome de suprainfecţie cu stafilococi coagulazopozitivi sînt: febra, uscăciunea gîtului, raşul scarlatiniform, care pot surveni izolate sau asociate. Acest complex simptomatic a fost desemnat prin termenul de „scarlatină stafilococică". Suprainfecţia produsă de tulpinile de micrococi rezistenţi la tetracicline se vindecă prin suprimarea antibioticului şi instituirea unor măsuri potrivite. Tratamentul antibiotic specific în special cu eritromicină, poate da rezultate, dar multe dintre tulpinile de stafilococi sînt rezistente concomitent la toate substanţele chimioterapice obişnuite. Alte forme clinice sînt suprainfecţia urinară produsă de micrococi şi infecţia produsă de germeni din grupul *Proteus* sau *Pseudomonas*. Deşi unii cercetători nu acordă nici o importanţă suprainfecţiilor cu monilia ale mucoaselor, se citează totuşi cazuri mortale prin moniliază pulmonară şi micoze diseminate.

Febra medicamentoasă, erupţiile cutanate şi reacţiile de *hipersensibilitate* se întîlnesc rareori în cursul tratamentului cu tetracicline. Au fost citate diferite leziuni cutanate printre care dermatita solară, raşul maculo-papular, urticaria, edemul angioneurotic şi dermatita exfoliativă generalizată. S-a arătat de asemenea că între congenerii tetraciclinei poate să se producă o sensibilizare încrucişată. Procesele de iritaţie locală sînt obişnuite în tratamentul cu tetraciclină. Intramuscular nu pot fi administrate decît anumite preparate indolore, care nu produc indurаţii şi tensiune. Flebita venei în care s-a practicat injecţia este redusă dacă injecţia se face lent şi soluţia este suficient de diluată şi tamponată. Administrarea medicamentului în perfuzii intravenoase a cîte 500 sau 1 000 ml soluţie de antibiotic cu o durată de 1—2 ore este mult mai satisfăcătoare (vezi mai sus). Dozele mari injectate intravenos pot provoca o infiltraţie grasă moderată a ficatului, icter şi o uşoară tulburare a funcţiei hepatice. Aceste reacţii secundare nocive apar mai des la bolnavii cu vechi leziuni hepatice sau cu tulburări de nutriţie; ele sînt reversibile şi nu se observă după tratamentul obişnuit intravenos sau peroral. Tetraciclinele au fost utilizate cu succes în tratamentul hepatitei virotice. Doza zilnică totală pe cale intravenoasă nu trebuie să depăşească 2 g la adult (40 mg/kilocorp la copii) şi va fi mai mică la bolnavii cu afecţiuni hepatice. Modificarea timpului de coagulare pe care o produce nu este suficient de mare pentru a avea o semnificaţie clinică. Azotemia trecătoare observată mai ales la bolnavii cu tulburări funcţionale renale pare să fie dependentă de efectele metabolice ale tetraciclinelor şi nu de agravarea leziunii renale. Unii bolnavi pot prezenta delir, vertij sau euforie, dar aceste semne apar excepţional de rar (vezi Lepper şi alţii 1951; Tomaszewski, 1951; Dearing şi Heilman, 1953; Finland şi Weinstein, 1953; Finland şi alţii, 1954; Hay şi McKenzie, 1954).

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Tetraciclinele sînt considerate drept agenţi terapeutici de foarte mare valoare într-un mare număr de boli infecţioase. Se cunosc cazuri izolate în care unul dintre aceşti agenţi s-a dovedit superior congenerilor lui (de exemplu oxitetraciclina este mai activă în amebiaza intestinală decît clortetraciclina) şi trebuie să ne aşteptăm ca numărul acestor cazuri să se înmulţească pe măsură ce experienţa clinică se amplifică. Totuşi, cercetările de pînă acum arată că cele 3 tetracicline prezintă spectre de utilitate clinică aproape identice, aşa că le putem prezenta în grup.

După cum reiese de altfel din spectrul antimicrobian larg al tetraciclinelor pus în evidenţă de cercetările întreprinse *in vitro* aceste medicamente sînt eficace în rickettsioze, în anumite viroze şi în diferite infecţii bacteriene. Printre infecţiile în care valoarea tetraciclinelor a fost dovedită sînt: rickettsiozele (febra pătată a Munţilor Stîncoşi, tifosul murin, tifosul epidemic, tifosul tropical şi febra Q); anumite boli *virotice* (limfogranulomatoza benignă, psittacoza); un mare număr de afecţiuni *bacteriene*: *tularemia*, *bruceloza*; infecţii produse de *streptococi hemolitici* şi de *stafilococi*; *endocardita bacteriană subacută*, *gonoreea*, anumite *infecţii ale căilor urinare* şi anumite forme de *peritonită*; de asemenea un mare număr de alte boli, printre care *infecţiile oculare*, *granulomul inghinal*, *şancrul moale*, *sifilisul* şi *amebiaza*. Aceste antibiotice au un efect favorabil probabil în *pneumonia atipică primară (virotică)* şi, în plus, au anumite utilizări importante în *profilaxie*.

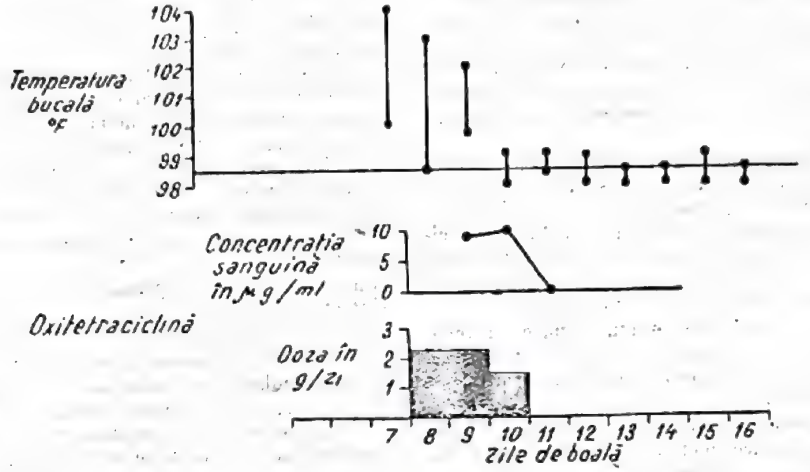
Am prezentat în tabelul 57 eficacitatea tetraciclinelor, comparativ cu a penicilinei, a streptomicinei şi a cloramfenicolului în vederea alegerii antibioticului pentru tratamentul diferitelor infecţii. Deşi există o literatură imensă asupra tetraciclinelor, mai sînt încă necesare cercetări clinice pentru a putea formula o apreciere definitivă asupra valorii lor terapeutice. Avantajele acestor medicamente sînt: posibilitatea de a le administra pe cale orală şi eficacitatea lor pe această cale, toxicitatea relativ mică şi spectrul antimicro-

Scanned with OKEN Scanner

bian larg. Dezavantajul lor este preţul mare. Posibilitatea de a obţine efecte terapeutice mai bune, asociind tetraciclinele cu alte antibiotice sau sulfamide este încă în studiu.

Punctul de vedere actual în ce priveşte efectele sinergice şi antagoniste ale diferitelor asocieri ale tetraciclinelor cu alte antibiotice a fost rezumat în schema de la pag. 1108. Rămîne să se stabilească dacă instalarea rezistenţei bacteriene la tetracicline va tulbura utilizarea lor în clinică. O semnificaţie deosebită o are rapida creştere a frecvenţei tulpinilor tetraciclinorezistente de *Staphyloccocus aureus* întîlnite în clinică, în special la bolnavii internaţi. Altă problemă importantă care influenţează utilizarea clinică a tetraciclinelor este suprainfecţia produsă de bacterii şi levuri insensibile (Simpozion, 1948, 1950, 1953; Brainerd şi alţii, 1949; Logan şi alţii, 1950; Rutenburg şi alţii, 1951; Shwachman şi alţii, 1951; Finland şi alţii, 1954 şi mulţi alţii).

Rickettsiozele. Tetraciclinele dau rezultate spectaculare în tratamentul rickettsiozelor [febra pătată a Munţilor Stîncoşi, tifosul epidemic recurent (boala Brill), tifosul murin, tifosul tropical, tifosul produs de *Rickettsia akari* şi febra Q]. Ele sînt superioare acidului paraaminobenzoic şi sînt preferate cloramfenicolului, pentru că acestea din urmă exercită efecte toxice asupra măduvei oaselor. Febra cedează de regulă în 1—3 zile şi erupţia dispare în 3—5 zile. După 24 de ore de la instituirea tratamentului ameliorarea clinică este categorică (fig. 77). Convalescenţa decurge fără accidente, iar recăderile nu se produc, dacă tratamentul a fost bine condus. În unele rickettsioze, în special în febra Q, vindecarea clinică poate fi ceva mai lentă decît în altele. Tetraciclinele au de regulă o acţiune pur rickettsiostatică; producerea de anticorpi poate fi întîrziată sau redusă, în funcţie de gravitatea infecţiei şi de intervalul dintre debutul bolii şi începutul tratamentului. Schema terapeutică uzuală este de 2—3 g administrate în doze fracţionate în primele 24 de ore, continuată apoi cu 1—2 g/zi, pînă cînd bolnavul devine afebril. Recăderile răspund prompt la reluarea tratamentului după aceeaşi schemă (Smadel, 1951; Finland, 1952).



Rickettsiemie		+	0 0
Fixarea complementului		1:40	1:160
Weil Felix	OX 19	0	0
	OX 2	1:160	1:1280
Leucocite (mii)		14,4	6,3

Fig. 77. — Tratamentul unui caz de febră pătată a Munţilor Stîncoşi cu oxitetraciclină.

Pacientul, un băiat de 7 ani, a fost internat într-a 7-a zi de boală, cu stare de rău general, anorexie, febră şi cefalee frontală intensă. În a 3-a zi de boală apăruse un raş macular pe trunchi şi extremităţi. Examenul clinic efectuat la internare a relevat splenomegalie şi hepatomegalie, erupţie peteşială la nivelul pelvisului, plantelor, antebraţelor, picioarelor şi trunchiului. Copilul era orientat, dar iritabil. S-a administrat imediat o doză iniţială de 1,5 g de oxitetraciclină, urmată de 0,75 g din 8 în 8 ore în cea de a 2-a zi de tratament şi de 0,5 g la 8 ore în cea de a 3-a zi de tratament, totalizînd 6 g de antibiotic. În decurs de 24 de ore de la instituirea tratamentului erupţia a început să pălească, n-au mai apărut leziuni noi, iar cefaleea a scăzut în intensitate. A 2-a zi bolnavul prezenta o ameliorare netă; devenise viu, mai vorbăreţ şi mînca bine. Temperatura a devenit şi a rămas normală cam din a 38-a oră de tratament. Convalescenţa a fost scurtă şi bolnavul a părăsit spitalul după 10 zile de la internare.

Graficul prezintă temperaturile orale, maxime şi minime, din cursul zilei, schema terapeutică şi concentraţia sanguină a oxitetraciclinei. Datele de laborator sînt înscrise în porţiunea inferioară a figurii (Powell, Snyder, Minor, Benson şi Woodward, 1951; prin amabilitatea redacţiei revistei *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*).

Bolile virotice. *Limfogranulomatoza benignă.* Efectele favorabile ale clortetraciclinei în limfogranulomatoza benignă

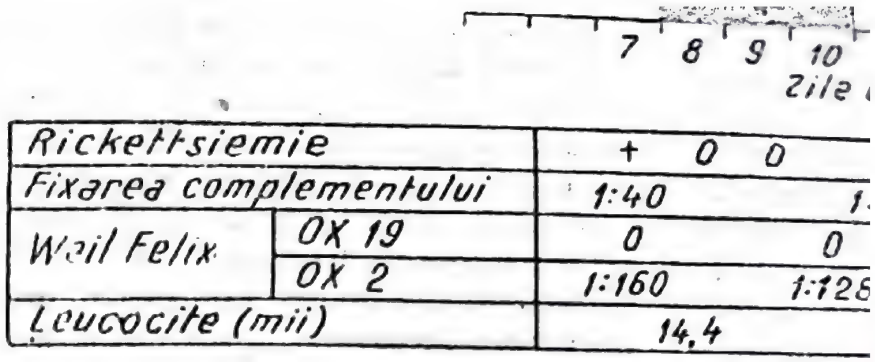


Fig. 77. — Tratamentul unui caz de febră pătată a M

Pacientul, un băiat de 7 ani, a fost internat într-a 7-a zi de boală, cu stare de rău general, anorexie, febră și cefalee frontală intensă. În a 3-a zi de boală apăruse un raș macular pe trunchi și extremități. Examenul clinic efectuat la internare a relevat splenomegalie și hepatomegalie, erupție petesială la nivelul pelvisului, plantelor, antebrațelor, picioarelor și trunchiului. Copilul era orientat, dar iritabil. S-a administrat imediat o doză inițială de 1,5 g de oxitetraciclină, urmată de 0,75 g din 8 în 8 ore în cea de a 2-a zi de tratament și de 0,5 g la 8 ore în cea de a 3-a zi de tratament, totalizînd 6 g de antibiotic. În decurs de 24 de ore de la instituirea tratamentului erupția a început să pălească, n-au mai apărut leziuni noi, iar cefaleea a scăzut în intensitate.

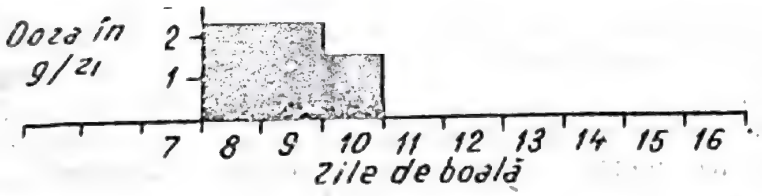
A 2-a zi boln
mînca bine.
de tratament
10 zile de la
Graficul pr
schema terap
rator sînt ins
Benson și W
the Johns H

tetraciclinelor cu alte antibiotice a fost rezumat în schema de la pag. 1108. Rămîne să se stabilească dacă instalarea rezistenței bacteriene la tetracicline va tulbura utilizarea lor în clinică. O semnificație deosebită o are rapida creștere a frecvenței tulpinilor tetraciclinorezistente de *Staphyloccocus aureus* întîlnite în clinică, în special la bolnavii internați. Altă problemă importantă care influențează utilizarea clinică a tetraciclinelor este suprainfecția produsă de bacterii și levuri insensibile (Simpozion, 1948, 1950, 1953; Brainerd și alții, 1949; Logan și alții, 1950; Rutenburg și alții, 1951; Shwachman și alții, 1951; Finland și alții, 1954 și mulți alții).

1—3 zile
instituirea
(fig. 77).
nu se pro
rickettsio
ceva mai
o acțiun
poate fi în
și de inter
Schema t
doze frac
1—2 g/zi
pund pro
(Smadel,

Bolile
rabile al

Scanned with OKEN Scanner



	+ 0 0	
nentului	1:40	1:160
19	0	0
2	1:160	1:1280
	14,4	6,3

unui caz de febră pătată a Munţilor Stîncoşi cu oxitetraciclină.

a zi de boală, cu stare . În a 3-a zi de boală menul clinic efectuat pţie peteşială la nive- nchiului. Copilul era ială de 1,5 g de oxi- a 2-a zi de tratament lizînd 6 g de antibio- ui erupţia a început scăzut în intensitate.

A 2-a zi bolnavul prezenta o ameliorare netă; devenise vioi, mai vorbăreţ şi mînca bine. Temperatura a devenit şi a rămas normală cam din a 38-a oră de tratament. Convalescenţa a fost scurtă şi bolnavul a părăsit spitalul după 10 zile de la internare.

Graficul prezintă temperaturile orale, maxime şi minime, din cursul zilei, schema terapeutică şi concentraţia sanguină a oxitetraciclinei. Datele de laborator sînt înscrise în porţiunea inferioară a figurii (Powell, Snyder, Minor, Benson şi Woodward, 1951; prin amabilitatea redacţiei revistei *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*).

ost rezumat în tabilească dacă cicline va tul- caţie deosebită or tetraciclino- nite în clinică, oblemă impor- că a tetracicli- cterii şi levuri 953; Brainerd Rutenburg şi ; Finland şi

1—3 zile şi erupţia dispare în 3—5 zile. După 24 de ore de la instituirea tratamentului ameliorarea clinică este categorică (fig. 77). Convalescenţa decurge fără accidente, iar recăderile nu se produc, dacă tratamentul a fost bine condus. În unele rickettsioze, în special în febra Q, vindecarea clinică poate fi ceva mai lentă decît în altele. Tetraciclinele au de regulă o acţiune pur rickettsiostatică; producerea de anticorpi poate fi întîrziată sau redusă. în funcţie de gravitatea infecţiei şi de intervalul dintre debutul bolii şi începutul tratamentului. Schema terapeutică uzuală este de 2—3 g administrate în doze fracţionate în primele 24 de ore, continuată apoi cu 1—2 g/zi, pînă cînd bolnavul devine afebril. Recăderile răspund prompt la reluarea tratamentului după aceeaşi schemă (Smadel, 1951; Finland, 1952).

Bolile virotice. *Limfogranulomatoza benignă.* Efectele favorabile ale clortetraciclinei în limfogranulomatoza benignă

Scanned with OKEN Scanner

comunicate de Wright şi colaboratorii (1948) au fost confirmate de numeroase alte lucrări; astăzi, tetraciclinele reprezintă tratamentul de elecţie al acestei infecţii. Ele exercită o acţiune favorabilă marcată în cazurile acute şi reprezintă un adjuvant valoros al tratamentului chirurgical al formelor cronice. În decurs de 4 zile abcesele îşi reduc mult mărimea, iar incluziile şi corpusculii elementari dispar complet din ganglioni în decurs de o săptămînă. Rectita limfogranulomatoasă se ameliorează rapid. Stricturile rectale cicatriceale benigne nu sînt ameliorate semnificativ, deşi durerea rectală, secreţia şi sîngerarea scad considerabil. Cele mai satisfăcătoare rezultate se obţin după un tratament îndelungat. Doza zilnică totală este de 2—4 g; tratamentul continuă 3 sau 4 săptămîni în cazurile acute şi 1—2 luni în cazurile cronice. Tratamentul recidivelor se face cu aceleaşi doze, dar un timp mai îndelungat.

Psittacoza. Tetraciclinele s-au dovedit utile în cazurile confirmate de psittacoză. Ameliorarea este deseori spectaculară şi imediată. Febra, toxemia şi pneumonia sînt vindecate în 2—3 zile, iar convalescenţa este scurtă şi lipsită de accidente. Un tratament cu 2—4 g/zi, timp de 7 zile este de regulă suficient. Tratamentul cu antibiotice poate tulbura procesul de formare a anticorpilor care fixează complementul.

Nu posedăm încă date suficiente pentru a putea aprecia valoarea tetraciclinelor în ornitoză, comparativ cu a penicilinei, dar clortetraciclina a vindecat bolnavi care nu au răspuns la alte medicamente.

Afecţiuni probabil virotice. Rezultatele tratamentului cu tetracicline în alte boli virotice decît cele care fac parte din grupul psittacozei şi al limfogranulomatozei benigne (familia *Chlamydozoaceae)* şi în bolile de origine probabil virotică nu sînt încă bine definite. Aprecierea eficacităţii tratamentului în aceste boli este complicată de efectele antibioticului asupra infecţiei bacteriene care deseori se supraadaugă bolii de fond; această dificultate este evidentă în special în *pneumonia primară atipică (virotică)*, datorită gravităţii variabile a bolii şi duratei ei neregulate; totuşi Finland, analizînd critic rezultatele antibioterapiei în pneumonia virotică cu ajutorul tuturor mijloacelor clinice şi de laborator de care dispunem astăzi (titrul semnificativ al hemaglutininelor la rece, aglutinarea streptococului MG etc.), a conchis că tetraciclinele pot fi considerate ca medicamente eficace în această afecţiune.

Tratamentul cu tetracicline *per os* asigură de regulă o ameliorare simptomatică, promptă şi spectaculară în cazurile grave; temperatura revine la normal în 12—72 de ore. Leziunile pulmonare se vindecă rapid şi convalescenţa este de obicei lipsită de accidente. După oprirea tratamentului pot să se producă uneori recăderi, care răspund însă la reluarea lui. Antibioticele pot tulbura producerea aglutininelor la rece. Doza recomandată este de 1—1,5 g/zi în doze fracţionate; se administrează în continuare încă 2—4 zile după ce bolnavul a devenit afebril. Tetraciclinele sînt superioare penicilinei a cărei valoare este mică sau nulă şi sînt preferate cloramfenicolului care exercită efecte toxice asupra măduvei oaselor (Meiklejohn şi Shragg, 1949; Schönbach şi alţii, 1950; Meiklejohn şi alţii, 1954; Walker, 1953).

Administrarea tetraciclinelor în *herpes simplex, herpes zoster, dermatita herpetiformă, stomatita aftoasă* şi alte dermatoze a dat rezultate inconstante. Rezultatele favorabile spectaculare înregistrate uneori în aceste afecţiuni se datoresc probabil efectului antibioticelor asupra infecţiei bacteriene secundare; după toate aparenţele ele nu exercită nici un efect asupra infecţiei virotice primare.

Tot astfel, rezultatele favorabile comunicate în urma tratamentului cu tetracicline în *rujeolă, oreion, varicelă, variolă* şi *vaccină* se datoresc probabil proprietăţilor antibacteriene şi nu celor antivirotice ale antibioticelor.

Infecţiile cu bacili. *Bruceloza.* Tratamentul cu tetracicline dă rezultate spectaculare în infecţiile provocate de *Brucella melitensis, suis* şi *abortus*, superioare celor produse de tratamentul asociat cu streptomicină şi sulfadiazină. Ambele forme, atît cea acută, cît şi cea cronică ale brucelozei dau rezultate excelente. Temperatura se normalizează în 2—5 zile, hemocultura se negativizează rapid, hepato-splenomegalia cedează şi tabloul clinic se ameliorează prompt. Aceste rezultate bune sînt obţinute de regulă în bruceloza acută cu o doză zilnică totală de 2—4 g administrată timp de 10—18 zile. Este bine ca în primele 2 zile să se administreze doze mai mici, altfel unii bolnavi pot prezenta o stare febrilă cu scăderea tensiunii arteriale. Recăderile clinice şi bacteriologice nu se datoresc apariţiei de tulpini rezistente de *Brucella* şi răspund prompt la o nouă serie de tratament care, de obicei, durează 25—28 de zile. La bolnavii cu forme grave de bruceloză acută, rezultate tot atît de bune dă şi asocierea tetraciclinelor cu dihidrostreptomicina (1—2 g/zi intramuscular); este îndoielnic însă că în aceste cazuri dihidrostreptomicina este absolut necesară. Cu toate acestea tratamentul asociat are drept rezultat o scădere a incidenţei cazurilor nevindecate şi a recăderilor după prima serie de tratament. Tetraciclinele sînt eficace în cazurile care nu răspund la alţi agenţi chimioterapici şi sînt preferate cloramfenicolului.

Tularemia. Tratamentul cu tetracicline dă rezultate prompte şi spectaculare în tularemie (Woodward şi alţii, 1949; Ransmeier, 1949). Ameliorarea este tot atît de satisfăcătoare ca şi după streptomicină. Forma ulcero-glandulară răspunde tot atît de bine la tratament ca şi cea tifică. Febra, toxemia şi semnele clinice se ameliorează rapid, germenii dispar curînd din sînge, din spută şi din lichidul pleural şi de obicei nu apar complicaţii. Doza zilnică totală necesară este de 2—4 g, timp de 1—2 săptămîni.

Febra tifoidă. Tetraciclinele nu dau decît rareori rezultate satisfăcătoare în tratamentul febrei tifoide. Rezultatele sînt de regulă incerte şi net inferioare celor obţinute cu cloramfenicol, medicamentul de elecţie în această infecţie. Deşi tetraciclinele suprimă bacilii tifici din sînge, urină şi scaun, ele nu modifică evoluţia bolii şi nici nu evită deznodămîntul fatal. Cele mai bune răspunsuri se obţin cînd tratamentul cu tetraciclină este instituit înainte de a zecea zi de boală şi cînd dozele zilnice sînt de cel puţin 100 mg/kilocorp. Purtătorii asimptomatici de bacili tifici nu sînt sterilizaţi cu aceste antibiotice.

Alte infecţii provocate de bacili. Tratamentul cu tetracicline nu este totdeauna eficace în infecţiile produse de germenii din grupul *Shigella* şi *Salmonella*, ca de exemplu în enterite şi bacilemie. Totuşi, aceste antibiotice pot produce rezultate mulţumitoare în formele sulfamidorezistente care apar în anumite regiuni în care boala are de regulă o evoluţie mai gravă (Garfinkel şi alţii, 1953). Infecţiile produse de *E. coli*, printre care peritonita, bacteriemia şi meningita răspund deseori spectacular la tetracicline. Acestea sînt superioare penicilinei şi sînt considerate drept medicamente de elecţie în *peritonita acută* produsă de o floră mixtă, secundară apendicitei sau ulcerului peptic perforat (Wright şi alţii, 1951; Reiss şi alţii, 1952). Doza zilnică totală la început este de 1—2 g intravenos şi se continuă cu 2 g/zi *per os* de îndată ce acest lucru este posibil. La copiii cu *tuse convulsivă*, dozele mari de tetracicline exercită un efect salutar asupra chintelor de tuse şi asupra formei grave a bolii; culturile din nazofarinx se negativează rapid. Totuşi, durata totală a bolii nu este scurtată în toate cazurile, iar infecţia secundară nu este totdeauna evitată. Meningita gripală şi celelalte infecţii produse de *H. influenzae* răspund favorabil la asocierea uneia dintre tetracicline cu sulfadiazina (Schönbach şi alţii, 1952; Moll şi Warmington, 1954).

Scanned with OKEN Scanner

Tetraciclinele au dat rezultate bune şi în tratamentul *antrazului* şi în *ciuma pulmonară*.

Tratamentul profilactic preoperator în intervenţiile pe intestin. În cursul unui tratament peroral îndelungat cu tetracicline, numărul *E. coli* din fecale şi al altor microorganisme sensibile gram-negative şi gram-pozitive scade foarte mult, de regulă în decurs de 3—4 zile. De aceea, aceste antibiotice au fost folosite în scop profilactic înaintea intervenţiilor pe intestin şi al spălăturilor peritoneale indicate pentru tratamentul anuriei. Doza obişnuită este de 3—4 g/zi; medicaţia este instituită cu 3 zile înainte de intervenţia proiectată. Rezultatele acestui tratament profilactic sînt variabile. Unii cercetători sînt de părere că tetraciclinele dau rezultate superioare streptomicinei şi asemănătoare cu sulfamidele, în timp ce alţii sînt mult mai puţin entuziaşti. S-a spus mai ales că creşterea în exces a germenilor insensibili, în special *Proteus*, micrococi şi levuri, poate mări numărul *total* al microbilor din fecale şi spori astfel pericolul de peritonită postoperatorie produsă de germeni rezistenţi. De aceea, multe somităţi nu recomandă utilizarea profilactică a tetraciclinelor în astfel de cazuri decît atunci cînd preexistă o infecţie bacteriană a peretelui intestinal (Referatul general al lui Riddell, 1952).

Infecţiile cu coci. Tetraciclinele sînt foarte eficace într-o serie de infecţii produse de coci gram-pozitivi şi gram-negativi, în special *pneumococi*, *stafilococi*, *gonococi* şi *meningococi*. Printre afecţiunile care răspund favorabil la aceste medicamente sînt: pneumonia şi infecţiile bronho-pulmonare produse de stafilococi, streptococi şi diferite tipuri de pneumococi; infecţiile cutanate şi osoase produse de stafilococi (piodermite, pemfigus, osteomielită); bacteriemiile cu meningococ şi stafilococ şi meningitele: stafilococică, streptococică şi pneumococică (tetraciclinele sînt inferioare sulfadiazinei în meningita cu meningococ).

În tratamentul formelor foarte grave sau al acelor bolnavi la care calea perorală provoacă vărsături, este uneori necesar să se administreze la început tetraciclinele pe cale intravenoasă. Rezultatele clinice şi bacteriologice sînt deseori egale sau superioare celor obţinute cu alte antibiotice sau cu sulfamide. O importanţă deosebită are faptul că vindecările se obţin deseori şi în cazurile care nu au răspuns la penicilină, streptomicină şi alţi agenţi.

Deşi rezultatele terapeutice în infecţiile cu coci au fost foarte încurajatoare, penicilina rămîne antibioticul de elecţie în aceste afecţiuni. Cu toate acestea, tetraciclinele sînt uneori preferate, şi anume, cînd germenul cauzal este *Str. faecalis* ori un *stafilococ coagulazopozitiv* sau la bolnavii cu infecţii cu coci care nu răspund prompt la alţi agenţi chimioterapici, ca de exemplu în endocardita bacteriană subacută produsă de anumite tulpini de *Str. viridans* (Collins şi alţii, 1949; Raportul ţinut în faţa Consiliului, 1951; Jackson şi alţii, 1951; Flippin şi alţii, 1951; Denny şi alţii, 1953 şi mulţi alţii). Deşi în unele cazuri de *endocardită bacteriană subacută*, tetraciclinele au salvat viaţa bolnavului, rezultatele statistice nu sînt prea încurajatoare, probabil pentru că aceste antibiotice sînt în primul rînd bacteriostatice. Agenţii terapeutici de elecţie rămîn penicilina şi streptomicina, izolate sau asociate. Totuşi, dacă germenul cauzal este un bacil gram-negativ sensibil, dacă boala nu răspunde la alte antibiotice sau dacă bolnavul este hipersensibil la agentul de elecţie, se pot utiliza tetraciclinele. Se folosesc doze mari de 4—6 g/zi. Pe de altă parte, tetraciclinele în doze obişnuite sînt utile în tratamentul pre- şi postoperator la bolnavii cu cardiopatii organice, pentru a *preveni* endocardita bacteriană subacută postoperatorie (Referatele generale ale lui Friedberg, 1954 şi Finland, 1954). Tetraciclinele au mai fost utilizate în locul penicilinei în *profilaxia reumatismului*; doza zilnică administrată este de 250 mg; cu toate acestea în infecţiile streptococice ale căilor aeriene superioare se preferă să se înceapă tratamentul cu penicilină (Houser şi alţii, 1953).

Gonoreea. În tratamentul bolnavilor cu uretrită gonococică acută, tetraciclinele administrate *per os* sînt eficace, chiar şi în cazurile care nu răspund la penicilină. Schema terapeutică nu a fost încă stabilită. S-au obţinut rezultate satisfăcătoare cu o doză totală de 2 g, divizată în 4 fracţiuni egale, la 4 ore interval. Totuşi, jena şi secreţia uretrală dispar de regulă mai repede dacă se folosesc doze mai mari; doza optimă pare să fie un gram, administrat de 3 ori pe zi, timp de 2 zile. Frecvenţa vindecărilor este aceeaşi ca în tratamentul cu penicilină, dar pînă cînd se va acumula mai multă experienţă tratamentul cu acest din urmă antibiotic rămîne cel preferat. Tetraciclinele mai sînt eficace şi în alte boli venerice ca: *şancrul moale*, *limfogranulomatoza benignă* şi *granulomul inghinal*; acest lucru poate să devină avantajos, în special în tratamentul cazurilor frecvente de boli venerice multiple. Tratamentul cu tetraciclină poate să mascheze însă o infecţie sifilitică concomitentă.

Infecţiile căilor urinare. Tetraciclinele dau rezultate bune într-un mare număr de infecţii grave ale căilor genito-urinare şi totodată pot fi folosite preoperator în scop profilatic. Eficacitatea lor este mai mare în infecţiile produse de *E. coli*, *A. aerogenes*, *Str. faecalis*, de anumite tulpini de *stafilococi* şi de *streptococi* α şi γ şi în unele infecţii cu floră mixtă. De regulă, ele sînt ineficace în infecţiile produse de *Ps. aeruginosa* şi *P. vulgaris*. În unele cazuri, aceşti germeni apar în urină în timp ce bolnavul se află sub tratament cu tetraciclină, chiar dacă nu au putut fi puşi în evidenţă prin culturi înainte de instituirea tratamentului. Unele dintre aceste tulpini sînt totuşi sensibile la tetracicline *in vitro* şi pot fi suprimate din căile urinare de aceste antibiotice. Un caracter notoriu al tratamentului cu tetracicline este că ele au deseori efect curativ în cazurile refractare la sulfamide, penicilină, streptomicină sau la asocierile dintre acestea. În infecţiile cronice complicate cu calculi, leziuni obstructive etc., ameliorarea este minimă sau temporară, pH urinar trebuie menţinut în limite acide, pentru că în mediul alcalin tetraciclinele sînt mai puţin stabile (în special clortetraciclina). Disuria, piuria, febra şi simptomele asociate scad sau dispar complet în 1—4 zile, iar uroculturile devin şi rămîn sterile în 50—75% din cazurile necomplicate. În cursul tratamentului nu se instalează o rezistenţă bacteriană marcată la tetracicline. Schema obişnuită de tratament constă din 1—2 g zilnic, timp de 7—10 zile. Cu aceste doze, antibioticul atinge în urină concentraţii de 30—250 μg/ml; aceste concentraţii sînt mai mari decît cele care inhibează germenii sensibili la tetracicline *in vitro*. Dacă apar recidive, germenii izolaţi din urină îşi păstrează de regulă sensibilitatea iniţială la medicament şi deci tratamentul poate fi reinstituit. Cînd infecţiile sînt produse de germeni foarte rezistenţi, se poate asocia una din tetracicline cu streptomicina sau cu o sulfamidă (Roads şi alţii, 1952; Womack şi alţii, 1952).

Alte indicaţii. *Granulomul inghinal.* Tratamentul cu tetracicline dă rezultate excelente în granulomul inghinal şi este eficace şi în cazurile rezistente la streptomicină. Doza obişnuită este de 2 g/zi, timp de 10—15 zile. Pentru vindecarea leziunilor întinse sînt necesare doze mai mari şi un tratament mai îndelungat, la care uneori trebuie să se asocieze şi intervenţia chirurgicală. Tetraciclinele acţionează mai încet decît streptomicina, dar rezultatele sînt mai sigure. Corpusculii Donovan dispar în 3—9 zile şi vindecarea este completă în 2 săptămîni de tratament. Frecvenţa recăderilor este mică (Robinson şi Cronk, 1951; Greenblatt şi alţii, 1952 etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Sifilisul. Tratamentul sifilisului cu tetracicline pare să fie promiţător. În infecţiile diagnosticate precoce prin ultramicroscopie, aceste antibiotice produc dispariţia treponemelor de pe suprafaţă în 16—72 de ore. Leziunile cutanate secundare involuează rapid şi complet; şancrul se vindecă ceva mai încet decît în tratamentul cu arsenic sau cu penicilină. Testele serologice tind să devină negative. La 10—20% dintre bolnavi poate să apară o reacţie Herxheimer febrilă. Schema terapeutică optimă nu este încă stabilită; au fost obţinute rezultate satisfăcătoare cu doze zilnice de 3—6 g, administrate timp de 10—14 zile sau mai mult. Sifilisul cutanat tardiv şi neurosifilisul dau de asemenea rezultate favorabile. Nu este încă posibil să se formuleze o apreciere definitivă asupra rezultatului la distanţă al tratamentului cu tetracicline în diferitele forme de sifilis precoce şi tardiv prin comparaţie cu rezultatele obţinute cu penicilină; de aceea se preferă tratamentul cu penicilină (Kierland şi O'Leary, 1951; Rodriquez şi alţii, 1951; Robinson şi Robinson, 1953 etc.).

Infecţiile oculare. Tetraciclinele sînt administrate local în sacul conjunctival într-un mare număr de infecţii oculare produse de coci gram-pozitivi, bacili gram-negativi şi incluzii. Ele sînt eficace de asemenea în anumite forme (dar nu în toate) de *kerato-conjunctivită epidemică* şi au dat rezultate favorabile în *uveita idiopatică* şi în diferite forme de *keratită*. *Trahomul* cronic răspunde mai puţin prompt decît forma acută a infecţiei. Aceste antibiotice pot fi ineficace în infecţiile oculare produse de bacilul Koch-Weeks. Observaţiile preliminare întreprinse pe o serie limitată de bolnavi arată că tetraciclinele sînt eficace în profilaxia *oftalmiei neonatorum*; cercetări ulterioare vor stabili dacă efectele lor sînt superioare celor obţinute cu nitrat de argint şi penicilină. Am descris mai sus preparatele de tetraciclină pentru utilizarea topică oftalmică.

În unele cazuri este necesar să se asocieze tratamentul local şi administrarea pe cale generală.

Amebiaza. Tetraciclinele dau rezultate bune în *amebiaza intestinală* şi suprimă, atît formele chistice, cît şi cele trofozoide din fecale. Frecvenţa recăderilor după 6 luni este mult mai mică în urma tratamentului cu oxitetraciclină decît după clortetraciclină sau alte antibiotice; comparînd rezultatele obţinute cu acest antibiotic cu cele observate după un tratament cu amebicide intestinale obişnuite, se constată că oxitetraciclina este avantajoasă. Totuşi doza zilnică recomandată (2 g/zi timp de 10 zile) provoacă efecte secundare nocive gastro-intestinale foarte frecvente, care ne împiedică să acceptăm cu entuziasm introducerea oxitetraciclinei în tratamentul acestei boli; efectele secundare determinate de tetraciclină sînt mai puţin frecvente şi rămîne de stabilit dacă utilizarea ei este avantajoasă. Mecanismul acţiunii amebicide a tetraciclinelor nu este cunoscut. Antibioticele ating în tubul gastro-intestinal în concentraţii care variază în limitele amebicide, dar rolul acţiunii antibacteriene asupra florei intestinale nu poate fi exclus. Oxitetraciclina s-a dovedit a fi utilă în tratamentul *dizenteriei amebiene* dar în formele grave utilizarea ei nu exclude tratamentul cu emetină; antibioticul este ineficace în amebiaza hepatică (Tobie şi alţii, 1951; Martin şi alţii, 1953; McHardy şi Frys, 1954 etc.).

Alte infecţii. Asociate cu antitoxina, tetraciclinele dau rezultate bune în tratamentul *difteriei* acute. Ameliorarea clinică şi a datelor de laborator este asemănătoare celei obţinute în urma tratamentului cu penicilină. Cînd sînt administrate singure, tetraciclinele elimină rapid germenii din nasul şi gîtul purtătorilor. Dozele obişnuite de antibiotice sînt de asemenea eficace şi în *şancrul moale*, dar tratamentul cu tetraciclină poate să mascheze o infecţie sifilitică concomitentă şi să întîrzie pozitivarea reacţiei serologice. S-a arătat că doze mari de tetraciclină sînt eficace, atît în *actinomicoza* cervico-facială, cît şi în cea abdominală. *Framboezia* şi *febra recurentă* răspund de asemenea favorabil la tratamentul cu aceste antibiotice. S-a arătat de asemenea că şi *boala Weil (Leptospira icterohaemorrhagiae), balantidiaza* şi *oxiuroza* răspund la tetracicline, dar mai sînt încă necesare studii în acest domeniu. Administrate local, aceste medicamente sînt eficace şi în tratamentul vaginitei produsă de *Trichomonas vaginalis*; paraziţii dispar rapid din secreţiile vaginale, pruritul încetează şi tot astfel şi leucoreea. O experienţă redusă sugerează că dozele mari de tetraciclină administrate timp îndelungat pot da rezultate favorabile în *hipsaritmie* şi în *spasmul infantil* (spasme scurte, repetate, vibratoare la sugari, la care electroencefalograma este caracterizată prin unde lente, neregulate, cu voltaj mare şi vîrfuri în toate conducerile). Am prezentat în capitolul 55 utilizarea tetraciclinelor în tratamentul tuberculozei.

BIBLIOGRAFIE

Ahern, J. J., W. M. M. Kirby. Lack of interference of aureomycin with penicillin in treatment of pneumococcic pneumonia. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1953, **91**, 197—203.

Brainerd, H., Lennette, E. H., Meiklejohn, G., Bruyn, H. B., Jr., W. H. Clark. The clinical evaluation of aureomycin. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 992—1005.

Collins, H. S., Gocke, T. M., M. Finland. Aureomycin therapy of nonpneumococcic and nontuberculous bacterial pulmonary infections. *Arch. Int. Med.*, 1949, **84**, 875—890.

Council Report. The treatment of clinical pneumonia with antibiotics; report by a subcommittee of the Antibiotics Clinical Trials (Nontuberculous) Committee of the Medical Research Council. *Brit. M. J.*, 1951, **2**, 1361—1365.

Dearing, W. H., F. R. Heilman. Micrococcic (staphylococcic) enteritis as a complication of antibiotic therapy: its response to erytromycin. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1953 **28**, 121—134.

Denny, F. W., Wannamaker, L. W., E. O. Huhn. Comparative effects of penicillin, aureomycin and terramycin on streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Pediatrics*, 1953, **11**, 7—14

English, A. R., P'An, S. Y., McBride, T. J., Gardocki, J. F., Van Halsema, G., W. A. Wright. Tetracycline — microbiologic, pharmacologic, and clinical evaluation. *Antibiotics & Chemother.*, 1954, **4**, 411—422.

Finland, M. Antibiotic treatment of viral diseases. *M. Clin. North America*, 1952, **36**, 1239—1252.

———. Treatment of bacterial endocarditis. Dosage of penicillin, use of other antibiotics and treatment of patients with negative blood cultures. *Circulation*, 1954, **9**, 292—299.

Finland, M., Grigsby, Margaret E., T. H. Haight. Efficacy and toxicity of oxytetracycline (terramycin) and chlortetracycline (aureomycin); with special reference to use of doses of 250 mg. every four to six hours and to occurrence of staphylococcic diarrhea. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1954, **93**, 23—43.

Finland, M., Purcell, E. M., Wright, S. S., Love, B. D., Jr., Mou, T. W., E. H. Kass. Clinical and laboratory observations of a new antibiotic, tetracycline. *J. Am. M. A.*, 1954, **154**, 561—568.

Scanned with OKEN Scanner

Finland, M., L. Weinstein. Complications induced by antimicrobial agents. *New England J. Med.*, 1953, **248**, 220—226.
Flippin, H. F., Matteucci, W. V., Schimmel, N. H., W. P. Boger. Aureomycin, chloramphenicol, and penicillin in treatment of bacterial pneumonia. *J. Am. M. A.*, 1951, **147**, 918—921.
Friedberg, C. K. The use of drugs in the treatment of bacterial endocarditis. *M. Clin. North America*, 1954, **38**, 385—397.
Fusillo, M. H., Romansky, M. J., D. M. Kuhns. Further investigations on cross resistance as well as studies on induced sensitivity to the antibiotics. *Antibiotics & Chemother.*, 1953, **3**, 35—40.
Garfinkel, B. T., Martin, G. M., Watt, J., Payne, F. J., Mason, R. P., A. V. Hardy. Antibiotics in acute bacillary dysentery; observations in 1,408 cases with positive cultures. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 1157—1159.
Greenblatt, R. B., Barfield, W. E., Dienst, R. B., West, R. M., M. Zises. A five-year study of antibiotics in the treatment of granuloma inguinale. *Am. J. Syph.*, 1952, **36**, 186—191.
Hay, P., P. McKenzie. Side-effects of oxytetracycline therapy. *Lancet*, 1954, **1**, 945—950.
Hobby, Gladys, L., Lenert, Tulita F., Donikian, Mary, Daria Pikula. The tuberculostatic activity of terramycin: *Am. Rev. Tuberc.*, 1951, **63**, 434—440.
Houser, H. B., Eckhardt, G. C., Hahn, E. O., Denny, F. W. Wannamaker, L. W., C. H. Rammelkamp, Jr. Effect of aureomycin treatment of streptococcal sore throat on the streptococcal carrier state, the immunologic response of the host, and the incidence of acute rheumatic fever. *Pediatrics*, 1953, **12**, 593—606.
Jackson, G. G., Haight, T. H., Kass, E. H., Womack, C. R., Gocke, T. M., M. Finland. Terramycin therapy of pneumonia: clinical and bacteriologic studies in 91 cases. *Ann. Int. Med.*, 1951, **35**, 1175—1202.
Kierland, R. R., P. A. O'Leary. Oral treatment of neurosyphilis with aureomycin: progress report. *Am. J. Syph.*, 1951, **35**, 544—552.
Lepper, M. H., H. F. Dowling. Treatment of pneumococcic meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin; studies including observations on an apparent antagonism between penicillin and aureomycin. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1951, **88**, 489—494.
Lepper, M. H., Wolfe, C. K., Zimmerman, H. J., Caldwell, E. R., Jr., Spies, H. W., H. F. Dowling. Effect of large doses of aureomycin on human liver. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1951, **88**, 271—283.
Logan, M. A., Metzger, W. I., Wright, L. T., Prigot, A., E. A. Robinson. Aureomycin in soft tissue infections. *Am. J. Surg.*, 1950, **79**, 229—243.
Love, B. D., Jr., Wright, S. S., Purcell, E. M., Mou, T. W., M. Finland. Antibacterial action of tetracycline: comparisons with oxytetracycline and chlortetracycline. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1954, **85**, 25—29.
McHardy, G., W. W. Frye, Antibiotics in management of amebiasis. *J. Am. M. A.*, 1954, **154**, 646—651.
Martin, G. A., Garfinkel, B. T., Brooke, M. M., Weinstein, P. P., W. W. Frye. Comparative efficacy of amebacides and antibiotics in acute amebic dysentery; used alone and in combination in five hundred thirty-eight cases. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 1055—1059.
Meiklejohn, G., R. I. Shragg. Aureomycin in primary atypical pneumonia. A controlled evaluation. *J. Am. M. A.*, 1949. **140**, 391—396.
Meiklejohn, G., Thalman, W. G., Wallgora, D. J., Kempe, C. H., E. H. Lennette. Chemotherapy of primary atypical pneumonia. *J. Am. M. A.*, 1954, **154**, 553—557.
Moll, F. C., W. Warmington. Treatment of purulent meningitis with terramycin (oxytetracycline) and sulfadiazine. *J. Pediat.*, 1954, **44**, 541—546.
O'Regan, C., S. Schwarzer. Intramuscular terramycin: laboratory and clinical studies in children. *J. Pediat.*, 1954, **44**, 172—180.
Pansy, F. E., Khan, P., Pagano, J. F., R. Donovick. The relationship between aureomycin, chloramphenicol, and terramycin. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1950, **75**, 618—620.
Phillips, B. P. Measurements of direct amebicidal potential by a micro-method for the screening of drugs *in vitro*. *Am. J. Trop. Med.*, 1951, **31**, 561—565.
Powell, A. M., Snyder, M. J., Minor, J. V., Jr., Benson, J. F., T. E. Woodward. The use of terramycin in Rochy Mountain spotted fever. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1951, **89**, 30—37.
Purcell, E. M., Wright, S. S., Mou, T. W., M. Finland. Blood levels and urinary excretion in normal subjects after ingestion of tetracycline analogues. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1954, **85**, 61—65.
Ransmeier, J. C. The effect of aureomycin against *Bacterium tularense*. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 977—982.
Reiss, E., Pulaski, E. J., Artz, C. P., J. R. Shaeffer. Terramycin in treatment of peritonitis. *A.M.A. Arch. Surg.*, 1952, **64**, 5—9.
Rhoads, P. S., Billings, C. E., V. J. O'Conor. Antibacterial management of urinary tract infections. *J. Am. M. A.*, 1952, **148**, 165—170.
Robinson, H. M., H. M. Robinson, Jr. Broadspectrum antibiotic therapy of early syphilis; posttreatment survey. *Am. J. Syph.*, 1953, **37**, 243—246.
Robinson, R. C. V., B. Cronk. Granuloma inguinale: further observations on results of treatment with aureomycin and chloramphenicol. *Am. J. Syph.*, 1951, **35**, 378—382.
Rodriquez, J., Plotke, F., Weinstein, S., W. W. Harris. Aureomycin and its effect in early syphilis; progress report. *A.M.A. Arch. Dermat. & Syph.*, 1951, **63**, 433—439.
Rutenburg, A. M., Schweinburg, F. B., J. Fine. Clinical experiences with aureomycin in surgical infections. *Ann. Surg.*, 1951, **133**, 344—363.
Saz, A. K., Rita B. Slie. Manganese reversal of aureomycin inhibition of bacterial cell-free nitroreductase. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 4626.
———. The inhibition of organic nitro reductase by aureomycin in cell-free extracts. II. Cofactor requirements for the nitro reductase enzyme complex. *Arch. Biochem. & Biophys.*, 1954, **51**, 5—16.
Schoenbach, E. B., Spencer, H. C., J. Monnier. Treatment of H. influenzae meningitis with aureomycin and chloramphenicol; experience in thirty consecutive cases. *Am. J. Med.*, 1952, **12**, 263—276.
Schoenbach, E. B., Sweed, A., Tepper, B., M. S. Bryer. An evaluation of aureomycin therapy in primary atypical pneumonia. *New England J. Med.*, 1950, **243**, 799—806.
Smadel, J. E. Present status of antibiotic therapy in viral and rickettsial disease. *Bull. New York Acad. Med.*, 1951, **27**, 221—231.
Tobie, J. E., Most, H. Reordon, Lucy V., J. Bozicevich. Laboratory results on the efficacy of terramycin, aureomycin and bacitracin in the treatment of asymptomatic amebiasis. *Am. J. Trop. Med.*, 1951, **31**, 414—419.
Tomaszewski, W. Side-effects of chloramphenicol and aureomycin, with special reference to oral lesions. *Brit. M. J.*, 1951, **1**, 388—392.
Walker, S. H. Ineffectiveness of aureomycin in primary atypical pneumonia; a controlled study of 212 cases. *Am. J. Med.*, 1953, **15**, 593—602.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 60

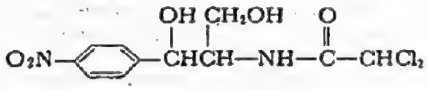
ANTIBIOTICELE *(continuare)*

IV. ALTE ANTIBIOTICE: CLORAMFENICOLUL, ERITROMICINA, CARBOMICINA, POLIMIXINA B, NEOMICINA, BACITRACINA, TIROTRICINA ŞI ALTELE

CLORAMFENICOLUL

Istoric şi origine. Cloramfenicolul este un antibiotic cristalin, pur, care a fost obţinut la început din filtratul culturii de *Streptoymces venezuelae*, un germen izolat pentru prima dată de Burkholder, în 1947, dintr-un eşantion de pămînt recoltat din Venezuela; aceeaşi ciupercă a fost obţinută mai tîrziu, independent, dintr-un eşantion de pămînt de la noi (S.U.A.). Cînd s-a cultivat ciuperca în medii lichide s-a constatat că filtratele lor posedă o eficacitate antibacteriană marcată faţă de mai multe bacterii gram-negative şi că prezintă activitate antirickettsiană şi antivirotică (Ehrlich şi colaboratorii, 1948); ulterior ciuperca a fost cultivată în profunzime în medii aerate, din care s-a izolat o substanţă antibiotică cristalină (Bartz, 1948). Aceasta a fost numită *cloromicetina*, deoarece conţinea clor şi era obţinută dintr-o actinomicetă. După ce i s-a determinat formula structurală, antibioticul a fost preparat sintetic. Smadel şi colaboratorii (1947 şi anii următori) i-au studiat proprietăţile farmacologice pe animal şi om. Către sfîrşitul anului 1947, cantitatea mică de cloramfenicol ce era disponibilă a fost folosită pentru a combate o epidemie de tifos în Bolivia cu rezultate spectaculare. Antibioticul a fost apoi încercat cu un succes deosebit în tifosul murin, în Malaia. În 1948, cloramfenicolul a început să fie produs în cantităţi suficiente pentru a putea fi folosit pe scară largă; s-a constatat curînd că este deosebit de activ, mai ales în febra tifoidă, febra recurentă, tifosul exantematic, febra pătată a Munţilor Stîncoşi, granulomul inghinal, pneumonia atipică primară şi anumite infecţii ale căilor urinare, intrînd astfel în competiţie cu tetraciclinele în anumite domenii ale terapiei. În 1950 s-a constatat însă că *cloramfenicolul poate determina discrazii sanguine grave şi fatale* (vezi mai jos) şi în literatură au fost publicate mai multe cazuri fatale. Din acest moment, utilizarea medicamentului în clinică a fost restrînsă. *Consiliul de Farmacie şi Chimie a stabilit în 1954 că utilizarea cloramfenicolului trebuie să rămînă rezervată tratamentului febrei tifoide şi al altor boli infecţioase grave provocate de germeni sensibili la cloramfenicol, dar rezistenţi la alte antibiotice sau la alte forme de tratament.*

Chimie, stabilitate, testare. Cloramfenicolul este D-(-)-treo-1-(*p*-nitrofenil)-2-dicloracetamido-1,3-propandiol; termenul *cloramfenicol* provine din denumirea lui chimică. Medicamentul are următoarea formulă structurală:



Cloramfenicolul

Antibioticul se deosebeşte de ceilalţi compuşi naturali prin faptul că posedă o componentă nitrobenzenică, considerată înainte nocivă pentru procesele vitale, şi prin faptul că este un derivat al acidului dicloracetic. Atomii de clor din formulă se află sub formă neionizată. Substanţa sintetică este identică din punctul de vedere al proprietăţilor fizice, chimice, biologice şi terapeutice cu antibioticul natural produs de fermentaţia mucegaiului. Cloramfenicolul se prezintă sub formă de ace incolore sau plăcuţe alungite cu gust amar. Medicamentul este uşor solubil în apă (1:400) şi foarte solubil în etanol. Forma activă biologic este levogiră. Antibioticul este foarte stabil, nu este modificat în limitele de pH între 2 şi 9 şi rezistă la fierbere în apă. Soluţiile apoase saturate (0,25%) pot fi păstrate la frigider luni de zile, în schimb, soluţiile mai diluate se alterează după cîteva zile sau săptămîni. Cercetările numeroase întreprinse asupra relaţiei dintre structura substanţei şi activitatea ei nu intră în obiectul acestei prezentări; menţionăm numai că structura moleculară a cloramfenicolului îndeplineşte condiţiile spaţiale şi structurale necesare pentru a asigura o activitate antibiotică maximă. Cloramfenicolul este inactivat de enzimele care se găsesc în filtratele anumitor bacterii, care reduc gruparea nitro într-o grupare aminică aromată şi hidrolizează legătura amidică punînd în libertate acidul dicloracetic şi amina alifatică primară corespunzătoare.

Concentraţia cloramfenicolului în substanţele biologice poate fi determinată, atît *chimic*, cît şi prin *testele microbiologice* convenţionale. Metoda chimică nu poate distinge cloramfenicolul activ biologic de produsele lui de degradare, care sînt inactive. Testarea biologică este mai potrivită necesităţilor clinice; ea poate fi folosită pentru a determina concentraţia

cloramfenicolului activ sau gradul de sensibilitate a germenilor la antibiotic.

Efecte antimicrobiene. Cloramfenicolul posedă un spectru destul de larg de activitate antimicrobiană (McLean şi alţii, 1949; Smadel şi alţii, 1949; Hewitt şi Williams, 1950 etc.). El este eficace, atît împotriva multor *bacterii*, cît şi împotriva *rickettsiilor* şi a anumitor *virusuri*. Printre bacteriile inhibate *in vitro* la concentraţii relativ scăzute de antibiotic sînt numeroase bacterii gram-negative, printre care *A. aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. pertussis*, *S. typhosa*, *Proteus* (anumite tulpini), *Neisseria*, *Salmonella* şi *Shigella*, *Brucella* şi *V. cholerae*; *Ps. aeruginosa* este de regulă rezistentă la acest medicament. Streptococii şi stafilococii nu sînt afectaţi decît de concentraţii ceva mai mari. În general, rezultatele tratamentului cu cloramfenicol al *infecţiilor microbiene la animalele de experienţă* se suprapun rezultatelor obţinute *in vitro*. Cloramfenicolul exercită importante efecte profilactice şi terapeutice *in vivo* (infecţii produse la rozătoare, cobai, embrion de găină) în toate rickettsiozele examinate: *tifosul exantematic, murin şi tropical, febra pătată a Munţilor Stîncoşi, tifosul produs de Rickettsia akari şi febra Q.* Deşi în anumite condiţii experimentale are acţiune rickettsiocidă, de cele mai multe ori medicamentul nu face decît să oprească creşterea rickettsiilor, permiţînd astfel gazdei să-şi dezvolte procesele imune, cărora li se datoreşte vindecarea. Cloramfenicolul este eficace *in vivo* (pe embrion de găină, şoarece) şi împotriva virusurilor din grupul *psittacozei* şi al *limfogranulomatozei benigne*. Interesant de notat că acest grup este foarte înrudit cu rickettsiile. Cloramfenicolul este inactiv *in vitro* împotriva *levurilor* şi *ciupercilor*, totuşi, concentraţiile obţinute în clinică inhibează creşterea *Actinomices bovis*.

Anumite specii de bacterii pot deveni *rezistente* la cloramfenicol *in vitro* dar nu şi rickettsiile. Experienţa clinică în tratamentul febrei tifoide, a tifosului produs de *Rickettsia akari* şi a altor afecţiuni sugerează că în clinică instalarea rezistenţei este neglijabilă. Mecanismul acţiunii antimicrobiene a antibioticului nu este cunoscut. Rezultatele care pot fi obţinute asociind cloramfenicolul cu alte chimioterapice pot fi deduse din schematizarea de la pag. 1108.

Absorbţie, metabolism şi excreţie. Cloramfenicolul se absoarbe repede din tubul digestiv şi în 30 de minute concentraţia plasmatică atinge un nivel important. Concentraţia plasmatică maximă după o singură doză orală este atinsă în aproximativ 2 ore; ea variază între 20 şi 40 μg/ml după o doză de 2 g şi între 40 şi 60 μg/ml după o doză de 4 g. Medicamentul nu mai poate fi găsit în sînge după 12—18 ore. La concentraţiile maxime de cloramfenicol prezente în plasmă după dozele obişnuite, 60% din medicament se găseşte legat de albuminele plasmatice. Degradarea cloramfenicolului are loc în special în ficat. Medicamentul se excretă rapid în urină; concentraţia urinară este de aproximativ 20 de ori mai mare decît cea plasmatică determinată simultan. În 24 de ore, 80—92% din doza orală administrată se excretă în urină; din aceasta 5—10% se găseşte sub formă biologic activă, iar restul este reprezentat de un produs de hidroliză a cloramfenicolului şi de un produs de conjugare a antibioticului cu acidul glicuronic, ambele inactive. Fracţiunea nemodificată se elimină în special prin filtrare glomerulară; produşii de degradare inactivi se excretă în special prin secreţie tubulară. Cloramfenicolul difuzează şi în lichidul cefalorahidian, în bilă şi în lapte; concentraţia lui în aceste lichide este cam jumătate din cea plasmatică (Smadel, 1949; Glazko şi alţii, 1949, 1950; Hewitt şi Williams, 1950 şi alţii).

Toxicitate. Cel mai important efect toxic al cloramfenicolului este *lezarea măduvei oaselor*; din acest motiv, utilizarea antibioticului, folosit odinioară în foarte multe infecţii, este astăzi mult restrînsă. *Trombocitopenia, granulocitopenia* şi *anemia aplastică* sînt principalele tulburări hematopoetice. Deşi incidenţa lor absolută este relativ mică, aceste reacţii secundare sînt grave: se cunosc cazuri cu evoluţie fatală, datorită leziunilor măduvei oaselor determinate de cloramfenicol. Mecanismul de producere a leziunii medulare nu este cunoscut; se crede că tratamentul intermitent îndelungat cu acest medicament şi antecedentele alergice pot constitui factori predispozanţi. Vîrsta, sexul, doza totală şi natura bolii pentru care se prescrie antibioticul nu au nici o semnificaţie. Componenta nitrobenzenică a moleculei pare să fie factorul chimic responsabil de aceste tulburări. Din nefericire, anemia aplastică o dată instalată evoluează fatal. *Antibioticul nu va fi folosit niciodată fără discriminare sau în tratamentul afecţiunilor banale, iar în cursul tratamentului cu acest antibiotic se va examina de repetate ori hemograma. Tratamentul cu cloramfenicol va fi rezervat infecţiilor grave care pun în pericol viaţa, infecţii provocate de bacterii sensibile la antibiotic şi care nu răspund prompt la alţi agenţi chimioterapici* (Volini şi alţii, 1950; Smiley şi alţii, 1952; Erslev, 1953; Hodgkinson, 1954 şi mulţi alţii).

Tratamentul cu cloramfenicol mai produce o serie de reacţii secundare toxice, de importanţă mai mică: euforie uşoară, trecătoare, erupţii cutanate, tulburări gastro-intestinale (uneori greaţă şi vărsături, balonare, uşoară modificare a consistenţei scaunului, rareori prurit anal). Antibioticul poate să provoace o glosită, caracterizată prin tumefiere, hiperemie şi coloraţie neagră a limbii cu proeminenţa papilelor linguale; ea nu este frecventă, survenind de regulă numai la cei care au urmat tratamentul mai mult de o săptămînă; glosita persistă cîteva zile după suprimarea tratamentului. Uneori se observă stomatite şi faringite sau infecţii oro-faringiene cu *C. albicans*. Tratamentul cu cloramfenicol poate produce în cazuri foarte rare o nevrită optică. Funcţiile renală şi hepatică nu par a fi alterate de medicament. Administrarea lui singur sau asociat cu alte antibiotice poate provoca o creştere excesivă a germenilor insensibili la medicament şi în special a monilici; prin urmare, se impune urmărirea constantă a bolnavului şi aplicarea măsurilor indicate pentru combaterea infecţiei supraadăugate (Tomaszewski, 1951; Lasky şi alţii, 1953 şi alţii).

Preparate, căi de administrare, posologie. *Cloramfenicolul*, F.S.U. *(cloromicetin*, M.N.N.), se găseşte în *capsule* de 50, 100 şi 250 mg pentru administrare pe cale orală, sub forma de *unguent oftalmic* (1% într-un vehicul potrivit) şi în *fiole* pentru injecţii parenterale. Medicamentul se administrează de obicei pe cale orală, dar poate fi injectat şi intramuscular şi intravenos. Doza zilnică totală pe cale orală variază cu boala care este tratată cu 2—4 g la adulţi. Doza iniţială este de 50—75 mg/kilocorp, după care se administrează 0,25 g la 2 sau 3 ore interval; în afecţiunile grave, această doză creşte la 0,5 g la 3 ore. Medicaţia continuă încă 48 de ore după normalizarea temperaturii. Copiilor li se poate administra o suspensie de palmitat de cloramfenicol (125 mg de antibiotic la 4 ml). Pentru tratamentul parenteral se găsesc ampule care conţin un preparat special de cloramfenicol în soluţie (250 mg/ml); se administrează un gram intravenos la 12 ore, asigurînd astfel o concentraţie plasmatică eficace. Unguentul oftalmic poate fi aplicat pe conjunctive de mai multe ori pe zi.

Întrebuinţări terapeutice. Cloramfenicolul s-a dovedit eficace în tratamentul febrei tifoide, al rickettsiozelor, al brucelozei, al infecţiilor căilor urinare şi într-un număr de alte infecţii microbiene la om (Referatele generale ale lui Woodward, 1949; Smadel, 1949, 1950). Tulburările hematopoetice grave şi deseori fatale pe care le poate produce *(trombocitopenia, granulocitopenia, anemia aplastică)* îi limitează însă foarte

mult indicațiile. Administrarea cloramfenicolului nu este recomandată decît în febra tifoidă sau alte infecții grave sensibile la antibiotic și care nu răspund la alte tipuri de terapie. Hemograma trebuie repetată deseori la toți indivizii care primesc cloramfenicol. Deși descriem mai jos rezultatele obținute cu cloramfenicol și în alte boli infecțioase, aceasta nu înseamnă că antibioticul este în mod necesar medicamentul de elecție.

Febra tifoidă. Cloramfenicolul este astăzi medicamentul de elecție în tratamentul febrei tifoide. Acțiunea terapeutică *de germeni* nu pare să fie mai mare la bolnavii tratați cu cloramfenicol, iar starea de purtător de bacili nu pare să fie influențată de antibiotic. *Posologia* cloramfenicolului la adulții cu febră tifoidă este de 3—4 g pe cale orală ca doză inițială și apoi cîte 3—4 g zilnic, în doze fracționate, pînă la normalizarea temperaturii și încă 48 de ore după aceea. În următoarele 8—10 zile bolnavul va primi cîte 2—3 g pe zi. În felul acesta se administrează în 10—12 zile aproximativ 30 g cloramfenicol. Schema terapeutică de mai sus asigură concentrații

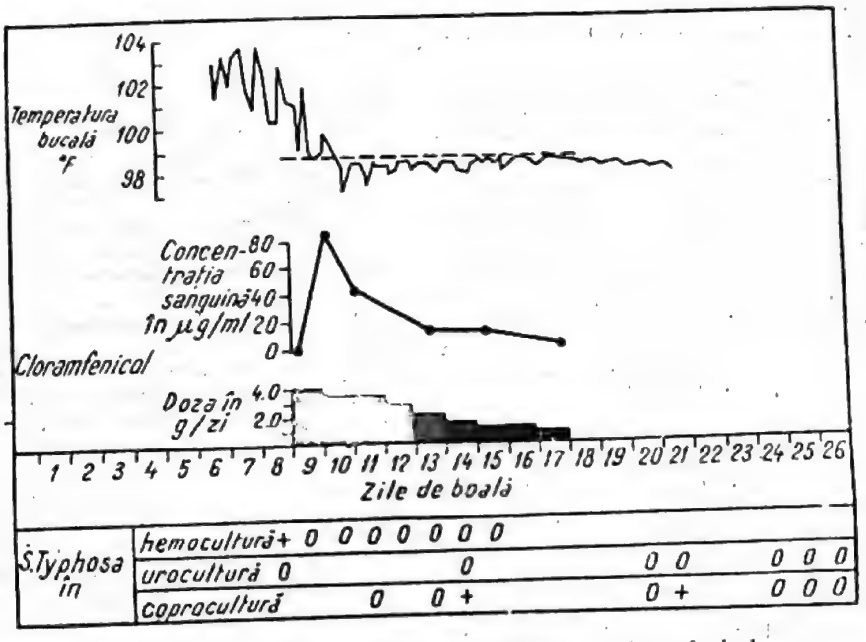


Fig. 78. — Tratamentul febrei tifoide cu cloramfenicol.

Bolnava, o tînără chinezoaică de 24 de ani, cîntărind 49 kg, a fost internată după cîteva zile de la instalarea afecțiunii; cbimioterapia a fost instituită într-a 9-a zi de boală. Înainte de internare a prezentat febră, cefalee, tuse iritativă, neproductivă și simptome toxice. Ca semne clinice mai importante: deshidratare, raluri la ambele baze, abdomen ușor balonat, splina palpabilă, moale. Hemocultura efectuată înaintea instituirii tratamentului a pus în evidență *S. typhosa*. În urină s-a găsit albuminurie; leucograma a arătat 2 850 de elemente/mm³, iar eritrocitele erau în număr de 4 000 000/mm³. Într-a 9-a zi de febră, s-a administrat pe cale orală o doză inițială de 3 g de cloramfenicol și apoi cîte 0,25 g din 2 în 2 ore. Medicamentul a fost administrat ulterior în dozele trecute pe figură. Tratamentul a continuat încă 5 zile după ce temperatura devenise normală. Bolnava a primit în cele 9 zile de tratament în total 21,5 g de antibiotic. Evoluția bolii și datele esențiale de laborator au fost trecute pe figură. Tabloul clinic s-a modificat în 36 de ore, iar temperatura s-a normalizat după 60 de ore. Toate hemoculturile recoltate după instituirea tratamentului au fost negative. Coproculturile mai erau pozitive pentru *S. typhosa* într-a 5-a și a 12-a zi de tratament, dar apoi au devenit negative. Convalescența a fost scurtă. Boala nu a recidivat în cursul unei lungi perioade în care bolnava a fost ținută sub observație (după Woodward, 1949, prin amabilitatea redacției revistei *Annals of Internal Medicine*).

specifică a cloramfenicolului în această afecțiune a fost descoperită accidental în urma succesului terapeutic obținut la 2 bolnavi cărora li se diagnosticase din greșeală un tifos tropical, dar care ulterior s-a constatat că suferiseră de febră tifoidă (Smadel și alții, 1948). Aceste observații au fost confirmate apoi și multiplicate, atît de primii cercetători, cît și de alții. La cîteva ore după administrarea cloramfenicolului, *S. typhosa* dispare din sîngele bolnavilor cu febră tifoidă. Coproculturile se negativează în cîteva zile. Ameliorarea clinică este deseori evidentă în primele 48 de ore, iar febra și celelalte simptome ale bolii dispar de regulă în 3—5 zile (fig. 78). De multe ori, bolnavul devine afebril înainte ca leziunile intestinale să se fi vindecat, așa că hemoragia intestinală și perforația pot să apară chiar în momentul în care starea clinică se ameliorează rapid. Frecvența *purtătorilor* plasmatice de cloramfenicol de 20—80 μg pe mililitru, care sînt de cîteva ori mai mari decît cele necesare pentru a produce inhibiția *S. typhosa in vitro*. Dacă tratamentul nu este administrat mai mult de 8 zile, pot să apară *recidive*. Prelungirea tratamentului peste 16 zile nu aduce nici un avantaj; recidivele răspund în mod satisfăcător, de regulă, la reluarea tratamentului cu cloramfenicol și germenii izolați în cursul recăderilor sînt tot atît de sensibili la antibiotic *in vitro*, ca și cei izolați inițial (Woodward, 1949; Collins și Finland, 1949; El Ramli, 1950; Scovel, 1952; Woodward și alții, 1954 și alții).

Rickettsiozele. Efectul spectacular al cloramfenicolului în infecțiile rickettsiene a fost semnalat pentru prima dată de Payne și Smadel și de colaboratorii lor, în 1948, în tratamentul *tifosului epidemic, murin și tropical*. Aceste rezultate preli-

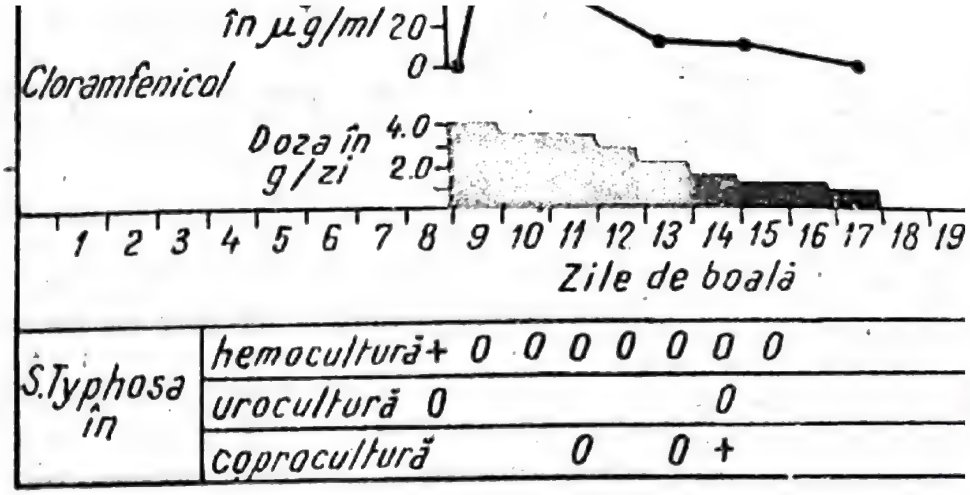


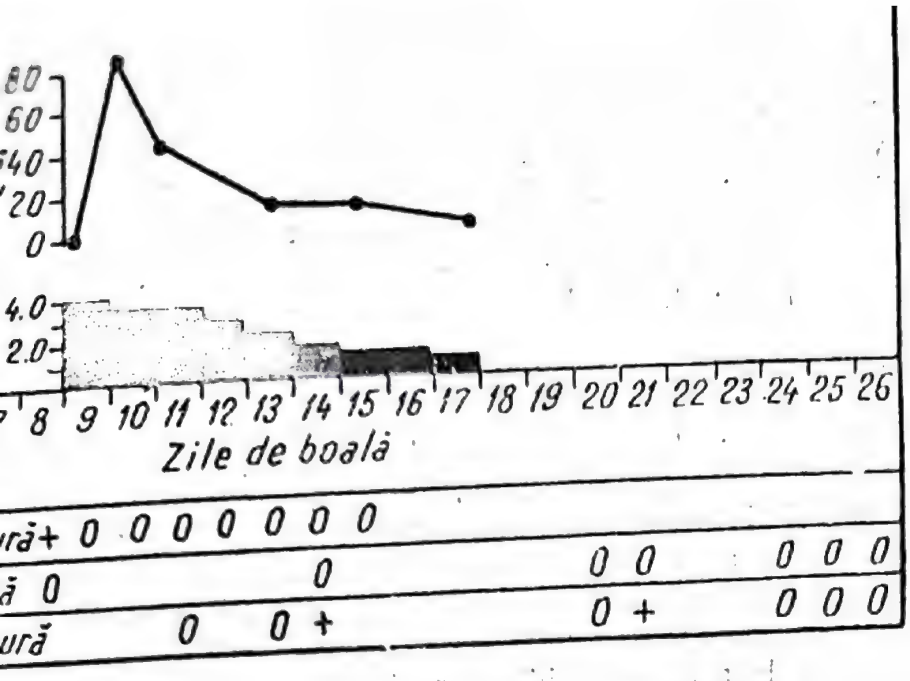
Fig. 78. — Tratamentul febrei tifoide cu c

Bolnava, o tînără chinezoaică de 24 de ani, cîntărind 49 kg, a fost internată după cîteva zile de la instalarea afecțiunii; chimioterapia a fost instituită într-a 9-a zi de boală. Înainte de internare a prezentat febră, cefalee, tuse iritativă, neproductivă și simptome toxice. Ca semne clinice mai importante: deshidratare, raluri la ambele baze, abdomen ușor balonat, splina palpabilă, moale. Hemocultura efectuată înaintea instituirii tratamentului a pus în evidență *S. typhosa*. În urină s-a găsit albuminurie; leucograma a arătat 2 850 de elemente/mm³, iar eritrocitele erau în număr de 4 000 000/mm³. Într-a 9-a zi de febră, s-a administrat pe cale orală o doză inițială de 3 g de cloramfenicol și apoi cîte 0,25 g din 2 în 2 ore. Medicamentul a fost administrat ulterior în doze după ce temperatura tament în total 21,5 rator au fost trecute temperatura s-a nor instituirea tratamen pentru *S. typhosa* i negative. Convalesc lungi perioade în c 1949, prin amabilit

specifică a cloramfenicolului în această afecțiune a fost descoperită accidental în urma succesului terapeutic obținut la 2 bolnavi cărora li se diagnosticase din greșeală un tifos tropical, dar care ulterior s-a constatat că suferiseră de febră tifoidă (Smadel și alții, 1948). Aceste observații au fost confirmate apoi și multiplicate, atît de primii cercetători, cît și de alții. La cîteva ore după administrarea cloramfenicolului, *S. typhosa* dispare din sîngele bolnavilor cu febră tifoidă. Coproculturile se negativează în cîteva zile. Ameliorarea clinică este deseori evidentă în primele 48 de ore, iar febra și celelalte simptome ale bolii dispar de regulă în 3—5 zile (fig. 78). De multe ori, bolnavul devine afebril înainte ca leziunile intestinale să se fi vindecat, așa că hemoragia intestinală și perforația pot să apară chiar în momentul în care starea clinică se ameliorează rapid. Frecvența *purtătorilor* plasmatice de c de cîteva ori r inhibiția *S. typ* trat mai mult tratamentului vele răspund î mentului cu c derilor sînt to izolați inițial El Ramli, 19 și alții).

Rickettsiozel infecțiile rick Payne și Sma *tifosului epide*

Scanned with OKEN Scanner



– Tratamentul febrei tifoide cu cloramfenicol.

49 kg, a fost inter-
oterapia a fost insti-
zentat febră, cefalee,
ne clinice mai impor-
r balonat, splina pal-
i tratamentului a pus
leucograma a arătat
ir de 4 000 000/mm³.
doză inițală de 3 g de
mentul a fost adminis-

trat ulterior în dozele trecute pe figură. Tratamentul a continuat încă 5 zile după ce temperatura devenise normală. Bolnava a primit în cele 9 zile de tratament în total 21,5 g de antibiotic. Evoluția bolii și datele esențiale de laborator au fost trecute pe figură. Tabloul clinic s-a modificat în 36 de ore, iar temperatura s-a normalizat după 60 de ore. Toate hemoculturile recoltate după instituirea tratamentului au fost negative. Coproculturile mai erau pozitive pentru *S. typhosa* într-a 5-a și a 12-a zi de tratament, dar apoi au devenit negative. Convalescența a fost scurtă. Boala nu a recidivat în cursul unei lungi perioade în care bolnava a fost ținută sub observație (după Woodward, 1949, prin amabilitatea redacției revistei *Annals of Internal Medicine*).

ție a fost desco-
peutic obținut la
șeală un tifos tro-
uferiseră de febră
bservații au fost
primii cercetători,
strarea cloramfeni-
olnavilor cu febră
îteva zile. Amelio-
nele 48 de ore, iar
r de regulă în 3—5
e afebril înainte ca
ă hemoragia intesti-
momentul în care
ecvența *purtătorilor*

plasmatice de cloramfenicol de 20—80 μg pe mililitru, care sînt de cîteva ori mai mari decît cele necesare pentru a produce inhibiția *S. typhosa in vitro*. Dacă tratamentul nu este administrat mai mult de 8 zile, pot să apară *recidive*. Prelungirea tratamentului peste 16 zile nu aduce nici un avantaj; recidivele răspund în mod satisfăcător, de regulă, la reluarea tratamentului cu cloramfenicol și germenii izolați în cursul recăderilor sînt tot atît de sensibili la antibiotic *in vitro*, ca și cei izolați inițial (Woodward, 1949; Collins și Finland, 1949; El Ramli, 1950; Scovel, 1952; Woodward și alții, 1954 și alții).

Rickettsiozele. Efectul spectacular al cloramfenicolului în infecțiile rickettsiene a fost semnalat pentru prima dată de Payne și Smadel și de colaboratorii lor, în 1948, în tratamentul *tifosului epidemic, murin și tropical*. Aceste rezultate preli-

Scanned with OKEN Scanner

minare au fost apoi confirmate şi extinse de cercetătorii de mai sus şi de alţii. S-a constatat că şi *febra Q* şi forma estică a *febrei pătate a Munţilor Stîncoşi* răspund favorabil la tratamentul cu cloramfenicol. Se administrează în general aceeaşi schemă de tratament la toţi pacienţii cu rickettsioze: se dă pe cale orală doza iniţială uzuală şi apoi se continuă cu 0,25 g la 3 ore, zi şi noapte, pînă cînd temperatura se normalizează şi încă 24 de ore după aceea. Concentraţia plasmatică a cloramfenicolului atinge de obicei 30—60 μg pe mililitru. În mod obişnuit, tratamentul nu durează decît 1—3 zile, iar doza totală necesară nu depăşeşte 5—10 g. Rezultatele clinice sînt de regulă spectaculare. Durata bolii, recăderile şi complicaţiile scad foarte mult. Rickettsiemia şi semnele bolii cedează în cîteva ore sau maximum 1—2 zile. Tratamentul nu modifică evoluţia obişnuită a procesului de formare a aglutininelor şi anticorpilor care fixează complementul. Medicamentul a fost folosit în scop profilactic la indivizii expuşi la tifos tropical în regiunile hiperendemice; în acest caz, tratamentul durează cel puţin 4 săptămîni de la ultima expunere la infecţie. Dacă este întrerupt prematur, boala poate să apară la o săptămînă de la ultima doză. Acest fapt, ca şi altele, arată că antibioticul este mai curînd rickettsiostatic decît rickettsiocid. Eradicarea agentului microbian depinde probabil de instalarea imunităţii la individul infectat. În tratamentul bolilor produse de rickettsii, teraciclinele sînt de preferat cloramfenicolului, deoarece ele dau aceleaşi rezultate spectaculare şi nu comportă pericolul unei leziuni grave a măduvei oaselor (Pincoffs şi alţii, 1948; Smadel şi alţii, 1949; Woodward, 1949 şi alţii).

Bruceloza. Cloramfenicolul este eficace în tratamentul afecţiunilor provocate de *Brucella abortus suis* sau *melitensis* la om (Woodward şi alţii, 1949; Harris, 1949 şi alţii). Febra, toxemia, durerile musculare şi articulare, splenomegalia şi celelalte simptome ale infecţiei cedează în 2—4 zile de la instituirea tratamentului cu dozele obişnuite. Hemoculturile devin curînd negative, iar complicaţiile bolii nu mai apar. Efect salutar se observă şi la bolnavii cu forme acute care se află la prima criză şi la acei cu recidive cronice. În cazurile de recidive, readministrarea cloramfenicolului poate produce din nou un răspuns clinic prompt. Schemele terapeutice optime nu sînt încă determinate pentru că bruceloza este o afecţiune cu evoluţie variabilă şi cu manifestări clinice proteiforme. Cu toate efectele deosebite pe care le determină cloramfenicolul, în tratamentul acestei boli se preferă acei agenţi terapeutici (teraciclinele, streptomicina asociată cu sulfadiazina) care sînt cel puţin tot atît de eficace ca şi cloramfenicolul şi pe deasupra sînt mai puţin toxici.

Infecţiile căilor urinare. Cloramfenicolul a fost folosit cu mult succes în tratamentul infecţiilor urinare acute şi cronice produse de bacili gram-negativi, printre care *E. coli, A. aerogenes, P. vulgaris* (anumite tulpini) şi *K. pneumoniae* sau de o floră asociată (Hewitt şi Williams, 1950). Medicamentul este mai eficace în infecţiile produse de bacili decît în cele produse de coci. Cînd, pe lîngă bacili, există şi coci, devine necesar să se asocieze alţi agenţi terapeutici. Suprimarea completă a infecţiei necesită însă tratarea complicaţiilor: îndepărtarea obstrucţiei, a calculilor etc. Doza zilnică totală de cloramfenicol este de 2—3 g. Urocultura se negativează deseori după 1—3 zile de la instituirea tratamentului şi simptomele afecţiunii dispar rapid. Antibioticul va fi administrat în continuare, în doze de 1 g pe zi, timp de 5—7 zile după negativarea culturii. Medicamentul este folosit şi în scop profilactic, înaintea intervenţiilor chirurgicale pe căile urinare, şi postoperator. Deoarece poate determina leziuni ale organelor hematopoetice, este mai bine să se păstreze cloramfenicolul pentru acele cazuri care nu răspund la celelalte substanţe chimioterapice eficace în bolile căilor urinare.

Alte indicaţii. Deşi cloramfenicolul dă rezultate bune în granulomul inghinal (corpusculii Donovan dispar din leziuni în cîteva zile de la instituirea tratamentului), se preferă teraciclinele şi streptomicina pentru că sînt mai puţin toxice. Din acelaşi motiv tratamentul cu tetracicline este preferat şi în bolile virotice — *limfogranulomatoza benignă, psittacoza* şi *pneumonia atipică* (virotică). În *ciuma pulmonară (P. pestis)*, cloramfenicolul dă rezultate spectaculare, dar nu mai bune decît teraciclinele sau asocierea streptomicinei cu sulfadiazina. Tratamentul cu cloramfenicol dă uneori rezultate impresionante în *meningita gripală*, cu *H. influenzae*, dar nu se poate spune dacă medicamentul singur sau asociat cu sulfadiazina, este superior asocierii unei tetracicline cu sulfadiazina. Este mai bine ca utilizarea lui să fie rezervată cazurilor care nu răspund la alte medicamente. *Pneumonia Friedländer (K. pneumoniae)* răspunde deseori tot atît de bine la cloramfenicol ca şi la streptomicină sau tetraciclină. *Enterita bacilară (Shigella, Salmonella)* se vindecă deseori cu cloramfenicol care dă rezultate tot atît de bune ca şi celelalte medicamente eficace în aceste infecţii. Alte afecţiuni produse de germeni sensibili la cloramfenicol sînt *trahomul* şi unele *infecţii oculare, meningitele* şi *pneumoniile produse de coci, tusea convulsivă, herpesul zoster, gangrul moale, tularemia* şi *holera* (Hewitt şi Williams, 1950; Kirby şi Coleman, 1951; Schönbach şi alţii, 1952; McCrumb şi alţii, 1953 etc.).

Repetăm că toxicitatea potenţială a cloramfenicolului, cu toate că incidenţa absolută a leziunilor măduvei oaselor este destul de mică, ne face să nu considerăm acest medicament ca agentul de elecţie în tratamentul acelor boli care beneficiază în mod egal de alte antibiotice sau de alte forme de tratament. Cititorul va găsi în tabelul 57 şi în „Index" care anume substanţe chimioterapice sînt eficace în diferitele boli infecţioase.

ERITROMICINA

Istoric şi origine. Eritromicina este un antibiotic activ, administrabil pe cale orală, cu un spectru de acţiune foarte larg. A fost descoperită de McGuire şi colaboratorii (1952) în produsele de metabolism intermediar ale unei tulpini de *Streptomyces erythreus Waksman*, obţinută prima dată dintr-un eşantion de sol recoltat în arhipelagul Filipinelor. Aceşti cercetători i-au definit spectrul antibacterian *in vivo* şi *in vitro*, au arătat că prezintă o toxicitate redusă la animalele de laborator şi au comunicat primele rezultate obţinute în clinică în tratamentul infecţiilor produse de pneumococi şi de streptococi hemolitici β. Rezultatele lor au fost confirmate şi amplificate ulterior de numeroase studii clinice şi de laborator care au stabilit domeniul de acţiune a antibioticului.

Proprietăţi chimice şi testare. Eritromicina este un compus alb, cristalin, amar, puţin solubil în apă (2 mg/ml). Formula ei structurală nu este cunoscută, dar se crede că formula empirică este $C_{39}H_{73}NO_{13}$. Antibioticul este instabil în soluţii acide, de aceea tabletele trebuie drajefiate cu un strat protector rezistent la acizi pentru a fi apărate de sucul gastric. Eritromicina este foarte stabilă în soluţie apoasă, la rece, şi moderat stabilă la temperatura camerei. *In vitro*, compusul prezintă o activitate maximă în mediu alcalin şi eficacitatea

Scanned with OKEN Scanner

lui antibacteriană nu este influențată în mod semnificativ de numeroasele substanțe chimice care alterează activitatea penicilinei și a streptomicinei. Determinarea concentrației eritromicinei în lichidele biologice precum și testarea gradului de sensibilitate a bacteriilor la antibiotic se efectuează cu ajutorul tehnicilor microbiologice obișnuite.

Proprietăți antimicrobiene. Eritromicina este deosebit de activă *in vitro* față de cocii gram-pozitivi ca de exemplu *streptococii hemolitici* sau *nehemolitici*, *stafilococi* și *pneumococi*; *Neisseria*, *Haemophilus*, *bacilii difterici* și *treponemele* sînt inhibate de concentrații mici de medicament. Germenii din grupul *Proteus* și *Pseudomonas*, *E. coli*, *K. pneumoniae* și *A. aerogenes* sînt relativ rezistenți la antibiotic. Atît din punctul de vedere al activității, cît și din cel al spectrului de activitate, eritromicina se aseamănă cel mai mult cu penicilina. Este mult mai activă decît tetraciclinile și streptomicina față de germenii gram-pozitivi și mai puțin activă decît ele față de bacilii coliformi și enterici. Eritromicina este tot atît de eficace împotriva tulpinilor penicilinosensibile de stafilococi, cît și împotriva celor penicilinorezistente; ea este activă de asemenea și față de bacteriile care au devenit rezistente la streptomicină. Variantele rezistente sînt cu totul neobișnuite printre bacteriile eritromicinosensibile care nu au fost expuse în prealabil la medicament. Rezistența la antibiotic poate fi indusă *in vitro* la diferiți germeni; de asemenea se pare că ea se poate instala și în clinică în urma tratamentului cu eritromicină, cel puțin în infecțiile cu *S. aureus*. Se pare că nu există rezistență încrucișată între eritromicină și alte antibiotice, cu excepția carbomicinei. Administrarea medicamentului pe cale orală nu alterează flora coliformă din intestin, în schimb împuținează flora gram-pozitivă, iar germenii din grupul *Clostridium* sînt practic suprimați. Rezultatele obținute în tratamentul infecțiilor produse la animalele de laborator sînt în general superpozabile cu datele obținute *in vitro*. Nu se cunoaște mecanismul exact de acțiune al antibioticului; se pare că el acționează numai asupra bacteriilor în faza de multiplicare. Eritromicina se poate comporta, fie bacteriostatic, fie bactericid, în funcție de sensibilitatea germenului și de concentrația antibioticului. Efectele antimicrobiene ale asocierii eritromicinei cu alte antibiotice nu au fost încă cercetate suficient; datele de pînă acum par să indice că medicamentul intră în același grup cu tetraciclinele și cloramfenicolul în schema prezentată la pag. 1108. Bacteriile eritromicinorezistente nu produc substanțe care să inhibeze sau să distrugă antibioticul (Heilman și alții, 1952; Haight și Finland, 1952 și alții).

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Eritromicina administrată *per os* se absoarbe în mare parte încă din porțiunea superioară a intestinului subțire. Sucul gastric reduce sau suprimă activitatea antibioticului, iar prezența alimentelor în stomac întîrzie într-o oarecare măsură absorbția lui completă. Concentrațiile plasmatice mici de eritromicină menționate în comunicările mai vechi se sprijineau pe datele obținute la bolnavii cărora li se administra eritromicina în capsule de gelatină; utilizarea curentă a tabletelor drajefiate într-un strat protector rezistent la acizi și a suspensiei de stearat de eritromicină (la copii) asigură concentrații plasmatice suficient de mari. Concentrațiile maxime plasmatice sînt atinse în 1—4 ore, în funcție de rapiditatea cu care se golește stomacul. Concentrațiile scad brusc către a patra a șasea oră de la ingerarea medicamentului. În general, concentrația plasmatică este proporțională cu doza administrată. Doza unică orală obișnuită (200—300 mg) asigură de regulă o concentrație plasmatică de 1—4 μg/ml, care poate fi ușor menținută dacă medicamentul se administrează în continuare la intervale de 4—6 ore. Dozele mari (500 mg) dau concentrații plasmatice de 2—20 μg/ml și repetarea lor la 6 ore interval poate să asigure o concentrație plasmatică de 50 μg/ml (majoritatea tulpinilor de stafilococi patogeni sînt inhibate *in vitro* de o concentrație de eritromicină de 0,5 μg/ml).

Numai un mic procent din cantitatea de eritromicină administrată se elimină prin rinichi în formă activă; nici bolnavii care primesc doze mari pe perioade îndelungate (500 mg la 3 ore interval timp de 3 săptămîni) nu elimină în urină mai mult de aproximativ 20% (cam 500 μg/ml). Antibioticul nu difuzează rapid în lichidul cefalorahidian; în momentul în care echilibrul este atins, concentrația lui în lichidul cefalorahidian este de numai 1/8—1/64 din concentrația plasmatică determinată concomitent. Totuși, la bolnavii cu meningită, concentrația substanței în lichidul cefalorahidian este ceva mai mare. Eritromicina difuzează mult mai rapid în lichidul peritoneal și în cel pleural, unde poate să atingă concentrații antibacteriene. Antibioticul este concentrat în ficat și se excretă rapid, în formă activă, în bilă; la bolnavii cu concentrații plasmatice mari se găsesc concentrații foarte mari în bilă (pînă la 250 μg/ml). Fecalele bolnavilor cărora li se administrează doze mari de eritromicină *per os* conțin aproximativ 0,5 mg/g (Heilman și alții, 1952; Haight și Finland, 1952; Josselyn și Sylvester, 1953; Kirby și alții, 1953; Smith și alții, 1953 etc.).

Preparate, căi de administrare și posologie. *Eritromicina*, F.S.U. (iloticin, eritrocin, M.N.N.), se găsește sub formă de tablete oficiale drajefiate de 100 și 200 mg pentru administrare pe cale bucală, ca soluție (cu stearat sau carbonat de etil 100 mg/5 ml) pentru a fi administrată la copii și ca unguent (10 mg/g de excipient) pentru aplicări locale. Doza medie la adult în infecțiile de gravitate medie este de 200—300 mg *per os* din 4 în 4 ore sau din 6 în 6 ore; doza medie la copii este de 6—8 mg/kilocorp, de 4 ori pe zi, pe cale bucală. În infecțiile grave se folosesc doze mai mari. Cînd se aplică topic se poate administra de 3—4 ori pe zi. La bolnavii cu forme grave care nu pot lua medicația pe cală bucală, eritromicina se administrează în perfuzii *intravenoase* lente: o doză de 0,5 g determină o concentrație plasmatică inițială foarte înaltă (10—30 μg/ml) și un nivel eficace timp de mai multe ore; reacțiile secundare par a fi minime sau nule (Maple și alții, 1953).

Toxicitate. Eritromicina determină foarte puține reacții secundare nocive, care de regulă sînt lipsite de consecințe. Se citează greață, vărsături și, uneori, diaree, mai ales cînd se folosesc doze mari, pe cale bucală. Nu au fost observate reacții toxice generale grave, iar funcțiile renală, hepatică și hematopoetică nu sînt afectate. Injectarea intramusculară a medicamentului poate provoca induratie și jenă la locul injecției. Flora intestinală nu suferă modificări care să aibă importanță clinică. Aplicarea locală a medicamentului determină rareori iritații, iar compusul prezintă o slabă activitate alergenică. Ca și în cursul tratamentului cu celelalte antibiotice și în cursul tratamentului cu eritromicină germenii insensibili, în special cei din grupul monilia, pot începe să crească exagerat și ne pot obliga să luăm măsurile necesare pentru a opri noua infecție. Nu se cunosc contraindicații absolute ale eritromicinei.

Întrebuințări terapeutice. Cercetările clinice inițiale ale lui Heilman și colaboratorii (1953) și ale lui Haight și Finland (1953) asupra spectrului de utilizare a eritromicinei în clinică au fost confirmate și extinse de numeroși alți autori (Smith și alții, 1953; Kirby și alții, 1953; Herrell 1954; Waddington și alții, 1954; Shoemaker și Yow, 1954, și alții). Antibioticul prezintă o eficacitate deosebită în infecțiile medicale și chirurgicale produse de *coci gram-pozitivi*, și anume *stafilococi*, *streptococi* și *pneumococi*. El a fost utili-

Scanned with OKEN Scanner

zat cu succes în infecţiile generale produse de aceşti germeni: pneumonie, empiem, meningită, septicemie, osteomielită, plăgi infectate etc. În *infecţiile stafilococice* s-au obţinut rezultate deosebit de satisfăcătoare, cu atît mai mult cu cît aproximativ 50% dintre tulpinile de stafilococ sînt rezistente în mod obişnuit la tetracicline şi cam 70% sînt rezistente la penicilină; reiese deci că eritromicina prezintă un avantaj clinic considerabil. Totuşi, se ştie că pot să apară tulpini de stafilococi rezistente la eritromicină şi este posibil ca numărul lor să crească cu timpul. Medicamentul a mai fost folosit şi în diferite afecţiuni streptococice în care a dat rezultate bune, dar infecţiile cu *Str. faecalis* nu răspund prompt la antibiotic. În *meningitele* produse de bacterii sensibile la eritromicină nu este necesar să se administreze antibioticul şi pe cale intrarahidiană; cu toate că dozele mari de eritromicină administrate pe cale bucală sînt de obicei suficiente, în infecţiile grave medicamentul poate fi injectat intravenos. S-au citat cazuri de *endocardită subacută bacteriană* vindecate cu eritromicină, totuşi antibioticul nu dă totdeauna rezultate bune; dacă infecţia nu este suprimată în timp scurt, germenii pot deveni rezistenţi la eritromicină. Deşi dă rezultate tot atît de bune ca şi penicilina în tratamentul *pneumoniei lobare cu pneumococ*, eritromicina va fi păstrată ca un mijloc terapeutic de rezervă. *Infecţiile căilor urinare* produse de germeni sensibili, în special de coci, răspund bine la medicament. Deşi *infecţiile gonococice* sînt vindecate de eritromicină, penicilina rămîne agentul de electie. Alte infecţii care răspund bine la eritromicină sînt: *stomatita Vincent, limfogranulomatoza inghinală, psittacoza* (unele cazuri), *starea de purtător de bacili difterici, anumite infecţii asociate* produse de coci gram-pozitivi şi bacili gram-negativi şi *enterita micrococică* (stafilococică) secundară tratamentului cu tetracicline. Rezultatele preliminare obţinute cu eritromicină în *amebiaza intestinală* nu au fost încă verificate.

Infecţiile locale produse de bacterii sensibile, în care eritromicina administrată topic dă rezultate bune, sînt: impetigoul, plăgile şi arsurile infectate, eczema infectată şi *sycosis vulgaris* (Livingood şi alţii, 1953). Dacă ţesuturile profunde sînt interesate, antibioticul trebuie administrat şi pe cale generală. Eritromicina aplicată local în infecţiile superficiale poate să producă apariţia rezistenţei la unele tulpini de stafilococi. Aceste tulpini pot provoca ulterior infecţii încrucişate grave sau chiar fatale la alţi bolnavi. În consecinţă utilizarea topică fără discriminare a eritromicinei trebuie evitată.

Indicaţiile eritromicinei se aseamănă, în general, cu ale penicilinei. Ea poate fi administrată bolnavilor care prezintă o hipersensibilitate la penicilină şi celor cu infecţii produse de stafilococi penicilinorezistenţi. Nu trebuie să se uite că tratamentul cu eritromicină poate produce instalarea rezistenţei la antibiotic a diferitelor tulpini de bacterii; dacă nu se obţine un rezultat satisfăcător în timp de o săptămînă, şansa de a avea succes scade rapid. De asemenea trebuie să ţinem seama că ciupercile şi microorganismele insensibile la medicament se pot dezvolta exagerat în cursul tratamentului. Indicaţiile asocierilor eritromicinei cu alţi agenţi chimioterapici necesită încă a fi studiate. Eritromicina este un compus nou şi prin urmare rolul ei actual în terapeutică nu poate fi încă stabilit.

CARBOMICINA

Carbomicina (magnamicin) este un antibiotic activ pe cale bucală, care se obţine din produşii de metabolism ai germenului *Streptomyces halstedii* (Tanner şi alţii, 1952). Este o substanţă monobazică cristalină, puţin solubilă în apă, dar care cu acizii formează uşor săruri solubile. Structura chimică exactă a medicamentului nu este cunoscută; formula lui empirică este $C_{42}H_{69-71}O_{16}N$. Carbomicina nu este inclusă printre preparatele oficiale, dar este descrisă în M.N.N. Se găseşte sub formă de tablete de 100 mg *(magnamicin)*.

Spectrul antimicrobian al carbomicinei *in vitro* se aseamănă în linii mari cu cel al eritromicinei; antibioticul este eficace în infecţiile produse de coci gram-pozitivi şi gram-negativi, are o eficacitate moderată faţă de anumite tulpini de *Haemophilus* şi *Clostridium*, dar este inactivă faţă de bacilii coliformi şi enterici. Bacteriile cărora li s-a indus rezistenţa la carbomicină *in vitro* prezintă rezistenţă încrucişată la eritromicină. La greutate egală, atît eritromicina, cît şi penicilina sînt mai active decît carbomicina faţă de stafilococii patogeni.

Acţiunea principală a antibioticului asupra germenilor este bacteriostatică. Stafilococii rezistenţi la penicilină îşi păstrează sensibilitatea la carbomicină. Rezultatele obţinute cu carbomicină în tratamentul infecţiilor experimentale la animale se suprapun în genere datelor obţinute *in vitro* (English şi alţii, 1952; Finland şi alţii, 1952 şi alţii).

Carbomicina se absoarbe bine din tubul digestiv. Dozele obişnuite determină o concentraţie plasmatică relativ mică (deseori mai mică de 0,1 μg/mililitru), mult mai mică decît concentraţia obţinută cu cantităţi asemănătoare de eritromicină. Numai 1% din cantitatea administrată se elimină în urină în formă activă; ea se elimină repede şi în concentraţii mari în bilă. Excreţia biliară rapidă a carbomicinei explică de ce concentraţia ei plasmatică este atît de mică. La bolnavii cu icter, excreţia biliară a medicamentului scade şi în aceste cazuri se găseşte o concentraţie plasmatică mare.

Carbomicina nu trece în cantităţi decelabile în lichidul cefalorahidian. În infecţiile moderate ale adultului este suficientă o doză zilnică totală de 2 g, administrată *per os* în doze fracţionate. În infecţiile grave sînt necesare cantităţi mai mari. Carbomicina administrată pe cale bucală produce efecte toxice generale minime sau lipsite de gravitate; s-au observat greaţă, vărsături, diaree, anorexie, melanoglosie, erupţii cutanate, letargie şi tulburări de orientare. Medicamentul nu trebuie folosit intravenos (Brainerd şi alţii, 1953; Hewitt şi Wood, 1953 şi alţii).

Carbomicina a fost folosită în diferite boli produse de germeni sensibili, şi anume în infecţii cu pneumococi, streptococi şi stafilococi, în infecţii ale căilor urinare etc. Rezultatele au fost uneori mulţumitoare, dar s-au înregistrat şi insuccese. Medicamentul este mai puţin activ, mai lent ca acţiune şi mai puţin satisfăcător decît penicilina şi eritromicina în afecţiunile care răspund la toate aceste 3 antibiotice. Eritromicina va fi preferată carbomicinei în infecţiile produse de stafilococi rezistenţi la penicilină şi la tetracicline. Medicamentul a dat rezultate bune în infecţiile cu enterococi, în special în cele ale căilor urinare. Carbomicina nu poate fi recomandată astăzi ca un antibiotic aplicabil în general şi unele somităţi medicale îl contraindică în mod special în infecţiile pneumococice. Avem destule motive să anticipăm că utilizarea lui în infecţiile stafilococice va determina apariţia de tulpini rezistente (Hewitt şi Wood, 1953; Finland şi alţii, 1953 şi alţii).

POLIMIXINA B

Istoric şi origine. *Polimixinele* au fost descoperite în 1947, independent şi practic concomitent de 3 grupuri de cercetători (Ainsworth şi alţii, 1947; Benedict şi Langlykke,

Scanned with OKEN Scanner

1947; Stansly şi alţii, 1947). Termenul *polimixină* se aplică unui grup de substanţe antibiotice strîns înrudite, care se obţin din lichidul care conţine produsele de metabolism ale diferitelor tulpini de *Bacillus polymyxa (B. aerosporus Greer)*, un germen aerob, sporoformator, care a fost găsit în sol. Acest germen este folosit şi în industrie la prepararea 2,3-butandiolului din fermentarea amidonului. Diferitele polimixine produse de diferitele tulpini de *B. polymyxa* sînt desemnate cu literele alfabetului; dintre cele 5 polimixine studiate, polimixina B este cea mai puţin toxică şi singura care se găseşte în farmacii pentru a fi utilizată în clinică. În cele de mai jos ne vom referi în special la polimixina B. Interesul suscitat de polimixină se datoreşte acţiunii ei considerabile *in vitro* şi *in vivo* împotriva anumitor germeni gram-negativi (Simpozion, 1949; Stansly, 1949; Brownlee şi alţii, 1952).

Chimie şi testare. Structura chimică exactă a polimixinelor nu este cunoscută. Ele sînt polipeptide bazice, relativ simple, cu o greutate moleculară de aproximativ 1 000 şi care formează uşor săruri hidrosolubile cu acizi minerali. Fiecare polimixină se compune din 3 sau 4 α-aminoacizi; acidul α,γ-diaminobutiric şi treonina sînt comune tuturor polimixinelor. În plus, polimixina A conţine leucină; polimixina B leucină şi fenilalanină; polimixina C fenilalanină; polimixina D leucină şi serină. Leucina şi serina se găsesc în forma D (configuraţie „nenaturală"), în timp ce treonina şi acidul α,γ-diaminobutiric se găsesc în forma L (configuraţia „naturală"). Toate polimixinele dau prin hidroliză acidă un acid gras cu catenă ramificată, cu activitate giratoare; acesta este acidul *d*-6-metiloctan-1-oic şi se crede că se găseşte în molecula de polimixină sub forma unei grupări acilice cu azot. Polimixina E prezintă cîteva din proprietăţile chimice şi fizice ale polimixinelor A şi B. Polimixinele sînt destul de stabile, atît sub formă de pulbere, cît şi dizolvate, în apă, în limitele fiziologice de temperatură şi pH; ele sînt instabile în soluţiile alcaline. O soluţie apoasă care conţine polimixină 2% are un pH de aproximativ 5,7. *Testarea* activităţii polimixinelor şi determinarea concentraţiei lor în lichidele biologice se face cu tehnicile microbiologice obişnuite, folosind bacterii sensibile la polimixină. Un miligram de polimixină B echivalează cu 10 000 u. antibacteriene.

Efecte asupra germenilor. Polimixinele nu se deosebesc mult una de cealaltă în ceea ce priveşte proprietăţile lor antibacteriene. Spectrul de activitate *in vitro* şi *in vivo* este foarte îngust şi net delimitat la bacteriile gram-negative: *Aerobacter*, *Eberthella*, *Escherichia*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella* şi *Vibrio*. *Brucella* este moderat sensibilă. Cele mai multe tulpini de *Proteus* nu sînt afectate de polimixină; unele tulpini de *Neisseria* sînt de asemenea rezistente, iar bacteriile gram-pozitive nu sînt de loc afectate. Bacteriile iniţial sensibile devin rareori *rezistente* la antibiotic. Nu s-a observat *dependenţa* bacteriană la polimixine. *Mecanismul de acţiune* al polimixinei, ca şi explicaţia efectului ei selectiv asupra bacteriilor gram-negative nu se cunosc. Medicamentul are o acţiune bactericidă rapidă; s-a dovedit că prezintă o proprietate bacteriolitică remarcabilă, dar nu sîntem siguri că aceasta este intim legată de mecanismul acţiunii lui antibacteriene. Eficacitatea polimixinei *in vitro* nu este modificată în sens negativ de ser, sînge, puroi, diferiţi componenţi ai mediului de testare sau de variaţii ale pH în limitele cuprinse între 5 şi 8; în schimb, acţiunea antibacteriană este direct proporţională cu mărimea inoculului. Substanţele care antagonizează agenţii tensioactivi cationici, ca de exemplu săpunul şi lipozitolul, tulbură acţiunea antibioticului. Cele mai multe bacterii sensibile la polimixină sînt inhibate la o concentraţie cuprinsă între 0,05 şi 2 μg/ml. Prin urmare, la greutate egală, polimixina este de cîteva ori mai activă decît streptomicina faţă de germenii gram-negativi. Rezultatele obţinute cu polimixină în *infecţiile experimentale* la animalele de laborator se suprapun celor obţinute *in vitro*. Administrată pe cale bucală la om, polimixina scade considerabil numărul germenilor coliformi din fecale, dar nu suprimă acest tip de organisme; streptococii din fecale scad de asemenea; medicamentul suprimă *Ps. aeruginosa* din tubul digestiv la purtători şi la bolnavii cu infecţii active (Mills şi Kagan, 1954).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Cunoştinţele noastre asupra distribuţiei, metabolismului intermediar şi eliminării polimixinei sînt încă incomplete. Antibioticul se absoarbe repede cînd este injectat subcutanat sau intramuscular. Absorbţia gastro-intestinală este lentă şi neglijabilă şi prin urmare dozele obişnuite administrate pe cale bucală nu determină apariţia unei concentraţii decelabile în plasmă a medicamentului. Dozele recomandate în injecţii intramusculare la om asigură concentraţii plasmatice între 1 şi 8 μg/ml. Concentraţiile maxime sînt atinse în aproximativ 30 de minute pînă la 2 ore după injecţie; la 6 ore de la injecţie, concentraţia reprezintă numai jumătate din valoarea maximă; antibioticul continuă să fie decelat în plasmă încă cel puţin 12 ore. Aşadar, polimixina dispare lent din plasmă şi tinde să se acumuleze în cursul unui tratament prelungit. Concentraţii sanguine mari se obţin în special la bolnavii cu insuficienţă renală. O doză de numai 20 mg la 8 ore interval poate asigura o concentraţie eficace în sîngele acestor indivizi. Deşi în primele 12 ore după injecţie nu se elimină decît o cantitate mică de polimixină prin rinichi, cantităţi mari de antibiotic pot fi excretate pe această cale. După un tratament parenteral îndelungat, cu doze obişnuite, polimixina apare în urină în concentraţii de 20—100 μg/ml. Antibioticul continuă să fie eliminat încă 1—3 zile după încetarea tratamentului. 60% din polimixina administrată poate fi recuperată în urină. Se pare că medicamentul nu trece din sînge în lichidul cefalorahidian, nici atunci cînd meningele sînt inflamate.

Preparate, posologie şi căi de administrare. *Sulfatul de polimixină B*, F.S.U. *(aerosporin sulfat*, M.N.N.), este o substanţă de culoare crem, hidrosolubilă. Preparatele oficiale se prezintă sub formă de *tablete şi unguente*. Antibioticul mai este difuzat şi în flacoane de 20 şi 50 mg pentru injecţii parenterale şi sub formă de pulbere sterilă pentru aplicaţii locale. Polimixina B poate fi administrată pe cale bucală în scopul de a exercita o acţiune antibacteriană în lumenul intestinal, în injecţii intramusculare cînd se vizează efecte pe cale generală, în injecţii intrarahidiene în meningite şi în aplicaţii topice. Doza *orală* pentru adulţi şi copiii mai mari este de 75—100 mg de 4 ori pe zi; pentru copiii pînă la 2 ani—25—50 mg de 3 ori pe zi. Doza totală zilnică pe cale *intramusculară* variază între 1,5 şi 2,5 mg/kilocorp şi nu va depăşi 0,2 g pe zi; ea este injectată de obicei în 3 fracţiuni egale, la intervale de 6 sau 8 ore. Soluţia injectată intramuscular se prepară dizolvînd 50 mg de polimixină B în 0,5 ml de soluţie de procaină clorhidrică 1% sterilă. Durata medicaţiei parenterale variază cu natura bolii, răspunsul la tratament şi gravitatea eventualelor reacţii toxice. Doza *intrarahidiană* la copiii mai mici de 2 ani este de 2 mg pe zi timp de 3—4 zile, apoi de 2,5 mg o dată la 2 zile; la copiii mai mari şi la adulţi se administrează 5 mg pe zi timp de 3 sau 4 zile şi apoi 5 mg la 2 zile. Soluţia injectată intrarahidian trebuie să conţină 5 mg/ml ser fiziologic steril (nu se va utiliza soluţia de procaină); în aceste concentraţii, doza recomandată

Scanned with OKEN Scanner

nu este iritantă pentru meninge şi nu provoacă efecte toxice generale. Medicamentul poate fi administrat *local* sub formă de unguent sau în soluţie în spălături, irigaţii sau comprese umede. Concentraţia de 0,1—0,25% în soluţie apoasă este neiritantă şi eficace. Aplicarea topică a antibioticului nu produce rezistenţă bacteriană şi nici reacţii de hipersensibilizare. În cazurile cu plăgi deschise sau suprafeţe expuse la aer, doza zilnică aplicată nu va depăşi 200 mg.

Toxicitate. Injecţia parenterală de polimixină *la om* poate afecta *sistemul nervos* şi *rinichiul*, mai ales dacă doza zilnică totală depăşeşte 3 mg/kilocorp. Mulţi bolnavi acuză parestezii şi hipoestezii ale extremităţilor, gurii, feţei şi pielii capului, slăbiciune, uşoare ameţeli şi greaţă, chiar după dozele intramusculare obişnuite; cu excepţia eritemului peribucal, celelalte manifestări sînt în mare parte subiective. Dacă nu se depăşesc dozele recomandate, simptomele de mai sus sînt rareori grave; în schimb, cantităţile mai mari au produs tulburări de coordonare, ataxie, disartrie şi asinergie. Efectele dispar la 24—48 de ore după ultima doză. La bolnavii cu funcţie renală normală, fenomenele toxice renale sînt rare, dacă doza zilnică totală administrată parenteral nu depăşeşte 2,5 mg/kilocorp; la cei cu alterare preexistentă a funcţiei renale, efectele toxice renale pot apărea chiar după doze mai mici. Manifestările obişnuite traduc, atît o leziune glomerulară, cît şi una tubulară; în urină apar albumină, eritrocite, leucocite şi, uneori, cilindri granuloşi; în cazurile grave, se instalează oliguria şi creşte concentraţia azotului neproteic în sînge. Nu se citează leziuni reziduale şi tulburările urinare dispar de obicei în decurs de 4 zile de la ultima doză de medicament; uneori, reacţiile toxice renale dispar, chiar dacă tratamentul cu polimixină continuă. Deoarece polimixina poate produce tulburări funcţionale renale, administrarea parenterală trebuie aplicată sub controlul clinic şi de laborator. Polimixina nu determină reacţii de hipersensibilizare sau, chiar dacă apar, sînt foarte rare. În unele cazuri s-au observat un raş urticarian şi febră medicamentoasă. Aplicarea topică a medicamentului la om nu provoacă nici un efect toxic demn de notat. Administrarea pe cale bucală poate produce crampe abdominale trecătoare şi diaree. Injectarea intramusculară a soluţiei de polimixină poate produce dureri locale. Nu se cunosc efecte toxice sanguine (Jawetz, 1952; Hopper şi alţii, 1953; Yow şi Moyer, 1953 şi alţii)

Întrebuinţări terapeutice. Polimixina B a fost utilizată în clinică în tratamentul unui mare număr de infecţii produse de bacterii gram-negative. Ea este deosebit de eficace în tratamentul *bacteriemiilor, meningitelor*, şi al *infecţiilor căilor urinare cu Pseudomonas*, ca şi al meningitelor determinate de alţi bacili gram-negativi ca *A. aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae* şi *H. influenzae*, cînd testarea biologică arată că aceste bacterii sînt mai sensibile la polimixina B decît la alte antibiotice active. Polimixina B mai este folosită *local* în tratamentul sau profilaxia infecţiilor cutanate şi mucoase locale, produse de germeni sensibili, în special de *Ps. aeruginosa*. În plus, medicamentul a mai fost folosit pe cale bucală în tratamentul unor infecţii intestinale, ca de exemplu *enterita produsă de Shigella* şi *Pseudomonas*. Se recomandă ca bolnavii supuşi unui tratament intramuscular cu polimixină să fie internaţi pentru a se afla sub observaţie medicală în vederea prevenirii reacţiilor secundare toxice renale. În tratamentul meningitei produse de bacterii sensibile la polimixină trebuie să se asocieze injecţiile intramusculare cu cele intrarahidiene. Cum bacteriile nu devin rezistente la polimixină, recidivele pot fi tratate cu o nouă serie de medicament. Posibilitatea de a asocia polimixina cu alte antibiotice nu a fost încă suficient de bine cercetată. Ca şi în cazul celorlalte antibiotice, în cursul tratamentului cu polimixină pot să apară infecţii fungice sau bacteriene de altă natură care impun un tratament adecvat (Kagan şi alţii, 1951; Swift şi Bushby, 1951; Jawetz, 1952; Hopper şi alţii, 1953; Mills şi Kagan, 1954; Biehl şi Hamburger, 1954 şi alţii).

NEOMICINA

Istoric şi origine. Neomicina a fost descoperită de Waksman şi Lechevalier (1949) în cursul cercetărilor lor asupra unei substanţe eficace faţă de bacteriile streptomicinorezistente. Ea se prepară din produşii de metabolism ai *Streptomyces fradiae*, un germen izolat din sol. Neomicina este indicată în special în tratamentul *topic şi pentru acţiunea ei antibacteriană locală în lumenul intestinal*; ea nu este administrată pe cale generală decît în anumite circumstanţe. Istoricul, chimia, proprietăţile antibacteriene şi modul de utilizare în clinică ale neomicinei pot fi găsite în monografia lui Waksman (1953).

Proprietăţi chimice şi testare. Structura chimică a neomicinei nu este cunoscută; antibioticul pare să fie un complex de substanţe strîns înrudite. El este un compus polibazic, termostabil şi hidrosolubil. Spre deosebire de multe alte antibiotice, neomicina este activă în soluţie alcalină. Sub formă de sulfat, neomicina este foarte stabilă, chiar la temperatura camerei, atît sub formă uscată, cît şi în soluţie apoasă. Cu toate acestea se recomandă să fie păstrată la rece, pentru a împiedica înnegrirea soluţiei. Testarea activităţii medicamentului şi determinarea concentraţiei lui în lichidele biologice se face cu ajutorul tehnicilor microbiologice obişnuite.

Proprietăţi antimicrobiene. Spectrul antibacterian al neomicinei este mai larg decît al penicilinei, bacitracinei sau streptomicinei, antibioticul fiind eficace împotriva unui mare număr de germeni gram-pozitivi şi gram-negativi, de bacili acidorezistenţi şi de actinomicete. Este mai activ faţă de stafilococi decît faţă de streptococi. Unele tulpini de *Proteus* şi *Pseudomonas* sînt sensibile la medicament. Eficacitatea lui faţă de germenii din genul *Clostridium* variază. Medicamentul inhibează masiv şi repede bacteriile coliforme din tubul intestinal, dar nu exercită vreun efect apreciabil asupra conţinutului de bacterii anaerobe din scaun *(Clostridium* şi *Bacteroides)*. Ciupercile şi virusurile sînt rezistente la antibiotic. Puroiul, exsudatele, sucurile gastro-intestinale, produşii de creştere bacteriană şi enzimele nu inactivează neomicina. Deşi *in vitro* se poate induce o rezistenţă bacteriană la medicament, în clinică nu se cunoaşte nici un caz în care să fi apărut tulpini rezistente. De regulă, bacteriile rezistente la streptomicină rămîn sensibile la neomicină. Rezultatele obţinute cu neomicină în infecţiile experimentale la animal se suprapun observaţiilor efectuate *in vitro* şi enumerate mai sus. Efectele antibacteriene ale medicamentului în asociere cu alte antibiotice nu sînt încă bine cunoscute (Waksman şi alţii 1950; Waksman, 1953).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Neomicina se absoarbe puţin din intestin: o doză de 3 g administrată pe cale bucală determină apariţia unei concentraţii plasmatice de numai 1—4 μg/ml; iar o doză zilnică totală de 10 g timp de 3 zile produce o concentraţie plasmatică mult inferioară celei care determină efecte toxice generale (200 μg/ml). Aproximativ 97% din doza de neomicină administrată pe cale bucală nu este absorbită şi se elimină nemodificată în fecale. Dozele obişnuite administrate pe cale bucală asigură

Scanned with OKEN Scanner

o concentrație de 10 mg de neomicină pe gram de scaun umed. Medicamentul se absoarbe prompt după injecția intramusculară; o doză de 1 g asigură o concentrație plasmatică de aproximativ 20 μg/ml, care se menține timp de 6—8 ore. Neomicina se excretă rapid în urină în formă activă; o doză de 0,5 g injectată parenteral la interval de 4 ore produce o concentrație urinară a antibioticului de 100—200 μg/ml.

Toxicitate. Deoarece se absoarbe puțin din tubul digestiv, neomicina administrată *pe cale bucală* determină rareori efecte toxice generale; ea provoacă deseori scaune moi și frecvente și uneori greață. Un tratament îndelungat pe cale bucală poate produce creșterea excesivă a germenilor insensibili din flora intestinală (în special ciuperci); în aproximativ 10% din cazuri se înregistrează o creștere excesivă a *A. aerogenes*. Tratamentul cu neomicină *per os* nu trebuie prelungit mai mult de 3 zile și este contraindicat în cazurile de ocluzie intestinală. Medicamentul este bine tolerat în aplicații locale pentru că este relativ neiritant și prezintă un indice de alergenicitate redus. Cînd este injectată *parenteral*, neomicina provoacă *leziuni renale* grave, dar de regulă reversibile, manifestate prin albuminurie și cilindri granuloși și prin creșterea azotului neproteic în sînge; sub aspectul toxicității renale potențiale, antibioticul se aseamănă cu bacitracina și polimixina B. Neomicina mai poate provoca *leziuni ireversibile ale celei de a opta perechi de nervi cranieni*; tulburarea este în special auditivă și se poate suprasădăuga peste o modificare analogă produsă de streptomicină (Hawkins și Lurie, 1953). Deoarece poate determina leziuni renale și auditive, *injectarea parenterală a neomicinei este — în general — contraindicată*. Alte reacții secundare nocive datorite administrării neomicinei pe cale generală sînt: durerea la locul injecției, amorțirea mîinilor, picioarelor și feței, cefaleea, tulburările de vedere trecătoare, greața și anorexia.

Preparate, căi de administrare și posologie. *Sulfatul de neomicină*, F.S.U., se administrează topic și pe cale bucală; 1 g de sare echivalează cu 0,7 g de substanță pură. Se găsește sub formă de *pulbere*, de *tablete* de 0,5 g și de *unguente* care conțin 5 mg/g de excipient utilizate în dermatologie și oftalmologie. Tratamentul topic se face cu unguent care poate fi aplicat pe piele sau mucoase de 2—3 ori pe zi sau cu o soluție de sulfat de neomicină în ser fiziologic (5 mg/ml) care se administrează în comprese umede, spălături sau instilații. În antisepsia intestinală premergătoare intervențiilor pe colon, se administrează un gram de neomicină pe cale bucală din oră în oră timp de 4 ore și apoi din 4 în 4 ore timp de 1 pînă la cel mult 3 zile înainte de operație; bolnavul va fi supus mai întîi unui regim sărac în reziduuri și i se va administra un purgativ salin, în măsura în care această medicație nu este contraindicată. În cazul intervențiilor de urgență pe intestinul gros în care nu este posibil să se practice o pregătire preoperatorie, se poate instila în lumenul intestinal o soluție 1% de sulfat de neomicină în ser fiziologic; se folosește pînă la 1 litru de soluție; în cavitatea peritoneală nu trebuie să pătrundă o cantitate mai mare de 50 ml din această soluție.

Întrebuințări terapeutice. *Aplicații locale.* Neomicina a fost folosită cu succes într-un mare număr de infecții medicale și chirurgicale ale pielii și mucoaselor, produse de bacterii sensibile la antibiotic. Printre acestea sînt: arsuri, plăgi, ulcere, impetigo, dermatoze infectate, furunculoză, otită externă, conjunctivită și orgelet. În formele grave care interesează și țesuturile profunde se pot asocia sulfamide pe cale bucală sau penicilină parenteral. Neomicina produce de regulă iritații locale neglijabile. Arsurile și leziunile exsudative răspund mai bine la soluție decît la unguentul cu neomicină. Medicamentul poate fi folosit și în scop profilactic. Dacă în leziunile tratate apar ciuperci sau bacterii noi, trebuie să se instituie imediat măsuri terapeutice adecvate (Livingood și alții, 1952; Waksman, 1953).

Antisepsie intestinală. Neomicina este folosită în chirurgia colonului ca tratament preoperator, ca și streptomicina și anumite sulfamide, obținîndu-se rezultate asemănătoare. Schema terapeutică a fost prezentată mai sus. Numărul germenilor coliformi din intestin se reduce rapid, aproape la zero. Totuși, cum ciupercile și, în unele cazuri, *A. aerogenes* înlocuiesc repede flora normală, tratamentul cu neomicină nu trebuie administrat mai mult de 72 de ore înainte de intervenție. Neomicina a fost asociată în unele cazuri cu oxitetraciclina în tratamentul infecțiilor produse de bacterii anaerobe care nu erau afectate de neomicină. Unii cercetători folosesc în tratamentul de rutină o asociere de neomicină cu ftalilsulfatiazol pentru a scurta perioada de pregătire preoperatorie și pentru a împiedica creșterea excesivă a *A. aerogenes*. Am prezentat mai sus modul de utilizare al soluției de neomicină (în instilații) în intervențiile de urgență pe colon (Poth, 1953; Waksman, 1953; Anlyan și alții, 1954; Davis și alții, 1954).

Alte indicații. Ca și bacitracina, neomicina este folosită cîteodată în injecții intramusculare în tratamentul unor infecții generale grave, deși poate determina reacții neurotoxice și nefrotoxice severe. Infecții produse de *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli* și *Pseudomonas* și *Proteus* răspund bine la neomicină. Totuși dacă se depășește o doză zilnică totală de 15 mg/kilocorp, atunci cînd antibioticul este administrat parenteral, se produc leziuni renale, excreția renală ulterioară a neomicinei este tulburată și concentrația plasmatică a medicamentului atinge nivelul neurotoxic; doza zilnică totală nu trebuie să depășească 1 g, iar durata tratamentului să nu fie mai mare de 10 zile nici la bolnavii cu o funcție renală bună. De aceea, tratamentul pe cale generală este contraindicat în toate cazurile în care germenul cauzal este sensibil la alți agenți chimioterapici mai puțin toxici. Tratamentul cu neomicină pe cale intramusculară nu se administrează decît bolnavilor internați (Waisbren și Spink, 1950; Waksman, 1953).

BACITRACINA

Istoric și origine. Bacitracina este un antibiotic produs de tulpina Tracy I de *Bacillus subtilis*, un bacil gram-pozitiv, aerob, sporulat. Deși se știa de mult că mulți membri din grupul *subtilis* produc substanțe antibacteriene, bacitracina este singura din această categorie care este folosită în clinică. Tulpina care produce bacitracina a fost izolată în 1943 din țesutul lezat și din praful de stradă debridat dintr-o fractură deschisă la o tînără fată cu numele de Tracy; de aci vine denumirea de bacitracină (Johnson și alții, 1945). Deși antibioticul s-a dovedit foarte activ față de cocii gram-pozitivi și față de agenții patogeni ai gangrenei gazoase, el nu este utilizat în clinică decît în aplicații topice și în infiltrații locale, pentru că atunci cînd este administrat pe cale generală exercită uneori o acțiune nefrotoxică. Istoricul, proprietățile și indicațiile bacitracinei sînt sintetizate în lucrarea lui Meleney și Johnson (1949).

Proprietăți chimice, testare și standardizare. Bacitracina este un amestec în compoziția căruia intră cel puțin 10 polipeptide. Bacitracina A este cel mai activ membru în acest grup; ea are o greutate moleculară de aproximativ 1 500 și se poate prezenta ca un polipeptid ciclic (Craig și alții, 1953, Newton și Abraham, 1953). Substanța utilizată

în clinică este un amestec nepurificat. Bacitracina este o pulbere de culoare brună discretă, hidrosolubilă, stabilă în fiolele în care s-a făcut vid. Soluţiile apoase aduse la pH 5—7 sînt relativ stabile la frigider, dar se inactivează rapid la 25°C. Compusul este instabil în soluţii alcaline cu un pH mai mare de 9. Testarea activităţii bacitracinei şi determinarea concentraţiei ei în lichidele biologice se face prin tehnicile microbiologice obişnuite. Cum bacitracina nu este o substanţă chimică pură şi cum activitatea ei variază de la lot la lot, este necesar să folosim un sistem de standardizare atunci cînd stabilim potenţa antibioticului, concentraţia pe care o atinge în lichidele biologice şi posologia lui. O *unitate* de bacitracină este echivalentă cu 26 μg de substanţă standard activă după definiţia Federal Food and Drug Administration. Deoarece un gram de bacitracină se solvă în aproximativ 1,5 ml apă sau alcool etilic, într-un mililitru putem dizolva aproximativ 30 000 u. antibiotic.

Efecte asupra agenţilor microbieni. Bacitracina inhibează creşterea multor bacterii gram-pozitive ca: *pneumococi, streptococi* şi *stafilococi*, inclusiv a tulpinilor care prezintă o rezistenţă naturală sau cîştigată la alte antibiotice. Ea este eficace în infecţiile produse de germeni din grupul *Clostridium* şi de unii coci gram-negativi, *gonococi* şi *meningococi*. În plus, ea inhibează *E. histolytica, T. pallidum* şi *fusospirilii* din angina Vincent. Bacitracina nu este eficace împotriva ciupercilor şi a celor mai mulţi bacili aeorbi gram-negativi. Activitatea ei antibiotică nu este micşorată de sînge, puroi, ţesut de necroză sau de un inocul mare. Germenii nu par să producă vreo substanţă care să anihileze bacitracina. Dependenţa bacteriană la bacitracină nu a fost demonstrată. *Mecanismul de acţiune* al bacitracinei nu este cunoscut. *Rezistenţa* la antibiotic poate fi indusă *in vitro* la anumite tulpini de bacterii, dar ea este rareori importantă. La orice grup de bacterii sensibile, atît la penicilină, cît şi la bacitracină, se notează 2 fenomene: numărul tulpinilor rezistente *ab initio* la bacitracină este mai mic decît cel al tulpinilor rezistente la penicilină şi rezistenţa indusă apare mai rapid şi mai frecvent pentru penicilină decît pentru bacitracină. Rezultatele tratamentului cu bacitracină al *infecţiilor bacteriene experimentale* la animalele de laborator se suprapun în general datelor obţinute *in vitro*. Antibioticul este eficace şi în tratamentul *sifilisului experimental al iepurelui*, în care bacitracina potenţează considerabil efectul terapeutic al penicilinei. Doza curativă este de numai 1/40 din CD_{50} de penicilină şi de numai 1/7 din CD_{50} de bacitracină, cînd cele 2 antibiotice sînt administrate împreună timp de 4 zile pe cale intramusculară (Eagle şi Fleischman, 1948)

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Bacitracina nu se absoarbe din tubul digestiv în cantitate semnificativă, nici chiar atunci cînd se administrează doze mari pe cale orală; cea mai mare parte din doza orală este inactivată în intestin. După o injecţie *intramusculară* de 50 000 u. la om, concentraţia plasmatică a bacitracinei atinge un nivel maxim, de aproximativ 0,3 u. pe mililitru, în aproximativ 2 ore şi se mai pot decela cantităţi apreciabile de antibiotic timp de 6—8 ore. Antibioticul pătrunde rapid în lichidul pleural şi lichidul de ascită, dar în lichidul cefalorahidian nu apare decît ca urme, atunci cînd meningele nu sînt inflamate. În 24 de ore, se excretă în urină între 10 şi 30% din doza administrată intramuscular; bacitracina se elimină lent, în special prin filtrare glomerulară. Metabolismul intermediar al cantităţii care rămîne nu este cunoscut (Eagle şi alţii, 1947; Zintel şi alţii, 1949).

Toxicitate. Principala reacţie secundară toxică produsă de bacitracină, cînd este administrată pe cale generală, este *leziunea renală*, în special, leziunea tubulară. De exemplu, un individ normal căruia i se administrează intramuscular doze complete terapeutice de bacitracină (1 500 u./kilocorp pe zi, timp de 2 zile) prezintă proteinurie, care persistă, în medie, 10 zile şi o scădere importantă a capacităţii tubulare de excreţie a APAH şi a capacităţii tubulare de reabsorbţie a glucozei; revenirea completă la normal a funcţiei tubulare este lentă şi necesită 7—9 săptămîni. Debitul de filtrare glomerulară şi debitul plasmatic renal scad mult în cursul perioadei de proteinurie maximă, dar revin la normal mai repede decît valorile Tm. Aceste aspecte ale afectării renale produse de antibiotic au fost confirmate de mai mulţi cercetători. Leziunea renală produsă de bacitracină interesează segmentul inferior al nefronului şi se aseamănă cu aceea produsă de şoc, hemoragie gravă, traumatism muscular şi intoxicaţie cu tetraclorură de carbon. Totuşi, în anumite cazuri, tratamentul cu bacitracină nu a produs leziuni renale, deşi a fost administrat un timp îndelungat (Michie şi alţii, 1949; Meleney şi alţii, 1949; Miller şi alţii, 1950, ş. a.).

Alte reacţii secundare toxice care apar după administrarea parenterală a bacitracinei sînt: durerea, induraţia şi, uneori, peteşiile locale la locul injecţiei, un raş cutanat macular difuz, stare de rău generală, anorexie, greţuri şi vărsături. Uneori se notează ţiuituri în ureche şi o senzaţie gustativă particulară. Durerile lombare şi polakiuria ţin de afectarea renală. Nu s-au constatat tulburări funcţionale hepatice şi hematopoetice. Administrarea medicamentului pe cale bucală în doze obişnuite nu pare să determine vreun efect toxic, iar aplicarea lui topică nu este iritantă şi nu alergizează. Bacitracina nu produce semne de iritaţie meningiană nici atunci cînd soluţia injectată intrarahidian are o concentraţie de 10 000 u./ml; de asemenea, nu produce convulsii sau iritaţii cînd este aplicată în această concentraţie pe suprafaţa creierului sau cînd este injectată în ventriculi (Teng şi Meleney, 1953).

Se ştie că bacitracina nu este indicată ca tratament de rutină pe cale generală şi că medicamentul nu trebuie să fie injectat intramuscular decît în indicaţii speciale.

Căi de administrare, preparate şi posologie. Bacitracina se administrează mai ales în aplicaţii şi *infiltraţii locale*. Ea poate fi injectată şi parenteral, dacă este antibioticul de elecţie în infecţia respectivă. În această condiţie, poate fi injectată *intramuscular* şi *intraperitoneal*. Deoarece se absoarbe puţin cînd este dată *per os* şi atinge concentraţii eficace în lumenul intestinal, bacitracina a fost administrată *pe cale bucală* în cazurile de amebiază intestinală şi de infestare cu oxiuri.

Bacitracina, F.S.U., se găseşte sub formă de unguente oficiale utilizabile în dermatologie şi oftalmologie; acestea conţin 500 u./g de excipient. Medicamentul se mai găseşte şi sub formă de supozitoare, tablete solubile şi pulbere uscată pentru prepararea soluţiilor care vor fi aplicate local sau injectate parenteral. Unguentele şi supozitoarele sînt destul de stabile la temperatura camerei. Unguentele se aplică direct pe suprafaţa lezată, o dată sau de mai multe ori pe zi. Pulberea uscată se prezintă în flacoane care conţin 2 000, 10 000 sau 50 000 u. bacitracină. Substanţa se dizolvă într-un volum suficient de ser fiziologic, pentru a obţine o concentraţie finală de 500—1 000 u. bacitracină/ml; aceasta este concentraţia optimă pentru aplicare topică pe piele şi mucoase, pentru inhalare sub formă de aerosoli sau pentru infiltraţii locale. Dacă bacitracina trebuie injectată intramuscular, se poate utiliza ca solvent o soluţie de procaină. Nu se va folosi procaină, cînd antibioticul este injectat în ţesutul cerebral sau în lichidul cefalorahidian. Flacoanele de 50 000 u. au fost puse la dispoziţie special pentru prepararea soluţiilor care vor fi injectate parenteral sau vor fi aplicate în comprese umede. Soluţiile de bacitracină îşi menţin activitatea, mai multe săptămîni, dacă sînt păstrate în frigider.

Scanned with OKEN Scanner

Întrebuinţări terapeutice. *Aplicări topice.* Bacitracina s-a dovedit utilă în tratamentul local al unui mare număr de *afecţiuni chirurgicale* produse de bacterii sensibile la antibiotic. Acestea sînt: antraxul, panariţiul, abcesele superficiale şi profunde, plăgile traumatice şi operatorii infectate, ulcerele varicoase infectate şi osteo-mielita cronică. Tratamentul cu bacitracină constă din infiltraţii locale care se asociază de obicei cu aplicări de unguent. Cînd se folosesc infiltraţiile cu antibiotic, soluţia de bacitracină (500 u./ml) este injectată printr-un ac subţire la baza leziunii în cantităţi care variază între 0,2 şi 3 mililitri. De regulă, ajunge o singură injecţie pe zi. Durerea dispare deseori în cîteva ore şi semnele obiective ale infecţiei, curînd după aceea. Vindecarea este deseori completă în 3—10 zile. De multe ori, utilizarea corectă a bacitracinei evită incizia şi drenajul leziunilor. Cînd leziunile sînt deschise, se aplică o dată sau de 2 ori pe zi, un unguent sau pansamente umede cu bacitracină pentru a completa tratamentul local prin infiltraţii. *Multe infecţii bacteriene cutanate* primare şi secundare, ca de exemplu: *impetigo contagiosa*, foliculita, piodermita, ectima, furunculoza, escarele şi dermatita eczematiformă infecţioasă răspund favorabil la tratamentul cu unguent, dacă germenul cauzal este sensibil la bacitracină. S-au obţinut rezultate bune şi într-un număr de *afecţiuni oftalmologice*, ca de exemplu: orgelet, conjunctivită acută şi cronică, ulcer cornean, keratită şi dacriocistită. Diferite infecţii ale urechii, gurii şi *nazo-faringelui*, ca de exemplu, angina Vincent, faringita, otita medie supurată cronică şi mastoidita răspund de asemenea satisfăcător la bacitracină. *Aerosolii cu bacitracină*, singură sau cu penicilină, au dat rezultate încurajatoare în infecţiile sinuzale şi ale căilor aeriene. În cazurile în care apar semne de generalizare sau de extensiune a infecţiei în ţesuturile înconjurătoare trebuie să se asocieze tratamentului local cu bacitracină antibioterapia adecvată, pe cale generală.

Bacitracina are în linii mari aceleaşi indicaţii ca şi penicilina în afecţiunile enumerate mai sus. Ea prezintă în plus unele avantaje faţă de penicilină: numărul tulpinilor de bacterii care în mod obişnuit sînt sensibile la bacitracină, dar care devin refractare la antibiotic, este mai mic; rezistenţa cîştigată se instalează mai lent şi în mult mai puţine cazuri, iar germenii patogeni care au devenit rezistenţi la penicilină îşi păstrează de obicei sensibilitatea la bacitracină; de asemenea, bacitracina nu este inactivată de produşii de metabolism ai florei din infecţiile asociate, cum se întîmplă în cazul penicilinei; în sfîrşit, dermatita şi reacţiile de hipersensibilitate la bacitracină sînt foarte rare, astfel că, folosind în aplicări locale bacitracină în loc de penicilină, se evită instalarea sensibilizării la penicilină şi acest din urmă agent poate fi folosit ulterior pe cale generală, dacă este nevoie.

Indicaţii ale tratamentului peroral. Bacitracina este folosită pe cale bucală în tratamentul *amebiazei intestinale* (Most şi colaboratorii, 1950). Doza recomandată la adult este de 80 000—120 000 u./zi, în doze fracţionate, timp de 10 zile sau 2 săptămîni. Toxicitatea acestor doze perorale este neglijabilă. Tratamentul este eficace, atît în colita amebiană acută, cît şi în stadiul de purtător (purtător de chisturi, asimptomatic). Hepatita amebiană nu este curabilă cu bacitracină. Bacitracina este eficace într-un procent destul de mare de cazuri dar astăzi posedăm amebicide mai puternice; dintre antibiotice, se preferă tetraciclinele (în special oxitetraciclina) şi fumagilina. Asociată succinilsulfatiazolului, bacitracina administrată pe cale orală s-a dovedit eficace în tratamentul *oxiuriazei* la copii şi la adulţi (Chan şi Brown, 1953). Antibioticul a dat rezultate încurajatoare şi în tratamentul *dizenteriei bacilare cronice.*

Indicaţii ale tratamentului pe cale generală. Deşi posibilitatea de a produce efecte toxice renale contraindică administrarea de rutină a bacitracinei pe cale generală, antibioticul a fost folosit cu succes în injecţii intramusculare, singur sau asociat cu alte antibiotice, în diferite afecţiuni produse de bacterii sensibile la bacitracină, ca: *celulita, pneumonia, endocardita bacteriană subacută, meningita, osteo-mielita cronică supurată şi gangrena bacteriană progresivă*; în unele cazuri, tratamentul cu bacitracină a salvat viaţa bolnavului. Cu toate acestea, antibioticul nu va fi administrat pe cale generală decît în infecţiile care nu cedează la medicaţia obişnuită. Doza zilnică totală pe cale intramusculară la adult nu trebuie să depăşească 100 000 u. Doza iniţială va fi de 10 000—20 000 u. la 8 ore interval. Soluţia injectată trebuie să conţină 10 000 u./ml; pentru a micşora durerea şi iritaţia la locul injecţiei se poate adăuga clorhidrat de procaină (2%). Funcţia renală trebuie urmărită cu grijă şi aportul de lichide menţinut la un nivel suficient. Dacă volumul urinii scade sub 800 ml în 24 de ore, tratamentul trebuie suprimat. Antibioticul nu va fi administrat intramuscular bolnavilor cu afecţiuni renale preexistente. Bacitracina a mai fost folosită cu succes într-un număr de *infecţii craniene şi neurochirurgicale* provocate de bacterii sensibile, şi anume în abcese cerebrale, meningite septice cu coci, osteo-mielita craniului etc.; de obicei medicamentul este aplicat local sau se injectează intrarahidian, intraventricular ori intracerebral. Pentru aceste injecţii se foloseşte o soluţie care conţine 1 000 u./ml; la adult nu se vor administra mai mult de 10 ml soluţie pe zi pe cale intraneurală. Aceste injecţii locale de bacitracină nu produc leziuni renale (Meleney şi alţii, 1950; Longacre şi Waters, 1951; Teng şi Meleney, 1953 şi alţii).

TIROTRICINA

Istoric şi origine. Tirotricina este un antibiotic obţinut din *Bacillus brevis*, un microorganism aerob, gram-pozitiv, sporoformator, izolat din sol de către Dubos (1939), care a descoperit germenul şi proprietăţile bactericide ale culturii lui, cercetînd sistematic substanţa care distruge bacteriile patogene inoculate în sol. Antibioticul a fost numit *tirotricină* pentru că *B. brevis* aparţine grupului *Tyrothrix*. Tirotricina prezintă un interes istoric, pentru că este primul antibiotic modern şi pentru că descoperirea ei a readus în discuţie raportul lui Fleming asupra penicilinei publicat cu o decadă mai înainte. Tirotricina conţine 2 componenţi polipeptidici, *gramicidina şi tirocidina* (Dubos şi Hotchkiss, 1941). Numele de gramicidină se datoreşte acţiunii ei împotriva bacteriilor grampozitive. Efectele antimicrobiene şi toxice ale tirotricinei sînt rezultanta acţiunilor celor 2 substanţe componente. Toxicitatea generală a tirotricinei îi limitează foarte mult indicaţiile clinice; medicamentul este administrat numai local în tratamentul infecţiilor localizate sau superficiale.

Chimie. Tirotricina conţine aproximativ 20% gramicidină şi 80% tirocidină (ponderal). *Gramicidina* este un polipeptid ciclic neutru, cu o greutate moleculară minimă de aproximativ 8 700, ceea ce reprezintă cam 70 de reziduuri de aminoacizi. Există cel puţin 4 gramicidine, care se deosebesc una de cealaltă prin faptul că posedă unul sau mai mulţi aminoacizi diferiţi. *Tirocidina* este o polipeptidă ciclică bazică care conţine mai mulţi amino-acizi diferiţi. Greutatea ei moleculară se crede că este de aproximativ 2 500. S-au preparat derivaţi chimici ai gramicidinei, care sînt mai puţin toxici şi mai solubili; nici unul însă nu este disponibil pentru a fi utilizat în clinică. Tirotricina este relativ insolubilă în apă, dar uşor solubilă în alcool; este stabilă şi poate fi autoclavată. Tirocidina, şi în special gramicidina, se solvă puţin în apă; ambele scad tensiunea superficială; ambele dau emulsii coloidale destul de stabile în apă distilată. Tirocidina se comportă ca o substanţă tensioactivă cationică. Nici una dintre aceste 2 substanţe nu este hidrolizată de enzimele proteolitice.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte asupra agenţilor microbieni. Tirotricina şi cele 2 componente cristalizate ale ei exercită un efect bactericid remarcabil asupra multor microorganisme. Gramicidina este deosebit de activă faţă de germenii gram-pozitivi (pneumococi, streptococi, stafilococi, bacili difterici, bacili aerobi sporulaţi etc.). Tirocidina are cam acelaşi spectru antibacterian ca şi gramicidina, prezintă în plus şi o oarecare acţiune faţă de bacilii gram-negativi. La greutate egală, gramicidina este cel puţin de 2 ori şi deseori de mai multe ori (25—100) mai activă decît tirocidina împotriva celor mai multe bacterii sensibile la ambele antibiotice. Acţiunea antibacteriană a tirotricinei este inhibată de o fracţiune globulinică a proteinelor plasmatice, în plus, cînd este administrată pe cale generală, determină efecte toxice; de aceea tirotricina este folosită numai în aplicaţii locale. Tirocidina se comportă sub toate aspectele ca un dezinfectant şi inactivează complet sistemele oxidoreductoare ale germenilor sensibili. Datorită grupărilor ei bazice tirocidina exercită un efect litic puternic asupra bacteriilor într-un mod asemănător agenţilor tensioactivi cationici. Gramicidina nu lizează bacteriile; în concentraţiile terapeutice, efectul ei este în primul rînd bacteriostatic; stimulînd un tip de degradare anormal al glucidelor, fără fosforilare, ea împiedică schimbul normal de energie şi prin aceasta face imposibilă creşterea şi diviziunea bacteriilor.

Toxicitate. Toxicitatea tirotricinei împiedica administrarea ei pe cale parenterală. Animalele cărora li s-a administrat tirotricină intravenos prezintă necroză hepatică centrolobulară şi hemoragii în rinichi, splină şi ficat. Efectele toxice ale tirotricinei se datoresc în mare măsură tirocidinei. Tirotricina şi cei 2 constituenţi ai ei, în special tirocidina, exercită o puternică acţiune *hemolitică*; de aceea, antibioticul nu va fi administrat prin nici o cale prin care ar putea veni în contact cu sîngele. Cînd sînt aplicate local în mod corect, preparatele de tirotricină nu provoacă reacţii secundare; vindecarea leziunilor superficiale nu întîrzie mult, iar reacţiile de hipersensibilitate sînt practic necunoscute. Cu toate acestea, dacă se aplică tirotricină pe plăgile traumatice sau chirurgicale recente, antibioticul poate să producă hemoliza eritrocitelor şi chiar hemoragii. Suspensiile de tirotricină nu vor fi utilizate în spălături ale sinusurilor paranazale care vin în contact cu spaţiile arahnoidiene, pentru că se poate produce o *meningită chimică*, care poate lăsa sechele grave sau determina moartea (Otenasek şi Fairman, 1948). Alte complicaţii grave sînt anosmia şi parosmia, care pot să apară îndată sau la scurt timp după utilizarea locală a soluţiilor de tirotricină în infecţiile nasului şi ale sinusurilor paranazale (Seydell şi McKnight, 1948). Antibioticul lizează probabil elementele nervoase ale mucoasei olfactive; vindecarea acestor leziuni este lentă şi poate fi incompletă.

Căi de administrare, preparate şi posologie. Tirotricina este ineficace pe cale bucală; ea este folosită local, ca soluţie sau unguent. Mai poate fi instilată în cavităţi, cu condiţia să nu vină în contact cu sîngele. Administrarea fără discriminare a spălăturilor cu soluţie de tirotricină a fistulelor, traiectelor etc. va fi evitată, în special cînd este vorba de cavităţi infectate situate în apropierea spaţiului subarahnoidian, din cauza pericolului de meningită chimică; de asemenea nu trebuie uitat că aplicarea tirotricinei în nas poate produce anosmie.

Tirotricina, F.S.U., se găseşte în farmacii sub formă de *masă* amorfă sau ca *aerosoli*. Alte forme de prezentare, incluse în F.N., sînt: *soluţia* (în alcool), *unguentul* şi *pastilele*. Concentraţia folosită în mod obişnuit este de 0,5 mg/ml sau pe gram; o concentraţie mai mare poate fi iritantă. Soluţiile concentrate aflate în farmacii se dizolvă în apă distilată sterilă (şi nu în *ser fiziologic*) pentru a obţine o suspensie coloidală; suspensia trebuie preparată în ziua în care este aplicată.

Întrebuinţări terapeutice. Tirotricina este folosită în tratamentul unui mare număr de infecţii locale cutanate, mucoase şi ale cavităţilor corpului. În această categorie intră *plăgile* şi *ulcerele* superficiale infectate, *piodermita* şi infecţiile *ochiului*, *nasului* şi *gîtului*. Tirotricina, ca antibiotic topic, prezintă următoarele avantaje: are un spectru larg de activitate antibacteriană, îşi menţine eficacitatea în lichidele tisulare şi în puroi, nu produce sensibilizare, rezistenţa bacteriană cîştigată la tirotricină este rară, iar toxicitatea ei pentru ţesuturi este mică; *dezavantajele* tirotricinei sînt: activitatea redusă împotriva bacteriilor gram-negative, acţiunea hemolitică, ineficacitatea în infecţiile profund situate, necesitatea absolută de a limita utilizarea ei astfel încît să nu vină în direct contact cu sîngele, posibilitatea de a produce anosmie şi pericolul meningitei chimice. Afecţiunile locale care răspund favorabil la tratament sînt: plăgile chirurgicale sau traumatice, escarele, ulcerele varicoase şi traumatice, kerato-conjunctivita, ulcerul corneean marginal rezistent, dermatita eczematiformă infecţioasă, piodermita, impetigoul, foliculita, furunculoza şi anumite dermatofitoze. Tirotricina este utilizată la pregătirea ulcerelor infectate sau a plăgilor burjonante pentru grefă cutanată. Ea este mai eficace în afecţiunile streptococice decît în cele stafilococice şi este ineficace în bolile produse de bacterii gram-negative sau de o floră asociată. Tirotricina este folosită pe scară largă şi cu succes în *mastita streptococică a bovideelor*, în care caz este introdusă în uger.

OLEANDOMICINA *

Origine. Se obţine din *Streptomyces antibioticus*.

Chimie. Formula empirică a oleandomiciei este: $C_{35}H_{63}NO_{12}H_3PO_4$. Proprietăţi: pulbere albă, cristalină, monobazică, solubilă în apă, stabilă 24 de ore în soluţii cu pH între 2—9.

Absorbţie, eliminare. Se absoarbe bine din tractul digestiv, atingînd după o doză de 0,25 g administrată la interval de 6 ore concentraţii sanguine care variază între 0,5 şi 5 micrograme/ml, care se menţin 5—6 ore. Administrată *per os*, 10—40% din substanţă se elimină prin urină, unde atinge o concentraţie de 100—300 micrograme/ml. Este concentrată în bilă (de 10—30 de ori mai mult decît în sînge), dar nu difuzează în lichidul cefalorahidian.

Efectele asupra agenţilor microbieni. Se exercită asupra cocilor gram-pozitivi (stafilococi, streptococi, pneumococi, enterococi), asupra cocilor gram-negativi (gonococi, meningococi), asupra bacteriilor gram-pozitive (*B. anthracis*, *C. diphteriae*) şi gram-negative (*H. influenzae*, *E. coli*, *H. pertussis*) şi asupra rickettsiilor şi a virusurilor mari.

Rezistenţa bacteriană la oleandomicină se instalează lent. Rezistenţă încrucişată cu eritromicina şi spiramicina. Toxicitatea clinică este minimă.

Posologie. Se prezintă sub formă de capsule de 100 şi 250 mg şi sub formă de fiole de 500 mg. Se administrează *per os* sau în injecţii intramusculare sau intravenoase, în doze de 1—2 g la adult şi de 30—50 mg/kilocorp la copil. Indicaţia principală o constituie infecţiile stafilococice rezistente la alte antibiotice şi infecţiile cu *H. influenzae* ale aparatului respirator.

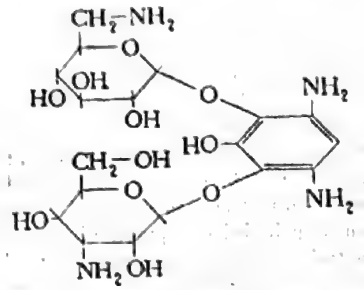
KANAMICINA

Istoric. Origine. Kanamicina este un antibiotic produs de *Streptomyces kanamyceticus*, izolat de Umezawa şi colaboratorii şi studiat de Takeuchi şi colaboratorii.

* Completări aparţinînd Editurii medicale.

Scanned with OKEN Scanner

Chimie. Structura acestui antibiotic este foarte asemănătoare cu a neomicinei, cu care are o serie de proprietăți chimice, farmacologice și bacteriostatice comune. De asemenea prezintă o serie de elemente structurale comune cu ale streptomicinei. Formula empirică a kanamicinei este $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$. Formula structurală conține 2 molecule de glucozamină legate glicozidic de o moleculă de dezoxistreptonină.



Kanamicina

Efecte asupra agenților microbieni. *In vitro*, kanamicina este activă împotriva multor germeni aerobi patogeni, printre care se numără, atît bacterii gram-negative, cît și germeni gram-pozitivi. De asemenea este activă împotriva micobacteriilor. În schimb, unele tulpini de pneumococi și multe tulpini de streptococi și de *Pseudomonas* sînt moderat sau foarte rezistente la antibiotic, iar microorganismele anaerobe, levurile și ciupercile sînt aproape toate foarte rezistente. Deosebit de important este faptul că acest antibiotic este activ împotriva stafilococilor patogeni rezistenți la antibioticele curente.

Spectrul de activitate și eficacitatea kanamicinei sînt asemănătoare cu ale neomicinei. Activitatea ei bacteriostatică nu scade în prezența serului sanguin în mediul de cultură; ca și neomicina, este antagonizată *in vitro* de magneziu. Activitatea bactericidă apare la concentrații de 4 ori mai mari decît cele bacteriostatice (ca și la neomicină). Kanamicina este mai activă decît streptomicina față de *Salmonella typhosa*, *Salmonella schottmülleri* și mai puțin activă decît neomicina față de tulpinile de *Pseudomonas*. Rezistența la kanamicină poate fi indusă ușor la tulpinile de stafilococi și de *E. coli*, totuși, mai greu decît rezistența la streptomicină; ea este însoțită de o rezistență încrucișată completă la neomicină, dar numai parțială la streptomicină; tulpinile rezistente la streptomicină pot fi sensibile la kanamicină. Nu există rezistență încrucișată la celelalte antibiotice uzuale. Tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la kanamicină sînt rezistente și la neomicină.

In vivo, kanamicina s-a dovedit activă în infecțiile produse de stafilococi, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella schottmülleri*, *Salmonella typhosa*, *Shigella dysenteriae*, *K. pneumoniae*.

Toxicitate clinică. Reacțiile secundare toxice sînt în general reduse. Preparatul injectat intramuscular poate determina o ușoară iritație locală, care nu împiedică continuarea tratamentului. Reacțiile de hipersensibilizare, febra medicamentoasă și rașul nu sînt frecvente; în schimb, eozinofilia este întîlnită deseori la bolnavii tratați mai mult de o săptămînă. Reacțiile toxice majore se localizează la nivelul rinichiului și la nivelul celei de a VIII-a perechi de nervi cranieni.

Cilindri hialini și granuloși pot să apară precoce, durează de obicei tot timpul tratamentului și dispar după suprimarea lui. Creșterea azotului neproteic și oliguria se întîlnesc rareori Sînt afectate, atît funcția glomerulară, cît și cea tubulară, dar modificările funcționale sînt reversibile. Dozele mari, administrate timp îndelungat, pot produce atingeri vestibulare. Țiuiturile în urechi pot apărea precoce; ele sînt un semn important de atingere a celei de-a VIII-a perechi de nervi cranieni. Cînd se administrează un tratament îndelungat sau la bolnavii cu funcție renală deficitară trebuie practicate repetate examene audiometrice. Nu s-a constatat surditate întîrziată, dar reluarea tratamentului poate fi cauza unor efecte toxice cumulative.

Absorbție, metabolism intermediar, excreție. Cînd este administrată intramuscular la om, kanamicina se absoarbe și se excretă rapid. Concentrația sanguină maximă apare la o oră de la injecție; valoarea ei variază cu mărimea dozei administrate. Deoarece concentrația sanguină scade rapid, intervalul dintre injecții trebuie să fie de 6 ore pentru a putea menține un nivel terapeutic eficace. Dacă se administrează doze de 1 g, intervalul poate fi mărit la 8—12 ore. Cînd este dată pe cale bucală, se absoarbe puțin; dacă se administrează 3—6 g pe zi, se obține modificarea florei intestinale.

Kanamicina nu este fixată în proporție mare de proteinele plasmatice. Dozele de 0,5—1 g permit inhibarea germenilor sensibili de tipul stafilococilor și al micobacteriilor; pentru inhibarea germenilor din grupul *Salmonella*, *Shigella* și *Proteus* sînt necesare doze mai mari.

Kanamicina se elimină prin filtrare glomerulară. În 24 de ore se recuperează în urină între $^1/_2$ și $^4/_5$ din doza injectată i.v.

Indicații. Indicația principală a kanamicinei o constituie infecțiile stafilococice grave cu germeni rezistenți la antibioticele uzuale (penicilină, streptomicină, tetracicline). Antibioticul pare să fie foarte activ în gonoreea acută a bărbatului și în formele severe de antrax. Este de asemenea eficace în infecțiile acute și cronice ale căilor urinare rezistente la tratamentul cu alte antibiotice; fac excepție, infecțiile produse de *Pseudomonas*, enterococi, de unele tulpini de *Proteus*, de streptococi și de pneumococi, în care s-au înregistrat insuccese. Kanamicina este utilizată și în pregătirea preoperatorie a bolnavilor care vor suferi o intervenție pe colon; doze zilnice de 4—8 g administrate *per os* inhibează bacteriile aerobe din intestin într-o măsură asemănătoare cu neomicina.

S-au obținut rezultate favorabile și în tratamentul unor infecții cu *Salmonella* și cu *Shigella*, în care kanamicina a fost administrată intramuscular sau oral.

În peritonită, instilațiile intraperitoneale cu kanamicină au dat rezultate bune.

În tuberculoza pulmonară, tratamentul cu kanamicină duce la instalarea rapidă a rezistenței micobacteriilor față de antibiotic. Asocierea cu PAS dă rezultate clinice și bacteriologice asemănătoare asocierii PAS + streptomicină. De notat că antibioticul este eficace împotriva germenilor rezistenți la streptomicină, HIN, PAS. Germenii care devin rezistenți la kanamicină în cursul tratamentului sînt rezistenți și la neomicină, dar își păstrează sensibilitatea la streptomicină. Kanamicina nu a intrat însă în tratamentul uzual al tuberculozei pentru că administrarea ei în doze active timp îndelungat determină frecvente reacții secundare nocive, în special atingeri renale și ale celei de-a VIII-a perechi de nervi cranieni.

Scanned with OKEN Scanner

SPIRAMICINA (ROVAMICINA)

Origine. Spiramicina — antibiotic din grupul eritromicinei — este produsă de *Streptomyces ambofaciens*.

Chimie. Este o bază amorfă, de culoare alb-gălbuie, uşor solubilă în apă şi în solvenţii organici, utilizată în terapeutică sub formă de sulfat.

Efecte asupra agenţilor microbieni. *In vitro* prezintă un spectru de activitate asemănător eritromicinei: inhibează germenii gram-pozitivi şi în special cocii (stafilococi, enterococi, *Streptococcus viridans*, *K. pneumoniae*), *Corynebacterium*, rickettsii. Acţiunea ei este inferioară eritromicinei şi carbomicinei. *In vivo* prezintă o activitate superioară eritromicinei (spre deosebire de modul de comportare *in vitro*) în infecţiile cu pneumococ şi streptococ şi egală cu a acesteia din urmă în infecţiile cu stafilococ ale şoarecelui; în rickettsioze are o activitate egală cu a clortetraciclinei şi este de asemenea activă în toxoplasmoza experimentală a iepurelui şi a şoarecelui.

Spiramicina se comportă ca un agent bacteriostatic sau bactericid, în funcţie de concentraţie şi de tulpină.

Rezistenţa bacteriană la spiramicină se instalează lent; germenii rezistenţi la spiramicină au rezistenţă încrucişată cu eritromicina şi carbomicina.

Toxicitate clinică. Toxicitatea clinică este redusă. Se citează cazuri rare de vărsături şi diaree.

Absorbţie, distribuţie, excreţie. Spiramicina se absoarbe prompt: după o doză de 1 g administrată *per os* se obţine o concentraţie sanguină de 1,5 micrograme/ml în 2—3 ore. După o doză de 2 g se găsesc 3 micrograme/ml la 3 ore, 1,5 micrograme/ml la 8 ore şi urme decelabile după 20 de ore; deci, poate fi administrată la intervale de 8 sau 12 ore.

Distribuţia spiramicinei în organism nu este încă bine cunoscută; se ştie că nu difuzează în lichidul cefalorahidian. Este eliminată în bilă şi în măsură mai mică pe cale urinară.

Posologie. Indicaţii. În clinică se foloseşte sulfatul de spiramicină, administrat *per os*, în comprimate de 0,250 g substanţă. Doza la adult este de 2—3 g în 24 de ore, putînd să fie crescută la 4 g pe zi.

Indicaţii. Primul loc îl ocupă infecţiile cu *K. pneumoniae*, streptococ şi stafilococ, apoi infecţiile datorite altor germeni gram-pozitivi şi se pare şi rickettsiozele, unele infecţii cu treponeme şi cu virusuri mari. Spiramicina dă rezultate deosebit de favorabile în gonococia acută a bărbatului (2—3 g în 2 doze la 6 ore interval) şi în uretrita amicrobiană (4 g pe zi, timp de 5 zile).

Tratamentul va fi continuat 48 de ore după normalizarea temperaturii.

FRAMICETINA (SOFRAMICINA)

Origine. Framicetina, antibiotic din grupul neomicinei, este produsă de *Streptomyces decaris*.

Proprietăţi. Substanţa prezintă o reacţie bazică; cu acizii, dă săruri hidrosolubile. Soluţiile de sulfat de framicetină sînt stabile 2 ani la temperatura camerei.

Efecte antimicrobiene. Spectrul antimicrobian al framicetinei cuprinde: stafilococi (inclusiv tulpinile rezistente la alte antibiotice), streptococi, *E. coli*, *S. typhi*, *P. pyocyanea*, *Proteus*. Potrivit concentraţiei, antibioticul exercită efecte bacteriostatice sau bactericide. Nu se cunosc tulpini de stafilococ rezistente la framicetină; de regulă sînt sensibile la concentraţii mai mici de 2 micrograme/ml.

Absorbţie şi excreţie. *Absorbţia* framicetinei se face rapid: după o injecţie subcutanată de 0,25 g, concentraţia sanguină atinge valori maxime (între 2,3 şi 20 micrograme/ml) după o oră; după 8 ore, nivelul plasmatic este încă de 1,2 micrograme/ml.

Eliminarea se face pe cale renală: 29—72% din doza injectată se excretă în 8 ore, după administrarea unei doze de 0,25 g; concentraţia urinară variază între 300 şi 1 000 micrograme/ml.

Prezentare. Posologie. Framicetina se prezintă sub formă de soluţie de sulfat de framicetină 0,10 g în fiole de 1 ml, destinate tratamentului local sau injecţiilor perifocale sau subaracnoidiene şi sub formă de pulbere de sulfat de framicetină în flacoane de 24 ml, care conţin 0,100 g pulbere solubilă în ser fiziologic; se mai găseşte sub formă de soluţie destinată nebulizării (sulfat de framicetină 1,25% cu nitrat de naftazolină 0,005%) livrabilă în flacoane nebulizatoare a 15 ml, sub formă de tablete (0,010 g substanţă) şi ca pomadă (2,5 g%).

Se injectează sau se instilează 0,100 g framicetină în 24 de ore (soluţie de 0,010—0,020 g/ml). Se poate folosi aceeaşi soluţie cu aceeaşi doză şi la îmbibarea compreselor. Cînd se aplică tratamentul prin injecţii perifocale, se utilizează una sau mai multe fiole a cîte 0,01 g. Sub formă de aerosoli se administrează 0,100 g pe zi, fracţionate în 3 şedinţe, durata tratamentului fiind de cel mult 10 zile. Intrarahidian se injectează 0,005—0,01 g/24 de ore, lent.

Indicaţii. Infecţiile cu *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Sal. typhosa*, *Sal. paratyphi A şi B*, *Aerobacter aerogenes*, *E. coli* şi *Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis*, *B. anthracis*.

Potrivit localizării infecţiei, framicetina se administrează în *bolile de plămîni*, în instilaţii bronşice, sub formă de aerosoli, prin injecţii transparietale în: abcese pulmonare, astm infectat, pleurezie purulentă (injecţii intrapleurale); în *infecţiile osteo-articulare*: fistulele de osteomielită sau alte osteoartrite, artrite acute purulente.

În afecţiuni *oto-rino-laringologice*: angine (gargarisme cu 1—2 fiole, a 0,01 g într-un pahar de apă), sinuzite, otoree.

În afecţiuni *dermatologice*: furuncule, antrax, plăgi infectate (pomadă sau soluţie 1 sau 5%).

În afecţiuni *meningiene*: meningita tuberculoasă, cu *E. coli* sau cu *S. aureus*.

Framicetina nu determină reacţii secundare nocive cînd este administrată topic. Cînd este dată pe cale generală poate produce leziuni renale sau atingeri ale celei de a VIII-a perechi de nervi cranieni. Pentru acest considerent, tratamentul cu aerosoli de sulfat de framicetină nu va dura mai mult de 10 zile.

ANTIBIOTICE ANTIFUNGICE

NISTATINA

Origine. Nistatina este produsă de *Streptomyces nursei*.

Chimie. Este un antibiotic polienic, care se prezintă sub formă de pulbere cristalină, galben-palidă, cu proprietăţi amfotere, termolabilă, instabilă în mediu acid. Stabilă sub formă de pulbere, puţin stabilă în suspensie apoasă la 37°, mai stabilă la 4° (timp de o săptămînă).

Efecte asupra agenţilor micotici. În spectrul de activitate al nistatinei sînt cuprinşi: *Candida albicans*, *levuri*, *Coccidioides*, *Criptococus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporum audouinii*, *Epidermophyton*, *Tricophyton*. Inactivă faţă de actinomicete şi bacterii. Exercită o acţiune fungistatică la o concentraţie de 1,5—6 u./ml.

Scanned with OKEN Scanner

Absorbție. Absorbția nistatinei din tubul digestiv este redusă. Se elimină în mare parte prin fecale.

Nu determină reacții secundare nocive. Nu induce rezistența germenilor la antibiotic.

Posologie. Indicații. Se găsește sub formă de tablete care conțin 500 000 u. (o unitate reprezintă cantitatea minimă de antibiotic conținută într-un ml bulion care inhibează complet creșterea unei tulpini test de *Saccharomyces cerevisiae*), sub formă de pomadă cu 100 000 u. g vehicul, sub formă de tablete vaginale a cîte 100 000 u. și sub formă de fiole care conțin 2 000—3 500 u./mg. Doza la adult este de 500 000—1 500 000 u. Cînd se administrează intravenos, se începe cu o doză inițială de 5 000 u., care va fi crescută progresiv dacă medicamentul este bine suportat.

Nistatina (sinonime: micostatin, fungicidina) este indicată în infecțiile cu *Candida albicans* sau în alte micoze (infecții rino-faringiene, vulvo-vaginale, digestive, respiratorii); în tratamentul topic al micozelor pielii capului, tricofiție, pitiriazis.

ACTIDIONA

Actidiona se obține din *Streptomyces griseus* și *nursei*. Efectele asupra agenților micotici sînt limitate la levuri și ciuperci filamentoase.

Doza administrată pe cale generală (intravenos sau intramuscular) este de 30—40 mg pe zi. Intrarahidian se administrează 5—10 mg. Actidiona este indicată în meningo-encefalita produsă de *Criptococcus neoformans*.

CANDICIDINA

Candicidina se obține din *Streptomyces griseus*. Este folosită în tratamentul local al candidiozei, în soluții 1% în apă.

BIBLIOGRAFIE

Ainsworth, G. C., Brown, A. M., G. Brownlee. „Aerosporin," an antibiotic produced by Bacillus aerosporus Greer. *Nature*, 1947, **160**, 263.

Anlyan, W. G., Hart, D., Georgiade, N. G., Mary A. Poston. Intestinal antisepsis with oxytetracycline (terramycin) and neomycin; a comparative study. *A.M.A. Arch. Surg.*, 1954, **68**, 28—32.

Bartz, Q. R. Isolation and characterization of chloromycetin. *J. Biol. Chem.*, 1948, **172**, 445—450.

Benedict, R. G., A. F. Langlykke. Antibiotic activity of *Bacillus polymyxa*. *J. Bact.*, 1947, **54**, 24—25.

Biehl, J. P., M. Hamburger. Polymyxin B therapy of meningitis following procedures on central nervous system; beneficial therapeutic effect of polymyxin B in meningitis due to organisms of the colon group. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1954, **93**, 367—378.

Brainerd, H. D., Kawata, N., M. Scaparone. Studies on the clinical pharmacology of carbomycin. *Antibiotics & Chemother.*, 1953, **3**, 925—929.

Brownlee, G., Bushby, S. R. M., Eileen I. Short. The chemotherapy and pharmacology of the polymyxins. *Brit. J. Pharmacol.*, 1952, **7**, 170—188.

Chan, K. F., H. W. Brown. The treatment of pinworm (Enterobius vermicularis) infection with bacitracin and sulfasuxidine. *J. Pediat.*, 1953, **43**, 290—293.

Collins, H. S., M. Finland. Treatment of typhoid fever with chloromycetin. *New England J. Med.*, 1949, **241**, 556—561.

Council on Pharmacy and Chemistry. Report of the Council. Chloramphenicol. *J. Am. M. A.*, 1954, **154**, 144.

Craig, L. C., Hausmann, W., J. R. Weisiger. The molecular weight of bacitracin A. J. *Biol. Chem.*, 1953, **200**, 765-773

Davis, J. H., Kuhn, L. R., Shaffer, J. R., W. H. Amspacher. Preoperative preparation of the bowel with neomycin. *Surgery*, 1954, **35**, 434—439.

Dubos, R. J. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. Part I. Preparation of the agent. Its activity in vitro. *J. Exper. Med.*, 1939, **70**, 1—10. Part II. Productive effect of the bactericidal agent against experimental pneumococcus infections in mice. *Ibid.*, 1939, **70**, 11—17.

Dubos, R. J., R. D. Hotchkiss. The production of bactericidal substances by aerobic sporulating bacilli. *J. Exper. Med.*, 1941, **73**, 629—640.

Eagle, H., R. Fleischman. Therapeutic activity of bacitracin in rabbit syphilis, and its synergistic action with penicillin. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1948, **68**, 415—417.

Eagle, H., Newman, E. V., Greif, R., Burkholder, T. M., S. C. Goodman. The blood levels and renal clearance in rabbits and man of an antibiotic derived from B. subtilis (bacitracin). *J. Clin. Investigation*, 1947, **26**, 919—928.

Ehrlich, J., Gottlieb, D., Burkholder, P. R., Anderson, Lucia E., T. G. Pridham. Streptomyces venezuelae, N. sp., the source of chloromycetin. *J. Bact.*, 1948, **56**, 467—477.

El Ramli, A. H. Chloramphenicol in typhoid fever. *Lancet*, 1950, **1**, 618—620.

English, A. R., Field, M. F., Szendy, Sophia R., Tagliani, Nancy J., R. A. Fitts. Magnamycin. I. In vitro studies. *Antibiotics & Chemother.*, 1952, **2**, 678—688.

Erslev, A. Hematopoietic depression induced by chloromycetin. *Blood*. 1953, **8**, 170—174.

Finland, M., Purcell, E. M., Wright, S. S., B. D. Love, Jr. Carbomycin therapy; results of a brief clinical trial, chiefly in patients with pneumonia. *New England J. Med.*, 1953, **249**, 310—318.

Finland, M., Wilcox, Clare, Wright, S. S., E. M. Purcell. Cross resistance to antibiotics: effect of exposures of bacteria to carbomycin or erythromycin *in vitro*. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1952, **81**, 725—729.

Glazko, A. J., Dill, W. A., Mildred C. Rebstock. Biochemical studies on chloramphenicol (chloromycetin). III. Isolation and identification of metabolic products in urine. *J. Biol. Chem.*, 1950, **183**, 679—691.

Glazko, A. J., Wolf, Loretta M., Dill, W. A., A. C. Bratton Jr. Biochemical studies on chloramphenicol (chloromycetin). II. Tissue distribution and excretion studies. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **96**, 445—459.

Haight, T. H., M. Finland. Laboratory and clinical studies on erytromycin. *New England J. Med.*, 1952 **247**, 227—232.

———. The antibacterial action of erythromycin. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1952, **81**, 175—183.

———. Resistance of bacteria to erythromycin. *Ibid.*, 1952, **81**, 183—188.

———. Observations on mode of action of erythromycin. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1952, **81**, 188—193.

Harris, H, J. Aureomycin and chloromycetin in brucellosis. *Bull. New York Acad. Med.*, 1949, **25**, 458—459.

Hawkins, J. E., Jr., M. H. Lurie. The ototoxicity of dihydrostreptomycin and neomycin in the cat. *Ann. Otol., Rhin. & Laryng.*, 1953, **62**, 1128—1148.

Scanned with OKEN Scanner

Smith, J. W., Dyke, R. W., R. S. Griffith. Absorption following oral administration of erytromycin. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 805—810.

Stansly, P. G., Shepherd, R. G., H. J. White. Polymyxin: a new chemotherapeutic agent. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1947, **81**, 43—54.

Swift, P. N., S. R. M. Bushby. Haemophilus influenzae meningitis treated with polymyxin. *Lancet*, 1951, **2**, 183—190.

Tanner, F. W., Jr., English, A. R., Lees, T. M., J. B. Routien. Some properties of magnamycin, a new antibiotic. *Antibiotics & Chemother.*, 1952, **2**, 441—443.

Teng, P., Cohen, I., F. L. Meleney. Bacitracin in neurosurgical infections. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1951, **92**, 53—63.

Teng, P., F. L., Meleney. The treatment of intracranial and cranial suppuration with reference to the local and systemic use of bacitracin. *Surgery*, 1953, **33**, 321—332.

Tomaszewski, W. Side-effects of chloramphenicol and aureomycin, with special reference to oral lesions. *Brit. M. J.*, 1951, **1**, 388—392.

Volini, I. F., Greenspan, J., Gonner, J. A., Felsenfeld, O. S. O. Schwartz. Hemopoietic changes during administration of chloramphenicol (chloromycetin). *J. Am. M. A.*, 1950, **142**, 1333—1335.

Waddington, W. S., Maple, F. M., W. M. M. Kirby. Treatment of bacterial pneumonia with erythromycin. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1954, **93**, 556—560.

Waisbren, B. A., W. W. Spink. A clinical appraisal of neomycin. *Ann. Int. Med.*, 1950, **33**, 1099—1119.

Waksman, S. A., Katz, E. H. Lechevalier. Antimicrobial properties of neomycin. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1950, **36**, 93—99.

Waksman, S. A., H. A. Lechevalier. Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms. *Science*, 1949, **109**, 305—307.

Woodward, T. E., Smadel, J. E., Holbrook, W. A., W. T Raby. The beneficial effect of chloromycetin in brucellosis. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 968—976.

Woodward, T. E., Smadel, J. E., R. T. Parker. The therapy of typhoid fever. *M. Clin. North America*, 1954, **38**, 577—590.

Yow, E. M., J. M. Moyer. Toxicity of polymyxin B. II. Human studies with particular reference to evaluation of renal function. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1953, **92**, 248—257.

Zintel, H. A., Ma, R. A., Nichols, Anna C., Helen Ellis. The absorption, distribution, excretion and toxicity of bacitracin in man. *Am. J. M. Sc.*, 1949, **218**, 439—445.

Monografii şi referate generale

Meleney, F. L., Balbina A. Johnson. Bacitracin. *Am. J. Med.*, 1949, **7**, 794—806.

Smadel, J. E. Chloramphenicol (chloromycetin) in the treatment of infectious diseases. *Am. J. Med.*, 1949, **7**, 671—685.

———. Chloramphenicol (chloromycetin) and tropical medicine. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med.& Hyg.*, 1950, **43**, 555—574.

Stansly, P. G. The polymyxins. A review and assessment. *Am. J. Med.*, 1949, **7**, 807—818.

Symposium. Antibiotics derived from *Baccillus polymyxa*. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1949, **51**, 853—1000.

Waksman, S. A. Neomycin. Nature, formation, isolation, and practical application. Rutgers University Press, New Brunswick, N. J., 1953.

Woodward, T. E. Chloromycetin and aureomycin: therapeutic results. *Ann. Int. Med.*, 1949, **31**, 53—82.

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA a XV-a

MEDICAMENTELE FOLOSITE ÎN CHIMIOTERAPIA BOLII NEOPLAZICE

Această parte este consacrată prezentării medicamentelor folosite în tratamentul bolii neoplazice. Expresia „chimioterapia neoplasmelor" a fost larg utilizată pentru a indica acest domeniu special al farmacoterapiei. S-au ridicat obiecţii în ceea ce priveşte întrebuinţarea termenului de „chimioterapie", în contextul amintit, de către cei care vor să limiteze cuvîntul la definiţia originară dată de Ehrlich, şi anume folosirea de agenţi chimici specifici pentru tratamentul şi vindecarea bolilor produse de microorganisme parazitare. Expresia „chimioterapia neoplasmelor" este însă bine înrădăcinată în literatura medicală. Mai mult, un obiectiv al farmacologilor şi al oncologilor este descoperirea unor medicamente cu acţiune inhibitoare specifică asupra celulelor maligne, dar fără acţiune defavorabilă asupra ţesuturilor normale. Cu toate că acest scop este departe de a fi atins, un asemenea medicament ar merita pe deplin denumirea de agent chimioterapic.

Deşi au fost făcuţi paşi mari în tratamentul bolii neoplazice, nu trebuie pierdut din vedere că, după punerea diagnosticului, doar 25% din totalul suferinzilor supravieţuiesc peste 5 ani prin folosirea mijloacelor terapeutice de care dispunem în mod curent. Deoarece chirurgia şi radioterapia au atins un înalt grad de perfecţiune, este evident că trebuie urmărită realizarea unor progrese mai importante în alte domenii. Metodele de diagnostic precoce şi o chimioterapie eficientă ar putea, desigur, aduce mari servicii.

În principiu, problema de bază a chimioterapiei bolii neoplazice este asemănătoare celei a tratamentului bolilor infecţioase. Există însă între ele o serie de deosebiri fundamentale. În infecţiile microbiene, agentul nociv: 1) este „străin" faţă de gazdă; 2) manifestă necesităţi biologice de creştere şi multiplicare îndeajuns de diferite de cele ale celulelor gazdă, pentru a putea fi supus unui atac diferenţial cu ajutorul unor agenţi chimici; 3) se dovedeşte vulnerabil, cînd intervin mecanismele de apărare activă ale gazdei, care ajută şi completează acţiunea substanţelor chimioterapice. Pe de altă parte însă, celula malignă: 1) nu poate fi considerată „străină", deosebindu-se de celulele normale mai ales în ceea ce priveşte creşterea şi diferenţierea; 2) posedă caractere biologice care calitativ nu pot fi distinse de cele ale celulelor organismului normal; 3) este atît de puţin vulnerabilă faţă de mecanismele de apărare ale gazdei, încît, probabil, o singură celulă care supravieţuieşte atacului chimioterapic ar fi suficientă pentru perpetuarea procesului malign. În ciuda unor obstacole atît de uriaşe au fost întreprinse cercetări susţinute în acest domeniu, realizîndu-se unele progrese.

Trebuie arătat din capul locului că încă nu a fost descoperit un produs chimic capabil să vindece vreo formă de cancer. Dispunem astăzi însă de diferite medicamente şi hormoni, care pot determina ameliorări temporare în unele forme ale bolii neoplazice. Alţi factori sînt utili prin aceea că par a susţine gazda faţă de distrugerile provocate de boală. Medicamentele capabile să producă ameliorări temporare pot fi împărţite în 3 categorii: 1) Agenţi citotoxici, care îşi manifestă acţiunea datorită proprietăţilor lor chimice: acestui întreg grup de compuşi îi lipseşte specificitatea de acţiune, în înţelesul că este toxic, atît pentru celulele normale, cît şi pentru cele maligne. El prezintă totuşi o anumită valoare terapeutică datorită faptului că vulnerabilitatea celulei pare să fie proporţională cu gradul său de activitate mitotică. Principalii reprezentanţi ai acestui grup sînt azot-iperitele, uretanul şi substanţele analoge acidului folic. 2) Agenţii citotoxici care îşi manifestă acţiunea datorită proprietăţilor lor fizice: grupul acesta cuprinde izotopii radioactivi, care îşi exercită efectele prin intermediul radiaţiilor ionizante. Şi izotopii radioactivi sînt lipsiţi de specificitatea de acţiune, dar în cîteva cazuri poate fi folosit fenomenul distribuirii selective în organism a unui anumit element, pentru a realiza o concentraţie relativ ridicată în zona dorită. Un exemplu clasic este captarea iodului radioactiv de către ţesutul tiroidian. 3) Agenţii care îşi manifestă acţiunea prin modificarea mediului celulei canceroase: grupul acesta cuprinde anumiţi hormoni, în special estrogenii, androgenii şi steroizii corticosuprarenali. Modificarea mediului hormonal în ceea ce priveşte estrogenii şi androgenii prezintă o oarecare eficacitate în frînarea proliferării neoplasmelor organelor sexuale secundare. Hipercorticismul provocat determină un mediu defavorabil

pentru unele tumori maligne interesînd ţesutul hematopoetic.

Agenţii de susţinere a gazdei împotriva efectelor debilitante ale bolii canceroase sînt hormonii, în special androgenii şi corticosteroizii. Probabil că primii determină rezultatele lor favorabile datorită acţiunii anabolice; ceilalţi, datorită proprietăţii lor de a modifica reacţia ţesuturilor faţă de agentul nociv.

Proprietăţile farmacologice ale multora dintre medicamentele care vor fi amintite în această parte a lucrării, în special cele ale hormonilor, sînt prezentate amănunţit în alte capitole. Vor fi expuse aci numai aplicaţiile acestor compuşi în tratamentul neoplasmelor. În schimb, mulţi dintre agenţii care vor fi menţionaţi sînt folosiţi mai ales la tratamentul tumorilor maligne, şi vor fi, de aceea, prezentaţi pe larg.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 61

MEDICAMENTELE CITOTOXICE, HORMONII ŞI IZOTOPII RADIOACTIVI

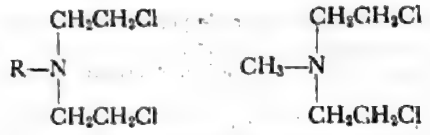
AZOT-IPERITELE

Istoric. Azot-iperitele au fost introduse în practica medicală ca urmare a cercetărilor asupra agenţilor vezicanţi, legate de războiul chimic. Cum arată şi numele, compuşii sînt analogii azotaţi ai binecunoscutului gaz de luptă vezicant sulf-muştarul sau gazul muştar. Sulf-muştarul a fost sintetizat pentru prima oară în 1854, proprietăţile sale vezicante fiind descrise de Meyer în 1887. Substanţa a fost experimentată de către germani în primăvara anului 1917 ca fiind un puternic agent chimic de luptă, iar în noaptea de 12 iulie 1917, poziţiile engleze de lîngă Ypres, în Flandra, au fost bombardate cu obuze încărcate cu gaz-muştar. Rezultatele s-au dovedit atît de nimicitoare, încît în cursul primelor 3 săptămîni de folosire a acestui gaz s-au înregistrat 14 278 de victime. Într-adevăr s-a afirmat că, dacă germanii ar fi dispus de o cantitate suficientă de gaz-muştar pentru a exploata superioritatea lor iniţială, soarta primului război mondial ar fi fost alta. În timpul acestui război, atenţia medicilor s-a concentrat asupra acţiunii vezicante a gazului în ce priveşte pielea, ochii şi tractul respirator. Ulterior s-a remarcat însă că gazarea este urmată de o gravă intoxicaţie generală. Krumbhaar şi Krumbhaar (1919) au observat în mod just că intoxicaţia cu gaz-muştar se caracterizează prin leucopenie, iar în cazurile autopsiate, prin aplazia măduvei oaselor, topirea ţesutului limfoid şi ulcerarea tractului gastro-intestinal. Cercetările de laborator efectuate la animalele de experienţă au pus şi ele în evidenţă fenomene de intoxicaţie generală (Lynch şi alţii 1918; Marshall, 1919; Winternitz, 1920).

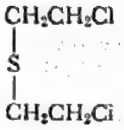
În intervalul dintre cele 2 războaie mondiale, chimiştii germani şi francezi au sintetizat, independent unii de alţii, diferite azot-iperite. Proprietăţile lor fizice şi vezicante le-au consacrat ca agenţi energici de luptă, iar în timpul celui de al doilea război mondial, cercetătorii americani, britanici şi canadieni au întreprins studii aprofundate asupra acţiunii lor chimice şi biologice. S-a dovedit curînd că, după aplicarea lor locală pe piele sau după inhalarea de vapori, azot-iperitele pătrund repede în circulaţie. Survine o gravă intoxicaţie generală, cu topirea ganglionilor limfatici. Efecte asemănătoare se produc şi după administrarea parenterală a unei soluţii de azot-iperită hidroclorică cristalizată. Importanta ei acţiune citotoxică asupra ţesutului limfatic a determinat pe Gilman, Goodman şi T. Dougherty să studieze efectul azot-iperitelor în limfosarcomul transplantat la şoarece. Într-o serie de experienţe nepublicate s-a demonstrat că se poate provoca o regresare apreciabilă a tumorilor constituite, cu cantităţi de azot-iperită tolerabile pentru gazdă. Deşi tumorile îşi reluau fără excepţie evoluţia la întreruperea tratamentului, rezultatele au fost îndejuns de încurajatoare pentru a determina experimentarea terapeutică pe cazuri terminale de limfom malign. În colaborare cu G.E. Lindskog, prima aplicare clinică a azot-iperitei a fost efectuată la sfîrşitul anului 1942 la Universitatea Yale. Primul bolnav tratat, care era aproape muribund, a prezentat o ameliorare spectaculară. Investigaţiile hematologice, executate de J. Dougherty, au pus însă în evidenţă o gravă, dar reversibilă prăbuşire a funcţiilor măduvei oaselor. Mai mult încă, ameliorarea a fost de scurtă durată, iar seriile de tratament ulterioare s-au dovedit a fi mai puţin eficace. În felul acesta, primul bolnav studiat a relevat multe din principalele aspecte ale terapiei cu azot-iperită. Rezultatele au prezentat suficient interes pentru a justifica continuarea cercetărilor.

La începutul anului 1943, Jacobson şi colaboratorii săi, care au efectuat multe studii experimentale de bază asupra modificărilor patologice provocate de azot-iperite, au trecut în mod independent la investigaţii clinice în cadrul Universităţii din Chicago. O a treia serie de cercetări clinice pe scară largă a fost întreprinsă ceva mai tîrziu de către Rhoads şi colaboratorii săi de la Institutul Sloan-Kettering. Toate aceste cercetări au fost executate în faza lor iniţială în condiţiile de păstrare a secretului impuse de folosirea substanţelor înregistrate printre mijloacele chimice de luptă. La terminarea celui de al doilea război mondial, azot-iperitele au fost scoase de sub acea interdicţie, iar Gilman şi Philips (1946) au dobîndit posibilitatea de a prezenta un referat de ansamblu în literatura de circulaţie liberă asupra amplelor studii întreprinse în anii războiului în legătură cu acest interesant grup de compuşi. La scurt timp după aceea, Goodman şi colaboratorii săi (1946), Jacobson şi colaboratorii săi (1946), Rhoads (1946) şi-au publicat rezultatele studiilor clinice din timpul războiului. Rhoads şi colaboratorii săi, în conlucrare cu Comitetul pentru cancer din Consiliul naţional pentru cercetări ştiinţifice, au stabilit un program de repartizare a azot-iperitei între cercetătorii de clinică cei mai calificaţi. Scurt timp după aceea, literatura a abundat în studii critice asupra aplicaţiilor, limitelor şi toxicităţii clinice ale tratamentului cu azot-iperită. După ce au fost stabilite aceste noţiuni fundamentale, azot-iperita a fost dată în folosinţă generală.

Chimie. Azot-iperitele sînt analoge azotate ale sulf-mustarului. Activitatea biologică a ambelor tipuri de substanţe se datoreşe prezenţei grupării *bis*, β—cloretil. La gazul muştar aceste grupe sînt legate de sulf; la azot-iperite, de azot. Întrucît azotul este trivalent, la atomul de azot întîlnim şi un al treilea substituent. Acest substituent poate varia, ceea ce explică faptul că azot-iperitele prezintă serii omologe. Azot-iperita care a fost utilizată în mod special şi pe scară mai largă în scop terapeutic este metil-*bis* (β—cloretil) amina. Compusul este cunoscut şi ca HN2 denumirea lui de gaz de luptă, şi este înregistrat sub numele generic de *mecloretamină* şi sub cel oficial de *mustargen*. Formula generală a azot-iperitelor şi formula mecloretaminei şi a sulf-muştarului se prezintă astfel:



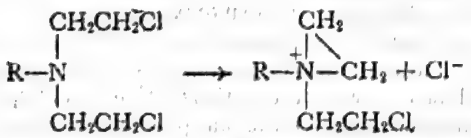
Azot-iperită Metil-*bis* (β-cloretil) amina



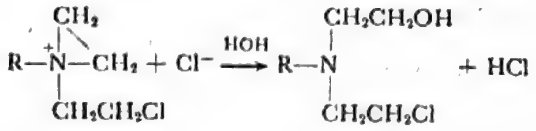
Sulf-muştar

Ca amine terţiare, azot-iperitele se prezintă sub forma unor substanţe uleioase cu o solubilitate redusă în apă. Ele formează însă derivaţi hidroclorici cristalini care se dizolvă rapid în soluţie apoasă.

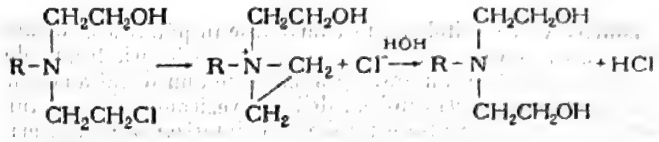
Modificări chimice şi corelaţia lor cu activitate biologică. Ca amină terţiară, azot-iperita nu prezintă o reactivitate prea intensă. În soluţie apoasă neutră sau alcalină, amina terţiară suferă însă o rapidă transformare intramoleculară, cu eliberarea ionului de clor şi formarea unui derivat ciclic etilenimoniu, un compus de amoniu cuaternar, care manifestă o mare reactivitate chimică. Reacţia este următoarea:



În cazul compusului metil-*bis*, ciclizarea se efectuează în cîteva minute. O dată format produsul intermediar etilenimoniu, el poate reacţiona energic cu numeroşi ioni anorganici şi radicali organici. Dacă în soluţie nu se află dizolvată nici o altă substanţă, produsul intermediar reacţionează cu apa în modul următor:



O dată ce derivatul etilenimoniu a intrat în reacţie, corpul rezultat este tot o amină terţiară. Aceasta permite ciclizarea internă a celui de al doilea grup β—cloretil, formîndu-se un alt derivat etilenimoniu, care poate reacţiona, la rîndul său, cu orice substanţă reactivă prezentă în soluţie sau cu apa. Procesul chimic este următorul:



După combinarea celui de-al doilea derivat etilenimoniu, compusul dihidroxi rezultat nu mai posedă nici o reactivitate chimică şi nu manifestă vreo acţiune biologică.

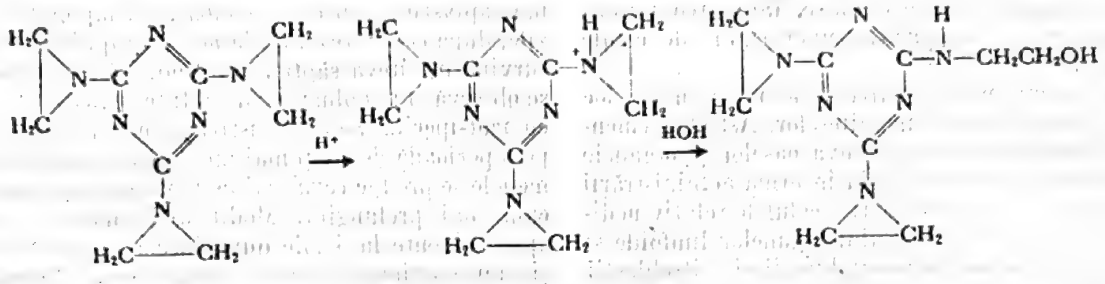
Combinaţiile chimice descrise mai sus au importanţă practică în aplicaţiile terapeutice ale azot-iperitelor. Este absolut evident că în soluţie apoasă, azot-iperita prezintă o mare instabilitate. Pentru acest motiv, ea este comercializată sub formă de cristale uscate, care nu sînt dizolvate decît imediat înaintea injectării. Ciclul metabolic al azot-iperitelor este şi el strict determinat de reactivitatea lor chimică. La cîteva minute după injectare, azot-iperita reacţionează cu diverşi compuşi de importanţă biologică, după care nu o mai întîlnim sub formă activă. În schimb, consecinţele scurtei sale prezenţe în lichidele organismului se manifestă mult mai lent, fiind îndeajuns de persistente.

Relaţia dintre structura chimică şi activitate. Elementul structural cu totul indispensabil pentru o activitate citotoxică de intensitate corespunzătoare necesităţilor de tratament al tumorilor maligne este gruparea *bis*, β-cloretil. Dacă sînt prezente 2 grupări reactive β-cloretil, compusul va manifesta proprietăţile specifice iperitei numai dacă de cea de a 3-a valenţă a azotului nu se leagă un radical foarte complex. Poliaminele, care posedă cîte un grup β-cloretil legat de fiecare azot sînt şi ele active. Amănunte privind acest domeniu atît de complex şi indicaţii bibliografice se găsesc în referatul de sinteză al lui Philips (1950). Este de ajuns să arătăm că obiectivul descoperirii unei azot-iperite cu intensă acţiune citotoxică specifică asupra celulelor maligne nu a fost atins. Toate substanţele studiate exercită o acţiune generală, toate posedă o eficacitate terapeutică relativ redusă şi nici una dintre ele nu s-a dovedit superioară mecloretaminei în aplicaţiile terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Anumiţi compuşi înrudiţi îndeaproape cu seria azot-iperitei, de care se deosebesc prin aceea că posedă o singură grupare β-cloretil, nu sînt lipsiţi de proprietăţi farmacologice. Într-adevăr, studiul compuşilor din această categorie s-a dovedit a fi un rodnic domeniu de cercetări, prilejuind descoperirea unor medicamente valoroase, printre care dibenzilina, un agent blocant adrenergic (pag. 488).

In vivo şi alţi compuşi în afara β-cloretilaminelor pot fi transformaţi în derivaţi etilenimonici. Astfel 2,4,6-tri(etilenimino)-s-triazina, cunoscută şi sub numele de trietilenmelamină (TEM), este convertită în mediul acid într-un compus foarte activ de etilenimoniu cuaternar cu proprietăţi chimice asemănătoare celor ale produselor de transformare ai azot-iperitelor. Compoziţia chimică şi reacţiile date de TEM sînt următoarele:



Proprietăţile farmacologice ale TEM sînt foarte apropiate de acelea ale azot-iperitelor. Totuşi, deoarece produsul se transformă mai degrabă în mediu acid decît în mediu alcalin, el poate fi luat pe cale bucală şi absorbit sub o formă foarte activă, cu condiţia ca nici conţinutul gastric să nu fie prea acid, ceea ce se poate asigura prin administrarea concomitentă de bicarbonat de sodiu. Probabil că aciditatea celulelor organismului este propice trecerii TEM în forma cuaternară. În laboratoare şi în clinică au mai fost studiaţi şi alţi derivaţi etilenaminici (trietilenfosforamida, dietilenfosforamida). Şi ei sînt activi, dar nu prezintă avantaje deosebite (Sykes şi alţii, 1953).

ACŢIUNI FARMACOLOGICE

Acţiunile farmacologice determinate de mecloretamină şi de alte azot-iperite pot fi împărţite în 2 categorii. Cea mai importantă este acţiunea citotoxică care urmează administrării unor doze minime letale sau subletale, după o perioadă variabilă de timp. De o importanţă mai redusă este reacţia farmacodinamică acută, consecutivă dozei supraletale.

Acţiunea farmacodinamică acută. Dozele supraletale intravenoase de azot-iperită produc anumite fenomene farmacodinamice imediate, care prezintă mai ales un interes teoretic, deoarece nu se întîlnesc atunci cînd compuşii sînt administraţi în limitele dozei terapeutice. Studii fundamentale au efectuat în acest domeniu Boyland (1946), Anslow şi colaboratorii (1947), Foss (1948), Hunt şi Philips (1949).

Sistemul nervos central. Toate azot-iperitele administrate sub forma de amine terţiare sînt stimulante puternice ale sistemului nervos central. În unele cazuri se produc convulsii, depresiunea consecutivă ducînd la moarte. Fenomenele de vomă sînt intense, fiind probabil de origine centrală. Acesta este de altfel singurul efect cu caracter acut al azot-iperitei care se observă şi la doze terapeutice. Greaţa şi vărsăturile sînt cele mai frecvente efecte secundare la bolnavii trataţi cu azot-iperite, fiind necesară luarea de măsuri corespunzătoare pentru înlăturarea lor.

Administrarea anumitor azot-iperite şi în special a metil-*bis* (β-cloretil)aminei, este urmată de o paralizie musculară progresivă. Analiza structurii produsului de amoniu cuaternar, rezultat din transformarea azot-iperitei (vezi mai sus), ne arată marea lui asemănare cu acetilcolina. Se poate astfel presupune că paralizia ar fi datorită depolarizării prelungite a plăcuţei motoare terminale. Totuşi, din studierea acestui fenomen a reieşit că el este localizat în axul cerebro-spinal (Foss, 1948; Hunt şi Philips, 1949).

Sistemul nervos vegetativ. Asemănarea de structură dintre produşii de transformare a compusului metil-*bis*- şi acetilcolină oferă o explicaţie a proprietăţilor colinergice ale acestei azot-iperite. Salivaţia, mioza, lăcrimarea, defecaţia, bronhoreea şi bradicardia denotă o acţiune generalizată asupra receptorilor colinergici. În anumite împrejurări pot fi obţinute răspunsuri prelungite din partea celulelor efectoare colinergice. Aceasta lasă de presupus că, între produsele de transformare ale azot-iperitei şi substanţa receptoare se stabilesc legături chimice ireversibile. Studierea ulterioară a fenomenului poate furniza informaţii esenţiale asupra naturii chimice a substanţei receptoare din celulele efectoare colinergice.

Acţiunea citotoxică. Pe departe cea mai importantă acţiune farmacologică a azot-iperitelor este cea de tulburare a mecanismelor fundamentale legate de creşterea, activitatea mitotică, diferenţierea şi funcţiile celulare. Studierea acestor fenomene a constituit o preocupare pentru citologi, embriologi şi geneticieni, ipotezele prilejuite de folosirea azot-iperitei în domeniile respective, reprezentînd probabil contribuţia cea mai preţioasă a acestei substanţe în biologie şi medicină. Vom face aici doar o expunere foarte scurtă a acţiunii azot-iperitei asupra celulelor. Cei pe care îi preocupă această problemă pot consulta interesantul referat al lui Philips (1950).

Acţiunea împotriva proliferării celulare şi a nucleului celular. Pe această acţiune se bazează aplicaţiile terapeutice ale azot-iperitei şi multe dintre efectele sale toxice. Pe scurt, azot-iperita inhibează mitoza şi diviziunea celulară în toate ţesuturile germinative, ca de pildă, în măduva oaselor, ţesutul limfoid, epiteliul corneei şi în mucoasa intestinală. Inhibiţia se produce într-o anumită fază premitotică a diviziunii celulare,

Scanned with OKEN Scanner

deoarece tabloul mitotic nu se mai realizează, dar celulele în mitoză în momentul administrării substanței își desăvîrșesc reproducerea în mod normal (Friedenwald și alții, 1948). După întreruperea mitozei, celulele se pot comporta în 2 moduri complet diferite, cum a reieșit din cercetările pe embrionii de amfibii (Bodenstein, 1947; Bodenstein și Kondritzer, 1948). Celulele embrionare care, eventual, se diferențiaseră în sensul formării unui țesut adult neproliferativ, suferă o fragmentare nucleară și se dezintegrează rapid. Pe de altă parte, celulele diferențiate în sensul formării la adult a unui țesut cu potențial germinativ permanent suferă o apreciabilă hipertrofie nucleară și citoplasmatică, diferențiindu-se, fără vreo mitoză ulterioară, în sensul apariției unor tipuri de celule mai evoluate.

Se pare că un fenomen oarecum asemănător are loc în țesutul germinativ al mamiferelor. Astfel, elementele mai diferențiate din măduva oaselor și organele limfoide se dezintegrează rapid în urma administrării de azot-iperită. Pe de altă parte, celulele relativ nediferențiate, ca de pildă reticulul organelor limfoide și endoteliul sinusurilor, hemocitoblaștii și eritroblaștii bazofili din măduvă, deși își încetează proliferarea prin administrarea azot-iperitei, rezistă la distrugere, suferind doar o hipertrofie. Aceste constatări fundamentale ne ajută la explicarea succesiunii fenomenelor hematologice consecutive administrării azot-iperitei (vezi mai jos).

Pe lîngă oprirea mitozei, celulele proliferative prezintă un aspect citologic de modificare a structurii și funcției cromozomice (Philips, 1950, oferă ample date bibliografice). Dacă alterările nu sînt atît de marcate încît să determine deficiențe cromozomice letale pentru generațiile celulare ulterioare, ele se pot reproduce nedefinit ca mutații ereditare. *Efectul mutagen* al azot-iperitei este foarte asemănător celui provocat de razele X și poate fi utilizat în cercetările de genetică și pentru aplicații practice, ca determinarea unor mutații în organismele care produc antibiotice. Apariția aberațiilor cromozomice prezintă interes și din punctul de vedere al unei eventuale corelații între efectul mutagen și cel carcinogen (Tatum, 1947). Într-adevăr, s-a susținut că azot-iperitele pot face să crească frecvența tumorilor la șoarecii proveniți din încrucișări apropiate (Boyland și Horning, 1949; Heston, 1949). Aceste constatări însă nu contraindică folosirea azot-iperitei după cum proprietățile asemănătoare ale razelor X nu contraindică radioterapia.

Acțiunea asupra măduvei oaselor și a țesutului limfoid. Cum s-a arătat mai sus, orice țesut germinativ suferă acțiunea azot-iperitelor. La utilizarea clinică a substanței, singurele țesuturi normale pe care ea le afectează într-o măsură apreciabilă sînt măduva oaselor și organele limfatice. La animalele de experiență, cărora li se administrează doze de azot-iperită apropiate de cea letală, întreruperea mitozei și dezintegrarea elementelor figurate este evidentă după 6—8 ore în țesutul limfoid și în măduva oaselor. Urmează o rapidă dezintegrare celulară și fagocitoză în țesutul limfoid, rămînînd după 24 de ore numai elementele reticulare și fibroide compacte. Concomitent, elementele mieloide și eritroide nucleate mai mature din măduva oaselor se distrug în mare cantitate; se obține un tablou sărăcăcios, format din eritroblaști bazofili, hemocitoblaști, plasmocite, celule endoteliale ale sinusurilor și megacariocite cu înfățișare neobișnuită. Măduva oaselor pare aplastică, aspect ce se menține timp de mai multe zile, după care o revenire la normal rapidă și completă survine în cîteva săptămîni. Modificări asemănătoare se observă și la bolnavii cărora li se aplică tratamentul cu azot-iperită. Se administrează însă doze mai reduse pe o perioadă de timp mai îndelungată, astfel că fenomenele se produc ceva mai lent, iar evoluția este oarecum mai prelungită. Modificările măduvei oaselor apar evidente la 4 zile după începerea tratamentului și sînt maxime la 10 zile după aceea. Regenerarea începe după 2—3 săptămîni, făcîndu-și apariția globulele roșii nucleate, stadiile premergătoare leucocitului, promielociții, mielociții, formele tinere ale granulocitelor polimorfonucleare și megacariocitele. Între cea de a 5-a și cea de a 7-a săptămînă se observă o hiperplazie generalizată (Cameron și alții, 1947; Block și alții, 1948; Graef și alții, 1948; Spitz, 1948; Jacobson și alții, 1949; Kindred, 1949; vezi și bibliografia citată la paragraful aplicațiilor terapeutice ale azot-iperitei).

Modificările măduvei oaselor și ale țesutului limfoid se repercutează asupra elementelor figurate din sîngele circulant. De obicei, la 24 de ore după prima doză se ivește limfocitopenia, care se accentuează treptat timp de 6—8 zile. Acesteia i se asociază și o granulocitopenie care apare la cîteva zile de la începerea tratamentului, prelungindu-se timp de 10 zile pînă la 3 săptămîni. Se constată în mod obișnuit un oarecare grad de trombocitopenie în cursul celei de a 2-a sau de a 3-a săptămîni după încheierea unei serii de tratament. Numărul eritrocitelor poate scădea în timpul primelor 2 săptămîni după terminarea unei serii de tratament, însă rareori cu peste 300 000 elemente/mm^3 sau cu mai mult de 1 g de hemoglobină la 100 ml.

Acțiunea asupra altor țesuturi germinative. Epiteliul germinativ al corneei și al mucoasei intestinale suferă și el acțiunea azot-iperitei. Aplicarea locală pe cornee a unei soluții foarte diluate duce la întreruperea mitozelor și la hipertrofie celulară. Fenomenul este reversibil, iar activitatea proliferativă normală se restabilește după îndepărtarea substanței. Dacă concen-

Scanned with OKEN Scanner

traţia ei creşte însă de 100 de ori, intervin fragmentarea nucleară, picnoza şi formarea de cicatrice (Friedenwald şi alţii, 1948). Mucoasa intestinală a animalelor de experienţă poate fi lezată datorită administrării parenterale a unor doze minime letale de azot-iperită. Se observă în acest caz o întrerupere a mitozei, hipertrofie celulară, picnoză, dezintegrarea şi descuamarea epiteliului.

Gonadele suferă şi ele acţiunea azot-iperitei. La femei survine uneori după o serie de tratament o amenoree care durează cîteva luni. La bărbaţii care fuseseră trataţi cu azot-iperită s-a observat la autopsie o alterare a spermatogenezei (Spitz, 1948). Constatări asemănătoare au fost făcute şi pe animalele de experienţă (Landing şi alţii, 1949, Kindred, 1952).

Acţiunea asupra ţesuturilor neoplazice. Azot-iperita inhibează activitatea proliferativă şi duce la fenomene de regresiune a anumitor ţesuturi neoplazice, îndeosebi a limfoamelor maligne şi a carcinoamelor bronşice nediferenţiate. Se consideră, în general, că această acţiune carcinoclazică este nespecifică, reflectînd doar capacitatea acestui agent de a inhiba şi de a leza celulele cu proliferare accelerată. Descrierea mai amănunţită a reacţiei ţesutului malign faţă de azot-iperite figurează la paragraful despre aplicaţiile terapeutice ale acestei substanţe.

Sindromul morţii întîrziate. În urma aplicării unor doze letale minime de azot-iperită la animalele de experienţă, se produce o debilitare progresivă, moartea survenind după 3—6 zile. Apar succesiv anorexie, vărsături, enterită hemoragică cu diaree, poliurie cu pierdere de electroliţi (pierderea de potasiu intracelular depăşind pe cea de azot şi fosfor), hipotermie terminală, şoc, comă şi insuficienţă respiratorie (Anslow şi alţii, 1947; Houk şi alţii, 1947; Graef şi alţii, 1948; Philips şi alţii, 1948). Nu este surprinzător că fenomenele arătate sînt urmate de moarte. Dar chiar şi cea mai activă medicaţie de susţinere folosită pentru a menţine volumul şi compoziţia normală a umorilor organismului este incapabilă să împiedice sfîrşitul fatal. Ne este de aceea îngăduit să presupunem că citotoxicitatea azot-iperitei se extinde şi asupra funcţiilor celulare, altele decît activitatea proliferativă şi că sînt astfel perturbate unele procese metabolice importante, care participă la menţinerea mediului intern al celulelor. Această eventualitate nu a fost studiată în mod suficient.

Acţiunea vezicantă locală. Iperita şi azot-iperitele sînt vezicante locale puternice; este necesar să amintim pe scurt această acţiune importantă. Contactul direct cu aceşti compuşi sau expunerea la vapori pot determina grave reacţii locale. Ţesuturile sensibile sînt pielea, ochii şi arborele respirator. Nu este cazul să descriem aici întreaga succesiune a fenomenelor. Este de ajuns să arătăm că iperitele, ca atare, nu produc ulceraţii; de fapt, acţiunea lor se manifestă cu o întîrziere de cîteva ore, mecanismul de lezare a ţesuturilor implicînd reacţia dintre produşii de transformare şi principalii constituenţi ai celulei. Nu este un lucru stabilit, dacă concentraţia produşilor de transformare a iperitelor, realizată la nivelul ţesuturilor pe care s-a efectuat aplicaţia locală este îndeajuns de ridicată pentru a inactiva principalele sisteme enzimatice sau dacă, aşa cum se discută mai jos, compuşii reacţionează cu constituenţii nucleari. O interesantă expunere a teoriilor, privind mecanismul acţiunii vezicante, găsim în referatul general al lui Philips (1950).

Proprietăţile vezicante ale azot-iperitei prezintă un anumit interes pentru clinician, date fiind reacţiile locale ce se pot produce în caz că nu se iau precauţiile corespunzătoare în cursul tratamentului. Aceste aspecte sînt prezentate în mod amănunţit în paragraful referitor la toxicitatea clinică a azot-iperitelor.

Mecanismul acţiunii citotoxice. Cum am semnalat atunci cînd a fost vorba de proprietăţile lor chimice, azot-iperitele sînt agenţi alkilanţi foarte activi, combinîndu-se uşor cu diferiţi radicali ai aminoacizilor, cum sînt grupurile amino, sulf-hidril, carboxil şi hidroxil fenolic, precum şi cu numeroşi alţi compuşi de interes biologic, printre care cei cunoscuţi ca grupuri prostetice ale unor importante sisteme enzimatice (Philips, 1950). De aceea nu este de mirare că azot-iperita inhibează cele mai diferite sisteme enzimatice, lucru care ne permite să explicăm prin blocarea enzimatică diversele acţiuni exercitate asupra celulei de către azot-iperită. Dar concentraţia de azot-iperită necesară pentru a inhiba *in vitro* numeroase din sistemele enzimatice este cu mult mai mare decît cea care poate fi realizată *in vivo*, chiar după administrarea de doze letale. O teorie mai atrăgătoare pentru explicarea multora dintre acţiunile citologice ale azot-iperitei se bazează pe marea ei reactivitate cu acizii nucleici. *In vitro*, s-a putut demonstra că azot-iperita se combină cu grupurile fosforil şi amino ale acizilor nucleici, considerîndu-se că modificarea viscozităţii care se produce cu acest prilej se datoreşte stabilirii de legături încrucişate între lanţurile de polinucleotizi. Mai mult încă, este foarte semnificativ faptul că virusurile bogate în nucleoproteine sînt mai susceptibile la inhibiţia ireversibilă provocată de azot-iperită decît sistemele enzimatice cu sensibilitate ridicată. Un interes şi mai mare prezintă faptul că susceptibilitatea virusurilor de a fi inactivate pare a depinde în mod direct de tipul acidului nucleic pe care-l conţin. Virusurile despre care se ştie că posedă în mare cantitate sau exclusiv acid nucleic de tip dezoxiribozic sînt mai uşor inactivate decît cele în care predomină acidul ribonucleic. Dacă se ţine seama că cromozomii sînt constituiţi în mare măsură din nucleoproteine dezoxiribozice, acţiunea de producere a aberaţiilor cromozomice, manifestată de către iperite, poate fi pe drept cuvînt atribuită afinităţii chimice dintre cele 2 categorii de compuşi.

Această analiză poate fi adîncită. Tratarea cu azot-iperite a embrionilor de amfibii duce la oprirea imediată a sintezei acidului dezoxiribonucleic, căreia îi corespunde întreruperea reproducerii celulare. Sinteza acidului ribonucleic nu este împiedicată (Bodenstein şi Kondritzer, 1948). Această specificitate de reacţie lasă de presupus că iperitele acţionează nemijlocit asupra acidului dezoxiribonucleic, făcînd ca celulele să-şi întrerupă proliferarea în urma vicierii anabolismului acestui important constituent nuclear. Dar din astfel de date este greu să deosebeşti cauza de efect. Probabil că inhibiţia mitozei — oricare ar fi cauza ei — împiedică sinteza substanţei nucleare (Friedenwald şi Crowell, 1949).

Au fost efectuate multe alte cercetări, folosindu-se diferite tehnici, în legătură cu acţiunea azot-iperitei asupra metabolismului acidului nucleic. În general, ele confirmă ipoteza că sinteza acidului dezoxiribonucleic este întîrziată (Goldthwait, 1952). Există însă de asemenea dovezi că, în ficatul pe cale de regenerare al şobolanului, azot-iperita inhibează mitoza fără să se poată pune în evidenţă vreo modificare a ritmului de sintetizare a acidului nucleic (Ultmann şi alţii, 1953).

Acţiunea radiomimetică a azot-iperitelor. Mulţi cercetători au fost izbiţi de asemănarea dintre acţiunea biologică a azot-

Scanned with OKEN Scanner

iperitei şi cea a radiaţiilor ionizante. Philips (1950) a sintetizat această asemănare în felul următor: 1) sindroamele letale produse de către cei 2 agenţi au numeroase aspecte comune, în special modificările hematologice şi leziunile intestinale; 2) atît radiaţiile ionizante, cît şi mustărurile suprimă formarea de anticorpi; 3) ambii agenţi determină anomalii fetale la mamiferele în gestaţie; 4) capacitatea de inhibare a diviziunii celulare este o proprietate clasică a radiaţiilor ionizante şi unul din efectele citologice importante ale iperitelor; 5) anumite neoplasme manifestă o reactivitate identică atît faţă de agenţii fizici, cît şi faţă de cei chimici; 6) ambii agenţi par să exercite o acţiune relativ specifică asupra cromozomilor şi în ce priveşte capacitatea lor de a determina mutaţii genetice. Această asemănare nu este însă desăvîrşită. Există între ele deosebiri importante, ţinînd de durata modificărilor citologice produse şi de faptul că toxicitatea azot-iperitei şi a radiaţiilor nu se însumează în mod absolut în cazul combinării lor.

Substratul real al paralelismului de acţiune amintit nu a fost încă precizat. Pare însă a nu fi o simplă coincidenţă faptul că radiaţiile *ionizante* şi *cationul* de amoniu cuaternar, foarte reactiv, manifestă proprietăţi biologice identice atît de numeroase.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Azot-iperita poate fi absorbită în tractul gastro-intestinal şi din locul de administrare parenterală, dar gravele reacţii locale ale ţesuturilor cu care ea vine în contact impun folosirea căii intravenoase pentru aplicaţiile clinice. Azot-iperita suferă în umori modificări chimice rapide, combinîndu-se cu diverşi compuşi reactivi, astfel încît, la cîteva minute după administrare, substanţa nu mai persistă sub o formă activă. Într-adevăr se dovedeşte cu putinţă să apărăm un ţesut dat de efectele nocive ale acestui compus folosind procedeul simplu al întreruperii aportului de sînge în zona respectivă timp de cîteva minute de la efectuarea injecţiei. Şi invers, există posibilitatea, dar lucrul acesta nu este realizabil în toate cazurile, de a localiza într-o mai mare măsură acţiunea azot-iperitei într-un ţesut dat prin injectarea substanţei în sîngele arterial, care va scălda acel ţesut. Nu se excretează nici o cantitate decelabilă de azot-iperită, întrucît substanţa este complet transformată înainte de a putea fi excretată.

Preparate, posologie şi căi de administrare. *Mecloretamina (mustargenul)*, F.N., se prezintă în ambalaje de 4 flacoane a 20 ml, cu dop de cauciuc, fiecare conţinînd 10 mg de mecloretamină hidroclorică, amestecată cu 90 mg de clorură de sodiu anhidră, pentru a spori masa pulberii. Soluţia injectabilă este pregătită extemporaneu înaintea fiecărei administrări adăugînd în flacon, cu ajutorul unui ac şi al unei seringi, 10 ml de apă distilată sterilă. Se dizolvă conţinutul flaconului, menţinînd acul în dopul de cauciuc după care se extrage cantitatea necesară de lichid, care este injectată imediat.

O serie de tratament cu azot-iperită constă în injectarea unei doze totale de 0,4 mg/kilocorp. Aceasta se împarte de obicei în 4 doze egale, care se administrează timp de 4 zile consecutiv. Mulţi clinicieni cu experienţă preferă însă să reducă seria la 2 injecţii, fiecare de cîte 0,2 mg/kilocorp, administrate în 2 zile consecutive. Efectele terapeutice ale acestei scurte cure sînt identice cu cele ale unui tratament mai prelungit, iar reacţiile toxice nu sînt mai însemnate. În felul acesta, bolnavul va fi scutit de 2 zile de greaţă şi anorexie. Doza totală indicată pentru o singură serie de azot-iperită poate fi depăşită numai de cei care sînt perfect familiarizaţi cu folosirea acestui medicament. Unii bolnavi cu funcţie medulară normală, ca de exemplu cei cu carcinom bronşic, pot tolera deseori un total de 0,6 sau chiar 0,8 mg/kilocorp, dar în cazul folosirii unor doze atît de mari există pericolul instalării unor leucopenii şi trombocitopenii grave.

O altă serie de azot-iperită nu va fi administrată decît după restabilirea funcţiei măduvei oaselor. Putem foarte bine verifica aceasta prin examenul sîngelui periferic. De regulă, seriile trebuie efectuate la un interval de cel puţin 6 săptămîni. Este evident că, dacă funcţia măduvei oaselor este alterată datorită radioterapiei, folosirea azot-iperitei va fi contraindicată pînă la refacerea acestei funcţii şi invers.

Azot-iperita trebuie administrată numai pe cale intravenoasă din cauza acţiunii sale vezicante locale. Deşi soluţia poate fi injectată direct în venă, ca mijloc de prevedere se recomandă injectarea ei într-un tub de cauciuc prin care se efectuează rapid o perfuzie intravenoasă de soluţie cloruro-sodică izotonică. Aceasta nu numai că reduce pericolul unei extravazări a substanţei, dar mai mult, micşorează concentraţia compusului vezicant la intrarea lui în contact cu intima venei. Precizarea vitezei de administrare nu prezintă importanţă, dat fiind că injecţia se efectuează în cîteva minute.

Toxicitate clinică. Azot-iperitele au indicaţii terapeutice reduse, deoarece citotoxicitatea pe care se bazează acţiunea lor terapeutică se extinde şi asupra celulelor normale, îndeosebi a celor din măduva oaselor. Utilizarea fără accidente a medicamentului pretinde o cunoaştere temeinică a eventualelor lui efecte toxice.

Reacţii locale. Extravazarea azot-iperitei în ţesutul subcutanat duce la reacţii locale grave, constînd în indurarea ţesuturilor moi, care se poate menţine vreme îndelungată. Dacă reacţia locală este excepţional de gravă, se poate ajunge la ulcerare. Cînd se constată că substanţa s-a scurs în afara venei, în zona respectivă trebuie infiltrată o soluţie izotonică de tiosulfat de sodiu (0,11 molar), aplicîndu-se apoi din cînd în cînd o pungă cu gheaţă timp de 6 pînă la 12 ore. Rolul tiosulfatului este de a oferi un ion care reacţionează intens cu azot-iperita, protejînd astfel ţesuturile interesate. Dacă nu dispunem de soluţia de tiosulfat, soluţia cloruro-sodică izotonică poate fi folosită la reducerea concentraţiei locale a agentului vezicant.

Flebotromboza şi tromboflebita reprezintă eventuale complicaţii ale tratamentului cu azot-iperită. Ele se datoresc

Scanned with OKEN Scanner

contactului direct al azot-iperitei într-o concentrație relativ ridicată cu intima venei în care se injectează. Complicația survine rareori, dacă medicamentul este administrat într-un tub prin care se perfuzează o soluție cloruro-sodică. La bolnavii care prezintă o presiune venoasă crescută în venele brațului, datorită compresiei exercitate pe venele mari de către tumorile mediastinale, trebuie să ne preocupăm în mod deosebit de diluarea corespunzătoare a substanței.

Vom ține seama de proprietățile vezicante ale azot-iperitei, atunci cînd se manipulează soluții relativ concentrate care sînt introduse în seringă. Deși pielea nu este sensibilă la soluțiile apoase cu asemenea concentrații, atingerea accidentală a ochilor poate duce la reacții locale grave. În caz că se produce un astfel de accident, trebuie imediat aplicate spălături abundente cu apă.

Reacții generale. Greața și vărsăturile survin în mod obișnuit după dozele terapeutice de azot-iperită, dacă nu se iau măsuri de prevenire. Reacția începe la 2 sau 3 ore după administrare. Vărsăturile, de obicei, încetează după 8 ore, dar greața și anorexia se pot menține timp de 24 de ore. Metoda cea mai eficace pentru a preveni greața și vărsăturile este administrarea unor doze mari (0,3—0,4 g) de barbiturice cu acțiune relativ scurtă, ca pentobarbitalul sau secobarbitalul, sau de medicamente antiemetizante, simultan cu injectarea azot-iperitei. Este preferabil ca administrarea azot-iperitei să se facă noaptea, ori de cîte ori este posibil. În felul acesta, somnul normal nu este tulburat, ceea ce contribuie, desigur, la realizarea regimului sedativ.

Am mai amintit despre alterarea funcțiilor măduvei oaselor și despre leucopenia și trombocitopenia consecutive, care însoțesc tratamentul cu azot-iperită. Nu există nici o posibilitate să împiedicăm această reacție, care limitează cantitatea totală de azot-iperită administrată într-o singură serie. Din fericire, agranulocitoza nu survine decît rareori, iar infecțiile grave nu constituie o complicație frecventă a tratamentului respectiv. Trombocitopenia poate însă duce uneori la gingivoragii și sîngerări ale tractului gastro-intestinal, peteșii și mici hemoragii subcutanate. De regulă, aceste fenomene se rezolvă de la sine, nefiind grave. Rareori, complicațiile hemoragice ale tratamentului cu azot-iperită se datoresc hiperheparinemiei (Jacobson și alții, 1948). În asemenea împrejurări, terapia specifică cu protamină înlătură diateza hemoragică (Cap. 64.).

În anumite cazuri rare, tratamentul cu azot-iperită poate fi urmat de o erupție maculo-papuloasă a pielii. Se pare că nu este vorba de o reacție de sensibilizare, deoarece nu se manifestă la o nouă administrare a medicamentului, drept care nu constituie o contraindicație pentru tratamentul ulterior. Un alt tip de reacție cutanată la tratamentul cu azot-iperită este herpesul zoster. Se pare că la bolnavii cu limfoame maligne nu este un lucru neobișnuit prezența unei infecții herpetice latente și că atît administrarea azot-iperitei, cît și radioterapia pot determina manifestarea aparentă a virozei.

Femeile bolnave sînt uneori neliniștite din cauza tulburărilor menstruale provocate de azot-iperită. După o serie de tratament, fluxul catamenial poate fi întîrziat sau pot fi omise cîteva perioade menstruale consecutive. Acest fenomen se datorește probabil întreruperii maturației foliculilor de Graaf, dar fără producerea unei lezări definitive a funcției ovariene.

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Domeniul specific de utilizare a azot-iperitelor este reprezentat de boala Hodgkin, anumite forme de limfosarcom, leucemia cronică și carcinomul bronșic. Acest tip de chimioterapie a fost administrat multor mii de bolnavi, literatura medicală abundînd în studii clinice referitoare la posibilitățile și limitările medicamentului. Cele mai importante studii și referate generale sînt următoarele: *Aplicațiile generale* (Goodman și alții, 1946; Jacobson și alții, 1946; Brues și Jacobson, 1947; Wintrobe și alții, 1947; Craver, 1948; Goldman și alții, 1948; Dameshek, 1949; Gellhorn și Jones, 1949; Kennedy și Aub, 1949; Kurnick și alții, 1949; Alpert și alții, 1950; Bauer și Erf, 1950; Karnofsky și Burchenal, 1950; Spurr și alții, 1950); *Boala Hodgkin* (Zanes și alții, 1948; Dameshek și alții, 1949; Erf și Bauer, 1949; Gellhorn și Collins, 1951); *Leucemia* (Burchenal și alții, 1949); *Carcinomul bronșic* (Boyland și alții, 1948; Gaensler și alții, 1948; Karnofsky și alții, 1948; Skinner și alții, 1948; Kent și Reh, 1950; Lynch și alții, 1950).

Boala Hodgkin. Tratamentul cu azot-iperită reprezintă un valoros mijloc de completare și substituire a radioterapiei în boala Hodgkin. El trebuie folosit numai în formele generalizate. Dacă examinarea atentă a bolnavului ne arată că, probabil, doar o singură regiune este afectată de procesul malign, vom recurge la radioterapia localizată, în doze masive, mai curînd decît la un agent cu acțiune generalizată, care se răspîndește în toate țesuturile, fără să se concentreze în nici unul. În schimb, dacă avem de-a face cu o formă generalizată, care se manifestă printr-o limfadenopatie difuză, hepatomegalie, splenomegalie, determinări intratoracice sau osoase, se poate discuta ce este mai indicat, radioterapia sau chimioterapia. Hotărîrea nu trebuie luată o dată pentru totdeauna. Seriile de azot-iperită pot alterna cu cele de iradieri sau se administrează azot-iperita, iar după ameliorarea simptomelor generale, se aplică iradiații pe regiunile în care regresiunea tumorală a fost incompletă.

În unele cazuri de boală Hodgkin, tratamentul inițial cel mai indicat este cel cu azot-iperită. Cînd anumite organe de importanță vitală sînt comprimate, așa cum se întîmplă cu mediastinul presat de adenopatiile hilului sau cu măduva spinării comprimată de o masă extramedulară, administrarea unor doze mari de raze X este periculoasă, deoarece reacția tisulară caracteristică produsă de iradiere poate duce la accentuarea compresiunii. În schimb, tratamentul cu azot-iperită determină deseori ameliorări spectaculare, neînsoțindu-se de stază vasculară sau de edeme. Formele intens diseminate, însoțite de simptome generale grave, se pot ameliora foarte rapid datorită tratamentului medicamentos, în timp ce în asemenea forme, efectele razelor X se manifestă adesea cu întîrziere.

Reacția la azot-iperită în formele diseminate ale bolii Hodgkin este adesea impresionantă. Unul dintre cele mai importante efecte este scăderea temperaturii după cîteva zile. Se manifestă o rapidă ameliorare subiectivă, o dată cu creșterea forței și a poftei de mîncare. Limfadenopatia, hepatomegalia și splenomegalia se reduc, iar pruritul și durerile osoase, dacă existau, se atenuează simțitor. Durata remisiunii obținute prin tratamentul cu azot-iperită este foarte diferită, variind de la cîteva săptămîni la mai multe luni. Stadiul bolii, precum și mijloacele terapeutice folosite anterior constituie importanți factori determinanți în această

privință. Dacă boala se găsește într-un stadiu înaintat sau dacă bolnavului i s-au aplicat multe serii de tratament cu raze X, rezultatele chimioterapiei sînt scurte, incomplete sau nule. Remisiunile tind să devină tot mai scurte după fiecare serie de azot-iperită. În unele cazuri, la bolnavii refractari la razele X se obțin rezultate satisfăcătoare cu azot-iperită, putînd redeveni ulterior sensibili la iradieri.

În ciuda faptului că dispunem actualmente de 2 metode de tratare a bolii Hodgkin, există dovezi care arată că durata probabilă a vieții acestor bolnavi nu a crescut în mod apreciabil. Nu se poate însă conchide că azot-iperita nu și-a adus contribuția la lupta împotriva acestei boli. Chimioterapia poate reduce simțitor cantitatea iradiațiilor necesare, ajută la înlăturarea simptomelor morbide în cursul unor perioade mai îndelungate din evoluția bolii și, ca urmare a reducerii timpului de spitalizare și a împuținării curelor cu raze X, micșorează sarcinile economice impuse de tratament.

Limfosarcomul. Acțiunea tratamentului cu azot-iperită asupra evoluției limfosarcomului este foarte asemănătoare celei din boala Hodgkin, în afară de faptul că în primul caz este mult mai greu de prevăzut. Simptomatologia generală, limfadenopatia și infiltrațiile viscerale regresează rapid la bolnavii sensibili la tratament, manifestîndu-se și o ameliorare subiectivă. Ca și la boala Hodgkin, momentul evolutiv, mijloacele terapeutice folosite anterior și extinderea afecțiunii influențează rezultatele chimioterapiei. Dar un alt factor important care trebuie avut în vedere sînt și caracteristicele morfologice ale tumorii. Limfosarcoamele gigantofoliculare reacționează în mod satisfăcător la chimioterapie, iar remisiunile obținute pot dura luni și chiar ani. Limfosarcomul cu celule mici (limfocitar) reacționează într-un fel mai greu de prevăzut, putîndu-se însă spera o ameliorare parțială. Adesea este necesară o iradiere ulterioară a focarelor reziduale, dar în acest caz trebuie evitată acțiunea toxică suplimentară asupra măduvei oaselor. Limfosarcomul cu celule reticulare reacționează slab, iar regresiunile limfadenopatiei și ale infiltrațiilor viscerale sînt, de obicei, de scurtă durată.

Leucemia cronică. Azot-iperita se înscrie și ea pe lista agenților cu efect paliativ în leucemia cronică, dar care nu pot schimba rezultatul final al bolii. În leucemiile mieloide cronice, tratate în primele stadii, se obțin remisiuni care durează mai multe luni. Scade cifra globală a globulelor albe, iar formula leucocitară revine la normal, infiltrațiile viscerale și limfadenopatia regresează, metabolismul bazal scade, iar starea subiectivă se îmbunătățește. În multe cazuri se ameliorează și anemia asociată. Pe măsură ce boala înaintează, remisiunile după tratament sînt tot mai puțin complete și mai scurte ca durată, pînă cînd numai numărul total al globulelor scade, fără să se poată constata vreo îmbunătățire a stării bolnavului. Acțiunea generală a azot-iperitei asupra organismului este foarte asemănătoare celei a razelor X, a fosforului radioactiv, a mileranului, a uretanului și a arsenicului anorganic. Cu toate că, probabil, durata vieții nu crește ca urmare a nici uneia din aceste forme de tratament, toate contribuie ca suferindul să ducă în cursul bolii o viață mai normală și mai liniștită.

Modul de a reacționa al leucemiei limfatice cronice la tratamentul cu azot-iperită este mai greu de prevăzut. Bolnavii cu o stare generală rea la începerea tratamentului reacționează de obicei nesatisfăcător, pe cînd cei care se prezintă relativ bine și care, aparent, au o formă nu atît de malignă a bolii, manifestă remisiuni importante. În general, se admite că azot-iperita este probabil inferioară radiațiilor în tratamentul leucemiei limfatice cronice. Dar anumiți bolnavi, care nu reacționează la iradiere, pot prezenta ameliorări simțitoare după terapia cu azot-iperită. Într-adevăr, atît în tratamentul leucemiei mieloide cronice, cît și în cel al leucemiei limfatice cronice, este recomandabil să se folosească alternativ diverse metode terapeutice, atunci cînd bolnavul reacționează slab la o metodă dată.

Leucemia acută. Azot-iperita este complet ineficace în tratamentul leucemiei acute. Deși, eventual, numărul globulelor albe scade, se produce doar o slabă îmbunătățire a formulei leucocitare, splenomegalia și adenopatiile nu se reduc, tendința la sîngerare stăruie, iar ameliorarea subiectivă este slabă sau nulă.

Carcinoamele bronșice. Carcinomul bronșic este singura tumoare epitelială care reacționează satisfăcător la terapia cu azot-iperită. Caracteristicele histologice ale tumorii determină în mare măsură această capacitate de reacție. Carcinomul bronșic cu evoluție rapidă, printre care se numără și acela cu celule de tipul „bobului de ovăz", este influențat favorabil de tratamentul amintit într-un mare număr de cazuri, în timp ce carcinomul epidermoid sau glandular bine diferențiat este mai rareori inhibat. O dată cu regresiunea tumorii se observă și o ameliorare în ce privește simptomele bolii, ca tusea, dispneea, hemoptizia, durerea, slăbiciunea și cele produse de compresia venei cave superioare. Examenul radioscopic pune în evidență regresiunea leziunilor pulmonare și metastatice, precum și resorbția revărsatului pleural.

Din păcate, rezultatele foarte bune obținute prin chimioterapie sînt însă de scurtă durată, de obicei între 2 săptămîni și 2 luni. Curele terapeutice ulterioare sînt mai puțin eficace, tumoarea devenind în curînd rezistentă la această medicație. Dată fiind durata redusă a remisiunilor, unii clinicieni nu utilizează azot-iperita decît în cazurile însoțite de sindromul compresiv de mediastin superior. După aplicarea cu bune rezultate a chimioterapiei, iradierea poate fi folosită fără riscul unei tulburări suplimentare în funcția circulatorie.

Diverse boli. Tratamentul cu azot-iperită a fost aplicat în diverse neoplazii ale pielii. Substanța acționează favorabil asupra *micozisului fungoid* și asupra *limfoblastoamelor*, 2 boli care afectează pielea și țesutul subcutanat. Jumătate dintre bolnavii care prezintă micozis fungoid cu localizări cutanate întinse reacționează la tratamentul cu azot-iperită printr-o rapidă reducere a pruritului și printr-o micșorare a leziunilor pielii, ameliorare care poate persista timp de cîteva luni. În formele care progresează masiv și rapid, efectele tratamentului sînt descurajatoare și temporare (Henstell și alții, 1947; Philpott și alții, 1947). Rezultate satisfăcătoare se obțin în unele limfoblastoame ale pielii și ale țesutului subcutanat cu localizări multiple (Osborne și alții, 1947; Goldberg și Mason, 1949).

Azot-iperita s-a dovedit eficace în *polycythemia vera*, uneori determinînd remisiuni cu o durată de peste 2 ani (Spurr și alții, 1950). Numărul redus al cazurilor studiate nu ne îngăduie să comparăm rezultatele obținute prin azot-iperită și prin alte mijloace terapeutice. S-a arătat de asemenea că *sarcoidoza* reacționează favorabil, dar lent, la azot-iperită. Sînt necesare cercetări ulterioare, dată fiind evoluția capricioasă a bolii netratate.

TRIETILENMELAMINA (TEM)

Trietilenmelamina (TEM) a fos sintetizată prima oară de chimiștii germani pentru îmbunătățirea finisajului produselor de mătase artificială. Compusul a fost studiat din punctul de vedere al acțiunii sale citotoxice de către cercetătorii englezi și americani, dată fiind prezența grupurilor etilenaminice în compoziția sa. În curînd, el s-a dovedit a fi un agent farmacologic

activ (Burchenal şi alţii, 1950; Philips şi alţii, 1950; Rose şi alţii, 1950; Hendry şi alţii, 1951).

Chimie. Compoziţia chimică a trietilenmelaminei şi mecanismul transformării ei într-un ion activ de etilenimoniu cuaternar au fost prezentate mai înainte, la paragraful despre proprietăţile chimice ale azot-iperitelor.

Acţiuni farmacologice şi citotoxice. Trietilenmelamina nu provoacă reacţiile farmacodinamice acute manifestate de animale după administrarea unor doze supraletale de azot-iperită. Acţiunea citotoxică a trietilenmelaminei este însă identică cu aceea a azot-iperitei, putîndu-se considera că ambele substanţe acţionează prin acelaşi mecanism fundamental. Trietilenmelamina, luată pe cale bucală, provoacă totuşi reacţii locale mai reduse la nivelul tractului gastro-intestinal. Într-adevăr, administrarea orală a trietilenmelaminei determină în mai mică măsură anorexia, greaţa şi vărsăturile decît se constată la administrarea parenterală a mecloretaminei.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Trietilenmelamina poate fi absorbită sub formă activă, din tractul gastro-intestinal. Absorbţia ei se intensifică şi devine mai sigură dacă împiedicăm prin administrarea concomitentă de bicarbonat de sodiu transformarea sa în mediul acid din stomac (Gellhorn şi alţii, 1952). După absorbţie, trietilenmelamina se combină rapid cu costituenţii celulari, în felul descris la paragraful despre azot-iperită.

Preparate, posologie şi administrare. Trietilenmelamina este livrată în tablete de 1 mg şi 5 mg pentru administrare pe cale bucală. Medicamentul se ia dimineaţa la sculare, după care bolnavul nu va mînca timp de 1—2 ore. Dozele recomandate sînt foarte variabile. Administrată împreună cu 2 g de bicarbonat de sodiu, o doză de cîte 5 mg luată în 2 zile succesive este suficientă în majoritatea cazurilor pentru tratamentul bolii Hodgkin. O doză suplimentară de 5 mg de trietilenmelamină poate fi aplicată după 2 săptămîni, dacă nu s-au obţinut rezultate terapeutice depline, aceasta numai în cazul cînd nu a survenit leucopenia. Limfosarcomul şi leucemia limfatică cronică sînt deosebit de sensibile la acest medicament, fiind înregistrate remisiuni cu o jumătate din doza de mai sus.

În multe articole, schema terapeutică indicată se deosebeşte categoric de cea de mai sus, în sensul că dozele zilnice de 5 mg sînt continuate timp de 6 zile sau chiar de cîteva săptămîni. O asemenea discordanţă se explică mai ales prin variabilitatea absorbţiei determinată de expunerea medicamentului la un pH acid. Trebuie subliniat că, de obicei blocarea maximă a măduvei oaselor devine evidentă numai după 10 zile de la începerea tratamentului cu trietilenmelamină, astfel că efectele dozelor reduse trebuie cîntărite cu grijă, înainte de a se recomanda continuarea curei.

O dată obţinută remisiunea cu ajutorul trietilenmelaminei, practic se obişnuieşte a se suprima medicamentul pînă la reapariţia semnelor de recădere. Se poate însă încerca instituirea unui tratament de întreţinere, supraveghindu-se cu atenţie funcţia medulară.

Întrebuinţări terapeutice şi toxicitate clinică. Aplicaţiile terapeutice ale trietilenmelaminei sînt aceleaşi ca ale azot-iperitelor. Avantajele folosirii trietilenmelaminei sînt următoarele: 1) posibilitatea administrării pe cale bucală; 2) greaţa şi vărsăturile simţitor mai reduse; 3) aplicarea tratamentului ambulatoriu la anumiţi bolnavi. Principalul dezavantaj al trietilenmelaminei este apariţia cu întîrziere a efectelor sale. De aceea, la începerea tratării bolnavilor cu manifestări generale grave trebuie preferată azot-iperita. Cele mai importante studii clinice asupra trietilenmelaminei sînt cele efectuate de Karnofsky şi colaboratorii (1951), Paterson şi colaboratorii (1951 şi 1953), Gehorn şi colaboratorii (1952), Rosenthal şi Rosenthal (1952), Silverberg şi Dameshek (1952) şi Bond şi colaboratorii (1953).

Toxicitatea clinică a trietilenmelaminei este identică celei a azot-iperitei, cu excepţia manifestării mai puţin frecvente a greţurilor şi vărsăturilor şi absenţa reacţiilor vezicante locale. De aceea, măsurile de prevedere recomandate în cazul azot-iperitei trebuie respectate.

MILERANUL

Mileranul este un ester de acid sulfonic, asemănător azot-iperitelor, fiind un agent alkilant activ. A fost sintetizat în cursul unei serii de cercetări biologice asupra esterilor simpli ai acidului sulfonic, stabilindu-se că inhibează tumorile experimentale şi formarea leucocitelor la animale (Haddow şi Timmis, 1953).

Mileranul are următoarea formulă chimică:

$$CH_3SO_2OCH_2CH_2CH_2CH_2OSO_2CH_3$$

El reprezintă unul din esterii simetrici ai acidului sulfonic a căror serie a fost studiată în vederea determinării efectelor modificării lungimii punţii metilenice ($n = 2$ pînă la 10). Compuşii de lungime medie s-a constatat că posedă reactivitatea şi valoarea terapeutică cea mai mare.

Acţiunea *citotoxică* a mileranului este specifică, limitîndu-se în largă măsură la măduva oaselor. Dozele reduse blochează selectiv granulopoeza. Şi trombocitopoeza este inhibată de doze relativ mici din această substanţă. O dată cu creşterea dozelor, eritropoeza este afectată, măduva oaselor devenind, pînă la urmă, aplastică. Acţiunea citotoxică nu se extinde la alte celule germinative, ţesutul limfoid şi epiteliul gastro-intestinal rămînînd neinfluenţate.

Scanned with OKEN Scanner

Mileranul este *absorbit* din tubul digestiv, dovedindu-se eficace la administrarea orală. Nu se cunoaşte încă felul în care se transformă şi se excretă. Medicamentul se administrează sub formă de tablete de 2 mg, *per os*.

Mileranul este indicat în tratamentul *leucemiei mieloide cronice* (Galton, 1953, Petrakis şi alţii, 1954). După administrarea sa, se înregistrează ameliorări simptomatice precoce, reducerea splinei şi scăderea numărului granulocitelor, care ajung la normal în 4 săptămîni sau peste acest interval. Se observă o reticulocitoză asociată şi creşterea concentraţiei hemoglobinei. Singurul efect secundar negativ mai important al medicamentului este trombocitopenia. Scăderea maximă a plăcuţelor se constată la cîteva săptămîni după ce granulocitele au atins un nivel stabil, faptul acesta constituind principalul pericol la utilizarea substanţei. Tabloul hematologic al bolnavului trebuie atent urmărit. Distrugerea rapidă a granulocitelor poate fi însoţită şi de o creştere a uricemiei; de aceea vom avea grijă să luăm măsuri împotriva depunerii de uraţi în căile urinare.

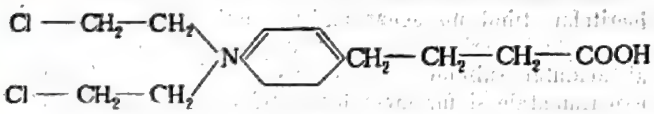
Dozele optime nu au fost încă precizate. Promptitudinea reacţiei la tratament depinde de doză. O cură prudentă ar consta în administrarea pe cale bucală a cîte 10 mg/zi pînă la scăderea numărului granulocitelor la 20 000. În mod obişnuit, aceasta determină o ameliorare de durată variabilă. Ulterior, doza va fi adaptată la necesităţile fiecărui bolnav.

Valoarea mileranului va putea fi stabilită numai după o experimentare mai îndelungată. Primele cercetări arată că el ar putea deveni agentul chimioterapic de elecţie în tratamentul leucemiei mieloide cronice. Ca şi în cazul altor metode terapeutice, în cele din urmă se instalează o rezistenţă la medicamentul respectiv. Dar mileranul este activ la unii bolnavi la care iradierea nu mai dă rezultat.

CB. 1.348*

CB. 1.348 (clorambucil, leukeran, cloraminofen) a fost sintetizat în 1953, de către Everett, Roberts şi Ross şi introdus în clinică de Haddow şi Galton.

Chimie. Din punct de vedere chimic, CB. 1. 348 este: acid p-di-(2 cloretil) amino-fenilbutiric; este deci un derivat hidrosolubil — aromatic al azot-iperitei.



CB. 1.348

Proprietăţi. Majoritatea autorilor care au prezentat studii asupra încercărilor terapeutice cu acest citostatic sînt de acord că rezultatele cele mai bune au fost obţinute în leucemia limfatică, boala Hodgkin şi limfomul giganto-folicular (boala Brill-Symmers). Au fost comunicate unele efecte favorabile şi în cazuri de limfo- şi reticulosarcoame.

Mod de administrare. Medicamentul se administrează de obicei *per os* (sarea sodică a fost utilizată în cîteva cazuri şi intravenos). Doza zilnică folosită cel mai adesea este de 0,1—0,2 mg/kilocorp şi poate fi menţinută fără întrerupere timp de săptămîni şi chiar luni de zile. Medicamentul se poate lua fie în doză unică dimineaţa, fie în doze fracţionate, în mai multe prize.

* Completare aparţinînd Editurii medicale.

Efecte secundare. Tulburările gastro-intestinale ale azot-iperitei sînt aproape nule în cazul utilizării CB. 1.348, iar în ceea ce priveşte efectele secundare asupra sistemului hematopoetic, medicamentul are o margine de siguranţă satisfăcătoare.*

* BIBLIOGRAFIE

Vrioe De I. S. — *Acta Haematologica*, 1958, vol. 19, nr. 1, p. 1—8.
Burchenal H. J., Krakoff H. I. — A.M.A. Arch. int. med., 1956, vol. 98, nr. 5, pag. 567 — 573.
Altman S. J., Haut A., Cartwright G. E. şi Wintrobe M. M. — *Cancer*, 1956, vol. 9, nr. 3, p. 512 — 517.
Ullmann N. J., Human A. G., Geil Horn A. — *J. Am. M. A.*, 1956, vol. 162, nr. 3, p. 178 — 183.
Galton G. D. A., Israels G. L., Nabarro N. J. D., Till Morvenna — *British Medical Journal*, 1955, nr. 12/1949, p. 1 172—1 176.
Rollino, Antonio — *Blood*, 1957, vol. 12, nr. 8, p. 755 — 765.
Wintrobe M. M. — Clinical hematology, 4-th. Ed., 1956, Lea & Febiger, Philadelphia.
Whitby H. E. E., Britton C. C. J. — Disorders of the blood, 8-th edition, 1957, Grune & Stratton.
Ciba Foundation Symposium on Leukemia Reasearch, London, 1954, J. & A. Churchill

URETANUL

Uretanul (carbamatul de etil) a fost iniţial folosit în practica medicală ca hipnotic (pag. 159). Compusul nu-şi justifică utilizarea clinică în acest scop, dar şi-a găsit o aplicare în tratamentul leucemiei şi al mielomului multiplu.

Istoric. Introducerea uretanului în tratamentul neoplaziilor reprezintă o depăşire a programului de cercetări efectuate în vederea verificării acţiunii substanţelor inhibitoare ale mitozei în carcinomul experimental (Haddow şi Sexton, 1946). Unii esteri ai acidului carbamic fuseseră luaţi în studiu, deoarece botaniştii observaseră mai înainte că substanţele din această categorie provoacă întreruperea mitozei în rădăcinile plantelor. Dintre diverşii carbamaţi a căror acţiune împotriva carcinomului experimental a fost cercetată, uretanul s-a dovedit a fi cel mai activ. Deşi compusul prezenta mai de grabă proprietăţi carcinostatice decît carcinolitice, el a fost aplicat la bolnavi cu carcinomatoză generalizată. Rezultatele nu au fost încurajatoare. Dar cu acest prilej s-a mai observat că la bolnavii trataţi se instala o leucopenie, fapt pentru care medicamentul a fost studiat în legătură cu tratamentul leucemiei (Paterson şi alţii, 1946). Succesul relativ obţinut a determinat numeroase cercetări asupra acţiunii uretanului în alte boli neoplazice, cu care ocazie s-a descoperit efectul său paliativ în mielomul multiplu.

Acţiune citotoxică. Acţiunea citotoxică a uretanului este asemănătoare în multe privinţe cu cea a azot-iperitelor, deşi uretanul este un compus mai puţin energic în acest sens. Medicamentul provoacă fragmentări ale cromozomilor şi împiedică diviziunea celulară în ţesuturile germinative, ca măduva oaselor şi epiteliul intestinal; în doze mari duce la degenerarea celulelor. Acţiunea sa asupra măduvei oaselor se manifestă în sîngele circulant prin leucopenie, trombocitopenie şi reticulocitopenie. Substanţa este capabilă să producă regresiunea maselor tumorale şi să prelungească viaţa şoarecilor cu leucemie spontană sau transplantată (Dustin, 1947; Law, 1947; Kirschbaum şi Lu, 1947; Cruz şi Moussatche, 1948; Skipper şi Bryan, 1949).

Scanned with OKEN Scanner

Mecanism de acțiune. Mecanismul acțiunii citotoxice a uretanului nu este încă precizat. Înainte de folosirea lui în tratamentul cancerului, compusul a fost studiat pe larg pentru acțiunea lui depresoare centrală. Cercetările au demonstrat că substanța blochează diviziunea celulară fără a influența în mod apreciabil consumul minim de oxigen. Aceasta a lăsat să se presupună că medicamentul împiedică într-un anumit fel metabolismul acidului nucleic, probabil inhibînd o fosfokinază încă neidentificată (Boyland și Rhoden, 1949). Studiile asupra distribuirii uretanului marcat cu izotopi nu au izbutit să pună în evidență nici captarea selectivă a substanței de către celulele în diviziune rapidă și nici legarea într-o măsură apreciabilă a medicamentului de către fracțiile de acizi nucleici ale nucleoproteinelor (Bryan și alții, 1949).

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Uretanul este absorbit rapid prin tubul digestiv. Transformările sale metabolice au fost urmărite cu precizie folosindu-se un compus marcat cu izotopi. Medicamentul se descompune cu ușurință în bioxid de carbon, etanol și amoniac, aproximativ 99% din carbonul carbonilic putînd fi decelat în aerul expirat (90%) și urină, într-un interval de 24 de ore. Restul de 1% din gruparea activă carbonil este reținut în organism și răspîndit în toate țesuturile (Bryan și alții, 1949; Boyland și Rhoden, 1949).

Preparate și posologie. *Uretanul*, F.S.U., se prezintă sub forma unor cristale incolore alungite sau ca o pulbere albă granuloasă. Se dizolvă cu ușurință, atît în apă, cît și în solvenții organici. În tratamentul leucemiei și al mielomului multiplu, uretanul se administrează pe cale bucală în tablete sau în capsule drageificate enterice, care conțin 0,3 sau 0,5 g de substanță. Se mai poate prescrie și în soluție apoasă 10%, corectată cu sirop. Doza de uretan variază în funcție de forma bolii și este precizată la paragraful privind aplicațiile terapeutice ale medicamentului.

Toxicitate clinică. Cea mai importantă acțiune toxică a uretanului este inhibarea funcțiilor măduvei oaselor. În tratamentul leucemiei, un anumit grad de inhibare controlată reprezintă însuși obiectivul terapeutic. Dar la unii bolnavi se poate produce o leucopenie gravă și aplazia măduvei oaselor, care se instalează cu o rapiditate explozivă, datorindu-se probabil unei anumite forme de reacție de sensibilizare. Reacția aceasta este uneori precedată de o anemie cu evoluție rapidă; dacă această anemie survine la un bolnav tratat cu uretan, medicamentul trebuie oprit, indiferent care este numărul leucocitelor, iar bolnavul trebuie supraveghiat atent, dat fiind pericolul instalării unei păncitopenii.

Uretanul produce tulburări gastro-intestinale sub formă de anorexie, greață și vărsături. Aceste fenomene se datoresc acțiunii iritante directe a medicamentului, ele putînd fi de obicei înlăturate prin reducerea dozei sau prin administrarea capsulelor care se dizolvă în intestin. Acțiunea depresoare centrală a uretanului determină anumite efecte sedative, acestea neatingînd însă decît rareori o intensitate care să impună modificarea dozei. Trebuie totuși manifestată prudență la indicarea dozelor pentru indivizii cu ocupații riscante.

Întrebuințări terapeutice. Deși există unele date izolate cu privire la remisiunile temporare produse de uretan la bolnavii cu tumori epiteliale diseminate, singurele indicații terapeutice recunoscute ale acestui medicament sînt leucemia și mielomul multiplu (Paterson și alții, 1946; Berman și Axelrod, 1948; Hirschboeck și alții, 1948; Sherwood, 1948; Watkins și alții, 1948; Loge și Rundles, 1949; Harrington și Moloney, 1950; Luttgens și Bayrd, 1951; Gellhorn, 1954).

Leucemia. Uretanul nu prezintă nici o valoare terapeutică în leucemia acută. Deși medicamentul face să scadă numărul globulelor albe, acest fenomen nu se însoțește de vreo ameliorare clinică, iar evoluția bolii nu este influențată.

Efectele uretanului în leucemia cronică sînt asemănătoare celor produse de iradiații și de azot-iperite. Leucemia mieloidă cronică reacționează mult mai intens și mai complet decît leucemia limfatică cronică. La prima dintre aceste boli, uretanul determină scăderea numărului leucocitelor, modifică formula leucocitară, apropiind-o de normal și reduce hipertrofia splenică și ganglionară. Se înregistrează și o creștere simultană a valorii hemoglobinei, precum și o ameliorare subiectivă. În leucemia limfatică cronică, uretanul reduce numărul leucocitelor circulante, dar scăderea infiltrațiilor tisulare este mică, iar ameliorările subiective sînt rare. Valoarea uretanului în tratamentul leucemiei cronice este foarte apropiată de cea a azot-iperitei. Medicamentul nu exercită un efect stabil asupra procesului leucemic, iar remisiunile obținute au o durată variabilă și limitată. Ușurința administrării și costul redus constituie avantajul lui față de radioterapie.

Doza de uretan în tratamentul leucemiei este determinată de reactivitatea bolnavului. Doza zilnică obișnuită este de 3 g, administrată după masă, în 3 prize egale. Se continuă în acest fel pînă cînd numărul leucocitelor scade la 20 000/mm³. Atunci, tratamentul este întrerupt în mod convențional, întrucît se poate prevedea că scăderea numărului globulelor albe va continua datorită reacției întîrziate. Cantitatea de uretan necesară pentru producerea efectelor urmărite variază mult de la caz la caz, fiind necesare doze totale între 20 și 100 g sau chiar mai mult.

Mielomul multiplu. Uretanul este medicamentul de elecție în tratamentul mielomului multiplu. Din păcate, afirmația aceasta se bazează nu atît pe efectele deosebite ale uretanului, cît pe lipsa de eficacitate a celorlalte medicamente. Totuși, la aproximativ 35% dintre bolnavi se obține o ameliorare marcată în urma tratamentului adecvat. Ameliorarea constă în reducerea numărului și a dimensiunilor celulelor mielomatoase din măduva oaselor, în revenirea către normal a valorii globulelor roșii și a hemoglobinei, în scăderea concentrației globulinelor plasmatice, într-o relativă îmbunătățire a funcției renale, în diminuarea febrei și a durerilor oaselor și în oprirea aparentă a evoluției leziunilor oaselor. Numai rareori pot fi puse radiologic în evidență fenomene de recalcificare, dar scăderea cifrei ridicate a calciului plasmatic, o dată cu creșterea nivelului fosfatazei alcaline, poate indica o anumită refacere a oaselor. Rezultatele tratamentului sînt mult mai impresionante în cazurile incipiente, decît în cele avansate.

În tratamentul mielomului multiplu, uretanul trebuie administrat o perioadă îndelungată, efectele favorabile nemanifestîndu-se înainte de 3—6 săptămîni. De regulă, medicamentul este prescris în doze zilnice de 3—5 g, pînă la totalul de 120—240 g. Dacă se obține o ameliorare satisfăcătoare, tratamentul este întrerupt pînă la reapariția simptomelor. Avantajele care, eventual, ar decurge din aplicarea unui tratament de întreținere, nu au fost încă studiate. Dar în legătură cu aceasta, Rundles și colaboratorii săi (1950) au semnalat cazuri în care celulele mielomatoase par să devină „dependente" de uretan în timpul unei perioade de cură prelungită, suspendarea medicamentului fiind urmată de o remisiune temporară.

SUBSTANȚELE ANALOGE ACIDULUI FOLIC

Substanțele analoge acidului folic (acidul pteroilglutamic) constituie un grup de compuși înrudiți ca formulă cu acest acid. Interesul farmacologic al com-

Scanned with OKEN Scanner

puşilor din această categorie constă în faptul că anumiţi reprezentanţi ai seriei respective blochează importanta acţiune a acidului folic asupra metabolismului acizilor nucleici şi asupra citopoezei. Această acţiune îşi găseşte aplicaţia sa terapeutică în tratamentul leucemiei acute.

Istoric. Interesantul istoric al descoperirii şi precizării compoziţiei chimice a acidului folic şi a derivaţilor săi este relatat pe scurt la capitolul 72. Rolul important al acestei vitamine a trezit în mod firesc curiozitatea pentru studierea antagoniştilor săi, aceştia fiind curînd obţinuţi de către chimişti (Jukes şi alţii, 1950). Unul din primii antagonişti sintetizaţi a fost acidul X-metil pteroilglutamic, un derivat relativ brut. Experienţele pe animale au demonstrat că includerea acestui antimetabolit în regimul alimentar duce la apariţia unor simptome de carenţă de acid folic, cel mai însemnat dintre ele fiind leucopenia (Franklin şi alţii, 1947). Au fost apoi efectuate cercetări terapeutice pentru stabilirea eventualei eficacităţi a antimetabolitului în leucemie. Deşi compusul folosit nu era foarte activ la om, s-a obţinut un oarecare grad de ameliorare hematologică. Mai concludentă a fost constatarea că administrarea acidului folic însuşi duce la agravarea bolii (Heinle şi Welch, 1948). De aceea, în momentul în care s-au realizat compuşi mai activi, ei au fost imediat supuşi experimentării clinice, rezultatele obţinute fiind expuse mai jos.

Chimia şi corelaţia dintre structură şi acţiune. Formula acidului folic (acidul pteroilglutamic, APG) este reprodusă la capitolul 72. Aşa cum era de presupus, există posibilitatea preparării a sute de substanţe analoge, dintre care multe au proprietăţi de antimetaboliţi. Un interes farmacologic deosebit prezintă 3 dintre compuşii respectivi, foarte activi în această privinţă. Toţi posedă un grup aminic înlocuit cu un hidroxil în poziţia 4 a inelului pteridinic. Aceşti compuşi sînt: acidul 4-aminopteroilglutamic *(aminopterina)*; acidul 4-amino-N^{10}-metilpteroilglutamic *(metotrexatul*, cunoscut mai înainte sub numele de *a-metopterină)* şi acidul 4-amino-pteroilaspartic *(aminoan-fol)*. La ultimul din aceste produse, radicalul de acid glutamic este înlocuit cu acidul aspartic. Şi alţi compuşi în afara substituenţilor 4-aminici pot acţiona ca antimetaboliţi, mulţi dintre aceştia fiind capabili să oprească creşterea microorganismelor care necesită prezenţa acidului folic în mediul de cultură. Dar, în general, la mamifere numai analogii 4-aminici s-au dovedit a fi foarte activi (Petering, 1952).

Mecanism de acţiune. Este aproape neîndoielnic că antagoniştii acidului folic îşi exercită efectele biologice acţionînd ca antimetaboliţi ai acidului folic. Iată o serie de argumente în sprijinul acestei afirmaţii: 1) simptomele intoxicaţiei cu antagonişti sînt identice cu cele ale carenţei totale de acid folic; 2) creşterea microorganismelor care au nevoie de acid folic poate fi inhibată cu ajutorul unor concentraţii reduse de antagonişti, inhibiţia fiind reversibilă prin adăugare de acid folic; 3) vitamina şi antivitamina respectivă prezintă aceeaşi strînsă înrudire structurală ca şi ceilalţi metaboliţi esenţiali cu antimetaboliţii lor. Dar s-a constatat încă de la primele cercetări asupra analogilor 4-amino ai acidului pteroilglutamic, că, la mamifere, este imposibil să contracarăm cu acid pteroilglutamic efectele antimetaboliţilor, chiar la administrarea unor cantităţi de vitamină extrem de mari. Acest fenomen paradoxal a fost clarificat atunci cînd s-a demonstrat că în organismul mamiferelor, acidul pteroilglutamic este transformat într-un compus foarte asemănător, *citrovorum factor* (acidul folinic), înainte de a participa la reacţiile complexe legate de metabolismul acidului nucleic (capitolul 72). Se consideră că tocmai acest fenomen de transformare este inhibat de antagoniştii acidului folic. De aceea, *citrovorum factor* poate proteja animalele împotriva efectelor toxice ale analogilor 4-aminici ai acidului pteroilglutamic (Nichol şi Welch, 1950) şi să anihileze la om efectele toxice ale acestor substanţe (Schoenbach şi alţii, 1950).

Acţiunea antagoniştilor acidului folic asupra diviziunii celulare a fost studiată pe larg de către Jacobson (1954). Aceşti analogi nu împiedică intrarea celulei în mitoză, ci, de fapt, întrerup mitoza în metafază. La embrionul de găină, acţiunea aceasta poate fi anulată de *citrovorum factor*, dar nu şi de acidul folic.

Toxicitate generală şi acţiune citotoxică. Acţiunea asupra animalelor a analogilor 4-aminici ai acidului pteroilglutamic a fost temeinic studiată de Philips şi colaboratorii săi (Philips şi Thiersch, 1949; Ferguson şi alţii, 1950; Philips şi alţii, 1950). Animalele cărora li se administrează doza minimă letală supravieţuiesc cel puţin 48 de ore, murind de obicei în 3—5 zile. Aspectele cele mai importante ale acestei intoxicaţii mortale sînt anorexia, scăderea treptată în greutate, diareea sanguinolentă, leucopenia, astenia şi coma. Leziunile patologice sînt localizate îndeosebi la tractul intestinal şi măduva oaselor. După 6 ore apar intumescenţa şi vacuolizarea citoplasmei celulelor mucoase ale intestinului. Urmează descuamarea celulelor epiteliale, trecerea plasmei în lumenul intestinal şi infiltrarea leucocitară a submucoasei. Pînă la urmă, în întregul intestin se instalează o gravă enterită hemoragică descuamativă.

Degenerarea măduvei oaselor evoluează rapid. După 24 de ore apar tulburări de maturaţie a eritrocitelor. Proliferarea formelor tinere din seria roşie este inhibată, o mare parte din elementele eritrocitare tinere prezentînd un aspect megaloblastic. Se produce de asemenea o rapidă alterare a mielopoezei, iar după cîteva zile măduva oaselor devine aplastică. Se constată şi o scădere a numărului elementelor limfoidale din ţesutul limfatic, fără să apară însă fenomene necrotice. Perturbarea citopoezei se evidenţiază în sîngele circulant printr-o granulocitopenie şi reticulocitopenie marcată şi printr-o limfopenie moderată.

Scanned with OKEN Scanner

Antagoniștii acidului folic afectează intens embriogeneza. Acțiunea lor se exercită asupra mezenchimului. Țesutul decidual și placentar nu sînt alterate de dozele care provoacă moartea fătului. Embrionii tineri sînt mult mai sensibili decît cei dezvoltați (Thiersch și Philips, 1950). Antagoniștii acidului folic nu trebuie administrați în cursul sarcinii decît în caz de necesitate imperioasă.

Acțiunea în leucemia experimentală. Viața animalelor de experiență cu leucemie transplantată sau spontană a putut fi prelungită prin tratamentul cu antagoniștii acidului folic, fapt care constituie baza experimentală a aplicațiilor terapeutice ale produșilor amintiți. Merită reținute 2 observații importante. *Citrovorum factor* împiedică acțiunea chimioterapică a derivaților 4-aminici ai acidului pteroilglutamic. Aceasta dovedește că *citrovorum factor*, folosit în scop clinic pentru prevenirea manifestărilor toxice ale tratamentului antimetabolic, poate neutraliza de asemenea acțiunea lor terapeutică. Prezintă un mare interes și faptul că la injectarea celulelor leucemice provenite de la animalele tratate cu antagoniștii acidului folic, primitorii sensibili prezintă o toleranță crescută față de acțiunea antimetaboliților, toleranță care se accentuează o dată cu injectările ulterioare, astfel că, în cele din urmă, medicamentul nu mai exercită nici un efect chimioterapic. Aceeași stare refractară se instalează și în leucemia clinică. Fenomenul se aseamănă în multe privințe cu apariția la microorganisme a rezistenței față de medicamente, lăsînd să se presupună existența la celulele leucemice a unui anumit mod de adaptare (Burchenal și alții, 1949; Law și Boyle, 1950).

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Aminopterina și metotrexatul se absorb cu ușurință din tractul gastro-intestinal. S-a observat că metotrexatul dispare repede din sînge, nemaiputînd fi pus în evidență după 3—12 ore. Alterarea funcției renale determină o creștere considerabilă a duratei menținerii în plasmă a acestui compus, fiind astfel necesară adoptarea unor măsuri deosebite de prevedere la tratarea bolnavilor care pezintă și insuficiență renală (Burchenal și alții, 1951).

Preparate, posologie și căi de administrare. Antagoniștii acidului folic cu cea mai largă utilizare terapeutică sînt *aminopterina* și *metotrexatul*. Ei se prezintă sub formă de tablete pentru administrarea orală care conțin 1 sau 2 mg de substanță. Pentru un copil de 5 ani se aplică o doză zilnică unică de 0,25—0,5 mg aminopterină pe cale bucală, doză care poate fi injectată intramuscular. Metotrexatul este ceva mai puțin activ. El se administrează pe aceleași căi în doză unică zilnică de 1,25—5 mg. Tratamentul începe în mod obișnuit cu doza minimă, pînă la manifestarea reacției terapeutice, așa cum s-a arătat mai sus. Schema obișnuită de tratament la copiii cu leucemie acută constă în administrarea zilnică a antifolicilor timp de 3 săptămîni sau și mai mult, pînă la apariția remisiunii, pusă în evidență prin restabilirea funcției și morfologiei normale a măduvei oaselor. În caz că se produc fenomene toxice, medicamentul este suspendat timp de 7—10 zile și apoi reluat în doze mai mici. Dacă remisiunea nu are loc, dar bolnavul prezintă o stare generală îndeajuns de bună, tratamentul poate fi continuat, folosindu-se doze mai mari timp de cel puțin 2 luni, în speranța că aceasta se va produce pînă la urmă (Burchenal, 1954).

În caz că remisiunea s-a instalat, avem de ales între următoarele atitudini. Medicația poate fi suspendată pînă la apariția recăderii. Biopsia sternală trebuie efectuată bisăptămînal pentru a decela recăderea într-un stadiu cît mai precoce. Alt mod de a proceda constă în continuarea tratamentului; medicamentul este administrat o dată la 2 zile. Cu cît trece timpul, bolnavul devine tot mai sensibil la acțiunea toxică a medicamentului și tot mai refractar la cea terapeutică, astfel că trebuie recurs la un alt produs. Problema aceasta este expusă în legătură cu utilizarea în leucemie a hormonilor corticosteroizi.

Aplicații terapeutice și toxicitate clinică. Antagoniștii acidului folic reprezintă mijloace terapeutice valoroase în leucemia acută, fapt stabilit pentru prima oară de Farber și colaboratorii (1948). Tratamentul se dovedește mai eficace la copii decît la adulți. Dar chiar la copii, frecvența remisiunilor obținute este de numai aproximativ 50%. Nu au fost precizate criteriile care ne-ar putea permite să prevedem modul individual de a reacționa la tratament, în afară de constatarea că leucemia acută cu monocite nu beneficiază de această medicație.

În aproximativ 1/3 dintre cazurile de leucemie acută la copii se obține o ameliorare spectaculoasă, dar trecătoare. Sîngele circulant și măduva oaselor capătă din nou caractere normale, numărul globulelor roșii și al plăcuțelor crește, apropiindu-se de normal, febra dispare, durerile oaselor se atenuează, limfadenopatia, hepatomegalia și splenomegalia retrocedează, pofta de mîncare revine, copilul reacționînd la mediul înconjurător cu vigoare și cu plăcere reînnoită. Ameliorarea survine în cîteva săptămîni. Din nefericire, durata remisiunii este limitată. În unele cazuri este de numai cîteva săptămîni, în altele chiar de un an. În 20% dintre cazuri, remisiunea hematologică este incompletă, deși avem de-a face cu o ameliorare simptomatică. În celelalte 50% dintre cazuri, inhibarea funcției măduvei oaselor reprezintă principala acțiune a medicamentului, fenomenele hemoragice combinate cu debilitatea datorită bolii provocînd rapid decesul chiar în cursul tratamentului.

Tratamentul cu antagoniștii acidului folic impune o supraveghere permanentă a bolnavului în vederea precizării dozei corespunzătoare și a evitării unor grave accidente toxice. Unul dintre obiectivele tratamentului este restabilirea tabloului citologic normal în măduvă și în sîngele circulant.

Scanned with OKEN Scanner

La unii bolnavi, aceasta se realizează fără să se ajungă la leucopenie sau la aplazia măduvei oaselor. Dar în mod curent se dovedeşte necesar să se provoace o hipoplazie medulară destul de marcată, medicaţia fiind apoi suspendată temporar spre a permite regenerarea unor elemente hematopoetice relativ normale. Pentru realizarea acestui obiectiv, uneori este necesară reducerea numărului globulelor albe pînă la 2000/mm³, dacă cifra iniţială a fost ridicată, sau pînă la 500, dacă a fost mică. Dacă este nevoie să se ajungă la hipoplazia măduvei oaselor, eritropenia produsă poate fi corectată prin transfuzii de sînge. Trombocitopenia, însoţită de sîngerare, este greu de combătut, astfel încît uneori se impune întreruperea tratamentului medicamentos. Problema este şi mai complicată, cînd trombocitopenia exista înainte de începerea tratamentului.

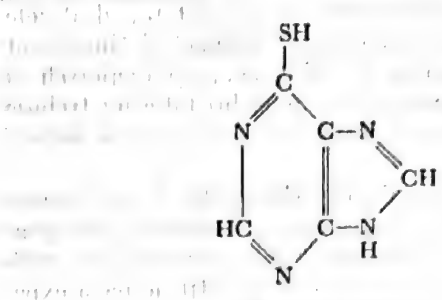
Utilizarea antagoniştilor acidului folic dă loc şi altor reacţii nedorite. Diareea constituie indiciul unei carenţe grave de acid folic şi impune suspendarea medicaţiei; altminteri se poate ajunge la enterite hemoragice şi la moarte prin perforaţie intestinală. Stomatita ulceroasă este o altă complicaţie frecventă, care implică oprirea tratamentului pentru a evita gangrena părţilor moi ale feţei şi gîtului. Un efect secundar mai rar întîlnit este alopecia, o complicaţie reversibilă şi fără gravitate.

În mod sporadic, antagoniştii acidului folic au fost experimentaţi clinic în tratamentul altor tipuri de boli neoplazice. Remisiuni întîmplătoare s-au putut obţine în unele cazuri de limfosarcoame, reticulosarcoame, melanosarcoame şi simpaticoblastoame, dar utilizarea în aceste afecţiuni a medicaţiei amintite nu este recomandabilă, datorită toxicităţii sale.

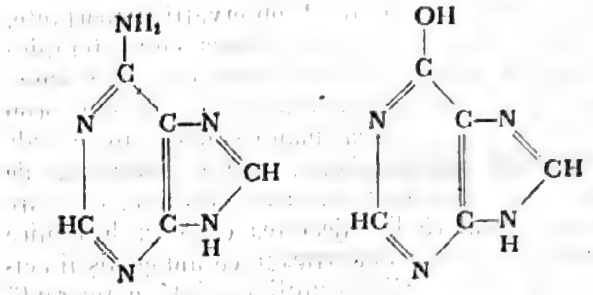
6-MERCAPTOPURINA

În 1942, Hitchings şi colaboratorii săi de la laboratoarele de cercetări Wellcome au iniţiat studierea multilaterală a proprietăţilor biologice şi farmacologice ale analogilor purinelor şi pirimidinelor întîlnite în natură. Se urmăreau 2 obiective: 1) sintetizarea unor compuşi care ar fi putut elucida procesul metabolic complex ce stă la baza anabolismului acizilor nucleici; 2) descoperirea unor compuşi care să influenţeze metabolismul acizilor nucleici la microorganisme sau la celulele neoplazice într-o măsură mai mare decît pe cel al gazdei, acţionînd astfel ca agenţi chimioterapici (Hitchings şi alţii 1950). În 1946, Rhoads şi colaboratorii săi de la Institutul Sloan-Kettering au propus un plan de conlucrare pentru studierea acţiunii acestor antimetaboliţi ai acizilor nucleici asupra neoplasmelor experimentale şi clinice. Acest important program de cercetări este în curs. Unul dintre compuşii remarcaţi cu această ocazie a fost 6-mercaptopurina, care s-a dovedit utilă în tratamentul leucemiei.

Chimie şi preparate. Sintetizarea 6-mercaptopurinei a fost realizată de către Elion şi colaboratorii săi (1952). Substanţa este un compus analog al adeninei, unul din constituenţii acidului nucleic, şi al hipoxantinei, baza purinică cunoscută. Formulele lor chimice sînt următoarele:



6-Mercaptopurina



Adenina Hipoxantina

6-Mercaptopurina este livrată sub numele de *purinetol*. Acesta se prezintă în tablete de 50 mg, pentru administrare pe cale bucală.

Acţiuni farmacologice. Singura acţiune farmacologică importantă a 6-mercaptopurinei este cea legată de efectele sale citotoxice. La microorganisme, 6-mercaptopurina se comportă ca un antimetabolit al adeninei şi hipoxantinei (Elion şi alţii, 1951). Este probabil ca ea să exercite o acţiune asemănătoare şi în ţesuturile mamiferelor. Dar, la mamifere, efectele analogilor purinici nu pot fi neutralizate prin administrarea de adenină sau hipoxantină.

Proprietăţile farmacologice ale 6-mercaptopurinei sînt asemănătoare cu ale celorlalţi compuşi care împiedică metabolismul acizilor nucleici. Principalele efecte ale dozelor mari se exercită la mamifere asupra măduvei oaselor şi a epiteliului intestinal. Leucopenia, trombocitopenia şi reticulocitopenia sînt indicii ale hipoplaziei măduvei oaselor produse de către substanţa respectivă. La nivelul tractului intestinal, 6-mercaptopurina provoacă denudarea suprafeţei epiteliale, apariţia de nuclei atipici în celulele glandelor, congestia şi dilatarea capilarelor. Se adaugă o serie de simptome, printre care anorexia, greaţa, vărsăturile şi diareea sanguinolentă. Dozele letale produc de asemenea modificări degenerative ale ficatului (Clarke şi alţii, 1953).

6-Mercaptopurina şi compuşii înrudiţi cu ea prezintă un mare interes teoretic, mai ales pentru studierea metabolismului acizilor nucleici la microorganisme

(comunicările lui Elion şi Hutchinson la Conferinţa din 1954). Cercetările asupra sensibilităţii şi rezistenţei bacteriilor şi asupra influenţării metabolismului acizilor nucleici ai acestora de către purine, pirimidine şi analogii acestora pot da la iveală mulţi agenţi chimioterapici utili.

6-Mercaptopurina este eficace şi în tratamentul leucemiei experimentale la animale. Ca şi în cazul celorlalte medicamente de acest fel, celulele leucemice devin rezistente la agentul inhibitor. Poate exista o rezistenţă identică faţă de alţi analogi purinici, o dată cu creşterea sensibilităţii la antagoniştii acidului folic (Law, 1953). Importanţa elucidării acestor fenomene şi a altor aspecte legate de problema atît de complexă a tratamentului afecţiunilor cu caracter malign este incontestabilă.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. 6-Mercaptopurina se absoarbe cu uşurinţă din tubul digestiv. Transformările ei metabolice au fost urmărite cu ajutorul substanţei marcate S^{35}. O parte din medicament este excretată rapid, fără să fi suferit vreo modificare; alta apare în urină sub formă de acid 6-tiouric. Cantităţi apreciabile sînt însă încorporate în acizii nucleici, putînd fi decelate, atît în fracţiile de acid ribonucleic, cît şi în cele de acid dezoxiribonucleic.

Întrebuinţări terapeutice şi toxicitate clinică. Principala indicaţie a 6-mercaptopurinei este în tratamentul leucemiei acute la copii (Burchenal şi alţii, 1953; Conferinţa din 1954). Limitările şi accidentele în cazul antagoniştilor acidului folic se aplică şi la 6-mercaptopurină. Cam 50% dintre copii prezintă ameliorări satisfăcătoare sau parţiale. Recăderile, complicate cu rezistenţa la medicament, survin însă după cîteva săptămîni sau după cîteva luni, durata medie a unei remisiuni fiind de aproximativ 8 săptămîni. 6-Mercaptopurina dă unele rezultate şi în leucemia acută a adultului, frecvenţa remisiunilor fiind totuşi mult mai redusă decît la copii.

6-Mercaptopurina se administrează pe cale orală, în doze unice zilnice. Doza medie zilnică este 2,5 mg/kilocorp. Pentru obţinerea unei remisiuni este nevoie de aproximativ 3—6 săptămîni de tratament, după care administrarea medicamentului continuă pînă cînd recăderea ne arată că boala nu mai poate fi influenţată de preparatul în speţă. Dacă remisiunea nu se produce prin cura indicată, doza poate fi mărită cu precauţie pînă la 5 mg/kilocorp, urmărindu-se cu atenţie eventualele accidente toxice. Invers, doza medie trebuie redusă dacă survin reacţii nefavorabile. În caz de recădere hematologică, creşterea dozei rămîne aproape fără efect.

Deşi toleranţa la efectele terapeutice ale 6-mercaptopurinei se instalează destul de rapid, se pare că nu există o toleranţă încrucişată între analogii purinici, pe de-o parte, şi antagoniştii acidului folic şi corticosteroizi pe de alta. Consecinţele practice ale acestui fenomen sînt prezentate la paragraful despre cortizon.

Excesul de 6-mercaptopurină duce la leucopenie, trombocitopenie şi anemie. Numărul leucocitelor trebuie supraveghiat îndeaproape, medicaţia urmînd să fie suprimată timp de cîteva zile şi reluată în doze mai mici în cazul apariţiei unei leucopenii importante. Reacţiile gastro-intestinale sînt de obicei moderate. Foarte rar se observă leziuni ale cavităţii bucale şi ele nu ating gravitatea celor provocate de antagoniştii acidului folic.

6-Mercaptopurina dă rezultate şi în tratamentul leucemiei mieloide cronice. Se administrează în acelaşi mod ca în leucemia acută. Dar în caz că nu avem posibilitatea aplicării de iradiaţii, mileranul pare să fie medicamentul preferabil. Analogii purinici pot de asemenea să determine ameliorări obiective sau subiective la bolnavii cu reticulosarcoame generalizate. Se pare că nu sînt eficace în cazul celorlalte tumori solide.

ACTH ŞI CORTIZONUL

Farmacologia şi principalele indicaţii terapeutice ale ACTH şi cortizonului sînt prezentate în altă parte (capitolul 71). Vom expune aci numai aplicaţiile hormonilor în tratamentul afecţiunilor maligne. Ele se limitează la leucemia acută a copilului şi la limfoamele maligne.

Leucemia acută. Hipercorticismul provocat determină remisiuni clinice în aproximativ 70% din cazurile de leucemie acută la copii. Uneori remisiunea constă numai în ameliorări subiective, dar peste 50% din bolnavii care reacţionează favorabil prezintă şi o îmbunătăţire a tabloului hematologic. Remisiunea se instalează mai grabnic decît la tratamentul cu antimetaboliţi. Durata remisiunilor este foarte variabilă şi greu de prevăzut; ea poate fi numai de 2 săptămîni, dar în unele cazuri, destul de rare, a fost şi de 9 luni. Recăderea este inevitabilă, după care boala devine mai rezistentă la tramentul hormonal şi pînă la urmă, total refractară.

Leucemia adultului este influenţată rareori favorabil de hipercorticismul provocat. Dar la unii bolnavi cu stare generală rea, însoţită de purpură, cura cu ACTH sau cortizon ameliorează simptomele generale şi face să dispară purpura, fără a modifica în mod apreciabil aspectul măduvei oaselor şi al sîngelui circulant. Tratamentul de susţinere prin transfuzii de sînge şi prin alte mijloace poate contribui şi el la îmbunătăţirea stării bolnavului. Uneori aceşti bolnavi prezintă o remisiune spontană, deşi temporară, ceea ce îndreptăţeşte instituirea terapiei hormonale.

Nu există o prea mare deosebire între ACTH şi cortizon în tratamentul leucemiei acute. La copil, doza

Scanned with OKEN Scanner

medie injectabilă de corticotropină este de 60—100 u./zi, administrată în 4 fracţiuni. Dacă se foloseşte un preparat cu resorbţie întîrziată sau perfuzii continue intravenoase, doza poate fi redusă, aşa cum se arată în altă parte. Cortizonul se administrează pe gură de 4 ori pe zi, în doza zilnică totală de 100—200 mg. Aceste doze produc aproape totdeauna fenomene de hipercorticism. Tratamentul este însă întrerupt numai dacă survin reacţii grave. Infecţia este o complicaţie deosebit de serioasă în cursul administrării de hormoni; în asemenea cazuri trebuie instituit cît mai curînd posibil un tratament cu antibiotice susţinut.

Tratamentul general al leucemiei acute. Cunoaştem 3 categorii de produse care determină remisiuni în leucemia acută: antagoniştii acidului folic, 6-mercaptopurina, precum şi ACTH sau cortizonul. La folosirea oricărui din aceşti agenţi se produc recăderi şi se instalează rezistenţa faţă de medicament. Dar se pare că între grupuri nu există o rezistenţă încrucişată. O problemă discutată este cea a modului cel mai eficient de combinare a diveselor medicamente. Pentru a răspunde la această întrebare, vor fi necesare, desigur, cercetări îndelungate. Cîteva principii sînt însă precizate de pe acum. Burchenal face recomandările care urmează (1954).

Dacă bolnavul se găseşte într-o fază acută, tratamentul va începe cu ACTH şi cortizon, deoarece antimetaboliţii necesită cel puţin 3 săptămîni pentru a declanşa remisiunea. O dată obţinută remisiunea sau depăşit momentul alarmant sau dacă bolnavul nu se găseşte dintru început în stare gravă, trebuie folosită 6-mercaptopurina sau antagoniştii acidului folic. Alegerea între aceste 2 tipuri de preparate se bazează în cea mai mare măsură pe observaţii empirice. Dacă bolnavul nu a atins vîrsta de 10 ani, iar numărul globulelor albe este sub 50.000, se recomandă utilizarea antagoniştilor acidului folic. Dacă însă numărul globulelor albe trece de 50.000 sau bolnavul depăşeşte vîrsta de mai sus, se pare că 6-mercaptopurina este mai aptă să producă remisiunea. Dacă se obţine ameliorarea cu ajutorul antimetabolitului folosit cel dintîi, tratamentul trebuie continuat cu acest agent tot timpul cît se menţine remisiunea. Numai după apariţia recăderii vom recurge la alţi antimetaboliţi. Vom păstra cortizonul şi ACTH pentru fazele de agravare a bolii, ca de exemplu perioadele de trecere de la utilizarea unui antimetabolit la a altuia.

Întrucît apariţia tulpinilor rezistente de celule leucemice pare să se bazeze pe principiile care determină instalarea rezistenţei bacteriene faţă de medicaţia chimioterapică, este îndreptăţită întrebarea: de ce nu se foloseşte terapia asociată? Nu dispunem încă de o explicaţie a faptului observat empiric că folosirea succesivă a medicamentelor este mai eficace.

Rolul chimioterapiei în leucemia acută. Dat fiind că în leucemia acută, moartea survine rapid, oricît de active ar fi mijloacele terapeutice de care dispunem, s-a emis părerea că utilizarea medicamentelor este inutilă. Burchenal (1954) a prezentat cîteva argumente împotriva acestei atitudini defetiste. Mulţi copii trataţi duc o existenţă normală în decursul bolii, în timp ce bolnavii netrataţi pot prezenta destule complicaţii chinuitoare. În cursul perioadei de remisiune, familia are răgazul să se adapteze la noua situaţie. În sfîrşit, perioada de remisiune este în mod cert mai lungă şi aproximativ 50% dintre bolnavi supravieţuiesc un an sau chiar mai mult. Nu înseamnă că se manifestă un optimism exagerat prevăzînd descoperirea într-un viitor apropiat a unui medicament şi mai eficace decît cele descrise anterior.

Limfoamele maligne. ACTH şi cortizonul nu sînt mijloace complete de tratament al limfoamelor maligne şi dispunem de prea puţine dovezi că administrarea lor ar duce la distrugerea celulelor maligne. Dar, în unele cazuri hormonii constituie totuşi un tratament de susţinere. Este un lucru curent ca suferinzii de boala Hodgkin sau cei cu limfosarcom să manifeste simptome generale ca: astenia, anorexia, febra şi pancitopenia. Ele se datoresc atît bolii, cît şi mijloacelor terapeutice care inhibează funcţia măduvei oaselor. În asemenea împrejurări, hipercorticismul provocat poate avea efecte considerabile asupra stării generale, stimulînd de asemenea într-o oarecare măsură măduva oaselor. Simptomele tind să reapară după întreruperea hormonoterapiei, ceea ce ne arată că numai manifestările bolii şi nu însuşi procesul morbid au fost influenţate de cură. De aceea, importanţa acestui tip de tratament este de a asigura bolnavului o perioadă relativ asimptomatică, în cursul căreia starea lui generală să se poată ameliora îndeajuns pentru a-i permite să suporte ulterior tratamentul specific.

ESTROGENII ŞI ANDROGENII

Datele despre farmacologia estrogenilor şi a androgenilor sînt prezentate în alt capitol. Aci vom expune indicaţiile lor în tratamentul unor afecţiuni neoplazice. Utilizarea lor în acest scop se explică prin aceea că unele organe care constituie în mod frecvent sediul iniţial al unor tumori maligne, în primul rînd prostata şi glanda mamară, sînt dependente de hormoni în ce priveşte creşterea, funcţia şi integritatea lor morfologică. O perioadă de timp, carcinoamele dezvoltate pe aceste organe manifestă unele din exigenţele hormonale caracteristice pentru omologii lor normali. Prin transformarea mediului hormonal al acestor tumori devine posibilă modificarea, într-o oarecare măsură, a evoluţiei procesului neoplazic.

Scanned with OKEN Scanner

CONTROLUL FUNCŢIEI ANDROGENICE ÎN CARCINOMUL DE PROSTATĂ

Promovarea tratamentului stabilizator al funcţiei androgenice în carcinomul de prostată se datoreşte în mare măsură lui Huggins şi colaboratorilor săi (1941). Cercetările acestora prezintă o deosebită importanţă din mai multe motive: 1) ei au dat exemplul atitudinii raţionale în chimioterapia cancerului, prin aceea că principiile teoretice care orientează experimentarea metodelor terapeutice se bazează pe noţiuni biochimice fundamentale; 2) controlul funcţiei androgenice constituie prima măsură chimioterapică eficace în carcinomatoza diseminată, stimulînd puternic cercetările în acest domeniu; 3) cu toate că nici un caz de carcinom prostatic nu a fost vindecat cu ajutorul acestui tratament, durata vieţii bolnavului a crescut, mii de suferinzi beneficiind de ameliorările pe care le determină.

Explicaţia şi mecanismul de acţiune. Corelaţia dintre prostată şi funcţia testiculară a fost observată încă de la începutul secolului al XIX-lea, cînd s-a remarcat că orhiectomia este urmată de regresiunea prostatei. Într-adevăr, către sfîrşitul aceluiaşi secol s-a practicat în mod frecvent castrarea pentru tratamentul hipertrofiei prostatice benigne, procedeu operator abandonat în urma perfecţionării tehnicii prostatectomiei. În 1953, Kutscher şi Wolbergs au demonstrat că ţesutul prostatic normal este bogat în fosfatază acidă. Ulterior, Gutman şi colaboratorii săi (Gutman şi alţii, 1936; Gutman şi Gutman, 1938; Sullivan şi alii, 1942) au observat că prostata se îmbogăţeşte în fosfatază acidă la pubertate şi că bolnavii cu carcinom metastatic prezintă o concentraţie crescută de fosfatază acidă plasmatică. S-a mai semnalat o concentraţie ridicată a enzimei în tumorile primitive şi în metastaze. Faptele acestea ne arată că ţesutul prostatic metastazic se comportă la fel cu glanda normală în ceea ce priveşte dependenţa sa funcţională faţă de androgeni. Huggins şi colaboratorii săi (1939) au adus noi dovezi în legătură cu această dependenţă funcţională a prostatei faţă de secreţia testiculară. Ei au constatat, la cîine, atrofierea glandei şi încetarea secreţiei ca urmare a castrării, aceste efecte putînd fi anihilate prin administrarea de androgeni. O importanţă şi mai mare a prezentat observaţia că administrarea de estrogeni poate bloca efectele androgenilor.

Bazîndu-se pe aceste constatări experimentale, Huggins şi colaboratorii săi (1941) au presupus că prin orhiectomia bilaterală, practicată la bolnavii cu carcinom de prostată într-un stadiu avansat, se pot obţine ameliorări clinice importante, o ipoteză care s-a dovedit exactă. S-a mai demonstrat că rezultate asemănătoare pot fi obţinute prin administrarea de estrogeni (Herbst, 1941). Caracterul acestei acţiuni va fi descris mai jos.

Nu se cunoaşte mecanismul intim prin care lipsa androgenilor duce la modificări regresive ale celulelor prostatice normale sau maligne. Din studiile lui Barron şi ale lui Huggins (1944) rezultă că se produc transformări metabolice celulare, aceşti cercetători punînd în evidenţă o reducere a fazei oxidative a metabolismului hidrocarbonat în ţesutul prostatic prelevat de la animalele lipsite de androgeni sau tratate cu estrogeni. Multe probleme au rămas însă neelucidate. Una dintre cele mai importante probleme legate de aplicaţiile terapeutice este dacă estrogenii au o acţiune directă asupra ţesutului prostatic sau suprimă numai secreţia hormonilor tropici ai adenohipofizei, împiedicînd prin aceasta secreţia androgenilor. Există numeroase observaţii care ne arată că estrogenii exercită o acţiune periferică. Este de ajuns să spunem că actualmente se consideră că bolnavii supuşi tratamentului asociat, orhiectomie şi terapie estrogenică, se prezintă mai bine decît cei trataţi numai cu una din aceste metode. S-a mai observat că, dacă după orhiectomie survin recăderi, unii bolnavi reacţionează favorabil la tratamentul cu estrogeni. Niei una din aceste observaţii nu constituie un argument absolut în favoarea acţiunii directe a estrogenilor asupra prostatei, deoarece hormonii sexuali feminini pot, eventual, inhiba secreţia de androgeni sau a unor precursori ai androgenilor din cortexul suprarenal.

În cele din urmă, la bolnavii sub tratament de blocare a funcţiei androgenice intervin recăderi, aceasta constituind încă o problemă importantă. Explicaţia cea mai probabilă este că în celulele prostatice care au supravieţuit tratamentului, s-au produs diferenţieri progresive ce înlesnesc apariţia celulelor care vor înceta să depindă de androgeni.

Întrebuinţări terapeutice. Cu tot numărul mare de cazuri de carcinom prostatic tratate prin orhiectomie, cu estrogeni sau prin asocierea acestor 2 metode, încă nu se pot stabili reguli absolute cu privire la cea mai bună schemă de tratament. Dar, dintr-o analiză statistică pe mai mult de 1800 de cazuri, s-au putut trage unele concluzii provizorii (Nesbit şi Baum, 1950). Stabilizări cu o durată de 5 ani au fost obţinute în cancerul de prostată prin folosirea combinată a orhiectomiei şi estrogenilor la bolnavii care, aplicîndu-li-se un tratament precoce, nu prezentau metastaze. De aceea, instituirea din timp a tratamentului este imperios necesară. Cînd metastazele s-au şi produs, orhiectomia pare a fi mai indicată decît terapia cu estrogeni, şi chiar combinarea acestor metode nu se dovedeşte mai recomandabilă. Dacă intervin recăderi după aplicarea separată, fie a orhiectomiei, fie a estrogenilor, se obţine o oarecare ameliorare simptomatică prin folosirea celeilalte metode, dar de regulă, ameliorarea nu este prea importantă. Dat fiind că orhiectomia este indicată indiferent de existenţa metastazelor şi că, în anumite cazuri, utilizarea estrogenilor contribuie şi ea la obţinerea unor rezultate favorabile, se recomandă folosirea ambelor procedee în toate cazurile de carcinom prostatic, îndată după stabilirea diagnosticului.

Alegerea estrogenului este în mare măsură determinată de costul medicamentului şi de cazul în speţă. Produsele naturale nu prezintă nici un avantaj faţă de preparatele sintetice, iar calea de administrare orală este cea mai convenabilă pentru bolnav. Pentru aceste motive, dietilstilbestrolul sau un compus sinteţic înrudit sînt preparatele de elecţie. Nu este dovedit că tratamentele cu doze foarte mari ar da rezultate mai bune. Doza medie de dietilstilbestrol este de 5 mg, administrată o dată pe zi. De fapt, după cîteva săptămîni, mulţi clinicieni competenţi reduc doza zilnică pînă la 1 mg. Doza pentru ceilalţi estrogeni este în funcţie de intensitatea acţiunii lor (tabelul 65).

Rezultatele tratamentului. Instituirea tratamentului de blocare a funcţiei androgenice determină prompt ameliorări subiective şi obiective în carcinomul de prostată. Din punctul de vedere al bolnavului, cea mai importantă dintre acestea este uşurarea durerii. Ea se însoţeşte de o creştere a poftei de mîncare şi a greutăţii corporale, precum şi de o senzaţie de bună dispoziţie. Obiectiv, se constată o regresiune a tumorii primitive şi a metastazelor din ţesuturile moi. Biopsiile în serie evidenţiază modificări ale nucleului şi citoplasmei în ţesuturile maligne, după cîteva luni o mare parte a acestora putînd fi înlocuită cu ţesut cicatriceal (Schenken şi alţii,

Scanned with OKEN Scanner

1942; Fergusson şi Pagel, 1945). Dar celulele maligne nu dispar cu totul. Cifra crescută a fosfatazei acide a plasmei se apropie de normal. Cifra fosfatazei alcaline mai întîi creşte, ca apoi să scadă. Adesea se produce, concomitent, o corectare a anemiei.

Un procent redus de bolnavi cu carcinom de prostată nu manifestă nici o ameliorare după acest tratament. Explicaţia fenomenului poate ţine de caracterul celulei maligne; se presupune că tumorile epiteliale anaplazice sînt rezistente la tratament, în timp ce adenocarcinoamele sînt sensibile. Aceasta vine în sprijinul teoriei că adenocarcinomul este constituit din celule epiteliale mature, drept care reacţionează în acelaşi mod cu epiteliul normal. Merită semnalat şi faptul că mulţi bolnavi fără cifra fosfatazei acide din plasmă crescută reacţionează favorabil la tratament. De altminteri în anumite cazuri sporadice, valorile fosfatazei acide din plasmă cresc după orhiectomie sau administrarea de estrogeni. Fenomenul nu a fost încă explicat.

Pînă la urmă, tumorile prostatice devin insensibile la lipsa de androgeni, cît şi la prezenţa estrogenilor, astfel că tumoarea malignă se îndreaptă către stadiul final. Actualmente este însă un lucru bine stabilit că durata vieţii bolnavilor trataţi este simţitor mai crescută în comparaţie cu cea a bolnavilor netrataţi. De o şi mai mare importanţă este ameliorarea produsă în urma tratamentului.

Reacţii secundare. Tratamentul de blocare a funcţiei androgenice reprezintă una din cele mai tolerabile forme de chimioterapie a cancerului. Trauma psihică provocată de orhiectomie nu este lipsită de urmări, dar este atenuată într-o anumită măsură de vîrsta bolnavului. Acelaşi lucru este valabil în ce priveşte impotenţa sexuală, care, de regulă, dar nu întotdeauna, însoţeşte atît orhiectomia, cît şi terapia cu estrogeni. După orhiectomie şi în lipsa altui tratament, bolnavii simt adesea valuri de căldură. Fenomenul poate fi corectat prin administrarea de estrogeni. Estrogenii provoacă uneori reacţii nedorite descrise amănunţit în altă parte (capitolul 68). În anumite cazuri se semnalează uşoare tulburări gastro-intestinale. Se poate produce şi o creştere a volumului lichidului extracelular la bolnavii cu funcţia cardiacă deficitară. Ginecomastia este o tulburare care survine la un număr redus de bolnavi. În cîteva cazuri s-au înregistrat la bărbat carcinoame de mamelă în urma tratamentului prelungit cu estrogeni.

ESTROGENII ŞI ANDROGENII ÎN TRATAMENTUL CARCINOMULUI MAMAR

Estrogenii şi androgenii şi-au găsit întrebuinţarea şi în tratamentul formelor înaintate ale carcinomului mamar. În cazurile inoperabile, în care determinările metastatice sînt prea răspîndite pentru a permite o iradiere eficace, hormonii pot fi de oarecare utilitate.

Bazele experimentale şi explicarea modului de acţiune. Una dintre primele lucrări experimentale asupra relaţiei dintre secreţia ovariană şi carcinomul sînului este observaţia lui Loeb că frecvenţa cancerului spontan de sîn la şoarecele-femelă poate fi simţitor redusă prin castrare (Lathrop şi Loeb, 1916; Loeb, 1919). Ulterior, Lacassagne (1936) a demonstrat că, la o rasă de şoareci la care numai femelele, nu şi masculii, prezentau o incidenţă crescută a cazurilor de carcinom spontan al sînului, administrînd estrogeni masculilor se producea o proliferare a epitelului ductului galactofor, din care se dezvoltau adenocarcinoame metastatice. El a reuşit, de asemenea, ca prin injectarea de estrogeni să determine creşterea procentului de carcinoame ale sînului pînă la 100% la o rasă de şoareci care, în mod normal, prezintă o frecvenţă foarte scăzută a tumorilor spontane. Încercările, de a împiedica dezvoltarea spontană a tumorilor mamare prin administrarea de androgeni, au dat greş, dacă administrarea nu începea îndată după naştere. În acest ultim caz, ovarul nu ajunge să-şi mai manifeste funcţia, iar glandele mamare ale şoarecelui-femelă rămîn rudimentare (Lacassagne, 1939). Dacă tratamentul androgenic este instituit cu puţin înaintea apariţiei probabile a tumorii maligne, nu se mai produce efectul protector (Loeser, 1941).

În ipoteza că estrogenii joacă un rol fundamental în apariţia carcinomului de sîn şi în favorizarea celulelor maligne, se poate presupune existenţa a 2 mecanisme prin care androgenii acţionează asupra tumorii: 1) un antagonism direct periferic între estrogeni şi androgeni; 2) inhibarea secreţiei de estrogeni prin întreruperea secreţiei hormonilor gonadotropi ai adenohipofizei. Nu dispunem de probe suficiente în sprijinul nici unuia din aceste mecanisme. De fapt, explicarea utilizării androgenilor în tratamentul carcinomului de sîn este îngreunată de o observaţie clinică empirică, şi anume că, în anumite cazuri, efectele terapeutice ale estrogenilor sînt foarte asemănătoare celor produse de hormonii masculini.

La utilizarea clinică a hormonilor sexuali în tratamentul carcinomului sînului nu arareori se observă simţitoare îmbunătăţiri subiective ale stării bolnavului, îmbunătăţiri care nu se însoţesc de semne obiective sau se însoţesc de semne obiective neînsemnate ale modificării procesului malign. De aceea este foarte cu putinţă că, în multe cazuri, acţiunea metabolică a hormonilor, mai ales în ce priveşte influenţarea metabolismului proteinelor şi al calciului, este cea care determină ameliorarea.

Istoric. Tratamentul hormonal în carcinomul de sîn nu este de loc o metodă recentă, căci încă de la sfîrşitul secolului al XIX-lea se recomanda castrarea. Nu mult după aceea s-a trecut la iradierea ovarelor. Ambele procedee se aplică şi astăzi. Unele din primele relatări despre utilizarea testosteronului sînt cele ale lui Ulrich (1939) şi Loeser (1941). Interesul pentru folosirea androgenilor a crescut în urma cercetărilor efectuate de Farrow şi Woodard (1942) şi Adair şi colaboratorii săi (1946 şi ulterior). În 1944, în Anglia, Haddow şi colaboratorii săi au comunicat primii rezultatele obţinute prin tratamentul cu estrogeni, după care au urmat, în Statele Unite, cercetările lui Nathanson (1947) şi Herrmann şi colaboratorii (1947). Interesul prezentat de terapia hormonală a fost de ajuns de mare pentru a determina Comitetul de experimentare terapeutică al Asociaţiei americane a medicilor să organizeze o cercetare complexă, ale cărei rezultate sînt publicate periodic (rapoarte către Consiliu, 1949, 1951; Garland şi alţii, 1950; Kennedy şi Nathanson, 1953). Alte date cu privire la rezultatele mai vechi, cît şi cele recente ale tratamentului hormonal al carcinomului mamar se află în articolele lui Galton (1950) şi Griboff (1952).

Întrebuinţare terapeutică. Metodele terapeutice de utilizare a androgenilor şi estrogenilor în tratamentul carcinomului de sîn sînt în mare parte empirice. Principiul fundamental este că terapia hormonală trebuie folosită numai la bolnavele pentru care eventualitatea aplicării tratamentului chirurgical sau a radioterapiei a fost temeinic analizată, stabilindu-se că nu ar mai da rezultat. O dată precizat acest lucru, tratamentul cu androgeni poate fi aplicat bolnavelor de orice vîrstă. Terapia estrogenică este contraindicată bolnavelor care nu au depăşit menopauza cu cel puţin 5 ani, indiferent de vîrsta lor cronologică. Experienţa arată că estrogenii pot grăbi procesul neoplazic la femeile încă menstruate. Din observaţia curentă reiese că androgenii trebuie preferaţi în tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

metastazelor osoase, în timp ce estrogenii sînt preparatele cele mai recomandabile în cazul metastazelor ţesuturilor moi. Indicaţiile acestea nu sînt însă absolute, obişnuindu-se de multe ori să se treacă de la un tip de hormon la celălalt, dacă bolnavul nu reacţionează la tratament.

Hormonii se administrează în doze relativ mari. În terapia androgenică, propionatul de testosteron este medicamentul preferat. Se administrează intramuscular, de 3 ori pe săptămînă, în doze de cîte 50—100 mg. Alt medicament folosit este metiltestosteronul în doze zilnice de 50—200 mg. Dietilstilbestrolul, administrat pe cale bucală, a fost utilizat mai mult decît oricare alt preparat estrogenic. Doza obişnuită este de 15 mg/zi, luată în 3 fracţiuni. Nu avem nici un motiv să presupunem că alţi estrogeni, administraţi în doze echivalente şi în mod convenabil, nu s-ar dovedi la fel de activi ca dietilstilbestrolul.

Acţiunea hormonilor se manifestă lent, fiind necesar să se continuie tratamentul timp de 6—10 săptămîni înainte de a ne putea pronunţa asupra eficacităţii lui. În cazul obţinerii unor rezultate favorabile, tratamentul hormonal trebuie continuat pînă la agravarea simptomelor. Întreruperea terapiei hormonale în acest moment poate fi urmată uneori de o nouă remisiune.

Răspunsul la tratament. 60—70% dintre bolnavii trataţi cu hormoni sexuali prezintă o ameliorare subiectivă, manifestată prin micşorarea durerilor şi îmbunătăţirea stării generale. Deşi oricare din cei 2 hormoni poate acţiona atît asupra leziunilor osoase, cît şi asupra metastazelor din ţesuturile moi, frecvenţa proceselor de recalcificare este mai mare în cazul terapiei androgenice, în timp ce terapia estrogenă determină într-un mai mare procent regresiunea metastazelor ţesuturilor moi. Este de reţinut că, deşi leziunile se reduc, numai rareori pot fi puse în evidenţă modificări morfologice la nivelul tumorilor. Durata ameliorării este de aproximativ 6 luni. Anumiţi bolnavi prezintă însă o ameliorare timp de cîţiva ani. Durata medie a supravieţuirii pare să fie ceva mai mare la bolnavii care reacţionează la tratament decît la cei netrataţi sau la cei care nu reacţionează, dar valoarea statistică a acestei observaţii rămîne să fie demonstrată.

Reacţii secundare. Toate efectele nedorite care însoţesc în mod obişnuit terapia cu estrogeni şi androgeni au fost observate la folosirea acestor agenţi în tratamentul carcinomului mamar. Ele sînt menţionate la capitolul 68. Trebuie insistat asupra a 2 manifestări toxice. La folosirea oricăruia dintre cei 2 hormoni, însumarea acţiunii steroidului şi a metastazei osteolitice poate determina o importantă hipercalcemie. Pericolele cele mai serioase care rezultă de aci sînt calcificarea metastatică, în special în tractul urinar, şi tulburările fiziologice legate de creşterea în lichidul extracelular a concentraţiei calciului ionizat. Bolnavii, care prezintă o creştere a calciului plasmatic, vor primi o cantitate mare de lichide. O hipercalcemie importantă impune întreruperea tratamentului hormonal. Perfuzia intravenoasă de EDTA (pag. 800) este indicată în cazul cînd hipercalcemia pune în primejdie viaţa bolnavului. După înlăturarea hipercalcemiei medicamentoase, terapia steroidă poate fi reluată cu precauţie. Frecvenţa hipercalcemiei la bolnavii trataţi cu androgeni este de 10%, fiind mai redusă în cazul terapiei estrogenice. Valorile calciului plasmatic trebuie determinate cu regularitate la bolnavii sub tratament hormonal.

Rareori, atît estrogenii, cît şi androgenii pot produce agravări ale procesului malign, dar acestea se observă mai ales după administrarea de estrogeni.

Controlul funcţiei androgenice în carcinomul mamar la bărbat. Carcinomul mamar este, la bărbat, o tumoare puţin întîlnită, care rareori este diagnosticată destul de timpuriu pentru a permite o intervenţie chirurgicală radicală. Neoplasmul regresează însă în chip impresionant după tratamentul de blocare a funcţiei androgenice, care poate fi completat fie prin orhiectomie, fie prin administrarea de estrogeni. În practică se obişnuieşte ca tratamentul să înceapă cu orhiectomia. Dacă apar semne de agravare, se instituie terapia estrogenică. Prin aceste metode se obţin remisiuni care pot dura cîţiva ani.

IZOTOPII RADIOACTIVI

Introducerea în medicină a izotopilor radioactivi s-a produs la scurtă vreme după descoperirea radiului de către soţii Curie în 1898, constatîndu-se că radiaţiile ionizante au acţiune distructivă asupra celulei. Ani îndelungaţi, singurii izotopi radioactivi cunoscuţi au fost elementele existente ca atare în natură, cu număr de ordine şi greutate atomică mare, ca de pildă radiul, toriul, uraniul. Utilizarea lor medicală se mărginea în mare măsură la aplicaţiile externe ale radiului şi la folosirea derivaţilor de toriu în scopul examenului roentgenografic al vaselor sanguine. După descoperirea de către Curie şi Joliot a radioizotopilor artificiali, la începutul anului 1930, fizicienii au pus la punct tehnicile prin care orice element poate deveni radioactiv în urma bombardamentului nuclear. Înaintea celui de-al doilea război mondial, metoda cea mai practică de obţinere a izotopilor radioactivi era bombardarea cu deutroni într-un ciclotron a unui element adecvat. Randamentul în izotopi era redus, iar costul ridicat, astfel încît numai cercetătorii care lucrau în strînsă colaborare cu specialiştii în fizica nucleară aveau posibilitatea să studieze aplicaţiile în biologie şi medicină ale acestor izotopi radioactivi artificiali. Cercetările efectuate în cursul celui de-al doilea război mondial în legătură cu bomba atomică au pus în evidenţă o altă sursă, mult mai bogată de izotopi radioactivi, şi anume reactorul nuclear. Izotopii se formează în reactorul nuclear prin bombardarea elementelor stabile cu neutroni şi prin fisiunea uraniului şi plutoniului. În iunie 1946, Comisia de energie atomică a S.U.A. a iniţiat un program menit să înlesnească folosirea izotopilor radioactivi în toate domeniile de cercetare. Acest program include nu numai repartizarea de izotopi cercetătorilor calificaţi, dar şi un plan comun de pregătire a cercetătorilor.

Natura radiaţiilor. Radiaţiile cu importanţă practică emise de izotopii radioactivi sînt cele alfa, beta şi gama[1]. Razele alfa sînt emise numai de cîţiva dintre izotopii radioactivi. Ele sînt constituite din nuclei de heliu care se deplasează foarte rapid şi posedă o masă relativ uriaşă. Nu pot străbate decît o distanţă de cîţiva centimetri de aer sau printr-o fracţie

1. La drept vorbind, numai razele gama sînt raze veritabile, emisiile alfa şi beta fiind constituite din particule. Dar termenul de „raze" este folosit în mod obişnuit în vocabularul medical; de aceea, expresiile „particulele alfa şi beta" sau „razele alfa şi beta" se întrebuinţează în mod indiferent.

dintr-un milimetru de țesut, putînd fi oprite cu ajutorul unei foi subțiri de hîrtie. Razele beta reprezintă electroni cu o mare viteză. Au o putere de pătrundere mai mare decît razele alfa, deoarece masa unui electron este mai mică decît 1/7000 dintr-o particulă alfa. Totuși ele nu străbat țesuturile decît pe o adîncime de cîțiva milimetri. Particulele beta posedă energii diferite, de la zero pînă la maximul de energie posibilă în reacția nucleară respectivă. La calcularea dozei trebuie să se țină seama de energia medie rezultată din dezintegrarea razelor beta. Razele gama sînt radiații electromagnetice asemănătoare razelor X, dar cu lungime de undă mai scurtă. Razele gama emise de un izotop dat prezintă, de regulă, o energie uniformă. Ele sînt radiații foarte penetrante. Astfel, pentru oprirea radiațiilor gama este nevoie de un centimetru, sau chiar mai mult, dintr-un metal greu, cum este plumbul, sau de cîțiva decimetri de beton. Aceasta înseamnă că razele gama aplicate pe 1 g de țesut oarecare nu vor produce local decît o slabă ionizare, cea mai mare parte a energiei lor risipindu-se de-a lungul traiectului.

Proprietăți ionizante. Radiațiile despre care a fost vorba mai sus își exercită acțiunea distructivă asupra celulelor vii, deoarece își împrăștie energia, direct sau indirect, prin expulzarea electronilor din moleculele pe care le străbat. Se numesc de aceea radiații *ionizante*. Din procesul de ionizare rezultă un ion negativ foarte ușor, electronul expulzat, și un ion pozitiv greu, molecula reziduală sau activată. De obicei, energia absorbită în cursul procesului de ionizare este ceva mai mare decît cea necesară expulzării electronilor. Surplusul se manifestă sub forma energiei cinetice a celor 2 ioni, a căror mișcare este de sens opus. Ionul pozitiv, datorită masei sale relativ mari, rămîne în mod practic la punctul de ionizare, în timp ce ionul negativ poate străbate o distanță considerabilă, dacă este raportată la mărimea moleculei, deși distanța absolută măsoară cîțiva milimicroni. Cercetările efectuate în camera lui Wilson au precizat modul distribuirii perechilor de ioni în mediul gazos străbătut de radiațiile ionizante. Aplicîndu-se indicii corespunzători de corecție, în funcție de densitate, putem reconstitui tabloul fenomenelor din mediul celular. Particulele grele alfa și particulele beta descriu o traiectorie scurtă, producînd un mare număr de ioni pe unitatea de lungime a traseului. Se spune despre radiațiile de acest tip că posedă o mare ionizare specifică sau o densitate ionică liniară ridicată. Cu totul altfel se comportă razele gama, care descriu o traiectorie lungă, avînd o densitate liniară scăzută. Deși efectele calitative ale tuturor acestor tipuri de radiații ionizante sînt foarte asemănătoare, diferitele radiații se deosebesc între ele ca eficacitate biologică prin ionizarea lor specifică.

Mecanismul acțiunii citotoxice a radiațiilor ionizante. Una dintre problemele cele mai obscure ale radiobiologiei este mecanismul prin care radiațiile ionizante produc leziuni celulare. Este aproape neîndoios că acțiunea lor ionizantă asupra moleculelor stă la baza proprietății lor citotoxice. Există însă în celulă sute de varietăți cunoscute de molecule, fiecare din ele putînd fi ionizată de radiațiile menționate. Mai mult încă, fiecare varietate de moleculă activată poate reacționa, la rîndul ei, cu o altă moleculă activată sau cu una inactivată. Problema se complică și din alte motive. Astfel 1000 r. de raze gama sau de raze X ionizează aproximativ o singură moleculă dintre cele 10 000 000 dintr-o celulă obișnuită. Această cantitate de radiații depășește de cîteva ori doza minimă letală la o singură iradiere intensă. Prezintă un mare interes și faptul că durata medie a vieții unui ion produs prin iradiere se consideră a fi de ordinul unei milionimi de secundă. Este evident că ionul trebuie să reacționeze în limitele acestui interval și, pe deasupra, reacția trebuie să aibă loc în imediata apropiere a locului ionizării, întrucît difuziunea realizată în cursul perioadei de existență a ionului este minimă. De aceea, orice explicație a efectelor biologice ale radiațiilor ionizante trebuie să țină seama de modul în care o moleculă cu sarcină pozitivă sau un electron cu sarcină negativă poate, într-o milionime de secundă, să reacționeze în 10 000 000 de molecule nemodificate, cu un constituent esențial al celulei din imediata apropiere a particulei ionizate, producîndu-se un efect citotoxic. Nu este de mirare că încă nu dispunem de explicația fenomenului.

Teoriile care au trezit cel mai mare interes în ce privește mecanismul acțiunii biologice a radiațiilor ionizante sînt teoria țintei și teoria chimică. Teoria țintei se bazează pe ipoteza că fiecare celulă posedă o mică zonă senzitivă sau o țintă, asupra căreia una sau mai multe lovituri ionice își pot exercita acțiunea citotoxică; pînă în momentul în care regiunea țintită nu a primit numărul corespunzător de lovituri, nu se produce nici o reacție. O serie de argumente matematice, referitoare la eficacitatea relativă a diferitelor tipuri de radiații ionizante, par să vină în sprijinul teoriei țintei. Mai mult încă, este semnificativ faptul că iradierea fracționată a anumitor porțiuni ale celulei arată că ionii produși în nucleul celular sînt mult mai activi cînd este vorba de manifestarea reacției caracteristice la radiație decît ionii produși în altă parte. În plus, o proprietate oarecum specifică a energiei radiante este determinarea unor aberații cromozomice datorite ruperii cromozomilor. Caracterul strict localizat al acestor reacții lasă de presupus că ionizarea se produce, probabil, în interiorul cromozomului.

Teoria chimică presupune că o substanță răspîndită pretutindeni în celulă este ionizată prin iradiere și că radicalii astfel formați reacționează cu un constituent nuclear esențial. Din datele de mai sus cu privire la timpul de înjumătățire foarte scurt al cuplului ionic, reiese că ionii se formează în imediata apropiere a constituentului cu care intră în reacție. Teoria nu presupune însă că un anumit constituent nuclear trebuie să fie țintă directă a iradiațiilor. Posibilitatea ca radiațiile ionizante să producă într-un punct situat în afara cromozomului o substanță, care totuși să poată determina fragmentări cromozomice este confirmată de acțiunea radiomimetică a azot-iperitelor, care ating ținta nucleară prin intermediul umorilor organismului. Dar argumentul cel mai puternic în favoarea teoriei chimice se bazează pe observația că, dacă o substanță

Scanned with OKEN Scanner

radiosensibilă este iradiată în soluţia sa apoasă, efectele iradierii nu depind de concentraţia substanţei (aşa-numitul „efect al diluţiei"). Cu alte cuvinte, făcînd să crească numărul „ţintelor" nu creşte şi numărul „loviturilor". Aceasta ne arată că numărul reacţiilor utile care au loc în substanţa radiosensibilă este proporţional cu numărul ionilor produşi în soluţie, fără să depindă însă de concentraţia substanţei dizolvate. Faptul acesta ne obligă să conchidem că efectele iradierii nu ţin de substanţa dizolvată, ci de solvent, apa activîndu-se şi devenind capabilă să reacţioneze cu substanţele dizolvate în ea. S-a propus următoarea serie de reacţii:

$$H_2O \xrightarrow{\text{radiaţie}} [H_2O]^+ + e^-$$
$$[H_2O]^+ \longrightarrow H^+ + OH$$
$$e^- + H_2O \longrightarrow [H_2O]^-$$
$$[H_2O]^- \longrightarrow OH^- + H$$

Radicalii liberi de hidrogen şi oxidril, care se formează pot intra în reacţie cu multe sisteme biologice de oxidoreducere. Într-adevăr, Barron şi Dickman (1949) au arătat că diverse enzime care conţin în formula lor radicalul sulfhidril, sînt inhibate cu doze relativ mici de radiaţii ionizante, la care sînt expuse în soluţii diluate apoase. Ei atribuie acest fenomen ionizării solventului şi oxidării ulterioare a grupului sulfhidril.

Scurta prezentare de mai sus a avut drept scop de a familiariza pe cititorul neiniţiat cu cîteva din noţiunile de bază din domeniul radiobiologiei. Ipoteza, conform căreia radiaţiile ionizante îşi exercită acţiunea prin inhibarea sistemelor enzimatice ce conţin radicalul sulfhidril, nu a fost prezentată pe larg. Într-adevăr, teoriile expuse mai sus pot fi, eventual, abandonate în măsura adîncirii cunoştinţelor noastre. Importanţa precizării mecanismului celular fundamental al acţiunii radiaţiilor ionizante este de netăgăduit. Cititorul pe care îl interesează această problemă poate consulta scurtul, dar cuprinzătorul referat al lui Zirkle (1949) şi articolele lui Tobias (1951) şi Patt (1953).

Proprietăţile pe care se bazează utilizarea terapeutică. După cum s-a arătat mai sus, toate tipurile de radiaţii ionizante prezintă un mecanism fundamental de acţiune unic. Toate duc la aceleaşi rezultate calitative. Eficacitatea lor depinde în mare măsură de localizarea acţiunii. Această localizare se realizează în cazul radiaţiilor externe, cum sînt razele X, prin orientarea fasciculului. La folosirea izotopilor radioactivi, localizarea acţiunii ionizante depinde în întregime de caracteristicile biologice ale compusului, acestea determinînd distribuirea lui în organism. După ce compusul s-a localizat, efectele sale vor fi în funcţie de caracterul iradiaţiei. Dacă o substanţă radioactivă emite numai raze gama, rezultatele obţinute prin localizarea ei sînt reduse din punct de vedere terapeutic, deoarece marea putere de pătrundre a acestor raze şi densitatea lor ionică liniară scăzută determină o slabă acţiune selectivă în regiunea din vecinătatea imediată a locului de emitere a radiaţiilor. Dimpotrivă, acţiunea razelor beta se concentrează în imediata apropiere a punctului de emitere. De aceea, dacă un compus emiţător de raze beta va putea fi localizat într-un anumit ţesut, efectele radiaţiilor lui ionizante se vor limita în cea mai mare măsură la acest ţesut.

Ar fi fost de dorit să dispunem de numeroşi compuşi radioactivi capabili să se localizeze în diverse ţesuturi cu destulă selectivitate pentru a permite iradierea eficace a ţesutului respectiv. De fapt, situaţia este exact contrară. Într-adevăr, din marele număr de izotopi radioactivi pe care-i putem folosi actualmente, numai iodul şi fosforul au dobîndit o largă utilizare terapeutică.

O a doua caracteristică importantă care determină indicaţiile terapeutice ale unui izotop radioactiv este timpul efectiv de înjumătăţire. Dacă un compus se dezintegrează lent, exercitîndu-şi acţiunea pe o perioadă de luni sau ani, pot fi administrate fără pericol doar doze reduse din acel compus. Efectele terapeutice se vor manifesta prea lent pentru a fi utile. În schimb, un compus cu un foarte scurt timp de înjumătăţire se poate dezintegra pînă la punctul de perimare în drum de la laboratorul de preparare pînă la medic.

Problema dozării. Problema calculării dozelor de radiaţii ionizante emise într-un ţesut de un anumit izotop radioactiv este foarte complicată. Dozarea razelor X şi gama se face în unităţi roentgen (r.). Activitatea ionizantă a razelor beta se exprimă sub forma de unităţi „roentgen-echivalente" (r.e.). Acestea reprezintă cantitatea de radiaţii beta care, în condiţii de echilibru, emit într-un gram de aer o cantitate de energie egală cu cea produsă de un roentgen de raze gama. Calcularea unităţilor „r.e." presupune cunoaşterea energiei medii de dezintegrare şi a vitezei de dezintegrare. Chiar cînd sînt cunoscute toate datele fizice, problema dozării se mai complică datorită absorbţiei diferite a izotopului respectiv de către diversele ţesuturi şi eliminării izotopului din organism. Marinelli (1949) şi Quinby (1951) au efectuat studii temeinice în această problemă şi au elaborat tabele ale constantelor fizice proprii diferiţilor izotopi radioactivi, constante a căror cunoaştere este necesară la stabilirea dozelor.

Din fericire pentru medic, cercetările fundamentale ale radiologilor au precizat în amănunt comportarea principalilor izotopi radioactivi în ţesuturile organismului. Datele acestea sînt furnizate medicului sub o formă relativ simplă, cea a cantităţii de radioactivitate necesară pentru dozele terapeutice şi cele de investigaţie. Unităţile folosite pentru măsurarea radioactivităţii sînt subdiviziunile curie, în mod obişnuit milicurie. Un eşantion de izotopi radioactivi, în care se dezintegrează 37 000 000 de atomi pe secundă, are intensitatea de 1 milicurie. Această activitate poate fi măsurată cu ajutorul unui instrument special, cum este contorul Geiger. Din nefericire, calcularea dozelor este complicată de faptul că izotopii radioactivi suferă o permanentă dezintegrare. Astfel, un eşantion de substanţă radioactivă care prezintă o anumită activitate la scoaterea din pila atomică, poate fi mult mai puţin activ cînd este administrat bolnavului. De

aceea este necesar să determinăm radioactivitatea în momentul aplicării. Rezultă de aci că izotopii radioactivi pot fi folosiți fără primejdie numai în instituțiile care dispun de utilaj și de personal instruit pentru efectuarea măsurătorilor corespunzătoare. De fapt, izotopii radioactivi nu sînt repartizați decît unor astfel de instituții.

Domeniile biologice de aplicație. Izotopii radioactivi sînt folosiți ca instrumente de cercetare, ca mijloace de diagnostic și ca agenți terapeutici. Din aceste 3 mari categorii, aplicațiile terapeutice sînt, probabil, cele mai sărăcăcioase.

1. *Utilizarea ca instrumente de cercetare.* Atît izotopii radioactivi cît și cei stabili au numeroase aplicații în cercetările biologice, dar descrierea lor depășește limitele unui tratat de farmacologie. Referințele bibliografice relative la monografiile și referatele consacrate acestui subiect sînt atașate la sfîrșitul acestui capitol.

2. *Utilizarea ca mijloc de diagnostic.* Izotopii radioactivi și-au găsit un larg cîmp de aplicare în legătură cu metodele de diagnostic și cu probele de fiziologie normală și patologică. Unele din aceste utilizări au o aplicație limitată la cercetările științifice clinice dar altele au devenit metode curente în instituțiile dotate în mod corespunzător. Vom menționa dintre acestea folosirea izotopilor radioactivi la măsurarea volumului compartimentelor lichidiene ale organismului și a volumului total al globulelor roșii, la studierea funcției circulatorii, la determinarea funcției tiroidiene și la localizarea tumorilor. Dar nici prezentarea amănunțită a acestor aplicații nu intră în preocupările noastre.

3. *Aplicații terapeutice.* Puține dintre utilizările terapeutice ale izotopilor radioactivi au depășit îndeajuns stadiul experimental pentru a merita să fie expuse aci. Așa este cazul cu aplicațiile iodului radioactiv la diagnosticarea tulburărilor tiroidiene, precum și în tratamentul hipertiroidismului și al carcinomului metastatic al tiroidei, sau cu utilizarea fosforului radioactiv în tratamentul afecțiunilor neoplazice ale măduvei oaselor. Trebuie însă subliniat că actualmente se desfășoară cercetări ample pentru elaborarea unor metode noi, mai eficace, de utilizare a izotopilor radioactivi în tratamentul cancerului. Astfel semnalăm administrarea substanțelor radioactive coloidale în vederea depozitării lor în sistemul reticulo-endotelial, injectarea locală a unor asemenea substanțe în vederea iradierii ganglionilor limfatici regionali, folosirea izotopilor radioactivi, care se depozitează în oase, la tratamentul carcinomului metastatic localizat în țesutul osos, folosirea cobaltului radioactiv ca înlocuitor al radiului și multe alte cercetări.

Sindromul de iradiere. Toate tipurile de radiații ionizante exercită o acțiune calitativ identică asupra țesuturilor expuse. Concentrația ridicată poate fi letală pentru oricare din celule. Dacă radiațiile ionizante sînt concentrate asupra unui singur țesut, se produce o acțiune citotoxică limitată la acest țesut. Dar dacă întregul organism este expus la o sursă externă de radiații penetrante sau la radiațiile noi provenite din depozite interne de izotopi radioactivi, poate surveni un sindrom caracteristic, numit „sindromul de iradiere".

Multe aspecte ale sindromului de iradiere n-au fost încă explicate; una din caracteristicile lui principale este susceptibilitatea diferită a diverselor țesuturi. Celulele cu o durată mai scurtă a vieții și cu o viteză mai mare de diviziune celulară sînt cele mai vulnerabile. De aceea, multe din manifestările sindromului acut de iradiere interesează limfocitele, mieloblaștii, eritroblaștii, epiteliul germinal al testiculului, celulele germinale ale ovarului și epiteliul glandelor intestinale.

La cîteva ore după expunerea la doze letale de radiații ionizante, apar unele simptome premonitoare, în mare măsură încă neexplicate. Așa sînt astenia, greața, vărsăturile și diareea. Ele se ameliorează pentru un timp, în afară de cazurile cînd expunerea a fost foarte intensă, reapărînd însă o dată cu leziunile organice.

Reacția cea mai marcată la iradierea întregului organism se constată în sîngele circulant, datorindu-se inhibiției diviziunii celulare în țesutul limfoid și în măduva oaselor. La 24 de ore după expunerea la radiațiile ionizante se observă, de obicei, o scădere a numărului limfocitelor circulante. Dacă acest simptom nu-și face apariția în decurs de 72 de ore după expunerea la o cantitate necunoscută de radiații, prognosticul este favorabil. Limfocitopenia este urmată la scurt interval de granulocitopenie și trombocitopenie. Numărul globulelor albe atinge de regulă valorile cele mai scăzute în 7—10 zile, după care are loc restabilirea treptată. După expunerea la radiații ionizante se mai observă și o reticulocitopenie, însă dat fiind îndelungatul ciclu vital al globulului roșu, o anemie gravă apare numai la bolnavii care rămîn în viață după 6 săptămîni de la o expunere relativ gravă. Modificările sanguine reprezintă, desigur, consecințele acțiunii razelor ionizante asupra măduvei oaselor și a țesutului limfatic. Întregul țesut mieloid și eritroid matur dispare repede; de aceea, revenirea la normal este anunțată de activitatea proliferativă a celulelor reticulare.

Tubul digestiv este și el foarte sensibil la acțiunea distructivă a radiațiilor. Efectele lor citotoxice directe, complicate de infecții și sîngerare, asociate cu neutropenie și trombocitopenie, duc la o diaree sanguinolentă cu caracter difuz. Acțiunea radiațiilor ionizante se manifestă asupra testiculelor prin atrofia epiteliului germinativ și a produselor sale. Cantitatea de spermă se reduce. În ovare intervin tulburări în dezvoltarea foliculului. Una din consecințele carac-

Scanned with OKEN Scanner

teristice ale expunerii la radiaţiile ionizante este epilaţia. Ea survine la aproximativ 3 săptămîni după expunere, nefiind însă definitivă, căci creşterea părului începe după 6 săptămîni.

Efectele întîrziate ale expunerii la radiaţiile ionizante nu au fost încă elucidate pe deplin la om. Se ştie însă că radiaţiile pot provoca mutaţii la nivelul genelor. Aceste mutaţii sînt, de obicei, recesive, putîndu-se succeda cîteva generaţii pînă la apariţia lor. De aceea s-a insistat asupra recomandaţiei categorice ca bărbaţii să se abţină de la actul reproducerii timp de 2 luni după expunerea testiculelor la radiaţii în doze importante (Muller, 1948). Un alt eventual efect întîrziat al iradierii este neoplazia. Existenţa acestui risc a determinat restrîngerea într-o oarecare măsură a aplicărilor iodului radioactiv în tratamentul tireotoxicozei.

Decesul consecutiv expunerii la doze minime letale de radiaţii ionizante se datoreşte, de obicei, complicaţiilor legate de inhibiţia funcţiei măduvei oaselor, şi anume, hemoragiilor şi infecţiilor supraadăugate. După o expunere la cantităţi foarte mari de radiaţii, moartea poate surveni rapid, probabil în urma acţiunii citotoxice exercitate asupra tuturor celulelor. Doza letală de radiaţii ionizante a fost minuţios determinată la animale, iar reacţia manifestată de om a fost studiată îndeajuns pentru a căpăta imaginea exactă a corelaţiei dintre doză şi reacţie. Expunerea întregului organism la 600 r. reprezintă o DL_{100}. Doza de 400 r. reprezintă o DL_{50}; moartea survine, de regulă după 20—40 de zile. O expunere la 200—300 r. produce reacţii slabe sau de gravitate mijlocie. Efectele radiaţiilor ionizante se acumulează. Trebuie de aceea ca persoanele care lucrează cu izotopi radioactivi sau cu alte surse de radiaţii ionizante să ia toate măsurile de prevedere; „igiena mijloacelor fizice" a devenit o temă a cărei importanţă creşte continuu (Morgan, 1951). În general, expunerea maximă permisă (EMP) la razele X sau gama a întregului organism este de 0,5 r. pe săptămînă. EMP la radiaţiile beta, exprimată în echivalenţi roentgen, este aceeaşi.

Protecţia împotriva efectelor nocive ale radiaţiilor. Se depun mari eforturi pentru a descoperi agenţi chimici de protecţie împotriva efectelor nocive ale radiaţiilor ionizante. O anumită protecţie se realizează cu ajutorul compuşilor care conţin radicalul sulfhidril în formula lor şi prin anoxie. Amănunte asupra acestor probleme pot fi găsite în articolele lui Patt (1953), Hollaender şi Stapleton (1953) şi Brues şi Patt (1953).

FOSFORUL RADIOACTIV

Fosforul radioactiv este unul din primii izotopi radioactivi artificiali utilizaţi în medicină. Cele dintîi cercetări în acest domeniu au fost efectuate de Lawrence şi colaboratorii săi în 1936 (Lawrence şi alţii, 1939), de atunci fosforul radioactiv fiind larg folosit în terapeutică. Drept urmare, indicaţiile şi contraindicaţiile fosforului radioactiv au fost studiate atent, astfel încît acţiunea acestui element poate fi luată ca prototip al efectelor radiaţiilor interne emise de un compus care se răspîndeşte în întregul organism şi cu o localizare selectivă în ţesuturi, relativ redusă.

Proprietăţi fizice. Fosforul radioactiv, P^{32}, a fost preparat iniţial prin bombardarea în ciclotron a fosforului roşu cu deutroni avînd viteză mare. Compusul astfel preparat are o slabă activitate specifică, care s-a dovedit însă mai mult decît suficientă pentru utilizările biologice şi medicale. Sursa actuală de fosfor radioactiv este reactorul atomic, în care substanţa este produsă prin expunerea sulfului stabil. Compusul preparat în acest mod are o activitate specifică foarte mare.

Nucleul instabil al P^{32} conţine 15 protoni şi 17 neutroni. În cursul stabilizării sale, unul din neutroni devine proton. Sarcina nucleară creşte cu o unitate, dar masa nucleară rămîne aceeaşi; rezultă izotopul banal de sulf stabil, care există în mod obişnuit în natură. În cursul reacţiei se emit numai particule beta. Acestea posedă o energie care atinge 1,8 milioane electrovolţi; energia lor medie este de aproximativ 0,6 milioane electrovolţi. Puterea lor medie de penetraţie în ţesuturi este de 2 mm, cu un maxim de 7 mm. De aceea, cea mai mare parte a acţiunii ionizante se localizează în ţesutul care reţine izotopul. Timpul de înjumătăţire a P^{32} este de 14,3 zile.

Absorbţie şi excreţie. Pentru utilizările terapeutice, P^{32} este oxidat pînă la acid fosforic, neutralizat cu hidroxid de sodiu pînă la pH 7,0 şi aplicat sub forma unui amestec de fosfaţi bazici şi acizi de sodiu. Ca atare poate fi administrat fie pe cale bucală, fie pe cale intravenoasă. După administrarea orală se absoarbe 75% din doză; cantitatea neabsorbită apare în fecale. Excreţia renală este destul de rapidă în primele 4—6 zile. La individul normal, aproximativ 25—50% din doza orală absorbită sau din doza intravenoasă se excretă prin urină în această perioadă. Ulterior, viteza de excreţie zilnică descreşte pînă la mai puţin de 1% pe zi din doza administrată. La bolnavii cu leucemie şi policitemie, excreţia urinară este oarecum mai redusă, probabil datorită faptului că o mare parte din cantitatea de izotop este fixată în ţesuturile şi celulele patologice.

Distribuire. Factorii, care determină distribuirea radiofosforului la administrarea lui sub formă de fosfat şi distribuirea sa efectivă la animale şi la bolnavi, au fost studiaţi de numeroşi cercetători (Lawrence şi alţii, 1940; Tuttle şi alţii, 1941; Erf şi Lawrence, 1941; Erf, 1942; Reinhard şi alţii, 1946; Friedell şi Storaasli, 1949). În general, reţinerea diferenţiată în celule a fosforului depinde de cel puţin 3 factori: (1) cantitatea totală de fosfor sub formă convertibilă din ţesuturi; (2) viteza de primenire a fosforului în ţesuturi; (3) viteza de formare a noilor ţesuturi. Primul punct îşi găseşte exemplificarea la ţesutul osos. Osul conţine o însemnată cantitate de fosfor anorganic şi, ca urmare, reţine pînă la urmă o mare proporţie din izotopul radioactiv. Rolul vitezei de primenire apare din compararea ţesutului hepatic cu cel cerebral. Ambele organe conţin aproximativ aceeaşi cantitate de fosfor, dar reţinerea radiofosforului este mult mai intensă în ficat decît în creier, datorită vitezei ridicate de primenire de la nivelul acestui ţesut. Ultimul punct este demonstrat prin marea viteză de fixare în ţesuturile neoplazice în comparaţie cu acelaşi tip de ţesuturi, care prezintă o creştere normală (Reinhard şi alţii, 1946).

Distribuirea efectivă a radiofosforului administrat bolnavilor este oarecum influenţată de boală. Ţesuturile care ating curînd o concentraţie înaltă în fosfor radioactiv sînt măduva oaselor, ganglionii limfatici, splina şi ficatul. În general, la bolnavii cu leucemie mieloidă, măduva oaselor manifestă o

Scanned with OKEN Scanner

activitate mai intensă decît celelalte organe, în timp ce la bolnavii cu leucemie limfatică, concentrația fosforului radioactiv este mai ridicată în ganglionii limfatici, splină și ficat decît în măduva oaselor. După un anumit interval, măduva devine țesutul cel mai radioactiv, indiferent de modul de distribuire inițial.

Distribuirea relativ selectivă a fosforului radioactiv în țesuturile în proliferare activă se constată în chip evident la tumorile cerebrale. Deosebirile dintre viteza de fixare manifestată de țesutul cerebral normal și cel neoplazic este îndeajuns de mare pentru a permite localizarea tumorilor cerebrale prin diferențierea radioactivității țesutului normal de cea a țesutului neoplazic (Selverstone și alții, 1949).

Acțiuni farmacologice. Acțiunile farmacologice ale fosforului radioactiv se datoresc radiațiilor lui ionizante. Din orice alt punct de vedere, elementul se comportă exact în același fel ca și izotopul său stabil. Așa cum s-a arătat, singurele radiații pe care le emite sînt particulele beta, astfel că acțiunea fosforului radioactiv asupra organismului se limitează în mare măsură la țesuturile care reține elementul. Dat fiind că fixarea directă a fosforului este mai mare în țesuturile care în mod normal prezintă cea mai mare sensibilitate față de radiațiile ionizante, efectele fosforului radioactiv sînt foarte asemănătoare celor ale iradierii totale a organismului. Principalele consecințe ale supradozării țin de inhibarea funcției măduvei oaselor, urmată de leucopenie, trombocitopenie și anemie.

Posologie. Factorii de care trebuie ținut seamă la stabilirea dozelor de izotopi radioactivi au fost menționați mai sus. În ce privește fosforul, s-a calculat că un microcurie de radiofosfor într-un gram de țesut emite în acest gram de țesut 43 r.e. de radiații, în 24 de ore. Cu alte cuvinte, dacă 1,1 microcurie de radiofosfor rămîne într-un kilogram de țesut pînă la epuizarea totală a radioactivității, țesutul va primi 1 r.e. de radiații. Pe baza acestor considerente și a cunoașterii comportamentului biochimic în organism al fosforului radioactiv, au fost calculate tabele corespunzătoare pentru dozarea izotopilor; regimul terapeutic a fost stabilit ca rezultat al cercetărilor clinice. Acest regim variază într-o oarecare măsură în funcție de afecțiunea care trebuie tratată (vezi paragraful despre indicațiile terapeutice). Fosforul radioactiv pentru uz clinic se prezintă în mod obișnuit în concentrația de 1 milicurie/mililitru.

Întrebuințări terapeutice. Deși fixarea fosforului radioactiv este mai intensă la nivelul țesuturilor maligne decît în țesuturile normale corespunzătoare, izotopul nu are o aplicație generală în tratamentul cancerului. Aceasta deoarece reținerea izotopului în măduva oaselor normală, în țesutul limfatic și oase este atît de mare, încît exclude posibilitatea distrugerii selective a țesutului malign fără inhibarea concomitentă a funcției medulare. De aceea, utilizarea fosforului radioactiv este indicată aproape numai în tratamentul bolii neoplazice a organelor hematopoetice.

Polycythemia vera. Fosforul radioactiv a fost larg folosit în tratamentul policitemiei *vera* (Hall și alții, 1945; Erf, 1946; Doan și alții, 1947; Hall și Watkins, 1947; Jacobsen și alții, 1947; Friedell și Storaasli, 1949; Stroebel și alții, 1951). În acest scop, izotopul este administrat, de regulă, într-o doză intravenoasă unică, conținînd 3—7 milicurie, în funcție de gravitatea bolii. După 6—8 săptămîni, bolnavul este reexaminat, doza repetîndu-se dacă rezultatele obținute se dovedesc a fi nesatisfăcătoare. Rareori este nevoie și de o a treia doză. În anumite institute, fosforul radioactiv este singurul mijloc terapeutic folosit. În altele, pînă la apariția efectelor iradierii se practică flebotomia. Remisiunile produse de fosforul radioactiv sînt de durată variabilă. În medie, ele se prelungesc 18—24 de luni, dar alteori durează numai 6 luni.

Printre avantajele tratării policitemiei *vera*, prin iradierea internă cu fosfor radioactiv se numără simplitatea și ușurința administrării, absența bolii de iradiere, remisiuni mai îndelungate decît cele obținute prin flebotomie sau alte metode terapeutice, precum și frecvența redusă a trombozelor și hemoragiilor. Tratamentul acesta poate prezenta și unele dezavantaje. Printre acestea trebuie menționate un oarecare risc de inhibare exagerată a măduvei oaselor, dacă doza folosită se dovedește a fi prea mare, și eventualul pericol al producerii unei neoplazii. Există unele date care arată că frecvența leucemiei acute la bolnavii de policitemie ar putea crește oarecum în urma aplicării radioterapiei, dar mulți clinicieni competenți consideră că avantajele depășesc cu mult riscurile.

Leucemia. Tratamentul cu fosfor radioactiv nu dă rezultat în leucemia acută. Dar la bolnavii cu leucemie cronică pot apărea remisiuni, ale căror caracteristici au fost descrise la paragraful despre azot-iperită. Ca și la utilizarea chimioterapiei și a iradierii externe, în leucemia mieloidă cronică se obțin rezultate mult mai complete și mai satisfăcătoare decît în cea de tip limfatic. Întrucît se consideră, în general, că tratamentul cu raze X este oarecum superior în leucemia mieloidă cronică celui cu azot-iperite și uretan, este interesant de comparat efectele iradierii externe și a celei interne. Lawrence și colaboratorii săi (1948) sînt de părere că durata vieții bolnavilor tratați cu radiofosfor crește în mod apreciabil în comparație cu cea a leucemicilor tratați numai cu raze X. Alți cercetători nu sînt dispuși să acorde o importanță exagerată duratei supraviețuirii, dar admit și ei că rezultatele iradierii interne sînt echivalente cu cele ale razelor X. De aceea, micile avantaje ale tratamentului cu radiofosfor, și anume ușurința administrării și absența bolii de iradiere, capătă importanța lor. În momentul de față nu se poate susține că un bolnav tratat în mod corespunzător cu raze X într-o clinică care nu este utilată pentru aplicarea radioterapiei cu izotopi ar fi lipsit de metoda cea mai bună de tratament.

Doza de radiofosfor folosită în tratamentul leucemiei cronice este determinată în mare măsură de modul de a reacționa al bolnavului. O metodă prudentă constă în administrarea intravenoasă inițială a unei doze de 1—2 milicurie. Ulterior se aplică 4 doze de cîte 0,5—1 milicurie, într-un interval de 2 săptămîni, după care pauza dintre doze este prelungită pînă la o săptămînă. Tratamentul continuă pînă cînd numărul globulelor albe scade la 30 000 mm³. Clinicianul cu experiență poate scurta cura prin administrarea unor doze individuale mai mari. Există însă, în caz de concentrare a dozelor, un pericol serios de inhibare a eritropoezei și a formării plachetelor.

Amănunte asupra utilizării radiofosforului în tratamentul leucemiei pot fi găsite în lucrările importante ale lui Craver (1942), Waren (1945), Reinhard și colaboratorii (1946), Doan și colaboratorii (1947), Hall și Watkins (1947), Jacobson și colaboratorii (1947), Lawrence și colaboratorii (1948), Friedell și Storaasli (1949) și Stroebel și colaboratorii (1951).

Alte boli maligne. Fosforul radioactiv dă rezultate slabe în tratamentul *bolii Hodgkin*. Chiar la folosirea unor doze atît de mari, încît se ajunge la inhibarea gravă a măduvei oaselor, limfadenopatia, hepatomegalia, splenomegalia și simptomele generale sînt puțin influențate. Izotopii sînt inferiori razelor X și în tratamentul diverselor tipuri de *limfosarcoame*. Nu s-au dovedit eficace nici în tratamentul *mielomului multiplu* sau al diferitelor forme de *carcinom*.

IODUL RADIOACTIV

Acest important izotop radioactiv se folosește numai în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor glandei tiroide. Este prezentat pe larg la capitolul 65.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Adair, F. E., J. B. Herrmann. Use of testosterone propionate in treatment of advanced carcinoma of breast. *Ann. Surg.*, 1946, **123**, 1023—1035.

Alpert, L. K., Greenspan, E. M., S. S. Paterson. The treatment of the lymphomas and other neoplastic diseases with nitrogen mustard. *Ann. Int. Med.*, 1950, **32**, 393—432.

Anslow, W. P., Jr., Karnofsky, D. A., Jager, B. V., H. W. Smith. The toxicity and pharmacological action of the nitrogen mustards and certain related compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **91**, 224—235.

Barron, E. S. G., S. Dickman. Studies on mechanism of action of ionizing radiation. II. Inhibition of sulfhydryl enzymes by alpha, beta, and gamma rays. *J. Gen. Physiol.*, 1949, **32**, 595—605.

Barron, E. S. G., C. Huggins. Metabolism of isolated prostatic tissue. *J. Urol.*, 1944, **51**, 630—634.

Bauer, B. D., L. A. Erf. The clinical effect of nitrogen mus ard on neoplastic diseases. *Am. J. M. Sc.*, 1950, **219**, 16—26.

Berman, L., A. R., Axelrod. Effect of urethane on malignant diseases. *Am. J. Clin. Path.*, 1948, **18**, 104—129.

Block, M., Spurr, C. L., Jacobson, L. O., T. R.Smith. The histopathologic effects of nitrogen mustard therapy upon normal and neoplastic hematopoietic tissues. *Am. J. Clin Path.*, 1948, **18**, 671—689.

Bodenstein, D. The effects of nitrogen mustard on embryonic amphibian development. I. Ectodermal effects. *J. Exper. Zool.*, 1947, **104**, 311—341.

Bodenstein, D., A. A. Kondritzer. The effect of nitrogen mustard on nucleic acids during embryonic amphibian development. *J. Exper. Zool.*, 1948, **107**, 109—121.

Bond, W. H., Rohn, R. J., Dyke, R. W., P. J. Fouts. Clincal use of triethylene melamine. Report of seventy-five cases. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1953, **91**, 602—617.

Boyland, E. The toxicity of alkyl-*bis* (β-cloroethyl)-amines and the products of their reaction with water. *Brit. J. Pharmacol.*, 1946, **1**, 247—254.

Boyland, E., Clegg, J. W., Koller, P. C., Rhoden, E., O. H. Warwick. The effects of chloroethylamines on tumors with special reference to bronchogenic carcinoma. *Brit. J. Cancer*, 1948, **2**, 17—29.

Boyland, E., E. S. Horning. The induction of tumors with nitrogen mustards. *Brit. J. Cancer*, 1949, **3**, 118—123.

Boyland, E., E. Rhoden. The distribution of urethane in animal tissues, as determined by a microdiffusion method and the effects of urethane treatment on enzymes. *Biochem. J.*, 1949, **44**, 528—531.

Brues, A. M., L. O. Jacobson. Comparative therapeutic effects of radioactive and chemical agents in neoplastic diseases of the hemopoietic system. *Am. J. Roentgenol.*, 1947, **58**, 774—779.

Bryan, C. E., Skipper, H. E., L. White. Jr. Carbamates in the chemotherapy of leucemia. IV. The distribution of radioactivity in tissues of mice following injection of carbonyl-labeled urethane. *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 941—950.

Burchenal, J. H., Johnston, S. F., Burchenal, J. R., Kushida, M. N., Robinson, E., C. C. Stock. Chemotherapy of leukemia; effect of folic acid derivatives on transplanted mouse leukemia. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1949, **71**, 381—387.

Burchenal, J. H., Johnston, S. F., Cremer, M. A., Webber, L.F., C. C. Stock. Chemotherapy of leukemia. V. Effects of 2,4,6-triethylenimino-s-triazine and related compounds on transplanted mouse leukemia. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1950, **74**, 708—712.

Burchenal, J. H., Murphy, M. L., Ellison, R. R., Sykes, M. P., Tan, T. C., Leone, L. A., Karnofsky, D. A., Craver, L. F., Dargeon, H. W., C. P. Rhoads. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood*, 1953, **8**, 965—999.

Burchenal, J. H., Myers, W. P. L., Craver, L. F., D. A. Karnofsky. The nitrogen mustards in the treatment of leukemia. *Cancer*. 1949, **2**, 1—17.

Burchenal, J. H., Waring, G. B., Ellison, R. R., H. C. Reilly. A simple method for the determination of amethopterin in blood and urine. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1951, **78**, 603—606.

Cameron, G. R., Courtice, F. C., R. P. Jones. The effects of β, β¹-dichlorodiethylmethylamine hydrochloride on the blood-forming tissues. *J. Path. & Bact.*, 1947, **59**, 425—435.

Clarke, D. A., Philips, F. S., Sternberg, S. S., Stock, C. C. Elion, G. B., G. H. Hitchings. 6-Mercaptopurine: effects in mouse sarcoma 180 and in normal animals. *Cancer Res.*, 1953, **13**, 593—604.

Conference on 6-mercaptopurine. New York Academy of Sciences. April 30—May 1, 1954. To be published in *Ann. New York Acad. Sc.*

Craver, L. F., Treatment of leukemia by radioactive. phosphorus. *Bull. New York Acad. Med.*, 1942, **18**, 254—262.

———. The nitrogen mustards: clinical use. *Radiology*, 1948, **50**, 486—493.

Cruz, W. O., H. Moussatche. Acute thrombocytopenia induced in dogs by administration of urethane (ethylcarbamate). *Blood*, 1948, **3**, 793—798.

Dameshek, W. Chemotherpy of „lymphoma" and leukemia. *Bull. New England M. Center*, 1949, **11**, 49—62.

Dameshek, W., Weisfuse, L., T. Stein. Nitrogen mustard therapy in Hodgkin's disease. *Blood*, 1949, **4**, 338—379.

Doan, C. A., Wiseman, B. K., Wright, C., Geyer, J. H., Myers, W., Jo W. Myers. Radioactive phosphorus, P^{32}; 6-year clinical evaluation of internal radiation therapy. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1947, **32**, 943—969.

Dustin, P., Jr. Cytological action of ethylcarbamate (urethane) and other carbamic esters in normal and leukaemic mice and in rabbits. *Brit. J. Cancer*, 1947, **1**, 48—59.

Elion, Gertrude B., Burge, E., G. H. Hitchings. Studies on condensed pyrimidine systems. IX. The synthesis of 6-substituted purines. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 411—414.

Elion, Gertrude B., Vander Werff, H., G. H. Hitchings. Antagonists of nucleic acid derivatives. VI. Purines. *J. Biol. Chem.*, 1951, **192**, 505—518.

Erf, L. A. Clinical studies with aid of radiophosphorus; retention of radiophosphorus by tissues of patients dead of leukemia. *Am. J. M. Soc.*, 1942, **203**, 529—535.

———. Radiophosphorus as treatment of choice in primary polycythemia. *Am. J. Med.*, 1946, **1**, 362—366.

Erf, L. A., R. D. Bauer. The clinical effect of nitrogen mustard on Hodgkin's disease. *Am. J. Clin. Path.*, 1949, **19**, 372—380.

Erf, L. A., J. H. Lawrence. Clinical studies with aid of radiophosphorus; absorption and distribution of radio-phosphorus in blood of, its excretion by, and its therapeutic effect on, patients with polycythemia. *Ann. Int. Med.*, 1941, **15**, 276—290.

Farber, S., Diamond, L. K., Mercer, R. D., Sylvester, R. F., Jr., J. A. Wolff. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist. 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *New England J. Med.*, 1948, **238**, 787—793.

Farrow, J. H., H. Q. Woodard. Influence of androgenic and

Huggins, C., Scott, W. W., C. V. Hodges. Studies on prostatic cancer; effects of fever, of desoxycorticosterone and of estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of prostate gland. *J. Urol.*, 1941, **46**, 997—1006.

Huggins, C., Stevens, R. E., Jr., C. V. Hodges. Studies on prostatic cancer: effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland. *Arch. Surg.*, 1941, **43**, 209—223.

Hunt, C. C., F. S. Philips. The acute pharmacology of methil-*bis* (2-chloroethyl) amine (HN_2). *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **95**, 131—144.

Jacobson, L. O., Marks, E. K., Gaston, E., Allen, J. G., M. Block. The effect of nitrogen mustard and X-irradiation on blood coagulation. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1948, **33**, 1566—1578.

Jacobson, L. O., Marks, E. K., Gaston, E., M. H. Block. The effects of nitrogen mustard on induced erythroblastic hyperplasia in rabbits. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1949, **34**, 902—924.

Jacobson, L. O., Spurr, C. L., Barron, E. S. G., Smith, T., Lushbaugh, C., C. F. Dick. Nitrogen mustard therapy. *J. Am. M. A.*, 1946, **132**, 263—271.

Jacobson, L. O., Spurr, C. L., Smith, T. R., G. F. Dick. Symposium on advances in clinical medicine; radioactive phosphorus (P^{32}) and alkylamines (nitrogen mustards) in treatment of neoplastic and allied diseases of hemopoietic system. *M. Clin. North America*, 1947, **31**, 3—18.

Jacobson, W. The mode of action of folic acid antagonists on cells. *J. Physiol.*, 1954, **123**, 603—617.

———. The function of the *leuconostic citrovorum* factor in cell division and the inactivation of aminopterin. *Ibid.*, 1954, **123**, 618—632.

Jukes, T. H., Franklin, A. L., E. L. R. Stokstad. Pteroylglutamic acid antagonists. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1950, **52**, 1336—1341.

Karnofsky, D. A., Abelman, W., Craver, L. F., J. H. Burchenal. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinoma; with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1948, **1**, 634—656.

Karnofsky, D. A., Burchenal, J. H., Armistead, G. C., Jr., Southam, C. M., Bernstein, J. I., Craver, L. F., C. P. Rhoads. Triethylene melamine in the treatment of neoplastic disease. *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 1951, **87**, 477—516.

Karnofsky, D. A., Graef, I., H. W. Smith. Studies on the mechanism of action of the nitrogen and sulfur mustards *in vivo*. *Am. J. Path.*, 1948, **24**, 275—291.

Kennedy, B. J., J. C. Aub. The therapeutic indications for nitrogen mustard in lymphoma. *M. Clin. North America*, 1949, **33**, 1301—1311.

Kennedy, B. J., I. T. Nathanson. Effects of intensive sex steroid hormone therapy in advanced breast cancer. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 1135—1141.

Kent, L., E. P. Reh. Treatment of bronchogenic carcinoma with nitrogen mustard. *Dis. Chest*, 1950, **17**, 190—201.

Kindred, J. E. The blood cells and the hematopoietic and other organs of dogs given intravenous injections of 2-chloroethyl vesicants. *Arch. Path.*, 1949, **47**, 378—398.

———. The histopathologic changes in the testes of rats intravenously injected with a nitrogen mustard, Tris (beta-chloroethyl) amine. *J. Exper. Zool.*, 1952, **121**, 225—294.

Kirschbaum, A., C. S. Lu. Effects of urethane on maturation of leukocytes of mouse myelogenous leukemia. *Proc., Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1947, **65**, 62—63.

Krumbhaar, E. B., H. D. Krumbhaar. The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustard gas) poisoning; changes produced in the bone marrow of fatal cases. *J. Med. Research*, 1919, **40**, 497—507.

Kurnick, M. B., Paley, K. R., Fieber, M. H., D. K. Adler. Treatment of malignant disease with nitrogen mustard. *Ann. Int. Med.*, 1949, **30**, 974—1003.

Kutscher, W., H. Wolbergs. Prostataphosphatase. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1935, **236**, 237—240.

Lacassagne, A. Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. *Am. J. Cancer*, 1936, **27**, 217—228.

———. Relationship of hormones and mammary adenocarcinoma in mouse. *Ibid.*, 1939, **37**, 414—424.

Landing, B. H., Goldin, A., H. A. Noe. Testicular lesions in mice following parenteral administration of nitrogen mustards. *Cancer*, 1949, **2**, 1075—1082.

Lathrop, A. E. C., L. Loeb. Further investigations on the origin of tumors in mice. III. On the part played by internal secretion in the spontaneous development of tumors. *J. Cancer Research*, 1916, **1**, 1—20.

Law, L. W. Urethane (ethyl carbamate) therapy in spontaneous leukemias in mice. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1947, **33**, 204—210.

———. Resistance in leukemic cells to an adenine antagonist 6-mercaptopurine. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1953, **84**, 409—412.

Law, L. W., P. J. Boyle. Development of resistance of folic acid antagonists in a transplantable lymphoid leukemia. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1950, **74**, 599—602.

Lawrence, J. H., Dobson, R. L., Low-Beer, B. V. A., B. R. Brown. Chronic myelogenous leukemia; study of 129 cases in which treatment was with radioactive phosphorus *J. Am. M. A.*, 1948, **136**, 672—677.

Lawrence, J. H., Scott, K. G., L. W. Tuttle. Studies on leukemia with aid of radioactive phosphorus. *Internat. Clin.*, 1939, **3**, 33—58.

Lawrence, J. H., Tuttle, L. W., Scott, K. G., C. L. Connor. Studies on neoplasms with aid of radioactive phosphorus; total phosphorus metabolism of normal and leukemic mice. *J. Clin. Investigation*, 1940, **19**, 267—271.

Loeb, L. Further investigation on the origin of tumors in mice. VI. Internal secretion as a factor in the origin of tumors. *J. M. Research*, 1919, **40**, 477—496.

Loeser, A. A. Mammary carcinoma; response to implantation of male hormone and progesterone. *Lancet*, 1941, **2**, 698—700.

Loge, J. P., R. W. Rundles. Urethane (ethyl carbamate) therapy in multiple myeloma. *Blood*, 1949, **4**, 201—216.

Luttgens, W. F., E. D. Bayrd. Treatment of multiple myeloma with urethan. *J. Am. M. A.*, 1951, **147**, 824—828.

Lynch, J. P., Ware, P. F., E. A. Gaensler. Nitrogen mustard in the treatment of inoperable bronchiogenic carcinoma. *Surgery*, 1950, **27**, 368—385.

Lynch, V., Smith, H. W., E. K. Marshall, Jr. On dichloroethyl-sulphide (mustard gas). I. The systemic effects and mecanism of action. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1918, **12**, 265—290.

Marinelli, L. D. Symposium on radioactive isotopes; dosage determination in use of radioactive isotopes. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 1271—1280.

Marshall, E. K., Jr. Mustard gas. *J. Am. M. A.*, 1919, **73**, 684—686.

Meyer, V. Physiologische Wirkung der Gechlorten Schwefeläthyle. *Berichte*, 1887, **20**, 1729—1731.

Morgan, K. Z. Historical sketch of radiation protection experience and increasing scope of radiation protection problems. *Indust. Med.*, 1951, **20**, 148—156.

Muller, H. J. Mutational prophylaxis. *Bull. New York Acad. Med.*, 1948, **24**, 447—469.

Nesbit, R. M., W. C. Baum. Endocrine control of prostatic carcinoma. *J. Am. M. A.*, 1950, **143**, 1317—1320.

Nichol, C. A., A. D. Welch. On the mechanism of action of

Scanned with OKEN Scanner

ex. 188589

Burchenal, J. H. The treatment of leukemia. *Bull. New York Acad. Med.*, 1954, **30**, 429—445.

Gellhorn, A. Chemotherapy of malignancy. In, Physiopathology of cancer. (Homburger, F., W. Fishman, Editori.) Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1954.

Gellhorn, A., J. F. Holland. Neoplastic diseases. Medical care in advanced cancer. *Ann. Rev. Med.*, 1954, **5**, 183—200.

Gilman, A., F. S. Philips. The biological actions and therapeutic applications of the β-chloroethyl amines and sulphides. *Science*, 1946, **103**, 409—415.

Griboff, S. I. The rationale and clinical use of steroid hormones in cancer. *A.M. A. Arch. Int. Med.*, 1952, **89**, 635—685; 812—852.

Hahn, P. F. (Editor.) A manual of artificial radioisotope therapy. Academic Press, Inc., New York, 1951.

Hollaender, A., G. E. Stapleton. Fundamental aspects of radiation protection from a microbiological point of view. *Physiol. Rev.*, 1953, **33**, 77—84.

Karnofsky, D. A., J. H. Burchenal. Present status of clinical cancer chemotherapy. *Am. J. Med.*, 1950, **8**, 767—788.

Nathanson, I. T. Endocrine aspects of human cancer. *Recent Progr. Hormone Research*, 1947, **1**, 261—291.

Patt, H. M. Protective mechanisms in ionizing radiation injury. *Physiol. Rev.*, 1953, **33**, 35—66.

Petering, H. G. Folic acid antagonists. *Physiol. Rev.*, 1952, **32**, 197—213.

Philips, F. S. Recent contribution to the pharmacology of bis (2-haloethyl) amines and sulfides. *Pharmacol. Rev.*, 1950, **2**, 281—323.

Proceedings of the second conference on folic acid antagonists in the treatment of leukemia. *Blood*, 1952, **7**, Suppl., 97—190.

Tobias, C. A. Mechanism of the biological effects of penetrating radiation. *Fed. Proc.*, 1951, **10**, 595—601.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTELE CU ACȚIUNE ASUPRA SÎNGELUI ȘI ORGANELOR HEMATOPOETICE

Numeroase medicamente acționează asupra sîngelui și organelor hematopoetice, fie direct, fie indirect. Substanțele utilizate în anemii sînt: fierul, cuprul, cobaltul, extractul de ficat și de mucoasă gastrică, vitamina B_{12} și acidul folic; aceste produse vor fi prezentate în cele 2 capitole care urmează. În ultimul capitol al acestei părți ne vom ocupa de anticoagulante: heparina, bishidroxicumarina și substanțele înrudite.

O serie de factori alimentari prezintă importanță pentru hematopoeza normală, coagularea sîngelui și integritatea peretelui vascular; unii din aceștia sînt menționați în partea despre vitamine. Anumite secreții interne pot influența intens sîngele, ca de pildă hormonii tiroidieni și corticosuprarenali; ne-am ocupat de ei în partea consacrată hormonilor. Un mare număr de substanțe exercită o acțiune toxică asupra elementelor figurate ale sîngelui, asupra hemoglobinei și a organelor hematopoetice. Printre aceste efecte toxice se numără granulocitopenia, trombocitopenia, anemia aplastică, anemia hemolitică și transformarea hemoglobinei în compuși incompatibili cu funcția sa. Produșii care inhibează selectiv hematopoeza anormală au fost prezentați în capitolul 61.

Descoperirea tratamentului cu extract de ficat în anemia pernicioasă de către Minot și Murphy, în 1926, a stimulat interesul pentru bolile sîngelui și terapeutica lor. Drept urmare, cunoașterea mecanismului formării și distrucției sîngelui, a metabolismului fierului, a fiziopatologiei anemiei pernicioase și a specificității factorilor antianemici este astăzi incontestabil mai temeinică. Medicul dispune actualmente de variate și valoroase metode pentru corecta diagnostic care a afecțiunilor sanguine și de numeroase medicamente necesare tratamentului lor specific. Nu se mai poate concepe prescrierea acestor agenți terapeutici înainte de a se stabili, cît mai exact posibil, caracterul precis al bolii de sînge. Tratamentul adecvat se bazează pe înțelegerea corectă a proprietăților farmacologice ale factorilor care intervin în hematopoeză.

CAPITOLUL 62

MEDICAMENTELE ACTIVE ÎN ANEMIILE FERIPRIVE

FIERUL ȘI SĂRURILE DE FIER

Istoric. Utilizarea empirică a fierului în tratamentul anemiei datează din timpurile cele mai îndepărtate. Preparatul de fier calcinat, folosit în vechea medicină hindusă și cunoscut sub numele de *Lauha Bhasma*, era pregătit prin arderea unor lame de fier, macerate apoi în ulei, zer, oțet, urină de vacă și lapte, pînă la formarea unei pulberi albe. Medicii greci utilizau fierul în tratamentul debilității, un simptom principal al anemiei, cu scopul de a transmite bolnavului tăria fierului. Într-adevăr, se credea că Marte, zeul războiului, a insuflat metalului principiul tăriei și de aceea alchimiștii denumeau fierul *marte*. Bolnavilor foarte palizi li se dădea să bea apă în care se lăsau să ruginească spade vechi, Celsus fiind de părere că splenomegalia trebuie tratată cu apa în care fierarii călesc fierul încălzit la alb. El afirma că animalele care beau această apă au o splină neobișnuit de mică.

Sydenham a fost, poate, primul medic care a folosit fierul într-un mod acceptabil și astăzi. În 1681, el scria următoarele în legătură cu tratamentul clorozei: „Întărește sîngele și spiritul care îi aparține prin administrarea de apă feruginoasă timp de 30 de zile. Aceasta face sigur bine. Sîngelui secătuit și lînced, ea îi dă un pinten sau un bobîrnac, datorită căruia spiritele animale, care mai înainte zăceau pleoștite și doborîte de propria lor greutate, se ridică și o pornesc din loc. O dovadă limpede despre aceasta ne-o dă acțiunea oțelului în clorozâ. Pulsul se întărește, fața (pînă de curînd palidă și cadaverică) devine rumenă la culoare". Sydenham prescria „oțel ca substanță" și „pilitură de fier sau oțel, macerată în vin rece de Rin", doza zilnică de fier variind între 0,5 și 1 g.

Dar abia în 1713, Lemery și Goeffy au arătat că fierul este prezent în sînge (cenușă), iar în 1746, Menghini a demonstrat că alimentele bogate în fier pot determina creșterea cantității

fierului din sînge. În 1831, medicul francez Pierre Blaud a pus în evidență adevărata natură a clorozei, cînd a scris că boala „rezultă dintr-o formare defectuoasă a sîngelui, datorită căreia sîngele devine un lichid imperfect, iar substanța colorantă este atît de deficitară, încît pierde capacitatea de a stimula organismul și de a asigura exercitarea normală a funcțiilor sale". Blaud considera că insuccesele înregistrate în tratamentul clorozei se datorau folosirii unor cantități prea mici de fier, semnalînd vindecarea grabnică a 30 de bolnavi, după administrarea unor doze mari de metal. Pilulele preparate de Blaud constau dintr-un amestec de sulfat de fier și carbonat de potasiu în părți egale, el prescriind o doză suficientă pentru a oferi 0,4—1,6 g carbonat de fier/zi. Tratamentul ar putea fi considerat corespunzător și astăzi. Timp îndelungat, nepotul lui Blaud a comercializat în toată lumea „adevăratele pilule ale doctorului Blaud". Pilulele lui Blaud, înscrise în Farmacopeea americană și britanică, se deosebesc întrucîtva de cele originale, atît prin compoziție, cît și prin doza recomandată (istoricul pilulelor lui Blaud a fost prezentat de Neuroth și Lee, 1941).

În 1832, Fedisch a arătat că, la clorotici, cantitatea de fier din sînge este mult scăzută, iar peste 10 ani, o dată cu perfecționarea metodelor de examinare corectă a sîngelui, Andral și colaboratorii săi au constatat că tratamentul cu fier provoacă, în anemii, o creștere a numărului globulelor roșii. Pînă în ultimul deceniu al secolului al XIX-lea, tratamentul cu fier al anemiei respecta principiile enunțate de Sydenham și Blaud, fiind oarecum similar celui actual. Dar în acel moment, teoriile lui Bunge, Quincke, von Noorden și ale altora au produs o adevărată cotitură în modul de utilizare a fierului în anemie, adoptîndu-se opinia fie că metalul nu se absoarbe sub forma anorganică, fie că sînt necesare numai doze mici. Eșecul clinic al dozelor reduse a discreditat curînd terapia cu fier și abia la sfîrșitul celui de-al doilea deceniu al secolului nostru învățămintele vechilor maeștri au fost iarăși luate în considerație (Haden, 1939).

Singura utilizare importantă a fierului în medicina actuală este în tratamentul anemiilor prin carență de fier. Administrarea fierului la persoanele cu valori sanguine normale determină doar o creștere a „fierului de depozit" din corp, dar nu și creșterea peste limitele fiziologice a numărului globulelor roșii sau a cantității de hemoglobină.

Răspîndirea și formele de prezentare ale fierului în natură. Fierul este larg răspîndit în organismul animalelor, prezentîndu-se, atît sub formă ionizată, cît și neionizată. Astfel, fierul se găsește în cromatina celulară a tuturor țesuturilor, fiind concentrat mai ales în hemoglobina globulelor roșii și în organele sanguinoformatoare și sanguinodistructoare. De asemenea, metalul este indispensabil pentru o importantă serie de sisteme enzimatice oxidative din organism.

Fierul „organic" și „anorganic". Deosebirea dintre fierul organic și cel anorganic este, de fapt, destul de aproximativă. Însemnătatea acordată în trecut acestei deosebiri prezintă însă un mare interes istoric și merită să fie menționată pe scurt.

Fierul „anorganic". Termenul acesta include toate sărurile de fier disociabile, indiferent dacă fierul este combinat cu un anion organic sau anorganic. În acest sens, chiar fierul din proteinatul de fier este anorganic. Într-adevăr, cele mai multe din formele utilizabile ale fierului sînt anorganice. Multe alimente despre care se credea mai înainte că ar conține fier organic se știe astăzi că posedă fier ionizabil.

Fierul „organic". În combinațiile sale organice, fierul nu este disociabil, constituind o parte integrantă a moleculei. Probele curente pentru punerea în evidență a elementului sînt negative, în afară de cazul cînd fierul este eliberat prin distrugerea parțială a moleculei. Asemenea combinații organice ale fierului sînt hemoglobina, citocromul și unele substanțe alimentare, în care metalul se găsește sub formă de compuși ai hemului sau combinat cu diverse nucleoproteine.

Mult timp s-a susținut cu tărie că fierul anorganic nu poate fi utilizat în organismul mamiferelor pentru sinteza hemoglobinei. Prejudecata că fierul anorganic nu participă la hematopoeză se datora în parte concepției dominante, conform căreia substanțele anorganice nu contribuie la sintetizarea proteinelor de către organismul animal. Se credea că fierul anorganic nu este absorbit în tubul digestiv; chiar atunci cînd s-a demonstrat în mod neîndoios că fierul anorganic se absoarbe în intestin s-a afirmat că, sub această formă, fierul nu este inclus în molecula de hemoglobină. Cînd s-a arătat că, în anemii, fierul anorganic determină creșterea hemoglobinei, s-a susținut că el acționează numai prin potențarea utilizării fierului organic.

Astăzi este unanim acceptat că fierul anorganic este absorbit, asimilat și încorporat în hemoglobină. Mai mult încă, el este cu mult superior fierului alimentar, provocînd un răspuns rapid în anemiile feriprive. Fierul, sub toate formele, chiar sub forma de fier metalic, poate fi asimilat. Unii încearcă însă în continuare să prezinte preparatele de fier organice ca fiind mai recomandabile în tratamentul anemiei. O eventuală explicație a recunoașterii tîrzii a superiorității medicației cu fier anorganic este dispariția clorozei, sindromul în care terapia ferică a dat rezultatele cele mai impresionante. În plus, eșecurile înregistrate la administrarea fierului în anemiile pernicioase și în alte anemii care nu se datoresc deficitului de fier, ca și necunoașterea dozelor adecvate, au dus la o serie de idei eronate în ceea ce privește folosirea fierului în terapeutică.

ABSORBȚIE, METABOLISM INTERMEDIAR ȘI EXCREȚIE

În ultimii ani am putut asista la o serie de progrese remarcabile în precizarea modului de absorbție, de transformare metabolică și de excreție a fierului, datorite în mare măsură utilizării ca mijloc de investigație a izotopilor radioactivi ai fierului. Ca urmare a noilor date obținute, multe din vechile opinii au fost, fie revizuite în mod radical, fie de-a dreptul părăsite.

Absorbție. Întrucît organismul nu poate regla propriul său conținut în fier prin excretarea cantităților în exces, dirijarea absorbției fierului este deosebit de importantă. Există o serie de mecanisme care reglează absorbția metalului, în funcție de necesitățile în fier ale organismului; aceste mecanisme și multe alte fenomene complexe legate de absorbția fierului merită să fie expuse aici. Detalii pot fi găsite în referințele bibliografice.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii alimentari. Absorbţia fierului este influenţată de mai mulţi factori alimentari. *Fierul alimentar* suferă în tubul digestiv numeroase modificări. El se prezintă mai ales sub forma unor compuşi feroporfirinici, care, la om, trebuie convertiţi pînă la starea feroasă anorganică, solubilă şi ionizabilă, spre a putea fi absorbiţi. *Aciditatea conţinutului gastric* favorizează reducerea fierului feric în fier feros şi face să crească ionizarea formei feroase. Astfel 50—90% din fierul feric alimentar (sau adăugat în alimentaţie) este redus în conţinutul gastric (Bergeim şi Kirch, 1949). De asemenea, un pH al conţinutului gastric peste 5 întîrzie formarea complecşilor insolubili şi nedisociabili care rezultă din combinarea fierului cu alţi componenţi din alimentaţie. Tot astfel, *pH relativ scăzut al conţinutului duodenal* favorizează absorbţia, împiedicînd transformarea lui oxidativă în fier feric. Cantitatea de fier utilizabil pentru absorbţie este determinată şi de o serie de *factori alimentari.* În mediu acid, acidul ascorbic, grupările SH ale proteinelor şi alţi reductori din alimentaţie transformă fierul feric în fier feros. Pe de altă parte, fierul se combină în lumenul intestinal cu aminoacizii, acizii nucleici şi compuşii fosforului, obţinîndu-se complecşi de fier insolubili şi neabsorbabili; procesul se efectuează cu mai mare uşurinţă dacă fierul se prezintă sub formă ferică, iar mediul este alcalin. Astfel, acidul fitic, prezent în alimentaţie, produce compuşi relativ insolubili, atît cu fierul feros, cît şi cu cel feric, micşorînd în acest mod absorbţia metalului. Excesul de calciu reduce şi el absorbţia fierului. Complexitatea factorilor alimentari care influenţează gradul de absorţie a acestui element reiese şi din constatarea că, la animalele normale, supuse unui regim special, sărac în fosfor (făină de porumb), la care se adaugă fier, se absoarbe o cantitate atît de mare de metal, încît se înregistrează o hemosideroză progresivă şi pînă la urmă foarte marcată a ficatului şi a sistemului reticulo-endotelial (Kinney şi alţii, 1949; Hegsted şi alţii, 1949, 1952). Această „fieriomatoză alimentară" se aseamănă cu ciroza hepatică pigmentară, care se produce la unii bolnavi cu carenţe alimentare, aşa cum este pelagra (Gillman şi alţii, 1945). Absorbţia intestinală anormală şi depozitarea fierului în ficat este împiedicată prin adaugarea de fosfaţi la regimul alimentar. Rezultă deci că atît cantitatea absolută a fierului şi fosforului ingerat cît şi raportul dintre ele influenţează absorbţia fierului şi că fenomenul blocării absorbţiei fierului de către mucoasă (vezi mai jos) poate fi anihilat în anumite condiţii.

Bolnavii ulceroşi, prezentînd o anemie consecutivă hemoragiilor, reacţionează slab la tratamentul cu fier sau la alimentaţia bogată în fier dacă li se administrează *alcaline*; acelaşi tratament cu fier stimulează sinteza hemoglobinei, dacă ingerarea alcalinelor este întreruptă. Alcalinele folosite în mod curent, cum sînt mucina, carbonatul de calciu, hidroxidul de aluminiu şi, într-o mai mică măsură, hidroxidul de magneziu, reduc toate absorbţia fierului. În general, acest efect se datoreşte creşterii pH conţinutului gastrointestinal. Bolnavii cu anemie hipocromă prezintă de multe ori *anaclorhidrie*, fapt care împiedică absorbţia fierului, mai ales dacă se foloseşte tratamentul cu săruri ferice. Dar administrînd acestor bolnavi dozele obişnuite de acid clorhidric, adesea nu se obţin creşteri apreciabile ale absorbţiei fierului medicamentos sau alimentar, cu toate că anumiţi bolnavi reacţionează în mod spectaculos la terapia ferică, dacă li se dă şi acid clorhidric.

Într-o serie de experienţe menite să precizeze cît de complet este absorbit fierul din alimente de către om, au fost date în consumaţia persoanelor sănătoase şi bolnavilor cu anemie diferite alimente care conţineau fier radioactiv (Fe^{59}) (Moore şi Dubach, 1952). Cu rare excepţii, persoanele sănătoase absorb mai puţin de 10% din fierul alimentar, iar indivizii cu anemie prin deficit de fier nu absorb mai mult decît cei normali. Acidul ascorbic şi alimentele care-l conţin fac să crească absorbţia fierului la bolnavii anaclorhidrici. Deoarece nu se absoarbe decît circa 1/10 din fierul alimentar, raţia dietetică prescrisă în mod obişnuit nu este niciodată prea mare, furnizînd un mic surplus de metal peste cel necesar la menţinerea balanţei fierului (vezi mai jos). Spre deosebire de fierul alimentar, fierul medicamentos (sulfatul feros) este absorbit corespunzător necesităţilor, în special atunci cînd se simte nevoia metalului, ca în cazul bolnavilor cu anemie hipocromă.

Fierul medicamentos. Tot mai multe date dobîndite din experienţele cu fier radioactiv, efectuate la animale şi oameni normali sau anemici, arată că fierul feros se absoarbe mult mai lesne decît fierul feric. Într-adevăr se pare că numai forma feroasă poate fi absorbită la om şi că fierul feric trebuie redus înainte de a pătrunde în mucoasa gastro-intestinală. (Există unele variaţii de specie; de pildă, la şobolani şi la anumite rase de cîini, fierul feric se absoarbe tot atît de bine ca şi cel feros; dar chiar la aceste specii, multe animale normale sau în carenţă de fier absorb fierul feros mai bine decît pe cel feric.) Slaba utilizare a sărurilor ferice se datoreşte, cel puţin în parte, faptului că ele formează destul de uşor compuşi insolubili cu diferite substanţe din lumenul gastrointestinal. Într-adevăr, ingerarea de către sugari a unor cantităţi de fier care depăşesc necesităţile nu este lipsită de pericol, deoarece împiedică asimilarea fosforului; astfel, dozele mari de fier pot provoca

forme grave de rahitism. Cele relatate mai sus nu trebuie să ducă însă la concluzia că sărurile feroce n-ar fi utile în terapeutică; numeroase fapte clinice confirmă eficacitatea lor în anemiile prin carență de fier. *Cantitatea* sărurilor medicamentoase de fier ingerate reprezintă încă un factor care influențează absorbția, cel puțin judecînd după utilizare. În cazul dozelor mici se utilizează la sinteza hemoglobinei un procent mult mai ridicat din cantitatea totală administrată, decît în cazul dozelor mari (tabelul 59). Se pare că absorbția este limitată, aceasta chiar cînd condițiile sînt optime.

Bila. Influența bilei secretate normal asupra absorbției intestinale a fierului este o problemă controversată. Hawkins și colaboratorii (1938) au demonstrat că, la cîinii anemici, cu fistule biliare, fierul administrat pe gură se utilizează numai pe jumătate față de proporția normală, bila ingerată concomitent neameliorînd utilizarea metalului. Smith și Crandall (1942) au dedus însă din experiențele lor că bila nu este necesară la absorbția fierului decît dacă în regimul alimentar există un exces de grăsimi, în care caz absorbția este diminuată datorită probabil formării unor săpunuri insolubile de fier.

Locul absorbției. Locul absorbției fierului în tubul digestiv a fost bine precizat prin utilizarea fierului radioactiv și a unor diverticuli și fistule la diferite niveluri ale tractului intestinal (Moore și alții, 1939; Hahn și alții, 1943; Granick, 1946). Cel mai mare procent este absorbit în duoden, unde condițiile menționate mai sus sînt cele mai prielnice; cantități mai mici se absorb în stomac și jejun; absorbția în ileon este redusă, iar în colon, nulă. Fierul este captat în mod activ de celulele epiteliale ale mucoasei intestinale, în special la extremitățile vilozităților intestinale. El pătrunde în circulație numai prin sistemul venos portal; cantități minime de metal apar în canalul toracic, celulele limfatice și reticulo-endoteliale ale intestinului nefiind implicate în absorbția fierului, ci numai în stocarea lui. Maximul absorbției are loc la 4—8 ore după ingerarea fierului.

Blocajul mucoasei. Se pare că epiteliul gastro-intestinal reglează cantitatea totală a fierului care intră în circulație. Celulele mucoase pot accepta sau respinge metalul în funcție de un număr de factori, care vor fi prezentați mai jos, cantitatea normală de fier din organism fiind menținută astfel la un nivel relativ constant. Așa cum a arătat Granick (1946 și ulterior), factorul cel mai important în reglarea de către mucoasă a absorbției fierului este *feritina*, o combinație a proteinei *apoferitina* cu *hidroxid-fosfatul feric* (vezi mai jos). În mod normal, feritina se găsește numai în mucoasa duodenală și doar ca urme; dar la ingerarea de fier, apoferitina apare de îndată în celulele mucoasei, combinîndu-se cu metalul, astfel încît conținutul în feritină crește de-a lungul întregului tract gastro-intestinal. Concentrația feritinei atinge maximul în duoden după 7 ore, nerevenind la normal decît după 2—5 zile. Dacă conținutul în feritină al mucoasei este mare, fierul va fi respins; dacă este mic, metalul va fi acceptat. Se presupune că fierul feros absorbit în celulele mucoasei se găsește în echilibru dinamic cu fierul feric al feritinei; atunci cînd cantitatea de feritină este foarte mare, celulelele mucoase sînt „saturate fiziologic" în fier. Pe măsură ce fierul feros trece din celulele mucoasei în torentul circulator, conținutul feritinic al epiteliului intestinal se micșorează, mucoasa absorbind consecutiv noi cantități de fier feros. Cînd feritina își pierde fierul, apoferitina dispare și ea din epiteliul intestinal.

Semnificația și mecanismul de absorbție a fierului la nivelul mucoasei pot fi ilustrate prin cîteva date experimentale concludente. Folosindu-se ca trasor fierul radioactiv s-a demonstrat că la cîinii cu anemie cronică prin carență experimentală de fier se absoarbe o cantitate de fier de 5—20 de ori mai mare decît la cei normali. Factorul care determină trecerea fierului prin mucoasă nu este nici cantitatea de hemoglobină din sînge, nici concentrația fierului seric, nici capacitatea serului de a lega fierul (vezi mai jos), ci gradul de spoliere a depozitelor de fier din organism, cu care depozite conținutul în fier al mucoasei intestinale se găsește în echilibru. Aceasta explică aviditatea cu care este absorbit fierul administrat pe gură la animalele și bolnavii cu anemii prin deficit de fier; dimpotrivă, la bolnavii anemici cu bogate depozite de fier, absorbția este redusă. Fierul injectat intravenos nu este capabil să satureze sistemul mucos intestinal și nu contracarează absorbția fierului administrat apoi pe gură. Dimpotrivă ingerarea sărurilor de fier duce la o micșorare considerabilă a absorbției dozelor ulterioare de metal; fenomenul se datorește saturației rapide a sistemului de transport al mucoasei pentru desaturarea căruia sînt necesare cîteva zile (Hahn și alții, 1937 și ulterior; Moore și alții, 1939 și ulterior; Balfour și alții, 1942; Dubach și alții, 1946, 1948; Yuile și alții, 1950; Stewart și alții, 1950 și articolele lui Granick, 1951, 1954).

Există însă dovezi că mecanismul de blocare a mucoasei este doar relativ și nu chiar atît de eficace pe cît susțineau unii experimentatori. Cercetările lui Kinney și Hegsted asupra fericromatozei de origine alimentară (prin regim sărac în fosfor) și asupra manifestărilor sale clinice au fost menționate mai înainte. La șobolanii cu carență de piridoxină, absorbția fierului duce chiar la creșterea cantității totale de fier din organism, deși indicele fierului seric este crescut, iar sinteza hemoglobinei întîrziată (Gubler și alții, 1949). În hemocromatoză sînt absorbite cantități foarte mari de fier, cu toate că depozitele de metal din țesuturi sînt mult sporite; într-adevăr, blocajul defectuos al mucoasei reprezintă principala tulburare metabolică din această afecțiune. În plus, Dubach și colaboratorii (1948) au constatat că bolnavii cu alte anemii decît cele hipocrome (anemia pernicioasă, anemii refractare) absorb o cantitate mai mare de fier marcat decît cea utilizată la sinteza hemoglobinei. În felul acesta, acțiunea mecanismului de blocaj al mucoasei are mai degrabă un caracter relativ și nu absolut. Numeroși cercetători au insistat asupra faptului că procentul de substanță dintr-o doză-test de izotop de fier administrat pe gură și detectat în

Scanned with OKEN Scanner

hemoglobina circulantă din hematii nu poate fi considerat drept măsura cantităţii totale absorbite decît la bolnavii afebrili cu anemie prin carenţă de fier.

Metabolism intermediar. Fierul absorbit din mucoasa gastro-intestinală este purtat de sînge în diferite depozite, din care va fi mobilizat pentru sinteza hemoglobinei. Distribuirea şi stocarea fierului în organism merită să fie expuse pe scurt (fig. 79).

la individ. Ea nu este influenţată de majoritatea factorilor care acţionează asupra celorlalte fracţiuni ale fierului din organism. Funcţiile acestui fier sînt necunoscute.

3. *Fierul seric.* Fierul seric este componentul de fier nehemoglobinic al sîngelui. La adultul normal, el reprezintă aproximativ 4 mg, adică circa 0,1% din conţinutul în fier al organismului. Fierul feros absorbit de celulele mucoasei gastro-intestinale este imediat oxidat în sînge sub formă ferică. Ca şi feritina, fierul seric este ca atare neporfirinic; el se deosebeşte

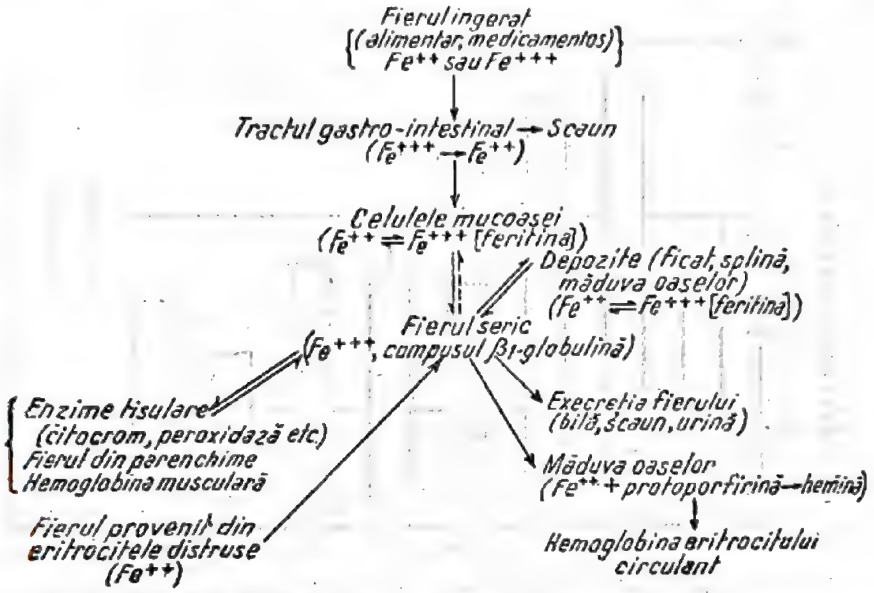


Fig. 79. — Absorbţia, comportarea metabolică, depozitarea şi excreţia fierului. *Pentru explicaţii, vezi textul.*

Distribuţie şi depozitare. Distribuţia şi depozitarea fierului în organism depind în mod normal de aportul de metal şi de cerinţele măduvei oaselor. Deşi fierul este prezent în toate celulele, concentraţia sa variază apreciabil de la organ la organ. Compartimentele de fier ale organismului sînt următoarele:

1. *Fierul hemoglobinic din globulele roşii.* Cea mai mare parte a fierului din organism se află în eritrocite, reprezentînd unul din componentele esenţiale ale moleculei de hemoglobină, căreia îi conferă proprietatea de a transporta oxigenul. În mod normal, fierul hemoglobinic constituie aproximativ 55—60% din fierul total al organismului. Conţinutul în fier al hemoglobinei este de 0,340%. Dacă volumul sanguin al adultului este de 5 l şi cantitatea hemoglobinei de 15,6 g la 100 ml, fierul din hemoglobina sanguină totalizează 2,65 g. Cifra aceasta variază însă considerabil. În hemoglobină, fierul se găseşte sub formă feroasă. El realizează una din punţile dintre inelul porfirinic şi globină, cu ajutorul cărora se constituie complexul metal-porfirino-proteinic al hemoglobinei. Un atom de fier feros se leagă covalent cu cîte un atom de azot din fiecare din cele 4 inele porfirinice, formînd metaloporfirina cunoscută sub numele de hem. Legătura dintre fierul feros şi proteină este probabil de o asemenea natură, încît conferă hemului proprietatea specială de a se combina reversibil cu oxigenul (Granick, 1947; Pauling, 1948).

2. *Fierul nehemoglobinic din globulele roşii.* O mică parte a fierului din eritrocite nu este legată de hemoglobină. Această cantitate depăşeşte pe cea din plasmă şi variază de la individ

de feritină prin uşurinţa cu care poate fi redus. Fierul seric constituie fierul de transport la şi de la măduva oaselor şi depozitele de stocaj. El este strîns legat de o proteină specifică a plasmei, o β_1-globulină combinată cu fier (fracţiunea IV-7), cunoscută sub numele de *transferină* sau *siderofilină*. Complexul fier-globulină se numeşte *fiertransferina*. Fiecare moleculă de transferină leagă 2 atomi de fier feric, legătura fiind ionică şi nu covalentă. (Transferina poate realiza legături laxe cu zincul şi cuprul, dar acest fapt n-are nici o importanţă în condiţii fiziologice.)

Între fierul seric şi fierul eritrocitelor mature nu se efectuează nici un schimb. Transferina are o greutate moleculară de aproximativ 90 000, atingînd la omul normal o cantitate de 2,5 g la litrul de ser. La adultul normal pot fi legate de transferina din 100 ml de ser 300—360 μg fier; acest indice este denumit *capacitate totală de legare a fierului* de către ser. Întrucît concentraţia fierului seric la bărbatul adult normal este de 118—142 μg%, iar la femeie de 90—123 μg%, reiese că transferina este în mod obişnuit saturată în fier doar în proporţie de 1/3, fracţiunea nesaturată fiind cunoscută sub numele de *capacitatea nesaturată de legare a fierului* de către ser. La injectarea intravenoasă a sărurilor de fier, capacitatea de legare a fierului de către ser este saturată imediat; surplusul de fier peste cantitatea care saturează transferina provoacă anumite fenomene toxice caracteristice. Viteza şi cantitatea absorbţiei fierului în tubul digestiv nu sînt influenţate nici de indicele fierului seric şi nici de capacitatea totală de legare a fierului. Concentraţia fierului seric şi capacitatea totală

de legare a fierului de către ser variază considerabil în diferite stări fiziologice și patologice (fig. 80).

Astfel, fierul seric este mai crescut la bărbați decît la femei și are valori mai ridicate dimineața decît seara; la femeie, valorile cele mai scăzute nu sînt determinate de menstruație. Hiposideremia apare în anemiile prin deficit de fier și într-o serie de boli infecțioase; hipersideremia se manifestă în hemocromatoză și hemosideroză transfuzională, în anumite anemii nehipocrome și în hepatita acută. Într-adevăr, în hemocromatoză, transferina este aproape complet saturată în fier. Concentrația fierului seric este scăzută în anemiile prin carență

4. *Fierul hemoglobinei musculare.* O altă fracțiune a fierului din organism se găsește în mușchii striați, mai ales în mioglobină. Ea este o hemoglobină adevărată necirculantă, care se deosebește de hemoglobina din sînge prin aceea că benzile ei de absorbție sînt deplasate spre roșu; posedă o afinitate mai mare pentru oxigen și mai scăzută pentru oxidul de carbon, și conține doar un atom de fier pe moleculă. Ea poate fi diferențiată de hemoglobina sanguină și cu ajutorul unor reacții specifice de precipitare. Ca și în cazul hemoglobinei din sînge, degradarea sa în organism duce la formarea de pigmenți biliari. În anemiile grave, cantitatea mioglobinei

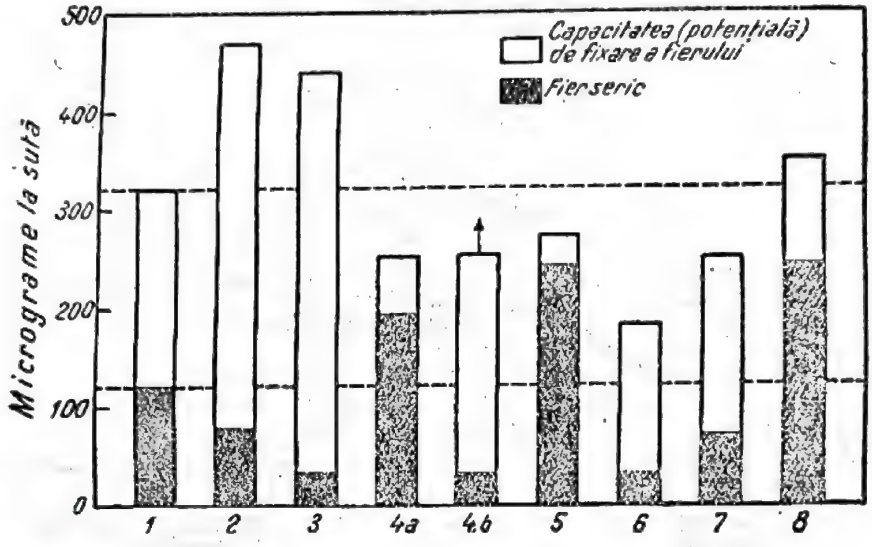


Fig. 80. — Fierul seric și capacitatea serică totală de legare a fierului, în diverse tulburări ale metabolismului fierului.

1 — Adulți sănătoși; *2* — sarcină înaintată; *3* — hiposideroză cronică; *policitemia vera*; *4a* — anemie hemolitică, pernicioasă, aplastică și mieloftizică; fătul la naștere; *4b* — anemie hemolitică și pernicioasă, în perioada de remisiune; *5* — hemocromatoză și hemosideroză posttransfuzională; *6* — infecții acute; *7* — infecții cronice, tumori maligne, mielomatoză, uremie, leucemii, ciroze hepatice, atrofie hepatică acută sau subacută; *8* — hepatită acută (săptămînile a II-a pînă la a V-a).

Linia orizontală inferioară întreruptă reprezintă nivelul normal al fierului legat de globulina din serul uman; linia superioară reprezintă nivelul normal al capacității de legare a fierului de către serul uman (după Laurell, 1952; prin amabilitatea redacției revistei *Pharmacological Reviews*).

de fier, datorită faptului că metalul se găsește în cantitate insuficientă față de necesitățile sintezei hemoglobinei, iar măduva oaselor mobilizează toate rezervele disponibile; concentrația este crescută în recăderile din anemia pernicioasă, din cauză că numai un procent redus din metal este folosit în hemoglobinogeneză; concentrația este micșorată în anemiile datorite stărilor infecțioase, tulburările metabolice care survin cu acest prilej ducînd la depozitarea fierului absorbit. Concentrația fierului seric este independentă de cea a cuprului seric, deși toate procesele fundamentale ale metabolismului fierului (absorbția la nivelul mucoasei gastrice, stocarea în ficat și în alte depozite, înglobarea în hemoglobină) sînt strîns legate de cel al cuprului (pag. 1220). Se poate presupune că fierul seric se găsește în mod normal în echilibru cu fierul de rezervă, nivelul său fiind determinat de balanța dintre absorbția și depozitarea fierului, încorporarea metalului în hemoglobină și eliberarea lui din acest complex; din toți acești factori, sinteza hemoglobinei este fenomenul primordial în reglarea ciclului fierului seric (Moore și alții, 1937 și ulterior; Powell, 1944; Raht și Finch, 1949; Cartwright și Wintrobe, 1949; Davies și alții, 1952, și referatele de ansamblu ale lui Laurell, 1947, 1952, și Josephs, 1953).

scade puțin sau chiar de loc; concentrația ei crește în efort și o dată cu vîrsta. Mioglobina este probabil implicată în transportul oxigenului din sînge în mușchiul striat. Fierul din hemoglobina musculară reprezintă aproximativ 7% din totalul fierului din organism.

5. *„Fierul parenchimatos"*. O altă fracțiune a fierului este cea „parenchimatoasă", răspîndită în toate țesuturile organismului și, în special, în mușchii striați. Constituie aproximativ 16% din totalul fierului din organism. Din această categorie face parte fierul citocromului, al catalazei și al peroxidazei. Cantitatea fierului care se prezintă sub această formă variază între 1 și 3 mg la 100 g țesut muscular proaspăt. Funcțiile și natura fierului parenchimatos nu sînt încă bine precizate. Faptul că fierul parenchimatos joacă un rol foarte important reiese din aceea că țesuturile și-l păstrează cu tenacitate. Nici mioglobina și nici fierul parenchimatos nu sînt folosiți la regenerarea hemoglobinei sanguine, oricît de gravă ar fi anemia; laolaltă, reprezintă 23% din fierul total al organismului, astfel că aproape 1 g fier tisular nu poate fi utilizat în hematopoeză.

6. *Fierul de depozit din organe.* O fracțiune deosebit de importantă a fierului din organism se prezintă sub forma de fier depozitat în anumite organe bogate în celule reticulo-endote-

Scanned with OKEN Scanner

liale, mai ales în ficat, splină, măduva oaselor şi uneori în rinichi. Fierul de depozit constituie o rezervă provenită din aportul alimentar şi din distrucţia fiziologică permanentă a globulelor roşii. Cantitatea fierului stocat va depinde, prin urmare, de sursele de aprovizionare, cît şi de solicitările la care aceasta este supusă în legătură cu sinteza hemoglobinei. Rezerva de fier din organe este folosită în mod repetat, astfel încît se dovedeşte aproape cu neputinţă ca la un animal adult să se producă o anemie gravă prin reducerea aportului de fier. Fierul stocat, spre deosebire de cel parenchimatos, poate fi utilizat de măduva oaselor. Evaluările cantităţii totale a fierului de depozit variază mult, cantitatea lui fiind probabil echivalentă cu conţinutul în fier a 250 g de hemoglobină, adică aproximativ 20% din fierul total din organism. În felul acesta, un adult sănătos, bine nutrit, poate compensa într-un interval relativ scurt pierderea a 30% din globulele roşii circulante, fără a avea nevoie de tratament marţial, cu condiţia ca depozitele de fier să poată fi mobilizate în mod corespunzător. În unele stări patologice, ca în hemocromatoză, uneori se depozitează în ţesuturi mai mult de 50 g fier. Această stocare anormală este consecutivă unei absorbţii excesive; un sindrom oarecum similar poate surveni la bolnavii cărora li se administrează transfuzii repetate de sînge sau doze exagerate de fier intravenos (Finch şi alţii, 1950; Haskins şi alţii, 1952; Stevens şi alţii, 1953; Josophs, 1953 şi alţii).

Fierul de depozit se transformă în hemoglobină numai în caz de necesitate. Aportul excesiv de fier, cînd nu există şi o cerere crescută, va duce numai la creşterea stocării în organe. Fierul este mobilizat cu uşurinţă din depozitele sale în cursul unor anemii şi în perioadele de aport alimentar redus. În caz de epuizare a depozitelor, creşterea organismului şi hemoglobinogeneza se resimt. Dacă fierul este ingerat de un bolnav cu anemie gravă, la care rezervele de fier sînt epuizate, metalul trece foarte repede din depozit în măduva oaselor pentru a fi folosit de eritrocitele tinere. Nu s-a stabilit dacă în asemenea împrejurări fierul nu este mai întîi transformat la nivelul ficatului în precursori de hem. *Ficatul* are un rol proeminent în metabolismul fierului. El păstrează în mod adecvat fierul eliberat în cursul distrucţiei fiziologice a eritrocitelor, fierul acesta reprezentînd principala rezervă pentru resintetizarea hemoglobinei. *Splina*, ca parte componentă a sistemului reticulo-endotelial, este şi ea un important depozit de fier, dar în mai mică măsură decît ficatul. Ea reţine o mare cantitate din fierul eliberat din hemoglobină în urma hemoragiilor interne sau a crizelor hemolitice intravasculare. Ea poate fi mai activă decît ficatul la furnizarea de fier uşor utilizabil.

Fierul este depozitat în organism sub diverse forme, mai ales ca hemosiderină şi feritină. *Hemosiderina* este o formă de rezervă a fierului vizibilă microscopic, feritina nefiind vizibilă. Din punctul de vedere al structurii chimice, hemosiderina este înrudită îndeaproape cu feritina, conţinutul său în fier fiind însă cam de 2 ori mai mare. Ea poate fi formată dintr-o reunire de molecule de feritină sau poate constitui apoferitina, de care se leagă lax o cantitate de fier mai mare decît cea obişnuită. Hemosiderina predomină în stările de stocare exagerată a metalului, această formă de depozitare atingînd concentraţii patologice în hemosideroza transfuzională. Fierul poate fi utilizat cu aceeaşi uşurinţă, atît din hemosiderină, cît şi din feritină. *Feritina* prezintă în mod obişnuit importanţă mai mare decît hemosiderina ca sursă de fier pentru hemoglobinogeneză. Feritina nu este implicată numai în reglarea absorbţiei fierului la nivelul mucoasei gastro-intestinale (vezi mai sus), dar ea reprezintă în mod neîndoios principala formă de stocare a fierului în organism. Feritina este constituită din proteina *apoferitină* (cu greutatea moleculară 460 000), de suprafaţa căreia se leagă strîns mici particule micelare dintr-un hidroxid-fosfat feric special $(FeOOH)_8 \cdot (FeOPO_3H_2)$. Din reziduul uscat al feritinei, 17—23% este reprezentat de fier. Fierul din feritină se deosebeşte prin proprietăţile sale magnetice de cel care intră în constituţia altor compuşi biologici; el posedă 3, în loc de 5 electroni nepereche de fiecare atom de fier. La om, feritina se găseşte în ficat, splină şi măduva oaselor, dar nu în plasmă şi globulele roşii. Fierul injectat se leagă rapid cu apoferitina în depozitele de fier din organism, fără să crească însă conţinutul în feritină al mucoasei gastro-intestinale. Fierul administrat intravenos se depozitează mai ales în ficat; astfel, aproximativ o jumătate din cantitatea de metal radioactiv injectată poate fi detectată în ficat după 1—2 ore. În cazul administrării pe gură, măduva oaselor şi splina reţin un procent mai mare decît la injectarea intravenoasă. Fierul eliberat din eritrocitele hemolizate se leagă cu apoferitina atît la nivelul ficatului, cît şi la al splinei (Hahn şi alţii, 1943; Granick, 1946 şi ulterior, Stevens şi alţii, 1953; Gabrio şi alţii, 1953 şi alţii).

Depozitele de fier din organism se deosebesc prin aceea că nu tot metalul stocat este la fel de disponibil pentru sinteza hemoglobinei. Aproximativ 10—15% din rezerva totală de fier (3—4% din fierul total al organismului) formează aşa-numita „rezervă labilă de fier". Dacă stocul de fier al unui om normal este evaluat la 1 000 mg, rezerva labilă de fier va conţine aproximativ 130 mg metal. Experienţele cu fier radioactiv lasă să se presupună că pot avea loc în mod normal schimbări reduse între rezerva labilă şi celelalte depozite nemobilizabile de fier. Ficatul conţine cea mai mare parte din fierul labil, în timp ce în splină se află mai mult fier stabil. Fierul provenit din eritrocitele distruse de curînd este folosit deîndată la sinteza hemoglobinei, fiind preferat fierului din depozitele de rezervă. Într-adevăr, pentru hemoglobinogeneză nu se apelează la stocurile de fier decît atunci cînd metalul provenit din distrucţia eritrocitară este insuficient. Faptul că fierul de depozit nu este neapărat trebuincios la sintetizarea hemoglobinei reiese oarecum din următoarea observaţie clinică curentă; bolnavii cu anemie hipocromă idiopatică, care şi sîngerează, îşi pot menţine constantele sanguine la un nivel relativ normal prin ingerarea unor doze mari de fier; dar o dată cu suprimarea acestei medicaţii, anemia reapare, în ciuda cantităţii aparent ridicate de fier reţinut în organism, ca urmare a tratamentului recent.

Repartiţia fierului a fost bine precizată numai la animale, datele referitoare la om fiind destul de incomplete. La om, valorile principalelor compartimente sînt:

	Grame	Total %
Fierul hemoglobinei sanguine.....	2,45	57
Fierul hemoglobinei musculare	0,30	7
Fierul parenchimatos	0,69	16
Fierul visceral depozitat mobilizabil (feritina, hemosiderina etc., din ficat, splină şi măduva oaselor) ..	0,64	15
Fierul mobilizabil din alte ţesuturi (aproximativ)	0,22	5
Total	4,30	100

Excreţie. Organismul este lipsit de posibilitatea de a-şi regla conţinutul în fier prin mecanisme excretoare. Prin fecale, urină şi bilă se elimină cantităţi mici şi nesemnificative însumînd aproximativ 1 mg/zi, la adultul normal. Fierul din fecale este reprezentat în totalitate de metalul care nu a fost absorbit, dar o

anumită proporție a fierului fecal provine din epiteliul intestinal descuamat.

Se credea mai de mult că la nivelul *colonului* se excretă importante cantități de fier. Cercetările făcute la bolnavii cu ileostomie și colon izolat au arătat că această afirmație este discutabilă. În plus, cercetările efectuate pe ciini cu transplante de mucoasă sigmoidală la peretele abdominal nu au pus în evidență o excreție considerabilă de fier la nivelul colonului. McCance și Widdowson (1937, 1943) au demonstrat convingător, pentru prima dată, că eliminarea fierului prin intestin este neglijabilă; de pildă, studiind balanța fierului la un policitemic căruia i se administra acetilfenilhidrazină, ei au observat că în fecale se decela mai puțin de 0,5% din cantitatea totală de metal pus în libertate prin distrugerea eritrocitelor. Cercetătorii amintiți au mai constatat că cea mai mare parte a fierului eliberat din eritrocite la un bolnav cu anemie hemolitică gravă, căruia i se aplicaseră repetate transfuzii de sînge, fusese reținută în organism; cantitatea de metal eliminată prin urină și fecale în cursul studierii balanței a fost aproximativ egală cu cea din rația alimentară. Chiar la injectarea intravenoasă, la om și la animale, a unor doze mari de fier, fie că nu se pot pune în evidență în fecale cantități mici de metal, fie că acesta este absent. Desigur că experiențele cu fier radioactiv s-au dovedit destul de valoroase, astfel, folosind acest procedeu, s-a demonstrat că excreția prin fecale a fierului provenit din scindarea fiziologică a hemoglobinei variază între 0,2 și 0,9 mg/zi la indivizii normali și că reprezintă numai 1/5 din aceste cifre la bolnavii cu anemie hipocromă.

Eliminarea fierului prin *urină* este, de asemenea, redusă și lipsită de importanță. Excreția urinară a metalului, la omul supus unui regim alimentar normal, variază între 0,08 și 1,6 mg/zi, fiind în medie de 0,4 mg; cifra se menține aproape constantă la același individ, fiind mai mare la femeie decît la bărbat. Administrarea pe gură a unor doze ridicate de metal nu determină creșterea eliminării renale. Dar aproximativ 1—2% din doza de fier administrată intravenos poate fi decelată în urină, provenind probabil din fracția difuzibilă, nelegată de transferină, a fierului seric. Barer și Fowler, 1949, au arătat că excreția renală a fierului la bolnavii supuși unui regim alimentar normal este considerabil crescută la ingerarea unei sări acide și simțitor redusă la ingerarea unei sări alcaline; fenomenul a fost atribuit influenței pH intestinal asupra absorbției fierului, dar trebuie avută în vedere și acțiunea pH plasmatic și urinar asupra *clearance*-ului renal al metalului.

Fierul se elimină constant prin *bilă* într-o proporție redusă. Cantitatea totală zilnică este extrem de mică, nefiind influențată nici de ingestia crescută a metalului, nici de administrarea intravenoasă. Dar distrugerea masivă a eritrocitelor poate determina o excreție înzecită a fierului prin bilă, o dată cu creșterea secreției de pigmenți biliari și independent de volumul de bilă. Totuși, numai 3% din fierul provenit dintr-o asemenea distrucție eritrocitară se elimină prin bilă; restul este păstrat, mai ales în ficat și în splină.

Afirmația că *glandele sudoripare* ar constitui o importantă cale de excreție a fierului și că o mare proporție din fierul ingerat ar părăsi organismul prin această modalitate necunoscută pînă acum a fost infirmată de constatarea că metalul nu este prezent în sudoare, ci în epiteliul descuamativ. Depunerea fierului în părul care crește reprezintă o altă formă de „pierdere" a metalului.

Cantitatea de fier necesară omului. Este greu de determinat cît fier alimentar este necesar omului, deoarece acest fier se absoarbe doar parțial, iar fierul absorbit nu este utilizat în întregime la sinteza hemoglobinei. Teoretic se poate calcula cantitatea de metal necesară pentru înlocuirea pierderii fiziologice zilnice de hemoglobină. La om, durata vieții eritrocitului este în medie de 120 de zile; în felul acesta este eliberată, în fiecare zi, din hematiile distruse, aproximativ 0,8% din hemoglobina totală circulantă (750—900 g), cantitate care trebuie înlocuită. Pentru aceasta este nevoie de 25—30 mg fier; cantitatea de fier înglobat în globulele roșii la adulții normali atinge, după evaluările actuale, cifra de 20 mg/zi. Este probabil că 95% din fierul eliberat din eritrocite poate fi reutilizat, astfel că, pentru menținerea balanței de fier, este suficientă chiar o cantitate redusă de metal absorbit din rația alimentară. Se consideră că balanța fierului se poate menține printr-un consum zilnic de 0,5—1 mg fier alimentar la bărbații adulți și 1—1,5 mg la femeile adulte; cifrele mai ridicate de la femeie se datoresc pierderii menstruale a fierului. Proporțional cu greutatea sa, copilul are nevoie de mai mult fier decît adultul. Se evaluează că fiecare sarcină necesită aproximativ 400 mg fier pentru făt; consumul zilnic de fier al gravidei este în medie de 3,8 mg.

Aplicarea corectă a datelor de mai sus la calculul *necesităților alimentare zilnice* implică toate acele dificultăți și limitări proprii studiilor referitoare la balanța fierului. Așa se face că valorile stabilite de diverși autori sînt contradictorii. Bărbatul adult normal are nevoie probabil, pentru menținerea balanței fierului, de un aport zilnic de aproximativ 10—12 mg metal. Pînă la instalarea menopauzei, femeia consumă o cantitate mai mare, pentru a acoperi pierderile menstruale; evalurările variază mult, între 12 și 17 mg/zi. Necesitățile zilnice ale copilului sînt evaluate între 0,3 și 0,6 mg/kilocorp (Darby, 1950; Josephs, 1953). Rația alimentară obișnuită a americanilor conține, în medie, 10—20 mg fier, cantitate care, de regulă, nu depășește pe cea corespunzătoare nevoilor metabolice curente. Principalele alimente care furnizează din hrană necesarul în fier sînt carnea roșie, plantele verzi, făina integrală, gălbenușul de ou, morcovii și fructele. Aceste alimente trebuie avute în vedere cînd prescriem o dietă bogată în fier.

În tratamentul anemiilor feriprive este necesar un surplus de metal peste cel conținut în alimentație; aceasta reiese în mod evident dintr-o analiză atentă a unora din datele expuse anterior. Adultul mediu normal cu o valoare globulară de 100% posedă în total 750 g hemoglobină circulantă, care conține cam 2,5 g de fier. Cu alte cuvinte, a suta parte din cantitatea de hemoglobină necesită pentru sinteza sa 25 mg fier. Bolnavul cu anemie prin carență de fier, chiar dacă ar absorbi și ar utiliza în întregime fierul din rația sa alimentară, nu ar avea nici în acest caz posibilitatea

Scanned with OKEN Scanner

de a-şi asigura în fiecare zi cele 25 mg necesare pentru a obţine o creştere zilnică de 1% a hemoblogineı, ceea ce nu reprezintă un ritm exagerat. Necesităţile în fier sînt, de fapt, mult mai mari decît rezultă numai din creşterea hemoglobinei, deoarece concomitent are loc o creştere a volumului sanguin. Într-adevăr, în perioada răspunsului maxim la tratament, consumul de fier poate ajunge la 60 mg/zi (Hynes, 1949). Dacă mai ţinem seama şi de faptul că fierul alimentar se absoarbe numai parţial şi că anemia se poate datori absorbţiei deficitare sau utilizării vicioase a metalului, precum şi hemoragiilor cronice sau unei creşteri a nevoii fiziologice de metal, apare evidentă importanţa administrării pe gură a fierului medicamentos pentru a realiza şi menţine valorile normale ale constantelor sanguine.

Preparate, posologie şi căi de administrare. Dispunem de multe preparate de fier pentru tratamentul anemiilor prin carenţă de fier. Vom prezenta aici numai pe cele folosite în mod curent în S.U.A. Toate reprezintă compuşi anorganici; costisitoarele preparate organice sînt azi perimate. Toate preparatele care se administrează pe gură trebuie date în doze mari. Sărurile de fier au numeroase incompatibilităţi, astfel că le vom prescrie singure.

Fierul redus, F.N. Acest preparat conţine nu mai puţin de 90% fier metalic. Se prezintă sub forma unei pulberi grele, de culoare neagră-cenuşie, foarte fină şi fără luciu, inodoră şi insipidă. Fierul redus este aproape insolubil şi poate fi preparat în capsule şi tablete. Doza obişnuită pentru adulţii cu o anemie moderată este de 1—1,5 g, administrată de 2—3 ori pe zi. 1/3 sau 1/2 din această cantitate poate fi dată şi după ce cifra hemoglobinei bolnavului a revenit la normal, dacă se consideră necesar un tratament de întreţinere. Fierul redus prezintă avantajul de a avea o masă mică.

Citratul fero-amoniacal (citratul de fier şi de amoniu), F.N. Acest compus este un amestec de citrat de fier şi citrat de amoniu, conţinînd aproximativ 17,5% fier trivalent. Se prezintă sub formă de lamele subţiri şi translucide, de culoare roşie-închis, ori sub formă de granule sau de pulbere galbenă-brună. Sarea se lichefiază la aer, este inodoră şi are un gust salin, uşor feruginos. Bine dizolvat, medicamentul este, practic, fără gust. Citratul fero-amoniacal este foarte solubil în apă, administrîndu-se, de aceea, în soluţii apoase. Poate fi, de asemenea, pus în capsule, dacă acestea sînt ferite de umezeală; există capsule oficiale, care conţin în mod obişnuit 500 mg sare. Doza pentru adulţii cu o anemie moderată este de 4—8 g/zi, administrate fracţionat. După obţinerea răspunsului hematopoetic urmărit se poate prescrie 1/2 sau 1/3 din doza amintită, în caz că tratamentul de susţinere este necesar. *Citratul de fier şi sodiu* se foloseşte în acelaşi mod şi în aceleaşi doze ca şi sarea de amoniu.

Sulfatul feros (sulfatul de fier), F.S.U. Sulfatul feros oficial este o sare hidratată, $FeSO_4.7H_2O$. Conţine aproximativ 20% fier bivalent şi constă din cristale sau granule verzi-albăstrui şi mate, solubile în apă în proporţie de 1:1,5. Devine efloreşcent în atmosferă uscată; la umezeală, cristalele de sulfat feros se oxidează rapid, acoperindu-se cu un strat galben-cenuşiu de sulfat bazic de fier, încetînd să fie utilizabil în scop medicinal. Medicamentul este inodor şi are un gust salin astringent. De obicei se prepară sub formă de pilule şi tablete, drajefiate pentru a fi ferite de umezeală. Sarea este amestecată cu glucoză sau lactoză, pentru a împiedica oxidarea. Tabletele oficiale de sulfat feros conţin în mod obişnuit 300 mg sare. *Sulfatul feros desicat (sulfatul feros uscat)*, F.S.U., este o pulbere albă-cenuşie, care conţine cel puţin 80% sare anhidră. *Siropul de sulfat feros*, F.S.U., conţine 40 mg sare/ml. În comerţ se găsesc şi o serie de elixire, cu gust plăcut şi bine tolerate. Aceste preparate lichide înlesnesc tratamentul aplicat sugarilor şi copiilor mici. Doza de sulfat feros este mai mică decît cea de fier redus sau de săruri ferice; adulţilor cu anemie moderată li se administrează zilnic 1—2 g, în doze fracţionate. Sulfatul feros este probabil preparatul cel mai larg folosit în Statele Unite.

Pilulele de carbonat feros (pilulele Blaud, pilulele feruginoase), F.N. Aceste pilule, introduse în terapeutică cu mai bine de 100 de ani în urmă, conţin aproximativ cîte 65 mg carbonat feros. Carbonatul feros anhidru conţine 48% fier bivalent; sarea este relativ insolubilă. Doza zilnică de carbonat feros pentru un adult cu anemie gravă este de 2—4 g, administrate în prize repetate. De aceea, în caz că se prescriu pilulele Blaud, bolnavul trebuie să le ia în număr mare, pînă la 30—60/zi. Desigur că aceasta constituie un inconvenient, bolnavii plîngîndu-se adesea din pricina cantităţii exagerate de medicament. În anemiile moderate sau uşoare, doza poate fi redusă la 6 pilule (0,4 g carbonat feros), de 3 ori pe zi. Dacă pilulele nu sînt proaspăt preparate, nu se vor absorbi în tractul intestinal. Un alt preparat oficial de carbonat feros este *masa de carbonat feros*, F.N., care conţine aproximativ 38% sare de fier. *Carbonatul feros* poate fi prezentat ca atare în capsule conţinînd cîte 0,5 g substanţă, prescriindu-se 1—4 capsule, de 2—3 ori pe zi. Se prepară şi sub *formă zaharată*, în capsule oficiale (F.N.).

Gluconatul feros, F.S.U., şi *lactatul feros* au fost şi ele folosite cu bune rezultate în tratamentul anemiei, primul dintre ele conţinînd 12% fier metalic, celălalt 19%. Ambele sînt cel puţin la fel de bine tolerate ca sulfatul feros, doza lor eficace fiind aproape aceeaşi ca a sulfatului.

Pe lîngă preparatele menţionate şi alţi compuşi ai fierului sînt folosiţi uneori ca substanţe antianemice. *Clorura feroasă* este o pulbere brună-deschis, uşor solubilă în apă. Conţinutul său în fier este de 44%, iar doza eficace de 3—4 g/zi, în administrare fracţionată, sub formă de capsule a 0,5 g fiecare. Substanţa poate provoca intense tulburări gastrice. *Glutamatul feros* a fost şi el utilizat singur sau în combinaţie cu clorura feroasă. Este o pulbere fină, brună-deschis, puţin solubilă în apă, conţinînd 12% fier metalic. Doza este de 3—9 g/zi, administrată în capsule, pentru a masca gustul său neplăcut. *Pirofosfatul feric* a fost folosit la sugari, avînd avantajul de a fi destul de solubil, neastringent şi aproape insipid. Preparatele de fier solubil se folosesc sub formă de elixir şi siropuri la tratamentul anemiei copiilor mici.

Hidroxidul de fier coloidal a fost administrat, atît pe gură, cît şi parenteral (vezi mai jos); se afirmă că utilizarea lui orală se însoţeşte de tulburări gastro-intestinale minime. *Complexul fero-molibdenic* a fost recomandat în anemia de sarcină, susţinîndu-se că rezultatele ar fi mai bune decît la administrarea fierului singur, dar pretinsa superioritate a preparatului trebuie să fie verificată.

Toxicitate, efecte secundare şi criterii de alegere a preparatelor administrate pe cale bucală. Preparatele folosite pe cale bucală, descrise mai sus, oferă medicului o largă posibilitate de alegere. Factorii determinanţi pentru această alegere sînt toleranţa bolnavului şi reacţia hematologică faţă de medicamentul respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

Practic nu se cunosc cazuri de intoxicație cronică generală în urma administrării orale a compușilor fierului. La animalele de laborator, diferitele preparate de fier s-au dovedit a nu fi nocive, chiar în doze ridicate. Totuși pot surveni grave accidente *toxice acute*, ca urmare a ingerării unor doze mari, cum a arătat pentru prima dată Forbes (1947). S-au semnalat numeroase cazuri mortale, în special la sugari și copiii mici, datorite ingestiei unor cantități masive de sulfat de fier sau a unor preparate de fier, cupru și mangan. Învelișul zaharos colorat dă tabletelor aspectul unor bomboane. Simptomele observate sînt, în mare, cele de iritație și necroză gastro-intestinală, însoțită de șoc, și anume de paloare sau cianoză, somnolență, hematemeză, scaune negre și colaps cardio-vascular. Sindromul de șoc a fost atribuit producerii exagerate de feritină. Moartea poate surveni după o restabilire aparentă. Uneori, leziunile corosive ale stomacului duc la stenoză pilorică. Principalele leziuni constatate la necropsie sînt gastro-enterita hemoragică și alterările ficatului. Tratamentul are un caracter mai mult simptomatic. Stomacul trebuie spălat cu o soluție de bicarbonat de sodiu, administrîndu-se și preparate de bismut. Șocul trebuie combătut prin injectare intravenoasă de soluții adecvate, plasmă sau sînge integral. Pentru protejarea ficatului s-a folosit metionina. Eficacitatea albastrului de metilen (în combaterea cianozei, care se presupune că s-ar datori methemoglobinemiei) nu este încă demonstrată. Dimercaptopropanolul (BAL) nu poate fi utilizat, întrucît formează cu fierul un compus toxic. Preparatele de fier trebuie să poarte eticheta de toxice potențiale și trebuie păstrate în locuri inaccesibile copiilor. Despre toxicitatea fierului administrat parenteral se vorbește mai jos (Thomson, 1950; Spencer, 1951; Duffy și Diehl, 1952, și alții).

Dozele în care se prescriu în mod curent sărurile de fier utilizate în tratamentul anemiilor pot determina *tulburări gastro-intestinale*, caracterizate prin suferințe gastrice, colici și diaree. Aceste simptome sînt mai accentuate la folosirea sărurilor ferice decît la folosirea celor feroase, și la folosirea preparatelor solubile decît la a celor insolubile. Individualizarea exactă a dozei fierului necesită uneori mai multe zile, spre a evita tulburările gastro-intestinale; doza întreagă nu trebuie administrată de la început. Bolnavul trebuie prevenit despre eventualele crampe și diaree, care, în cazul prescrierii citratului fero-amoniacal, survin la 1/3 din cei tratați. În cazul instalării fenomenelor morbide, administrarea fierului trebuie suspendată pentru o zi sau două, pentru ca după aceea să se reia în doze mai mici, care vor crește treptat pînă la limita toleranței gastro-intestinale. Un mic număr de bolnavi prezintă o stare proastă după ingerarea de citrat fero-amoniacal; alții nu pot tolera această sare nici chiar în doze terapeutice minime, fiind astfel necesară utilizarea altor preparate de fier. Fierul redus este mai bine suportat decît sărurile ferice, dar uneori provoacă la nivelul intestinului efecte secundare nedorite. Administrarea fierului sub formă metalică produce constipație în unele cazuri, dar aceasta nu este regulă, iar uleiul de parafină se dovedește, în general, eficace pentru normalizarea tranzitului. Sărurile feroase și îndeosebi sulfatul și gluconatul, sînt cu mult mai puțin iritante pentru tractul intestinal și datorită faptului că sînt necesare cantități mai mici de medicament; la unii bolnavi cu tub digestiv sensibil uneori poate surveni diareea, dar de regulă se observă o ușoară constipație.

Preparatele de fier se administrează de obicei după masă, pentru a atenua iritația intestinală. S-a afirmat însă că fierul este mai bine utilizat cînd este luat între mese, deoarece absorbția lui este frînată de o serie de factori alimentari. Cînd prescriem soluții de citrat feric amoniacal, bolnavul trebuie să folosească un tub de alimentare, pentru a evita pătarea smaltului dentar. Preparatele de fier colorează fecalele în negru, putînd să denatureze probele folosite în mod curent pentru decelarea în scaun a hemoragiilor oculte; proba cu gaiacol este foarte susceptibilă de a da asemenea false reacții pozitive, în timp ce proba cu benzidină nu este influențată în mod obișnuit de medicația marțială.

Alegerea preparatului depinde în mare măsură și de răspunsul hematopoetic al bolnavului. Din punct de vedere teoretic, aproape orice preparat de fier administrat în cantitate suficientă ar trebui să fie eficace în anemiile feriprive. În practică se constată însă uneori că este imposibil să dăm o doză corespunzătoare dintr-un anumit preparat din cauza reacțiilor secundare amintite mai sus. Un oarecare număr de cazuri se dovedește refractar la orice formă de tratament oral cu fier. Fenomenul se observă îndeosebi la bolnavii cu tumori maligne, cu infecții cronice (vezi mai jos) sau cu sîngerări cronice. Bolnavii care aparent sînt refractari pot uneori reacționa satisfăcător la creșterea cantității de fier sau la schimbarea preparatului. Nu se constată o creștere a *toleranței* la fier nici chiar după o utilizare îndelungată.

Eficacitatea diverselor preparate de fier în funcție de doză. Preparatele de fier se deosebesc în ceea ce privește dozele orale absolut necesare pentru a obține răspunsul adecvat în anemiile hipocrome, sărurile de fier fiind comparate între ele din acest punct de vedere de numeroși cercetători. Rezultatele apar în tabelul 59. Deosebirile observate corespund, în mare, variațiilor în absorbție. Cantitatea de fier utilizat zilnic este calculată pe baza creșterii constatate în ceea ce privește valoarea globulară. O creștere cu 1% a hemoglobinei reprezintă o utilizare de cel puțin 25 mg fier; dar dacă se ține seama și de mărirea volumului sîngelui circulant, cantitatea de fier necesară pentru a determina o creștere

cu aproximativ 1% a hemoglobinei poate fi cu mult mai mare de 25 mg. Conţinutul în fier al sărurilor ingerate este cunoscut, astfel încît procentul de utilizare a fierului din diferite medicamente poate fi calculat şi comparat. S-ar părea că fierul redus este utilizat într-o măsură mai mică decît sulfatul feros. Nu trebuie să se conchidă că numai aceste date ar putea constitui o bază sigură pentru selecţionarea unui anumit preparat de fier, întrucît toţi compuşii fierului dau rezultate bune cînd sînt prescrişi în cantitate suficientă. Nu trebuie, de asemenea, dedus din procentul mai mare de utilizare a dozelor mici că acestea ar fi la fel de eficace ca şi dozele mari. Numeroase cercetări clinice au arătat că lucrurile nu stau aşa. Dozele mari dau rezultate atunci cînd dozele mici sînt ineficace, în special la bolnavii cu anemie hipocromă însoţită de anaclorhidrie.

Tabelul 59

Compararea preparatelor de fier în raport cu utilizarea lor în anemiile hipocrome[1]

Compusul	Doza zilnică (în g)	Fierul metalic conţinut în doza zilnică (în mg)	Utilizarea zilnică a fierului ingerat	
			(în mg)	(%)
Sulfatul feros (anhidru) ..	0,5*	180	27,2	15,1
Masa de carbonat feros ..	2,0*	330	25,0	7,6
Citratul amoniacal feros ..	6,0*	1000	23,0	2,3
	3,0	500	14,1	2,8
	1,0	170	18,6	10,9
Fierul redus	3,5*	3000	23,1	0,77

[1] Date combinate după Brock şi Hunter (1937); Fowler şi Barer (1937, 1939) şi Rezmikoff (1940).

* Dozele medii necesare asigurării unei creşteri zilnice a hemoglobinei pe durata cercetărilor, cu aproximativ 1%.

Tabelul 59 demonstrează în mod evident că numai un mic procent din fierul medicamentos ingerat este folosit pentru refacerea hemoglobinei. Cea mai mare parte a fierului administrat pe gură se pierde prin fecale. Sărurile feroase se absorb rapid, în timp ce sărurile ferice trebuie transformate în prealabil în forma feroasă. Aceasta apare din cifrele referitoare la procentul de utilizare. Mulţi cercetători semnalează o neconcordanţă marcată între cantitatea fierului reţinut în organism după absorbţie şi cantitatea folosită pentru neogeneza hemoglobinei. Astfel au fost efectuate cercetări asupra balanţei fierului la bolnavii cu anemie hipocromă, cărora li se administrau pe cale bucală mari cantităţi, fie de citrat fero-amoniacal, fie de carbonat feros. S-a constatat că în cazul în care cantitatea ingerată de citrat fero-amoniacal era notată cu 100, cifra medie a fierului reţinut era de 30—35%, iar a fierului utilizat în hematopoeză de numai 2%. Aceasta arată că a fost reţinută o cantitate de 15 ori mai mare decît cea folosită pentru neoformarea pigmentului sanguin. Pe de altă parte, nu există o corelaţie directă între cantitatea fierului reţinut şi creşterea hemoglobinei. Cantitatea de fier reţinut, dar neutilizat pentru sinteza hemoglobinei, a fost calculată ca ajungînd la 6 g în decursul unei perioade de observaţie experimentală; aceasta constituie mai mult decît dublul cantităţii totale de fier din sînge.

Aceste rezultate sînt în concordanţă cu cele obţinute de Widdowson şi McCance (1937), care au studiat aportul şi eliminarea de fier la bărbatul şi femeia în stare normală. La un aport zilnic alimentar de 6—9 mg, indivizii rămîneau în echilibru. Dacă aportul creştea la 12—16 mg/zi, balanţa de fier rămînea în continuare echilibrată. La administrarea zilnică de 1 g fier medicamentos sub formă de citrat fero-amoniacal s-a produs însă o reţinere de 1,5—5 g metal, într-un interval de cîteva săptămîni. Dacă ulterior se revenea la regimul alimentar mai sărac în metal, indivizii se menţineau în echilibru metalic, deşi fierul ingerat anterior nu fusese eliminat. Fowler şi Barer (1938) au demonstrat în acelaşi mod că la bolnavii cu anemie pernicioasă, mixedem şi intoxicaţie cu plumb, afecţiuni în care carenţa de fier nu joacă nici un rol în apariţia anemiei, administrarea de fier pe gură duce la reţinerea a 25—34% din metal, întocmai ca în cazul anemiei hipocrome. De asemenea, Dubach şi colaboratorii (1948) au demonstrat, utilizînd fier radioactiv, că bolnavii de anemie pernicioasă absorb cantităţi importante de metal, fără însă ca izotopul să apară în mare cantitate în hemoglobina circulantă, pînă în momentul începerii tratamentului cu cianocobalamină. Fierul este deci absorbit chiar cînd nu ponte fi imediat înglobat în hemoglobină.

Unii autori au presupus că rezultatele cercetărilor asupra balanţei fierului la om pot fi denaturate de erori nesezisabile şi că deci reţinerea efectivă a fierului este mai mică decît cea care apare din rezultate. Indiferent dacă aşa stau lucrurile sau nu, sîntem obligaţi să conchidem că, într-o serie de împrejurări, numai o parte din metalul absorbit capătă utilizare fiziologică. Valoarea hemoglobinogenezei nu poate fi acceptată decît ca un indice al cantităţii folosite din fierul absorbit, iar nu ca un indice al cantităţii absorbite din fierul ingerat. Utilizarea metalului reflectă absorbţia numai în cazul cînd anemia prin carenţă de fier nu se complică cu febră, inflamaţie, infecţie sau oricare alt proces care tulbură utilizarea fierului pentru sinteza hemoglobinei. Multiplele dificultăţi întîmpinate în cursul cercetărilor asupra balanţei fierului au fost subliniate în repetate rînduri.

Fierul injectabil. În anumite împrejurări, fierul poate fi administrat în injecţii intravenoase sau intramusculare. Acest mod de tratament este rareori necesar şi recurgem la el numai cînd calea orală s-a dovedit ineficace. Procedul injectării unei cantităţi minime de fier, de obicei împreună cu arsenicul, în speranţa că bolnavul va beneficia de acest tratament altfel decît printr-un mecanism psihic, nu-şi are justificarea. În opoziţie cu toleranţa, eficacitatea şi costul redus al fierului administrat pe cale bucală, metalul injectat produce dureri, este costisitor şi uneori periculos.

Indicaţii. La unii bolnavi cu carenţă de fier, însoţită de diaree gravă, colită ulceroasă sau rezecţie întinsă a intestinului, poate fi necesar ca un timp oarecare să recurgem la calea parenterală în administrare a fierului, dacă experienţa a dovedit în mod evident că administrarea bucală nu dă rezultate. Rareori se întîlnesc bolnavi cu anemie feriprivă care nu tolerează fierul oral în doze eficace sau refuză calea bucală. În asemenea împrejurări, administrarea prin injecţii este justificată.

Preparate şi mod de administrare. Există o serie de preparate solubile de fier pentru injectarea *intramusculară*. *Citratul verde fero-amoniacal*, F.N., poate fi injectat intramuscular de 2—3 ori pe zi, doza maximă permisă pentru o singură injecţie fiind de 100 mg. Preparatul conţine aproximativ 15% fier trivalent, sub formă de citrat feric. Este utilizat în soluţie sterilă în fiole, care însă nu mai sînt oficiale. *Gluconatul feros* este şi el injectabil şi pare a fi mai puţin toxic decît citratul. *Adenilatul de fier* a fost recomandat pentru administrarea intramuscular ca fiind un preparat solubil, stabil şi netoxic.

S-a propus injectarea *intravenoasă* a mai multor compuşi ai fierului, printre care *oxidul zaharat de fier* şi alte preparate coloidale. Aceste substanţe au fost folosite şi intramuscular. Nici unul nu este oficial. Prepararea chimică şi standardi-

Scanned with OKEN Scanner

zarea biologică a compușilor fierului coloidal prezintă multe dificultăți; ca urmare nu dispunem încă de preparate valoroase din această categorie. Fiecare doză este de 50—300 mg.

Reacții și toxicitate. Injectarea intramusculară a citratului verde de fier amoniacal provoacă adesea durere la locul injecției, nefiind totdeauna lipsită de pericole. Pot surveni reacții imediate, ca greață, vărsături, paloare și căderea presiunii arteriale, reacții care, de obicei, sînt trecătoare. Se pare că preparatele de gluconat și adenilat nu determină asemenea efecte neplăcute.

Soluțiile de fier injectate intravenos produc adesea reacții ușoare sau grave, frecvența lor variind după diverși autori (Goetsch și alții, 1946; Librach, 1953 și alții). Se înregistrează uneori tromboza venei în care se injectează, iar injecțiile paravenoase sînt dureroase și provoacă lezarea țesuturilor. Reacțiile generale pot lua aspecte alarmante. Printre simptome se numără strănutul, lăcrimarea, cefaleea, valul de căldură, greața, vărsăturile, diareea, febra, durerile musculare și abdominale, hipotensiunea; s-au semnalat, de asemenea, manifestări encefalopatice. Efectele toxice se datoresc, probabil, faptului că globulina din ser care leagă fierul este rapid saturată, excesul de fier circulînd sub o formă liberă, toxică. Într-adevăr, prin injectarea unor doze masive unice (peste 1 g) din soluția de oxid feric coloidal s-au înregistrat concentrații temporare ale fierului seric total de aproximativ 4 mg%. Asemenea cifre depășesc capacitatea de fixare a fierului de către ser. Administrarea în exces sau prelungită a fierului pe cale parenterală poate provoca un sindrom oarecum asemănător cu hemocromatoza, fiind similar cu sideroza produsă prin transfuzii repetate de sînge și determinînd fibroza ficatului și a pancreasului. Depozitele de stocaj se saturează cu feritină, după care este reținută hemosiderina, mai întîi în celulele reticulo-endoteliale și apoi în celulele parenchimului. Pentru acest motiv, doza de fier administrat parenteral trebuie calculată atent, ținîndu-se seama de volumul sanguin și de deficitul hemoglobinic.

Eficacitate. Se apreciază că doza de 32 mg citrat verde de fier amoniacal administrată parenteral este echivalentă ca eficacitate cu 1 g sare ingerată. Injectarea a 100 mg sare furnizează numai 15 mg fier metalic. Chiar dacă această cantitate este complet utilizată, ea va permite creșterea cu numai 0,6% a valorii globulare. Administrînd zilnic o astfel de doză timp de o lună, hemoglobina va crește cu numai 20% și aceasta în cel mai bun caz. Este totuși neîndoios că fierul injectat va fi utilizat efectiv la elaborarea hemoglobinei. Dar costul, suferința și reacțiile nedorite fac ca această cale să nu fie recomandabilă decît în împrejurările speciale mai sus-menționate. Nu se poate afirma că fierul parenteral ar fi mai eficace din punct de vedere clinic decît fierul administrat bucal, iar unii hematologi declară că nu au observat nici un caz în care fierul injectat să fi reușit să stimuleze hematopoeza atunci cînd fierul dat pe gură se dovedise ineficace (Dubach și alții, 1946; Goetsch și alții, 1946; Finch și alții, 1949; Kuhns și alții, 1950; Scott și Govan, 1951; Hagedorn, 1952, ș.a.)

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Utilizarea fierului în anemii. Se poate afirma în mod categoric că fierul dă rezultate numai în anemiile cu indicele de culoare scăzut, adică în anemiile hipocrome (feriprive). Anemia cu indicele de culoare sub 0,7 (valoarea medie a hemoglobinei corpusculare sub 21μg) este, cu foarte rare excepții, o anemie prin carență de fier. În anemia feriprivă avem de-a face nu numai cu o alterare a hemoglobinogenezei, dar eritrocitele hipocrome sînt de obicei mai mici decît în mod normal. De aceea, atît cifra medie a hemoglobinei corpusculare, cît și volumul mediu corpuscular sînt coborîte. Lipsa fierului utilizabil determină întreruperea maturației eritropoetice în stadiul normoblastic. Atît concentrația fierului seric, cît și capacitatea de legare a fierului au valori sub normal. Eficiența tratamentului cu fier depinde de necesitățile reale în metal ale organismului. Anemiile normocrome și hipercrome nu beneficiază de medicația marțială. Aceasta arată că terapia cu fier corectează numai deficitul în fier. Cînd nu este vorba de o anemie feriprivă, excesul de metal nu influențează hematopoeza în mod apreciabil.

Anemiile hipocrome sînt cel mai adesea provocate de pierderile de sînge, acute sau cronice, de carențele alimentare, de infestațiile parazitare, de sarcină sau de combinarea acestor factori. Cele mai obișnuite localizări ale hemoragiilor sînt: tractul gastro-intestinal, aparatul urinar și uterul. Astfel, o femeie care elimină lunar 50 ml sînge menstrual, pierde anual aproximativ 300 mg fier, iar femeile cu metroragii abundente pot pierde mai mult de 200 mg fier la fiecare perioadă menstruală. La mulți bolnavi, anemia prin carență de fier este rezultatul unui aport deficitar. Necesitățile în fier sînt mai mari în anumite perioade ale vieții, și anume în perioada de alăptare și în prima copilărie, la pubertate (îndeosebi, la fete), în cursul sarcinii, și apoi în timpul vieții menstruale și al menopauzei. Anemia feriprivă apare cu mai mare probabilitate în aceste perioade, dacă fierul alimentar nu este în cantitate corespunzătoare sau dacă nu se administrează suplimentar fier medicinal.

Anemiile prin carență de fier cedează rapid la tratamentul marțial. Rezultate deosebit de spectaculare s-au înregistrat la bolnavii cu cloroză sau cu „anemie hipocromă idiopatică", termen eronat și care trebuie părăsit, deoarece știm actualmente că etiologia sindromului este în toate cazurile pierderea de sînge, slaba absorbție a fierului sau necorespunzătorul aport alimentar de fier (Moore, 1950). Anemiile hipocrome ale sugarului și copilului, ale gravidității și ale hemoragiilor cronice reacționează deopotrivă de favorabil la terapia cu fier. De asemenea, regenerarea hemoglobinei la *donatorii de sînge* este grăbită prin tratamentul marțial. În anemia pernicioasă, după ce s-a obținut un răspuns hematopoetic satisfăcător la tratamentul cu vitamină B_{12}, indicele de culoare poate scădea la valori normale sau subnormale, pe măsură ce constantele sanguine cresc. La tratamentul de întreținere cu vitamină B_{12} trebuie adăugat fierul, în caz că survine o perioadă de carență în fier (indicele de culoare scăzut). Nu-și are justificare folosirea tratamentului combinat de fier și ficat (pag. 1235). Dimpotrivă, fiecare

Scanned with OKEN Scanner

agent terapeutic este utilizat cu un anumit scop, caracterul anemiei fiind cel care determină tipul de tratament indicat.

La bolnavii cu anemie hipocromă însoţită de anaclorhidrie, *acidul clorhidric diluat*, F.S.U., trebuie administrat o dată cu alimentele, în doze de 2—8 ml, mult diluat cu apă şi ingerat printr-un tub de alimentare pentru a proteja smaltul dinţilor. Tulburările gastro-intestinale ţinînd de anaclorhidrie pot fi astfel înlăturate, dar administrarea de acid clorhidric nu determină, de obicei, o creştere apreciabilă a absorbţiei fierului medicamentos sau alimentar. Dacă doza de metal va fi adecvată, reţinerea fierului este, de regulă, satisfăcătoare, în cinda anaclorhidriei.

Durata tratamentului cu fier depinde de reacţia hematopoetică obţinută şi de etiologia anemiei. Astfel, femeile cu „anemie idiopatică hipocromă" au nevoie deseori de un tratament marţial prelungit timp de cîţiva ani. Terapia ferică are uneori caracter curativ, dar cel mai adesea nu este decît simptomatică. *Costul* medicaţiei ferice este foarte redus.

Rezultatele obţinute prin tratamentul cu fier în anemiile hipocrome. Răspunsul la terapia cu fier este direct proporţional cu gravitatea anemiei hipocrome. În cazurile de o gravitate mijlocie şi lipsite de complicaţii, cu valori ale hemoglobinei de 50% sau mai mici, *hemoglobina* trebuie să crească cu 1% şi chiar mai mult pe zi, sau cu 1 g% pe săptămînă timp de 3—4 săptămîni. Viteza regenerării hemoglobinei descreşte pe măsură ce indicii hemoglobinici se apropie de normal. Astfel, la un bolnav cu o valoare a hemoglobinei de 65%, creşterea zilnică de 0,5% reprezintă rezultatul optim. Desigur că numărul globulelor roşii creşte mai lent decît hemoglobina. Cînd valoarea hemoglobinei se apropie de normal, globulele roşii pot atinge temporar o cifră pînă la 6 000 000/mm³. Creşterea cu 250 000 de eritrocite pe săptămînă constituie un răspuns satisfăcător la un bolnav cu o valoare a hemoglobinei în jurul lui 50%. Creşte şi numărul *reticulocitelor*, aceasta chiar la 3 zile de la începerea tratamentului. Intensitatea reacţiei reticulocitare este invers proporţională cu valoarea hemoglobinei. La o valoare hemoglobinică de 20% se constată un maxim reticulocitar de 8—16%; la o valoare de 40%, reticulocitele ating nivelul de 4—12%; la o valoare de 60%, nivelul maxim al reticulocitelor este de numai 2—6%. Reacţia reticulocitară nu este nici atît de constantă şi nici atît de importantă ca cea observată în anemia pernicioasă, în cursul perioadei iniţiale de tratament cu vitamina B_{12}.

Răspunsul hematopoetic maxim se obţine după 2—4 săptămîni de tratament cu fier. O serie de factori pot influenţa această reacţie, reducînd eficacitatea metalului, ca de pildă infecţiile, intoxicaţiile, nefritele cronice, hipotiroidismul, ciroza ficatului, carenţa de vitamină C etc. Astfel, cam 1 din 3 bolnavi cu anemie hipocromă gravă prezintă inflamaţia cronică a vezicii urinare, aceasta constituind una din cauzele obişnuite ale rezultatelor slabe obţinute prin tratamentul marţial. Asemenea complicaţii trebuie în prealabil înlăturate, pentru a ne asigura că tratamentul cu fier va da rezultate favorabile.

Acest tratament ameliorează nu numai tabloul sanguin, dar atenuează şi menoragia şi celelalte simptome care, la femeie, însoţesc adesea anemia hipocromă, precum şi glosita, disfagia, distrofia unghiilor şi a pielii, ragadele. Principalele aspecte ale răspunsului hematopoetic la fier în anemia hipocromă sînt prezentate în fig. 81.

Alte mijloace de tratament în anemia hipocromă. Alte metode de care dispunem pentru tratamentul anemiilor prin carenţă de fier sînt transfuziile de sînge, regimul alimentar corespunzător, acidul clorhidric pentru înlăturarea simptomelor de anaciditate gastrică şi, cea mai importantă, îndepărtarea cauzei determinante a anemiei, dacă acest lucru este cu putinţă. Cuprul nu influenţează în mod apreciabil creşterea reţinerii fierului sau a utilizării sale în anemia hipocromă a adultului căruia i se administrează doze corespunzătoare de fier (vezi mai jos).

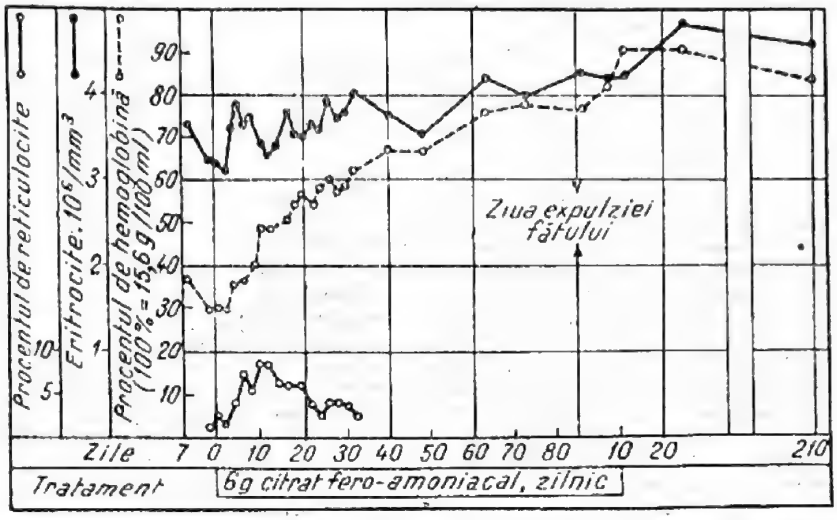


Fig. 81. — Răspunsul la terapia cu fier la o bolnavă cu anemie hipocromă.

Femeie gravidă, 85 de zile *ante partum*, cu anemie feriprivă, anaclorhidrie. De remarcat reacţia rapidă şi prelungită la tratamentul zilnic cu 6 g citrat fero-amoniacal. Caracteristică este creşterea valorii hemoglobinei mult mai rapidă decît cea a eritrocitelor, reacţia reticulocitară prezentată în grafic fiind corespunzătoare. De notat şi faptul că tabloul sanguin satisfăcător se menţine după terminarea sarcinii, fără să mai fie nevoie de continuarea tratamentului (după Strauss şi Castelo, 1933; prin amabilitatea redacţiei revistei *American Journal of the Medical Sciences*).

Scanned with OKEN Scanner

Anemia gravidelor. Folosirea curentă a fierului în timpul sarcinii reprezintă un subiect controversat. Deși s-au întreprins numeroase cercetări, mecanismul anemiei „fiziologice" a gravidei nu este complet elucidat, rezultatele obținute în această anemie cu ajutorul fierului fiind în discuție. La instalarea anemiei de sarcină ar putea contribui un factor feripriv. Fătul la termen, de greutate medie, conține aproximativ 400 mg fier, întreaga cantitate provenind de la mamă. Desigur că fierul cedat fătului este compensat de absența menstruației în timpul graviditații. Necesitățile mamei în fier sînt totuși mari, în special în ultimul sfert al sarcinii, cînd se poate presupune că și necesitățile fătului sînt mari. Aceasta se traduce printr-o creștere a absorbției fierului, care, în cursul ultimelor luni de graviditate, poate depăși normalul de 2—10 ori.

Anemia din cursul infecțiilor. Cercetările experimentale asupra anemiei din cursul infecțiilor la animale și la om au furnizat date importante despre sinteza hemoglobinei și metabolismul fierului. Articolele lui Wintrobe, Cartwright, Greenberg și colaboratorii lor (1946 și ulterior) au contribuit din plin la elucidarea mecanismului apariției anemiei din cursul infecțiilor. Această anemie este de obicei de tip normocitar și normocrom, caracterizîndu-se prin hipoferemie, hipercupremie, creșterea protoporfirinei eritrocitare, coproporfirinurie și rezistență la tratamentul cu fier. Fierul ingerat nu determină creșterea fierului seric; fierul injectat intravenos, perfuzat chiar timp de 72 de ore, dispare grabnic din torentul circulator, nereușind să declanșeze hemoglobinogeneza. S-ar părea că anemia se datorește unei tulburări a înglobării fierului în molecula de protoporfirină, tulburare care, la rîndul ei, poate fi rezultatul devierii fierului către depozitele tisulare, mai ales către cele din ficat; în zonele de inflamație nu se pun în evidență cantități importante de metal. Această deviere poate explica hipoferemia și ineficacitatea fierului în sinteza hemoglobinei. Este posibil ca viciul de bază în anemia din cursul infecțiilor să țină de metabolismul proteinelor necesare formării hemoglobinei, devierea fierului către țesuturile de depozit fiind un fenomen secundar.

Aspectele principale clinice și metabolice ale anemiei din cursul infecțiilor pot fi reproduse la animale prin provocarea unor inflamații experimentale. Așa cum s-a arătat, hipoferemia precedă anemia, aceasta datorindu-se alterării hemoglobinogenezei, iar nu creșterii distrucției eritrocitare. Chiar la animalele în carență de fier cu infecții supraadăugate, răspunsul la administrarea fierului este minim atîta timp cît infecția se menține; același fenomen se observă și din punct de vedere clinic. Bolnavii cu infecții cronice, însoțite sau nu de anemie, manifestă o capacitate redusă de fixare a fierului de către ser. Dacă se injectează globulină care fixează fierul (fracțiunea IV-7), capacitatea totală a serului de a lega fierul poate crește temporar pînă la normal; în această situație, administrarea intravenoasă de fier provoacă o creștere inițială mai marcată a fierului seric, metalul dispărînd însă mai rapid din ser. Deci, hipoferemia din anemia de infecție nu se datorește scăderii capacității serului de a lega fierul. Pe măsură ce infecția cedează, atît valoarea scăzută a fierului seric, cît și capacitatea redusă a serului de a lega fierul revin la normal (Rath și Finch, 1949; Cartwright și Wintrobe, 1949; Finch și alții, 1949; Kuhns și alții, 1950; Brendstrup, 1953; Krammer și alții, 1954).

Acțiuni și utilizări ale fierului care nu țin de hematopoeză. Sărurile solubile ale fierului trivalent precipită proteinele și exercită o acțiune astringentă și iritantă asupra pielii și mucoaselor. Datorită acestor proprietăți, ele sînt folosite uneori în tratamentul afecțiunilor dermatologice. *Soluția de clorură ferică*, F.N., și *soluția de subsulfat feric*, F.N., se întrebuințează în aplicații locale pe piele. Dar dacă soluțiile care conțin săruri de fier sînt aplicate pe suprafețe tegumentare denudate, ca în intoxicația cu *Rhus toxicodendron*, se poate produce o pigmentare permanentă; de aceea, folosirea lor nu este recomandabilă în dermatozele veziculoase, buloase sau exsudative. Soluția 10% sau unguentul de clorură ferică au proprietăți profilactice, manifestate la aplicarea înainte de contactul cu toxicul vegetal. *Tinctura de clorură ferică*, F.N, poate fi diluată și folosită ca gargarism astringent.

CUPRUL

Cuprul este răspîndit în toate plantele și animalele. În ciuda intenselor cercetări întreprinse, semnificația biologică a acestui element nu este încă elucidată complet. Un interes deosebit prezintă rolul cuprului în formarea hemoglobinei și eventuala sa utilizare în tratamentul anemiilor. Unele aspecte ale problemei sînt încă necunoscute sau controversate (vezi articolele lui Elvehjem, 1935; Schultze, 1940; Cartwright, 1947, 1950; Marston, 1952 și Wintrobe și alții, 1953). Acțiunea locală și utilizarea medicinală a sărurilor de cupru este prezentată în alt capitol (vezi „Indice").

Distribuția și rolul cuprului în natură. Cuprul se găsește pretutindeni în apă și sol prin urmare în țesuturile vii, atingînd concentrații relativ mari în anumite celule vegetale și animale. Celulele levurii și multe microorganisme par să aibă nevoie de cupru pentru metabolismul lor. Cuprul este probabil necesar creșterii plantelor, dar nu se știe despre care anume compus al cuprului este vorba; metalul reprezintă un component esențial al anumitor oxidaze vegetale. Cuprul intervine într-un fel oarecare, servind probabil drept catalizator în sinteza clorofilei.

După ce Bodansky (1921) demonstrase că elementul intră în mod normal în compoziția chimică a creierului uman, în care este prezent în proporție de 3,6—6 mg/kilogram, cuprul a fost pus în evidență în aproape toate țesuturile animale. *Hemocianina* și *turacina* sînt 2 pigmenți naturali în a căror moleculă cuprul reprezintă un component principal. Animalele marine, de felul moluștelor și crustaceelor, conțin cupru în hemocianină, pigmentul albastru, care, din punct de vedere funcțional, este asemănător hemoglobinei animalelor cu sînge roșu, fiind capabil de a forma combinații laxe cu oxigenul. Turacina este un pigment de culoare roșie-strălucitoare (cupro-uroporfirină), care se găsește în penele anumitor păsări, în special la pasărea turaco din Africa. Rolul complexelor cuproproteinice în sîngele mamiferelor va fi expus mai jos. Cuprul are multiple funcții biologice, printre care oxidarea glutationului, cisteinei și acidului ascorbic, precum și activarea glicolizei. Carența metalului determină o serie de sindroame, în funcție de specia la care survin.

Carența de cupru. Nu sînt descrise la om sindroame de carență de cupru. Dar în anumite anemii nutriționale ale sugarilor, metalul se dovedește eficace, lipsa lui accentuînd anemia (vezi mai jos).

Întrucît cuprul este necesar creșterii plantelor și animalelor, lipsa lui duce la întreruperea dezvoltării. „Swayback", boala mieilor nou-născuți, semnalată în Australia și Anglia, este o paralizie progresivă, caracterizată prin demielinizare și degenerarea simetrică a cordoanelor motorii și senzitive. Ea este prevenită prin adăugarea cuprului în alimentația oilor gestante, putînd fi, de asemenea, tratată în mod efectiv cu același element. În Anglia, probabil că boala nu se datorește unei carențe inițiale de cupru, ci unui anumit factor care viciază metabolismul cuprului; în Australia de vest boala este în mod sigur determinată de lipsa cuprului în iarba pășunilor. Cuprul nu este eficace la om în unele sindroame

Scanned with OKEN Scanner

demielinizante, oarecum asemănătoare, şi nu există dovezi concludente despre un metabolism anormal al cuprului la aceşti bolnavi. „Falling disease", o boală a vitelor din Australia, se datoreşte şi ea carenţei cuprului, anemia gravă care o însoţeşte ducînd grabnic la moarte. Pe lîngă anemie, vitele în carenţă de cupru alimentar prezintă oprirea creşterii, lipsa poftei de mîncare, diaree gravă, depigmentarea părului, metabolism osos anormal şi alte tulburări. Se presupune că boala vitelor cu carenţă de cupru se datoreşte cantităţii excesive de molibden în furaj şi că administrarea de cupru împiedică manifestarea bolii (Bennetts şi Beck, 1942; Cartwright, 1947; Campbell şi alţii, 1947; Mandelbrote şi alţii, 1948, ş.a.). Animalelor de laborator li se poate provoca o carenţă gravă de cupru; de pildă, la iepurele de casă ea se manifestă prin anemie, alopecie, acromotrichie şi dermatoză, iar la cîini şi porcii tineri poate duce la osteoporoză difuză şi anemie. Faptul că pigmentul părului se găseşte în dependenţă faţă de cupru rezultă din aceea că tirozinaza, enzima oxidativă despre care se crede că ia parte la formarea melaninei, este un proteinat de cupru. Cuprul este, de asemenea, foarte necesar la dedublarea moleculei de keratină, pentru obţinerea structurii obişnuite a lînii de oaie.

Intoxicaţia cu cupru. Acţiunea astringentă şi iritantă a sărurilor de cupru poate determina grave iritaţii gastro-intestinale. Sărurile de cupru administrate pe cale bucală în doze mari au efecte emetizante, fiind uneori folosite în acest scop (pag. 895). Intoxicaţia cu cupru poate fi produsă în mod experimental la animale prin administrarea îndelungată a unor doze masive. La oaie, sindromul se caracterizează prin stare generală proastă, anorexie, ciroza ficatului şi rinichi mari congestivi; valoarea cuprului seric este crescută, iar în ficat se depozitează cantităţi mari de metal. Ciroza pigmentară a ficatului poate fi provocată la animalele de laborator prin administrarea cronică a unor doze toxice de săruri ale cuprului. Unii cercetători autorizaţi sînt înclinaţi să creadă că depozitarea în exces a cuprului la om duce în cele din urmă la hemocromatoză, dar opinia aceasta este criticabilă. În *degenerescenţa hepato-lenticulară* la om (boala Wilson), vicierea metabolismului cuprului duce la acumularea unei mari cantităţi de metal în ficat şi în nucleul lenticular din creier, la o creştere exagerată a excreţiei cuprului prin urină, la scăderea conţinutului în cuproglobulină (ceruloplasmină) al serului, indiferent de creşterea sau scăderea valorii cuprului seric, la creşterea absorbţiei intestinale a cuprului şi la legarea cuprului absorbit mai mult de albumina serică decît de α-globulină. Tratamentul cu dimercaptopropanol (BAL) poate da unele rezultate în boala Wilson (Cumings, 1948; Denny-Brown, 1953; Zimdahl şi alţii, 1953; Bearn şi Kunkel, 1954).

Aportul şi necesităţile zilnice de cupru. Aproape toate alimentele conţin cupru în cantităţi variabile (pentru cifre exacte vezi Lindow şi alţii, 1929). În ordinea descrescîndă a conţinutului lor în cupru, pot fi citate nucile, legumele uscate, cerealele, fructele uscate, carnea de pasăre, de peşte, ţesuturile animale, legumele verzi, rădăcinoasele şi tuberculii, plantele foioase, fructele proaspete şi plantele nefrunzoase. Cu toate că organismul animal este incapabil să utilizeze anumite forme ale cuprului alimentar, această incapacitate se pare că, practic, nu prezintă o importanţă prea mare pentru sinteza normală a hemoglobinei.

Necesităţile de cupru ale omului normal nu sînt bine precizate; aportul zilnic optim pentru adult este, probabil, de 1—2,5 mg, cantitate furnizată cu uşurinţă de raţia alimentară obişnuită. Regimul alimentar al copiilor preşcolari trebuie să conţină nu mai puţin de 0,05 mg metal/kilocorp. Necesităţile zilnice de cupru reprezintă aproximativ 1/10 din cele de fier. Regimul alimentar mediu din Statele Unite oferă, probabil, aproximativ 0,8 mg/zi copilului de 3 sau 4 ani şi 3—5 mg adultului care munceşte. Este deci îndoielnic că s-ar putea înregistra vreodată o carenţă de cupru alimentar, în afară de anumite cazuri de anemie nutriţională a sugarilor.

Absorbţia, distribuţia şi metabolismul intermediar al cuprului, la om. Cuprul este absorbit în cea mai mare proporţie în segmentul superior al intestinului subţire, factorii care reglează absorbţia lui fiind însă mult mai puţin cunoscuţi decît cei care reglează absorbţia fierului, calciului, fosforului şi a altor principii alimentare esenţiale (Cartwright, 1947). Numai o mică parte din cuprul ingerat este absorbită şi reţinută. Animalele în carenţă de cupru şi cele anemice reţin mai mult metal decît animalele normale.

Cu ajutorul Cu^{64} s-a arătat că metalul absorbit din tractul gastro-intestinal este legat mai întîi de albumina serică, pentru ca după cîteva ore să fie deplasat, legîndu-se strîns de α-globulină (Bearn şi Kunkel, 1954). Complexul cupru-globulină este denumit *ceruloplasmină*; este de culoare albastră, are greutatea moleculară de 151 000, conţine 0,34% cupru (8 atomi de cupru pe moleculă) şi are rolul de oxidază (lacaza) (Holmberg şi Laurell, 1947, şi ulterior). Este format din 4 molecule de hemocupreină, complex descris de Mann şi Keilin (1938). Aproape întreaga cantitate de cupru seric (96%) se prezintă la om sub formă de ceruloplasmină. Aceasta se deosebeşte de globulina β_1 din ser, care are proprietatea de a se lega cu metalul (globulină de care se fixează fierul pentru a forma transferina; pag. 1209), prin aceea că, fiind saturată în cupru, nu mai leagă *in vitro* metalul adăugat şi nu îndeplineşte funcţia de transport al metalului. La individul normal, concentraţia ceruloplasminei este aproape constantă, nefiind influenţată de alimentaţie şi nici de ingestia cuprului. La om, numai o proporţie foarte mică (4%) de cupru seric şi care nu este legată poate fi transportată în punctele de stocare a cuprului, îndeosebi în ficat; nefiind dializabil în limitele fiziologice ale pH, acest cupru probabil că se leagă lax de alte fracţiuni proteice decît α-globulina. Ceruloplasmina nu-şi cedează cuprul eritrocitelor dar micul rest de cupru seric poate fi dat cu uşurinţă. Dimpotrivă, eritrocitele nu eliberează în ser cuprul lor. Cuprul injectat intravenos face să crească numai fracţiunea neceruloplasminică a cuprului din sînge (Lahey şi alţii, 1953; Wintrobe şi alţii, 1953).

La omul adult, cantitatea totală a cuprului din sînge este de aproximativ 100 mg%, această valoare fiind ceva mai ridicată la femeie. Concentraţia cuprului este puţin mai mare în eritrocite decît în ser. Modificările cantităţii totale a cuprului din sînge reflectă de obicei variaţiile cantitative ale metalului în ser, cuprul din hematii prezentînd, în general, variaţii minime sau nule. După injectarea intravenoasă a metalului se înregistrează temporar valori foarte ridicate de cupru seric; cuprul în exces nu se leagă de α-globulină pentru a forma ceruloplasmină, părăsind serul în aproximativ 4 ore. La gravide, ceruloplasmina creşte în cursul ultimului trimestru de sarcină normală. Ea tinde să crească şi la bolnavii cu diverse infecţii subacute sau cronice, iar uneori la cei cu anemii hipocrome; se pare însă că nu există nici o legătură între apariţia hipercupremiei şi cea a hiper- sau hipoferemiei. Hipercupremia a fost semnalată într-o serie de stări clinice din cele mai diverse, reprezentînd de fapt o modificare nespecifică; dimpotrivă, hipocupremia este destul de puţin frecventă. Deşi carenţa marcată de metal se caracterizează la animalele de experienţă prin valori foarte scăzute ale cuprului seric, hipocupremia de importanţă clinică se observă numai în nefroza lipoidică, în unele cazuri de boală Wilson şi în leucemiile acute, tratate cu ACTH. Hipocupremia este absentă chiar la sugarii cu anemie hipocromă microcitară gravă, cu tot regimul alimentar exclusiv lactat, prelungit timp de cîteva

Scanned with OKEN Scanner

luni (Lahey și alții, 1953; Gubler și alții, 1953; Brendstrup, 1953; Wintrobe și alții, 1953, ș.a.).

Organismul uman adult conține aproximativ 100—150 mg cupru. Cea mai mare parte din acesta este inclus în masa mușchilor striați (64 mg), oase (23 mg) și ficat (18 mg). Deși practic metalul absorbit se răspîndește în toate țesuturile, cea mai mare concentrație se înregistrează în ficat, creier, rinichi și măduva oaselor. Ingerarea unei cantități suplimentare de cupru determină o creștere simțitoare a stocurilor depozitate, mai ales în ficat; astfel, la șoareci se poate obține o creștere de 20 de ori a cantității cuprului hepatic prin adăugarea de cupru în rația alimentară. Ficatul fătului conține o cantitate neobișnuit de mare de cupru; acest stoc scade în cursul perioadei de alăptare, datorită conținutului sărac în metal al laptelui. Laptele de mamă conține aproximativ 0,5 mg cupru/l, de 5—10 ori mai mult decît cel de vacă.

Aspectele cantitative ale excreției cuprului nu sînt bine elucidate. Metalul apare în fecale, urină și bilă. Este decelat în fecale chiar după injectarea intravenoasă a metalului. Adultul normal elimină zilnic prin urină aproximativ 0,25 mg cupru. Se pare că acest metal, ca și fierul, este reutilizat de către organism, cantități mai importante neeliminîndu-se decît în unele stări patologice.

Rolul cuprului în hematopoeză. Cuprul are un rol esențial în sinteza hemoglobinei la mamifere. S-a stabilit cu destulă precizie că metalul intervine în absorbția fierului din tractul intestinal, în mobilizarea acestuia din depozitele tisulare și în sinteza hemoglobinei. Dar funcția exactă și mecanismul de acțiune a cuprului nu sînt cunoscute încă. Influența cuprului asupra absorbției fierului pare să depindă nu atît de conținutul rației alimentare, cît de conținutul în cupru al țesuturilor.

Cuprul în anemiile experimentale. Cu mulți ani în urmă, cercetătorii de la Universitatea din Winsconsin, colaboratori ai lui Elvehjem, au arătat că șobolanul sau iepurele, în perioada de creștere, anemiat printr-un regim lactic prelungit, nu reacționează la preparatele de fier foarte purificate; dacă fierului i se adăuga însă o cantitate redusă de cupru anorganic, se obținea un răspuns hematopoetic impresionant și imediat, cu dispariția anemiei (Hart și alții, 1925 și ulterior; Waddel și alții, 1929; Schultze și Elvehjem, 1933). Această demonstrație fundamentală a importanței cuprului în formarea hemoglobinei a fost larg confirmată și extinsă la anemiile prezentate de alte specii de animale, printre care cîinele, porcul și oaia. Se pare că metalul are un rol specific în anemiile de nutriție, celelalte oligoelemente necontribuind la o mai bună utilizare a fierului; astfel, o combinație de 12 oligoelemente (zinc, nichel, crom, germaniu, cobalt, plumb, stibiu, staniu, cadmiu, mercur, arsenic și mangan) s-a dovedit ineficace, numai cuprul fiind capabil să readucă tabloul sanguin la normal în ceea ce privește indicele de culoare și hematopoeză.

Particularitățile anomaliilor hematopoetice și biochimice determinate de carența experimentală a cuprului diferă de la specie la specie (Schultze și Kuiken, 1941; Smith și alții, 1944; Chase și alții, 1952; Van Wyk și alții, 1953 și alții). Investigațiile cele mai complete au fost efectuate de către cercetătorii de la Universitatea din Utah, colaboratori ai lui Wintrobe și Cartwright, prin experiențe ingenios concepute și executate pe porc (Gubler și alții, 1952; Lahey și alții, 1952; Wintrobe și alții, 1953). La această specie, carența cuprului provoacă, pe lîngă anomalii osoase, o anemie hipocromă microcitară și o hiperplazie normoblastică a măduvei oaselor. Se semnalează, nu numai o hipocupremie considerabilă, dar și o hipoferemie, capacitatea serului de a lega fierul fiind crescută. Activitatea catalitică a ficatului, rinichiului și eritrocitelor nu se reduce (ca în carența de cupru a șobolanilor), iar sinteza protoporfirinei nu este alterată. Anemia prin carență de cupru posedă multe din caracteristicile morfologice și biochimice ale anemiei prin carență de fier, cu deosebire că prima este însoțită de hipocupremie și leucopenie. Această asemănare ne obligă să presupunem că principala tulburare produsă de lipsa cuprului este vicierea metabolismului fierului. Într-adevăr, cînd lipsesc, atît fierul, cît și cuprul, anemia se instalează mult mai rapid decît în cazul în care este deficitar numai unul din elemente. Dacă porcul este supus unui asemenea regim dublu deficient, tratamentul cu fier oral nu determină creșterea fierului seric, în caz că lipsa cuprului nu este și ea corectată; aceasta demonstrează că *absorbția* intestinală a fierului se intensifică datorită cuprului. Administrînd animalelor în carență de cupru numai acest metal, se obține o creștere rapidă a fierului seric și dispariția anemiei, ceea ce lasă de presupus că *mobilizarea* fierului de depozit este stimulată de cupru. Mai mult încă, singur, fierul parenteral nu restabilește, la acești porci, metabolismul alterat al fierului, care a provocat anemia, ceea ce demonstrează necesitatea prezenței cuprului pentru *utilizarea* corespunzătoare a fierului în sinteza hemoglobinei. Astfel, cuprul influențează metabolismul fierului la diferite niveluri, în mucoasa intestinală, în ficat și în măduva oaselor.

Cuprul în anemiile clinice. Întrucît carența de cupru este necunoscută la om, concluziile în această problemă se vor baza pe reacțiile hematopoetice constatate la administrarea fierului singur sau a fierului căruia i se adaugă cupru. Aceste observații sînt îngreunate de faptul că, în rația alimentară, cantitatea de cupru poate varia și că preparatele de fier medicinal sînt contaminate cu cantități însemnate de cupru. În anumite anemii de nutriție ale copiilor mici, în special ale sugarilor, combinarea cuprului cu fierul pare însă că dă rezultate mai bune decît fierul singur. Această constatare este valabilă numai dacă rația alimentară a copilului nu conține cantități suficiente de cupru, așa cum se întîmplă în regimul lactat. În anemiile hipocrome ale adultului, importanța cuprului ca factor suplimentar în tratamentul cu fier este, fără îndoială, mai puțin evidentă decît în anemiile de nutriție ale sugarului. Cei mai mulți hematologi sînt de părere că anemiile prin carență de fier ale adultului nu necesită includerea cuprului în tratament și că numai în rare cazuri se obțin rezultate mai bune prin combinarea acestui metal cu fierul.

Preparate, posologie și mod de administrare. Doza de cupru la sugari este de aproximativ 1—3 mg/zi, administrată pe cale bucală, sub formă de *sulfat de cupru*, în lapte sau în suc de fructe. Doza de sulfat de cupru este la adult de 2—5 mg, administrată pe gură, în capsule, de 1—2 ori pe zi. *Sulfatul cupric (sulfatul de cupru)*, F.N. $CuSO_4.5H_2O$ se prezintă sub formă de cristale triclinice, de culoare albastră-închis, de granule cristaline albastre sau de pulbere; sarea este solubilă în aproximativ 3 părți de apă și are un gust metalic grețos. Conține 25% cupru bivalent.

Rolul cuprului în anemiile clinice. Datele de care dispunem ne îndreptățesc să presupunem că, în afară de anumite cazuri de anemie hipocromă de nutriție a copiilor din prima vîrstă, cuprul nu este necesar în tratamentul formelor clinice de anemie, nefiind un factor indispensabil nici chiar în anemia sugarului. Nu avem dovezi sigure că, în anemia adultului, cuprul medicamentos ar fi necesar pentru tratament, preparatele de fier purificate de orice urmă de cupru fiind tot așa de eficace ca și preparatele brute, care conțin cupru. Hahn (1937) rezuma în felul următor rolul cuprului în formele clinice de anemie: „Cantitatea necesară de cupru este atît de redusă, iar prezența lui în alimente atît de largă, încît practic includerea acestui element în tratamentul anemiei nu este indicată. Eventualitatea carenței de cupru la om este

Scanned with OKEN Scanner

extrem de rară sau chiar exclusă". Această afirmaţie, şi azi valabilă, nu tinde să micşoreze nici importanţa cuprului în hematopoeză, nici rolul acestui element ca factor elementar esenţial.

Tendinţa generală de a utiliza cuprul fără nici un discernămînt în tratamentul anemiei trebuie combătută. Această atitudine este încurajată de firmele comerciale, care pun în vînzare preparate conţinînd, atît fier, cît şi cupru, sau chiar aşa-numitele amestecuri „shot-gun" (polifarmacie), şi mai complicate. Principalele motive pentru care prescrierea acestor amestecuri este contraindicată sînt expuse în altă parte (pag. 1235). Opinia larg răspîndită că în tratamentul anemiei, cuprul trebuie asociat fierului, deoarece poate da rezultate şi nu este nociv, este incompatibilă cu o gîndire medicală corectă şi cu o terapie raţională, astfel că nu trebuie încurajată.

COBALTUL

Cobaltul este un oligoelement care exercită o acţiune apreciabilă asupra hematopoezei; în doze mici stimulează eritropoeza, iar în doze mari o inhibează. În plus, la anumite specii, carenţa de cobalt duce la anemie. Elementul este indispensabil creşterii şi nutriţiei rumegătoarelor, la care este necesar pentru sintetizarea intestinală a vitaminei B_{12}. Nu este încă sigur dacă şi alte animale, în afară de rumegătoare, sînt tributare cobaltului, deoarece raţiile alimentare folosite experimental erau lipsite de cobalt, dar nu şi de vitamina B_{12}, care-l conţine. În alte privinţe, cobaltul se aseamănă foarte mult ca proprietăţi farmacologice cu nichelul. Nefiind folosit pe scară largă în industrie s-au semnalat puţine cazuri de intoxicaţie cu cobalt. Clorura de cobalt a fost experimentată clinic în tratamentul anumitor forme refractare de anemie, dar unii hematologi o consideră prea toxică pentru a fi utilizată la om (Schultze, 1940; Cartwright, 1947; Marston, 1952).

Carenţa de cobalt. Cînd solul este sărac în cobalt, aşa cum se întîmplă în unele regiuni ale globului, animalele rumegătoare hrănite cu plantele crescute pe acest sol pot prezenta semne de carenţă în cobalt. Astfel, în Australia de vest se semnalează o epuizare enzootică, cu caracter letal, a oilor şi vitelor. Sindromul se caracterizează printr-o anemie gravă normocitară şi hipocromă, pervertirea gustului, emaciere, anorexie, avort spontan, diaree, piele solzoasă, hemosideroza splinei, a ficatului şi rinichiului. Hemosideroza se însoţeşte de blocarea hematopoezei şi depozitarea exagerată a fierului, fenomenele dispărînd după administrarea cobaltului pe cale bucală. Altă boală datorită carenţei de cobalt a fost descrisă sub numele de „coast disease" la oile de pe păşunile din sudul Australiei. Principalul ei simptom este o anemie normocromă microcitară gravă, care, în parte, răspunde la tratamentul cu cobalt, fiind prevenită şi tratată printr-o medicaţie mixtă de cobalt şi cupru. Sindroame asemănătoare celor 2 de mai sus, dar mai puţin studiate, se semnalează la oile şi cornutele din alte regiuni ale globului, inclusiv Statele Unite; aceste sindroame cedează spectaculos la tratamentul pe cale bucală cu cobalt. La animalele de laborator, altele decît cele rumegătoare, nu s-a putut obţine anemie prin carenţă de cobalt, care este necunoscută la om.

Bolile amintite mai sus sînt prevenite şi vindecate cu doze foarte mici de cobalt administrat pe cale orală, în timp ce cobaltul parenteral este ineficace. Extractul hepatic s-a dovedit a da rezultate la fel de bune ca şi cobaltul ingerat, deşi conţine cantităţi foarte reduse de cobalt. S-a demonstrat ulterior că dozele mari de vitamină B_{12} pot vindeca afecţiunea. Explicaţia acestui fapt constă în aceea că, la rumegătoare, carenţa de cobalt este, în realitate, o carenţă de vitamină B_{12}, rumegătoarele fiind tributare ingestiei de cobalt anorganic pentru sinteza bacteriană a vitaminei B_{12} în tubul digestiv. Cobaltul este indispensabil, nu numai pentru a fi înglobat în molecula vitaminei B_{12}, dar şi pentru menţinerea microflorei normale din tractul digestiv al rumegătoar lor. Atît ficatul, cît şi conţinutul digestiv al animalelor în carenţă de cobalt prezintă o foarte slabă cantitate de vitamină B_{12} (Marston, 1952).

Policitemia prin cobalt. De la primele experienţe ale lui Waltner şi Waltner, din 1929, s-a constatat că o serie întreagă de animale, începînd cu broasca şi terminînd cu porcul, reacţionează la administrarea unor doze mici parenterale sau a unor doze mari orale de cobalt printr-o intensă şi veritabilă policitemie, reticulocitoză, hiperplazia măduvei oaselor şi activitate eritropoetică extramedulară, mai ales la nivelul ficatului şi splinei. Seria leucocitară nu este afectată. Policitemia nu se produce cînd fierul şi cuprul sînt deficitare sau dacă splina a fost îndepărtată. O serie de substanţe ca, manganul, extractul de ficat, stomacul uscat, cisteina, histidina şi vitamina C, reduc sau împiedică apariţia policitemiei prin cobalt. Mecanismul prin care cobaltul provoacă policitemia rămîne să fie elucidat. S-a presupus că metalul inhibează unele enzime respiratorii din măduva oaselor, răspunsul hematopoetic fiind consecinţa anoxiei locale. S-a constatat însă că activitatea respiratorie a măduvei oaselor nu este alterată (Warren şi alţii, 1944). Mai mult încă, hemoglobina sintetizată sub acţiunea cobaltului prezintă caractere normale, avînd o capacitate neviciată de transport al oxigenului (Dorrance şi alţii, 1943). Cobaltul nu stimulează regenerarea hemoglobinei la animalele cu anemie datorită regimului lactat. Conţinutul în bilirubină al serului demonstrează că sindromul nu este determinat de scăderea ritmului distrucţiei globulelor roşii. Observaţia că reticulocitoza precedă policitemia a dus la concluzia că este vorba de un proces de stimulare a măduvei oaselor. Nu se ştie în ce mod se realizează acest proces; cobaltul nu accelerează fenomenul de maturaţie eritrocitară, care presupune încorporarea fierului în hemoglobină (Berlin şi alţii, 1951) şi nu influenţează în mod apreciabil absorbţia fierului din intestin, la animalele normale (Gubler şi alţii, 1950). Mai mult, cobaltul nu provoacă policitemia prin formarea intermediară de vitamină B_{12}. În opoziţie cu efectele determinate de dozele mici de cobalt, cantităţile mari de metal tind să inhibeze producţia de eritrocite (Cartwright, 1947; Marston, 1952; Grant şi Root, 1952).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Cu ajutorul cobaltului radioactiv s-a constatat că mai bine de 25% din acest element este absorbit din tractul gastro-intestinal, chiar cînd este administrat în doze orale mici. După injectarea parenterală la animalele de laborator, aproximativ 60% din doză se excretă prin urină, în bilă şi fecale apărînd doar cantităţi foarte mici; după 4 zile mai puţin de 5% din element rămîne în organism, din care cam jumătate se găseşte în ficat. În alte ţesuturi, ca de pildă în măduva oaselor, se pot decela cantităţi mici de cobalt. La animalele de laborator, cel puţin, necesităţile de cobalt ale ţesuturilor sînt extrem de mici, fiind reţinute doar cantităţi minime din acest element; la rumegătoare, cobaltul este necesar în procesele locale din tubul digestiv (vezi mai sus).

Toxicitatea cobaltului. Cobaltul anorganic provoacă o serie de efecte toxice la animale şi om. Tratamentul pe cale bucală cu cobalt, aşa cum este folosit la bolnavii cu anemie, poate produce anorexie, greaţă, diareee, dureri precordiale, congestia feţei şi a extremităţilor, erupţii cutanate, surzenie temporară de origine nervoasă, leziuni renale şi hipertrofie tiroidiană difuză. La bolnavii cu insuficienţă cardiacă congestivă poate determina noi leziuni miocardice, uneori fatale. La bol-

Scanned with OKEN Scanner

navii cu anemie pernicioasă, cobaltul provoacă de îndată stări grave de greață și vomă. La iepuri și câini, cobaltul administrat intravenos determină lezarea selectivă a celulelor α din insulele pancreatice. Cisteina poate contracara, la animale, simptomele datorite dozelor excesive de cobalt.

Tratamentul cu cobalt al anemiilor. Caracteristicile hematologice ale anemiilor de infecție și rezistența lor la tratament au fost menționate mai sus (pag. 1218). Cobaltul poate corecta *anemia experimentală* produsă de benzen. Wintrobe și colaboratorii săi (1947) au demonstrat că metalul nu numai că previne anemia care însoțește inflamația declanșată prin injectarea de terebentină, dar o și înlocuiește printr-o policitemie. Mecanismul acestei acțiuni de protecție exercitată de cobalt nu este clarificat pe deplin, dar metalul ameliorează absorbția intestinală a fierului la animalele cu inflamații experimentale, putînd, de asemenea, să stimuleze utilizarea fierului de depozit în eritropoeză (Kato și Iob, 1940; Gubler și alții, 1950).

Cobaltul a fost folosit sporadic în formele clinice de *anemie*; rezultatele, deși uneori încurajatoare, nu par a fi fost prea concludente. Preparatul folosit este *clorura de cobalt* ($CoCl_2 \cdot 6H_2O$); se administrează oral în soluție apoasă de 2,5% ; doza pentru adulți este de 100 mg, de 3 ori pe zi, după mese. Sărurile de cobalt nu sînt oficiale și nu sînt incluse în M.N.N. Berk și colaboratorii (1949) au arătat primii că metalul determină o creștere marcată a valorii hematocritului, hemoglobinei și a numărului eritrocitelor la unii, dar nu la toți bolnavii cu *anemii refractare* datorite infecțiilor, carcinoamelor etc. Indivizii normali cărora li se administrează dozele curente de cobalt manifestă o ușoară reacție reticulocitară, după o săptămînă, și o creștere moderată a hematocritului, eritrocitelor și hemoglobinei, după o lună. În mod obișnuit apar reacții secundare (vezi mai sus). Rezultate încurajatoare au fost înregistrate și la bolnavii cu anemie drepanocitară, în anemia din nefrite și hipoplazia eritrocitară dobîndită. Anemia feriprivă, anemia macrocitară de nutriție și anemia pernicioasă nu răspund la tratamentul cu cobalt. Desigur că sînt necesare cercetări mai complete înainte de a se stabili cu precizie indicațiile (dacă există), limitele și eventualele accidente ale tratamentului cu cobalt în anemiile clinice refractare. Metalul poate fi toxic și de aceea este mai bine ca utilizarea lui să fie lăsată în seama specialiștilor în hematologie.

BIBLIOGRAFIE

Balfour, W. M., Hahn, P.F., Bale, W.F., Pommerenke, W.T., G. H. Whipple. Radioactive iron absorption in clinical conditions; normal, pregnancy, anemia, and hemochromatosis. *J. Exper. Med.*, 1942, **76**, 15—30.

Barer, Adelaide P., W.M. Fowler. Effect of an acid and alkaline salt on the urinary excretion of iron. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1949, **34**, 932—935.

Bearn, A. G., H. G. Kunkel. Localization of Cu^{64} in serum fractions following oral administration: an alteration in Wilson's disease. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1954, **85**, 44—48.

——. Abnormalities of copper metabolism in Wilson's diescase and their relationship to the aminoaciduria. *J. Clin. Investigation*, 1954, **33**, 400—409.

Bennetts, H. W., A. B. Beck. Enzootic ataxia and copper deficiency of sheep in Western Australia. Bulletin No.147, Council for Scientific and Industrial Research, Commonwealth of Australia, Melbourne, 1942, pp. 1—52.

Bergeim, O., E. R. Kirch. Reduction of iron in the human stomach. *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 591—596.

Berk, L., Burchenal, J. H., W. B. Castle. Erythropoietic effect of cobalt in patients with or without anemia. *New England J. Med.*, 1949, **240**, 754—761.

Berlin, N. I., Hull, R. L., T. G. Hennessy. Iron metabolism in the cobalt-polycythemic rat. *J. Biol. Chem.*, 1951, **188**, 445—450.

Blaud, P. Sur les maladies chlorotiques, et sur un mode de traitement spécifique dans ces affections. *Rev. méd. franç. et étrang.*, 1832, **1**, 337.

——. Pilules antichlorotiques. *Bull. gén. de thérap.*, 1832, **2**, 154.

Bodansky, M. The zinc and copper content of the human brain. *J. Biol. Chem.*, 1921, **48**, 361—264.

Brendstrup, P. Serum copper, serum iron and total iron-binding capacity of serum in acute and chronic infections. *Acta med. scandinav.*, 1953, **145**, 315—325.

——. Serum iron, total iron-binding capacity of serum, and serum copper in normals. *Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest.*, 1953, **5**, 312—320.

Brock, J. F., D. Hunter. Fate of large doses of iron administered by mouth. *Quart. J. Med.*, 1937, **6**, 5—16.

Campbell, A.M.G., Daniel, P., Porter, R.J., Russell, W.R., Smith, Honor V., J. R. M. Innes. Diesease of the nervuos system occurring among research workers on swayback in lambs. *Brain*, 1947, **70**, 50—58.

Cartwright, G.E., Huguley, C. M., Jr., Ashenbrucker, Helen, Fay, Jane, M. M. Wintrobe. Studies on free erythrocyte protoporphyrin, plasma iron and plasma copper in norma and anemic subjects. *Blood*, 1948, **3**, 501—525.

Cartwright, G. E., Lauritsen, M. A., Humphreys, S., Jones, P. J., Merrill, I. M., M. M. Wintrobe. The anemia of infection. II. The experimental production of hypoferremia and anemia in dogs. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 81—86.

Cartwright, G. E. Lauritsen, M. A., Jones, P. J., Merrill, I. M., M. M. Wintrobe. The anemia of infection. I. Hypoferremia, hypercupremia, and alterations in porphyrin metabolism in patients. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 65—80.

Cartwright, G. E., M. M. Wintrobe. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XXXIX. The anemia of infection. Studies on the iron-binding capacity of serum. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 86—98.

Chase, M. S., Gubler, C. J., Cartwright, G. E., M. M. Wintrobe. Studies on copper metabolism. IV. The influence of copper on the absorption of iron. *J. Biol. Chem.*, 1952, **199**, 757—763.

Cumings, J. N. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain*, 1948, **71**, 410—415.

Darby, W. J. Iron and copper. *J. Am. M. A.*, 1950, **142**, 1288—1295.

Davies, G., Levin, B., V. G. Oberholzer. The micro estimation of serum iron and iron-binding capacity in normals and in disease. *J. Clin. Path.*, 1952, **5**, 312—316.

Denny-Brown, D. Abnormal copper metabolism and hepatolenticular degeneration. Chapter 10, in Metabolic and toxic diseases of the nervous system. Vol. 22, Res. Publ. A. Nerv. Ment. Dis., Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1953.

Dorrance, S. S., Thorn, G. W., Clinton, M., Jr., Edmonds, H. W., S. Farber. Effect of cobalt on work performance under conditions of anoxia. *Am. J. Physiol.*, 1943, **139**, 399—405.

Duback, Reubenia, Callender, Sheila T. E., C. V. Moore. Studies in iron transportation and metabolism. VI. Absor-

Scanned with OKEN Scanner

ption of radioactive iron in patients with fever and with anemias of varied etiology. *Blood*, 1948, **3**, 526—540.

Dubach, Reubenia, Moore, C. V., Virginia Minnich. Studies in iron transportation and metabolism. V. Utilization of intravenously injected radioactive iron for hemoglobin synthesis, and an evaluation of the radioactive iron method for studying iron absorption. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1946, **31**, 1201—1222.

Duffy, T. L., A. M. Diehl. Ferrous sulfate poisoning. Report of three cases. *J. Pediat.*, 1952, **40**, 1—5.

Finch, C. A., Gibson, J. G., II, Peacock, W. C., R. G. Fluharty. Iron metabolism. Utilization of intravenous radioactive iron. *Blood*, 1949, **4**, 905—927.

Finch, C. A., Hegsted, M., Kinney, T. D., Thomas, E. D., Rath, C. E., Haskins, D., Finch, S., R. G. Fluharty. Iron metabolism; the pathophysiology of iron storage. *Blood*, 1950,5, 983—1008.

Forbes, G. Poisoning with a preparation of iron, copper, and manganese. *Brit. M. J.*, 1947, **1**, 367—370.

Fowler, W. M., Adelaide P. Barer. Retention and utilization of orally administered iron. *Arch. Int. Med.*, 1937, **59**, 561—571.

———. Iron retention in pernicious anemia, lead poisoning, and myxedema. *Ibid.*, 1938, **61**, 401—407.

———. Treatment of iron deficiency anemias. *J. Am. M.A.*, 1939, **112**, 110—115.

Fowler, W. M., Barer, Adelaide P., G. F. Spielhagen. Retention and utilization of small amounts of orally administered iron. *Arch. Int. Med.*, 1937, **59**, 1024—1028.

Gabrio, Beverly W., Sheden, A., C. A. Finch. Relationship between ferritin and hemosiderin in iron storage and iron mobilization. *Fed. Proc.*, 1953, **12**, 47—48.

Gillman, J., Mandelstam, J., T. Gillman. Comparision of chemical and histological estimations of iron and copper content of livers of Africans in relation to pathogenesis of cytosiderosis and cirrhosis (haemochromatosis). *South African J. M. Sc.*, 1945, **10**, 109—136.

Goetsch, Anne T., Moore, C. V., Virgina Minnich. Observations on the effect of massive doses of iron given intravenously to patients with hypochromic anemia. *Blood*, 1946, **1**, 129—142.

Granick, S. Ferritin. IX. Increase of the protein apoferritin in the gastrointestinal mucosa as a direct response to iron feeding. The function of ferritin in the regulation of iron absorbtion. *J. Biol. Chem.*, 1946, **164**, 737—746.

Greenberg, G. R., Ashenbrucker, Helen, Lauritsen, Marjorie, M. M. Wintrobe. The anemia of infection. IV. The lack of relationship between the diversion of iron from the plasma and the origin of the anemia. *J. Clin. Investigation*, 1947, **26**, 114—120.

Greenberg, G. R., Ashenbrucker, Helen, Lauritsen, Marjorie, Worth, Wanda, Humphreys, S. R., M. M. Wintrobe. The anemia of infection. V. Fate of injected radioactive iron in the presence of inflammation. *J. Clin. Investigation*, 1947, **26**, 121—125.

Gubler, C. J., Cartwright, G. E., M. M. Wintrobe. The effect of pyridoxine deficiency on the absorption of iron by the rat. *J. Biol. Chem.*, 1949, **178**, 989—996.

———. The anemia of infection. XI. The effect of turpentine and cobalt on the absorption of iron by the rat. *Ibid.*, 1950, **184**, 575—578.

Gubler, C. J., Lahey, M. E., Cartwright, G. E., M. M. Wintrobe. Studies on copper metabolism. X. Factors influencing the plasma copper level of the albino rat. *Am. J. Physiol.*, 1952, **171**, 652—658.

———. Studies on copper metabolism. IX. The transportation of copper in blood. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 405—414.

Gubler, C. J., Lahey, M. E., Chase, M. S., Cartwright, G. E., M. M. Wintrobe. Studies on copper metabolism. III. The metabolism of iron in copper deficient swine. *Blood*, 1952, **8**, 1075—1092.

Haden, R. L. Historical aspects of iron therapy in anemia. *J. Am. M. A.*, 1939, **111**, 1059—1061.

Hagedorn, A. B. The intravenous use of iron. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1952, **27**, 277—280.

Hahn, P. F., Bale, W. F., Ross, J. F., Balfour, W. M., G. H. Whipple. Radioactive iron absorption by gastro-intestinal tract. *J. Exper. Med.*, 1943, **78**, 169—188.

Hahn, P. F., Granick, S., Bale, W. F., L. Michaelis. Ferritin. VI. Conversion of inorganic and hemoglobin iron into ferritin iron in the animal body. Storage function of ferritin iron as shown by radioactive and magnetic measurements. *J. Biol. Chem.*, 1943, **150**, 407—412.

Hahn, P. F., Jones, E., Lowe, R. C., Meneely, G. R., W. Peacock. The relative absorption and utilization of ferrous and ferric iron in anemia as determined with the radioactive isotope. *Am. J. Physiol.*, 1945, **143**, 191—197.

Hart, E. B., Elvehjem, C. A., Waddell, J., R. C. Herrin. Iron in nutrition. IV. Nutritional anemia on whole milk diets and its correction with the ash of certain plant and animal tissues or with soluble iron salts. *J. Biol. Chem.*, 1927, **72**, 299—320.

Hart, E. B., Steenbock, H., Elvehjem, C. A., J. Waddell. Iron in nutrition. I. Nutritional anemia on whole milk diets and the utilization of inorganic iron in hemoglobin building. *J. Biol. Chem.*, 1925, **65**, 67—80.

Hart, E. B., Steenbock, H., Waddell, J., C. A. Elvehjem. Iron in nutrition. VII. Copper as a supplement to iron for hemoglobin building in rat. *J. Biol. Chem.*, 1928, **77**, 797—812.

Haskins, D., Stevens, A. R., Jr., Finch, S., C. A. Finch. Iron metabolism. Iron stores in man as measured by phlebotomy. *J. Clin. Investigation*, 1952, **31**, 543—547.

Hawkins, W. B., Robscheit-Robbins, F. S., G. H. Whipple. Hemoglobin production in anemia as influenced by bile fistula. *J. Exper. Med.*, 1938, **67**, 89—110.

Hegsted, D. M., Finch, C. A., T. D. Kinney. The influence of diet on iron absorption. II. The interrelation of iron and phosphorus. *J. Exper. Med.*, 1949, **90**, 147—156.

———. The influence of diet on iron absorption. III. Comparative studies with rats, mice, guinea pigs, and chickens. *Ibid.*, 1952, **96**, 115—119.

Holmberg, C. G., C. B. Laurell. Investigations in serum copper. I. Nature of serum copper and its relation to the iron-binding protein in human serum. *Acta chem. Scandinav.*, 1947, **1**, 944—950. II. Isolation of the copper containing protein, and a description of some of its properties. *Ibid.*, 1948, **2**, 550—556.

———. Oxidase reactions in human plasma caused by coeruloplasmin. *Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest.*, 1951, **3**, 103—107.

Hynes, M. The iron reserve of a normal man. *J. Clin. Path.*, 1949, **2**, 99—102.

Kato, K., V. Iob. Influence of cobalt on iron transportation and storage: chemical and histologic study. *Am. J. Clin. Path.*, 1940, **10**, 751—766.

Kinney, T. D., Hegsted, D. M., C. A. Finch. The influence of diet on iron absorption. I. The pathology of iron excess. *J. Exper. Med.*, 1949, **90**, 137—146.

Krammer, A., Cartwright, G. E., M. M. Wintrobe. The anemia of infection. XIX. Studies on free erythrocyte coproporphyrin and protoporphyrin. *Blood*, 1954, **9**, 183—188.

Scanned with OKEN Scanner

Yuile, C. L., Hayden, J. W., Bush, J. A., Tesluk, H., W. B. Steward. Plasma iron and saturation of plasma iron-binding protein in dogs as related to the gastrointestinal absorption of radioiron. *J. Exper. Med.*, 1950, **92**, 367—373.

Zimdahl, W. T., Hyman, I., E. D. Cook. Metabolism of copper in hepatolenticular degeneration. *Neurology*, 1953, **3**, 569—576.

Monografii şi referate generale

Cartwright, G. E. Dietary factors concerned in erythropoiesis. *Blood*, 1947, **2**, 112—153; 256—298. (655 indicaţii bibliografice).

———. Copper metabolism in human subjects. In, Copper metabolism: a symposium on animal, plant and soil relationships. (McElroy, W. D. and B. Glass, Editors.) Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1950, pp. 274—314.

Elvehjem, C. A. The biological significance of copper and its relation to iron metabolism. *Physiol. Rev.*, 1935, **15**, 471—507.

Granick, S. Ferritin: its properties and significance for iron metabolism. *Chem. Rev.*, 1946, **38**, 379—403.

———. Iron and prophyrin metabolism in relation to the red blood cell. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1947, **48**, 657—681.

———. Structure and physiological functions of ferritin. *Physiol. Rev.*, 1951, **31**, 489—511.

———. Iron metabolism. *Bull. New York Acad. Med.*, 1954, **30**, 81—105.

Grant, W. C., W. S. Root. Fundamental stimulus for erytropoiesis. *Physiol. Rev.*, 1952, **32**, 449—498. (639 indicaţii bibliografice).

Hahn, P. F. Metabolism of iron. *Medicine*, 1937, **16**, 249—266.

———. Metabolism of iron. *Federation Proc.*, 1948, **7**, 493—498.

Heath, C. W., A. J. Patek. Jr. The anemia of iron deficiency. *Medicine*, 1937, **16**, 267—350.

Josephs, H. W. Iron metabolism and the hypochromic anemia of infancy. *Medicine*, 1953, **32**, 125—213. (388 indicaţii bibliografice).

Laurell, C. B. Studies on transportation and metabolism of iron in body, with special reference to iron-binding component in human plasma. *Acta physiol. Scandinav.*, 1947, **14**, Supplement 46, 1—129.

———. Plasma iron and the transport of iron in the organism. *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 371—395. (218 indicaţii bibliografice).

Marston, H. R. Cobalt, copper and molybdenum in the nutrition of animals and plants. *Physiol. Rev.*, 1952, **32**, 66—121. (828 indicaţii bibliografice).

Schultze, M. O. Metallic elements and blood formation. *Physiol. Rev.*, 1940, **20**, 37—67.

Wintrobe, M. M. Principles in the management of anemias. *Bull New York Acad. Med.*, 1954, **30**, 6—26.

Wintrobe, M. M., Cartwright, C. E., C. J. Gubler. Studies on the function and metabolism of copper. *J. Nutrition*, 1953, **50**, 395—419.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 63

MEDICAMENTELE ACTIVE ÎN ANEMIA PERNICIOASĂ ŞI ÎN ANEMIILE MEGALOBLASTICE ÎNRUDITE

CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B_{12}), EXTRACTUL DE FICAT ŞI ACIDUL FOLIC

CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B_{12}) ŞI EXTRACTUL DE FICAT

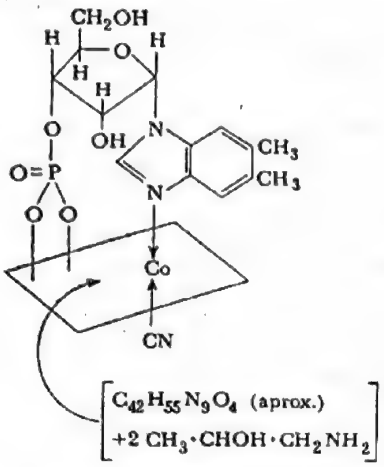
Istoric. Descoperirea eficacităţii terapeutice a ficatului în anemia pernicioasă, de către Minot şi Murphy, în 1926, a fost urmată de repetate încercări de a izola şi a identifica din punct de vedere chimic principiul activ „antipernicios" din ficat. Către jumătatea anului 1930, purificarea extractelor de ficat progresase într-atîta, încît mai puţin de 1 mg de concentrat de ficat putea produce remisiunea terapeutică. Dar formula chimică a substanţei active a rămas necunoscută. O dată cu descoperirea acidului folic şi demonstrarea proprietăţii sale de a determina remisiuni hematologice în anemia pernicioasă s-a crezut că el reprezintă mult căutatul principiu activ; s-a constatat însă curînd că acea cantitate redusă de acid folic conţinută în extractele purificate de ficat era insuficientă pentru a influenţa funcţia măduvei oaselor.

Mai mult încă, acidul folic nu previne leziunile neurologice din anemia pernicioasă, iar uneori nu ameliorează glosita caracteristică şi nici chiar anemia însăşi.

Lipsa unei metode de laborator pentru testarea rapidă şi corectă a principiului antianemic din ficat a îngreunat mult progresele cercetărilor chimice în acest domeniu. În 1947, Shorb a descoperit că factorul de creştere necesar lui *Lactobacillus lactis* Dorner (factorul LLD), despre care s-a stabilit ulterior că reprezintă „factorul proteic animal" necesar creşterii şi activităţii normale la animalele alimentate exclusiv cu vegetale, este prezent în extractul de ficat în cantităţi direct proporţionale cu eficacitatea acestor extracte în tratamentul anemiei pernicioase. Folosind această metodă de testare, americanul Rickes şi colaboratorii săi (1948) au izolat cantităţi foarte mici dintr-un compus cristalin de culoare roşie, care era de mai multe mii de ori mai activ în unităţi factor LLD decît concentratul de ficat utilizat în clinică, din care era extras. Acestei substanţe cristaline active i-au dat provizoriu numele de „vitamină B_{12}". Concomitent, Smith şi Parker (1948) au obţinut şi ei, în Marea Britanie, aceeaşi substanţă cristalină din extractul concentrat de ficat proteolizat de bou (Fantes şi alţii, 1949). Imediat s-a demonstrat că vitamina B_{12} este foarte activă, producînd remisiuni hematologice şi neurologice complete la bolnavii cu anemie pernicioasă şi fiind eficace în unele anemii megaloblastice înrudite. Descoperirea constituie un progres remarcabil în ştiinţele medicale. Experienţele ulterioare au dovedit că vitamina reprezintă factorul alimentar extrinsec Castle şi că o deficienţă de natură chimică în ţesuturi, provocată la om de o absorbţie enterică defectuoasă, determinată de lipsa factorului intrinsec gastric Castle, este substratul etiologic al anemiei pernicioase (vezi mai jos). (Anemia pernicioasă nu mai este „pernicioasă" dar denumirea stăruie cu perseverenţă.)

Chimie, testare şi terminologie. Formula chimică completă a vitaminei B_{12} nu a fost încă stabilită. Compoziţia sa chimică aproximativă este $C_{61\text{-}64}H_{86\text{-}92}N_{14}O_3PCo$. Greutatea sa moleculară este de aproximativ 1 300. Este un compus de culoare roşie, cristalizat în ace, conţinînd aproximativ 4,5% cobalt. Legarea cobaltului pare a fi mai probabil covalentă decît ionică, culoarea roşie ţinînd de complexul cobaltic coordinativ. Au fost identificate cîteva fragmente ale moleculei sale, printre care 5,6-dimetilbenzimidazolul, avînd o legătură glicozidică cu molecula de riboză (în poziţia 1), care, la rîndul ei, este fosforilată la C2 şi C3, 2 reziduuri de aminopropanol şi o jumătate de cian. Azotul din poziţia 3 a nucleului de benzimidazol este legat coordinativ cu atomul de cobalt. Radicalul CN se leagă de cobalt. Molecula este diamagnetică, ceea ce arată că cobaltul este sub

formă trivalentă. O formulă parţială a vitaminei B_{12} este următoarea:



Formula parţială a vitaminei B_{12} (cianocobalamina)

Vitamina B_{12} se dizolvă uşor în apă (1:80) şi este stabilă în soluţie. Reactivitatea sa este anihilată de metalele grele şi agenţii puternic oxidanţi şi reductori, dar nu prin autoclavarea de scurtă durată la 121° C. Vitamina B_{12} conţinînd Co şi P radioactiv s-a preparat, atît prin biosinteză, cît şi prin expunerea în pila atomică; ea s-a dovedit foarte utilă pentru studierea metabolismului vitaminei.

Testare. Testarea eficacităţii vitaminei B_{12} poate fi făcută prin mai multe metode, în funcţie de puritatea substanţei; printre acestea se numără metodele colorimetrice şi spectrofotometrice, testarea microbiologică (bazată pe capacitatea de a stimula creşterea anumitor specii bacteriene) şi testări la şobolani şi puii de găină (pentru stimularea creşterii). Amănuntele nu interesează în lucrarea de faţă.

Terminologie. Grupul CN al vitaminei B_{12} nu este legat atît de strîns de cobalt încît să nu poată fi îndepărtat sau înlocuit cu alte entităţi. Molecula fără CN se numeşte *cobalamină*; molecula cu CN se numeşte *cianocobalamină*. Termenul de *vitamină* B_{12} se foloseşte în locul cianocobalaminei, deşi multe substanţe înrudite manifestă acţiunea fiziologică a vitaminei B_{12}. Există o întreagă *familie* de cobalamine naturale şi semisintetice, deosebindu-se prin grupul care înlocuieşte CN (Smith, 1951; Smith şi alţii, 1952). Vitamina B_{12b} este *hidroxicobalamina (aquocobalamina)*, în care OH înlocuieşte CN; vitamina B_{12a} este forma anhidră a vitaminei B_{12b}. Ambele se transformă în vitamină B_{12} prin tratarea cu cianură. Vitamina B_{12c} este *nitrocobalamina* în care NO_2 înlocuieşte CN. Ceea ce s-a descris iniţial ca fiind vitamina B_{12d} este în realitate vitamină B_{12b}. Alte cobalamine sînt *dicianocobalamina*, *tiocianatocobalamina*, *clorocobalamina* şi *sulfitocobalamina*. Vitaminele B_{12a}, B_{12b} şi B_{12c} au fost studiate toate din punctul de vedere al acţiunii lor hematopoetice şi neurotrope la bolnavii cu recăderi de anemie pernicioasă, stabilindu-se că posedă aproximativ aceeaşi eficacitate ca şi cianocobalamina însăşi (Ungley, 1951). Întrucît aceste substanţe înrudite, desemnate alfabetic, nu se găsesc în uz curent, iar în stadiul actual nu s-a dovedit că ar fi superioare vitaminei B_{12}, nu ne vom mai ocupa de ele.

Proveniența în natură. Punerea în evidenţă a cobaltului în cianocobalamină reprezintă primul caz în care acest metal a fost descoperit într-o substanţă organică naturală, esenţială vieţii. Dacă ne referim la cantitate, vitamina B_{12} este cea mai activă dintre vitaminele cunoscute. În natură, sursa iniţială şi unică a acestui compus pare să fie activitatea metabolică a *microorganismelor*; nu există dovezi convingătoare că el ar fi sintetizat în ţesuturile animale sau în plantele superioare. Lipseşte aproape cu desăvîrşire din produsele vegetale; prezenţa cianocobalaminei în ţesuturile animale se datoreşte sintetizării ei microbiene în tubul digestiv. Astfel, flora bacteriană a foiosului unor ierbivore sintetizează vitamina B_{12}; cobaltul anorganic este necesar pentru acest proces; deficitul de cobalt la rumegătoare echivalează, de fapt, cu un deficit de vitamină B_{12} (pag. 1221). La om, cea mai mare cantitate se sintetizează în colon, segment din care nu se mai absoarbe. Fecalele animalelor şi ale omului conţin de obicei mari cantităţi de cianocobalamină. Atît persoanele normale, cît şi bolnavii în recădere de anemie pernicioasă excretă zilnic prin fecale aproximativ 5 μg vitamină B_{12}.

Compuşii naturali de cianocobalamină se leagă de proteină şi sînt de obicei metabolic inactivi, pînă în momentul în care legătura se desface datorită căldurii sau proteolizei. Concentraţia vitaminei în diverse produse vegetale şi animale este destul de redusă; astfel, în ficatul proaspăt se găseşte în proporţie mai mică de 1:1 000 000 (aproximativ 500 mg la o tonă), ca şi în lichidul de fermentaţie al acelor specii de *Streptomyces*, folosite ca sursă industrială ieftină şi abundentă de cianocobalamină. Surse „bogate" în vitamină sînt scoicile de rîu, conţinutul foiosului de oaie şi fecalele unor animale; cantităţi ceva mai mici se găsesc în ficatul, rinichiul şi inima de viţel, miel şi bou; cantităţi reduse se găsesc în carnea de berbec, de bou, de porc, de pui, în gălbenuşul de ou, în unele brînzeturi şi în majoritatea vegetalelor. În lapte se găsesc numai urme de cianocobalamină, laptele uman conţinînd doar 0,4 μg/l. Regimul alimentar mediu zilnic din S.U.A. conţine probabil cel mult 5 μg. Muşchiul de bou conţine 2–10 μg de vitamină B_{12} la 100 g; faptul acesta explică conţinutul lui în factor Castle extrinsec, care se ştie că este identic cu cianocobalamina (vezi mai jos). Concentraţia scăzută a vitaminei B_{12} în ficatul mamiferelor lasă de presupus că efectul antipernicios al *ingestiei* de ficat *total*, semnalat pentru prima dată de Minot şi Murphy, în 1926, se datoreşte în cea mai mare parte acidului folic, iar nu cianocobalaminei care, administrată pe cale bucală este ineficace în dozele furnizate de cantitatea de ficat consumată; mulţi ani după aceasta s-a stabilit că acidul folic are, în anemiile megaloblastice, o acţiune hematopoetică asemănătoare extractului de ficat (vezi mai jos).

Funcţiile metabolice ale cianocobalaminei. Vitamina B_{12} posedă la mamifere un mare număr de importante şi aparent diverse proprietăţi metabolice (acţiunea sa asupra metabolismului microbian nu intră în preocupările tratatului de faţă). Este foarte posibil ca vitamina să exercite o singură acţiune

biochimică principală, încă neprecizată, care ar putea explica pînă la urmă multiplele proprietăți ale cianocobalaminei, constatate în sistemele biologice *in vitro* și *in vivo* (Strauss, 1950; Vilter și alții, 1950; Ungley, 1951; Welch și Heine, 1951; Girdwood, 1952; Jukes, 1953; Welch, 1953, și mulți alții).

Cianocobalamina este indispensabilă pentru *creșterea și nutriția normală*. Este de aceea firesc că o cantitate optimă se dovedește necesară pentru buna funcționare a unui țesut foarte activ și în regenerare rapidă cum este măduva oaselor, care, la omul normal, produce 200 000 000 eritrocite/min. și că orice carență a vitaminei determină de îndată tulburări ale hematopoezei. Cianocobalamina este indispensabilă pentru *hematopoeza normală*, datorită rolului ei în sinteza acizilor nucleici și a nucleoproteinelor, a cărei afectare poate duce la anemie macrocitară megaloblastică, de felul anemiei pernicioase; acidul folic este și el important pentru corectarea deficiențelor metabolice specifice care provoacă megaloblastoza măduvei oaselor. Corelațiile dintre vitamina B_{12}, acidul folic și ceilalți factori hematopoetici sînt prezentate pe larg mai jos. Cianocobalamina este absolut necesară nu numai pentru maturația normală a eritroblaștilor, ci și pentru maturarea *celulelor epiteliale*; astfel, bolnavii de anemie pernicioasă prezintă alterări caracteristice ale celulelor mucoase ale stomacului și cavității bucale în timpul recăderilor, dar nu și al perioadelor de remisiune terapeutică (Graham și Rheault, 1954). Animalele în carență de cianocobalamină manifestă o scădere a bazofiliei citoplasmice și a acidului ribonucleic (în celulele ficatului și pancreasului); deficiența în ribonucleoproteină este înlăturată prin administrarea de vitamină.

Deși cianocobalamina este indispensabilă *creșterii* diverselor specii animale (porc, pui, șobolan etc.), precum și *pontei* și *incubației* ouălor, în cazul unui regim carențat, afirmația că ea ar influența favorabil creșterea *copiilor* nu a fost riguros demonstrată (Castle și alții, 1951; 1953). Substanța nu intensifică nici creșterea *imaturilor*. De aici rezultă, de fapt, că aportul alimentar zilnic în vitamină este adecvat nevoilor metabolice, atunci cînd nu lipsesc anumiți factori auxiliari, necesari absorbției și utilizării sale (cum este factorul gastric intrisec Castle).

Cianocobalamina exercită și o importantă acțiune *neurotropă*. Ea este absolut necesară în procesele metabolice care asigură integritatea funcțională a fibrelor mielinice din sistemul nervos central și nervii periferici. Astfel la om, în anemia pernicioasă, se înregistrează deseori nevrite periferice, scleroză combinată (postero-laterală) a măduvei spinării și tulburări psihice. Mecanismul prin care vitamina influențează metabolismul neural și previne sau întrerupe evoluția acestor leziuni a rămas complet necunoscut, deși există anumite dovezi că sinteza acidului ribonucleic este alterată în asemenea cazuri. Tratamentul cu acid folic este ineficace (vezi mai jos).

Vitamina B_{12} manifestă și o acțiune *lipotropă*. În asemenea condiții, substanța previne sau combate infiltrarea grasă a ficatului provocată de regimurile deficitare și protejează organul împotriva anumitor leziuni datorite agenților toxici. Se pare că această acțiune de apărare ține de rolul pe care-l are vitamina în *reacțiile de transmetilare*, în biosinteza și metabolismul *grupelor metilice labile* și poate și al altor *radicali monocarbonici*. Într-adevăr, observațiile efectuate pe ficatul șobolanilor în carență de cianocobalamină arată că transmetilaza are nevoie de vitamină, aceasta servindu-i drept coferment sau precursor al cofermentului (Williams și alții, 1953). Transformarea glicocolului în serină necesită prezența vitaminei B_{12}, ca și a acidului folic, vitamina intervenind în sintetizarea metioninei din homocistină (prin includerea unui grup metilic după transformarea în homocisteină). Ca și acidul folic, cianocobalamina intervine în utilizarea radicalilor monocarbonici, în sensul că ambele substanțe favorizează creșterea animalelor (pui, șobolani) supuse unui regim lipsit de „metil labil", regim care conține homocistină ca precursor al metioninei; această acțiune se exercită, se pare, prin intensificarea utilizării anumitor surse de grupări metilice ale metioninei.

Cianocobalamina participă la *menținerea grupărilor sulfhidrilice în forma lor redusă*, necesară funcționării multor sisteme enzimatice activizate de SH. Vitamina înlesnește reducerea grupărilor S-S și întîrzie oxidarea grupărilor SH. Ea poate să stimuleze astfel formarea metioninei prin diminuarea oxidării grupului SH din homocisteină, care este un acceptor de metil. S-a mai presupus că cianocobalamina poate eventual influența metabolismul lipidic, ușurînd reducerea formei S-S a coenzimei A în forma activă SH. Carența de cianocobalamină se caracterizează prin scăderea conținutului în SH (în special, al glutationului) din eritrocite și din ficat, scădere remediată prin administrarea vitaminei B_{12}; nu se observă o asemenea scădere în carența de fier sau acid folic (Ling și Chow, 1953).

Poate ca un rezultat al influenței sale asupra metabolismului proteic, vitamina B_{12} contracarează efectul de catabolizare a proteinelor exercitat de cortizon și efectul de întîrziere a creșterii determinat de hipertiroidismul experimental. Rolul vitaminei B_{12} este important și în *metabolismul hidraților de carbon și al lipidelor* (Ling și Chow, 1954). Cianocobalamina face să crească și utilizarea carotenului din depozitele tisulare de vitamină A, favorizînd, atît absorbția, cît și transformarea lui enzimatică.

Concepții actuale asupra patogeniei și naturii anemiei pernicioase. Minot și Murphy au făcut, în 1926, epocala descoperire a eficacității folosirii în alimentație a ficatului pentru tratamentul anemiei pernicioase. Această observație capitală, în parte bazată pe cercetările întreprinse la animale de Whipple, Robscheit-Robbins și colaboratorii lor, și pe contribuțiile ulterioare ale altor savanți, care au dus în cele din urmă la descoperirea vitaminei B_{12b}, a fundamentat concepția actuală asupra cauzelor și terapiei anemiei pernicioase și a anemiilor megaloblastice înrudite. Înainte de a trece la farmacologia substanțelor utilizate în anemia pernicioasă și în afecțiunile apropiate este necesar să trecem în revistă patogenia anemiei pernicioase, pentru a căpăta o imagine clară asupra problemelor terapeutice în discuție.

Clasica anemie pernicioasă Addison, așa cum o concepem astăzi, este o *boală carențială* a omului, provocată de absența unei substanțe specifice, secretată de mucoasa gastrică normală. Această substanță, denumită *factorul gastric intrinsec* Castle, este indispensabilă pentru absorbția gastro-intestinală a unui factor alimentar (extrinsec) cunoscut actualmente sub numele de cianocobalamină (vitamina B_{12}), care în cantitate minimă (1—2 μg/zi) se dovedește necesară pentru maturația normală a eritrocitelor și a celorlalte elemente figurate ale sîngelui, pentru integritatea funcțională a sistemului nervos, precum și a mucoasei limbii și a tractului alimentar. De aceea, anemia per-

Scanned with OKEN Scanner

nicioasă poate fi considerată drept un complex de simptome datorit unei carenţe prelungite, cu modificări patologice caracteristice, în special la nivelul limbii, mucoasei gastrice, măduvei oaselor şi sisemului nervos. Unele din aceste semne şi simptome, ca slăbiciunea generală, dispneea, durerile precordiale, icterul moderat şi edemele, sînt consecinţele gravei anemii megaloblastice macrocitare; altele sînt localizate la nivelul tractului gastro-intestinal, ca depapilarea, crăparea şi sensibilitatea dureroasă a limbii (semnul Hunter), dispepsia şi diareea; în sfîrşit, altele ţin de sistemul nervos, ca nevrita periferică, scleroza postero-laterală, atrofia optică, tulburările olfactive şi cele psihice. Examinarea atentă a bolnavilor cu anemie pernicioasă pune în evidenţă, la aproximativ 80%, simptome neurologice, iar la 60% fenomene cerebrale. Prin ea însăşi, anemia nu este cauza leziunilor neurologice, care se pot instala înainte de manifestarea anemiei, continuîndu-şi evoluţia chiar după ce tabloul sanguin se apropie de valorile normale; mai mult încă, tratamentul cu acid folic corectează modificările hematopoetice, dar nu şi pe cele neurologice. Anemia pernicioasă este o boală cu sfîrşit letal, dacă deficienţa nu este înlăturată pentru a obţine remisiunea terapeutică completă şi a se amîna pe o perioadă nedefinită acel sfîrşit fatal. Înainte de introducerea hepatoterapiei, peste 10 000 de persoane mureau anual de anemie pernicioasă numai în Statele Unite. Statisticile societăţilor de asigurări demonstrează că, printr-o îngrijire medicală competentă, suferinzii de această boală se pot bucura actualmente aproape de aceleaşi perspective de viaţă şi de aceeaşi stare de sănătate ca şi restul populaţiei (Murphy, 1952).

Înainte de a se descoperi că vitamina B_{12} este, într-adevăr, factorul alimentar indispensabil pentru prevenirea megaloblastozei medulare şi a celorlalte manifestări ale anemiei pernicioase, cît şi substanţa activă din extractele de ficat administrate parenteral, agentului necunoscut prezent în ficat i se dădeau diverse denumiri, ca „principiul hepatic", „factorul antianemic", „factorul de maturaţie eritrocitară". Timp de cîteva decenii s-a ştiut că deficienţele alimentare pelungite şi tulburările gastro-intestinale, fiecare în parte sau împreună, pot provoca anemia megaloblastică; în cele din urmă, ca rezultat al strălucitelor cercetări ale lui Castle şi ale colaboratorilor săi, cercetări care se întind pe o perioadă de un sfert de veac (1929 şi ulterior), rolul etiologic specific al unui factor gastric a fost stabilit. Este important şi instructiv să reamintim concepţia iniţială a lui Castle, nu numai pentru însemnătatea ei istorică şi pentru formularea ei ingenioasă, dar mai ales pentru că progresele realizate ulterior în acest domeniu nu pot fi altfel apreciate pe deplin; modificările impuse de descoperirea vitaminei B_{12} vor fi semnalate la locul corespunzător (Castle, 1951, 1953; Welch şi Heinle, 1951).

Elementele esenţiale care, în concepţia iniţială a lui Castle, intervin în formarea şi utilizarea „principiului antipernicios" erau următoarele: 1) un *factor extrinsec*, conţinut în alimentaţie; 2) un *factor intrinsec*, conţinut de mucoasa gastrică normală şi secretat în sucul gastric; 3) o *interacţiune* între factorul extrinsec şi cel intrinsec, realizată în tractul gastro-intestinal, ducînd la formarea unei „substanţe antianemice", care va fi *absorbită*; 4) *depozitarea* acestei substanţe în ficat şi, poate, prelucrarea ei ulterioară în acest organ; 5) *eliberarea* principiului antianemic către ţesuturile hematopoetice şi *utilizarea* lui în eritropoeza normoblastică. Vom prezenta acum pe fiecare din aceste elemente şi modificările de concepţie care au intervenit între timp.

1. *Factorul extrinsec.* Lucrarea fundamentală a lui Castle şi a colaboratorilor săi demonstrează clar că un factor termostabil din alimentaţie reacţionează într-un mod oarecare cu sucul gastric normal, formîndu-se precursorul principiului hepatic. Pentru decelarea factorului extrinsec într-un aliment oarecare s-au folosit tehnici de laborator complicate; alimentul era incubat cu sucul gastric normal, produsul de digestie rezultat fiind apoi testat în ceea ce priveşte capacitatea sa de a provoca un răspuns hematologic satisfăcător la bolnavii cu anemie pernicioasă, în faza de recădere. S-a constatat că factorul extrinsec era deosebit de abundent în alimentele bogate în complex vitaminic B, factorul nefiind însă identic cu nici unul din constituenţii grupului B, izolaţi anterior. Actualmente s-a precizat pe deplin că factorul extrinsec este vitamina B_{12} şi precursorii săi alimentari (Castle, 1953). Deşi se ştie că anemia pernicioasă nu se datoreşte unui regim alimentar defectuos şi că aportul de vitamină B_{12} în cantităţi care depăşesc cu mult normalul nu reuşeşte să prevină sau să vindece boala, este totuşi probabil că un regim alimentar deficitar reprezintă un factor favorizant la unii bolnavi. Este iarăşi cu putinţă ca o carenţă de vitamină B_{12} să determine, printr-un mecanism oarecare, agravarea sau accelerarea tulburărilor fundamentale ale funcţiei gastrice, tulburări caracteristice bolii. Mai mult încă, dieta adecvată prezintă importanţă, atît pentru prevenirea, cît şi pentru vindecarea unor anemii megaloblastice înrudite, deşi factorul primordial este, în unele din aceste afecţiuni, deficienţa acidului folic (vezi mai jos).

2. *Factorul intrinsec.* Castle şi colaboratorii săi au arătat că principala modificare patologică din anemia pernicioasă este incapacitatea mucoasei gastrice de a secreta o substanţă pe care ei o numeau „factorul intrinsec". Se ştie actualmente că acest factor este indispensabil pentru absorbţia alimentară corespunzătoare a vitaminei B_{12} (Berk şi alţii, 1948; Hall, 1950; Ungley, 1951; Wallerstein şi alţii, 1953; Castle, 1953 ş. a.). Astfel, o doză orală, altminteri ineficace (5 mg/zi), de cianocobalamină declanşează reacţia hematopoetică la bolnavii de anemie pernicioasă în faza de recădere dacă este ingerată împreună cu o cantitate mică (10 ml) de suc gastric normal; sucul gastric al bolnavilor cu anemie pernicioasă este inactiv. Excesul de factor intrinsec nu determină creşterea absorbţiei de vitamină B_{12} la indivizii normali. Compoziţia chimică a factorului intrinsec nu este încă precizată, substanţa nefiind deocamdată izolată

în formă pură. Multe din proprietățile sale chimice sînt însă cunoscute; este instabil, termolabil, nedializabil și distrus prin digestie peptică. S-au emis diferite ipoteze, afirmîndu-se că factorul intrinsec este apocriteina, lizozimul, acidul folic sau aminopolipeptidaza, dar toate au fost dezmințite. Rămîne să se stabilească dacă este vorba de o mucoproteină, de un mucopolizaharid sau dacă el este doar absorbit pe o asemenea substanță (Glass, 1953; Latner și alții, 1953, 1954; Schilling, 1954).

Secreția factorului intrinsec nu depinde de capacitatea stomacului de a elabora acid clorhidric sau pepsină. La bolnavii cu anemie pernicioasă, stomacul însă nu secretă de obicei pepsină și, cu oarecare excepții (dacă ele există cumva) nu secretă nici acid clorhidric liber, chiar după excitarea cu histamină. Aceste fapte par a demonstra că avem de a face cu o tulburare generalizată și esențială a funcției gastrice, interesînd, atît secreția enzimelor, cît și a acidului. Deși, în 1870, Fenwick a arătat primul în mod neîndoios că modificările gastrice din anemia pernicioasă au un substrat anatomic, a fost nevoie de mai mult de o jumătate de secol ca să se acorde ca rezultat al experiențelor lui Castle, atenția cuvenită acestui aspect al bolii.

La autopsie, prin intervenții chirurgicale și prin investigație gastroscopică directă, s-au semnalat o serie întreagă de modificări gastro-intestinale. Cea mai importantă dintre acestea este un tip caracteristic de atrofie a mucoasei gastrice, mai pronunțată în regiunea fundică; epiteliul glandular este subțiat sau lipsește, fiind adesea înlocuit de un epiteliu „intestinal"; dispariția celulelor acidofile explică achilia. Mulți bolnavi prezintă și o enterită cronică. Leziunile se ameliorează după tratamentul cu cionocobalamină sau cu extract de ficat, dar atrofia mucoasei persistă, iar capacitatea stomacului de a secreta factorul intrinsec, acidul clorhidric și pepsina nu se mai restabilește, deși toate celelalte semne ale bolii dispar (Brown, 1934; Jones și alții, 1935; Magnus și Ungley, 1938; Wilkinson, 1949; Ungley, 1951; Molofsky și Hollander, 1951; Massey și Rubin, 1954).

În stomacul de om, zona principală pentru secreția factorului intrinsec este zona *fundică*, deși regiunile cardiei și pilorului sînt și ele oarecum active. Pentru aceasta, localizarea fundică a procesului degenerativ, pusă histologic în evidență la bolnavii de anemie pernicioasă, corespunde perfect zonei anatomice de secreție a factorului intrinsec în stomacul normal. La porc, factorul intrinsec este secretat în special de glandele pilorice ale stomacului, duodenul reprezentînd însă și el o sursă importantă; așa se explică eficacitatea terapeutică în anemia pernicioasă a pulberii de pilor și duoden de porc (Fox și Castle, 1942; Wilkinson, 1949; Landboe-Christensen și alții, 1952; Meulengracht, 1953; Castle, 1953). Nu știm care este celula specializată în secreția factorului intrinsec, dar în orice caz nu este vorba de sistemul celulelor argentafine. *Testarea factorului intrinsec* poate fi actualmente efectuată rapid și ușor prin administrarea orală concomitentă a unui anumit extract sau produs de secreție gastro-intestinală și a cianocobalaminei marcată cu Co^{60} la bolnavii cu anemie pernicioasă în faza de remisiune, cu determinarea ulterioară a cantității de Co^{60} eliminată prin fecale; dacă factorul intrinsec activ este prezent înseamnă că absorbția cianocobalaminei a revenit la valori normale (Heinle și alții, 1952; Callender și alții, 1954). O altă metodă de testare se bazează pe reținerea în ficat a vitaminei marcate cu Co^{60}, administrată pe cale bucală (măsurarea se face prin aplicarea unei serii de contori de scintilație pe pielea regiunilor de proiecție a ficatului și pe restul abdomenului (Glass și alții, 1954).

3. *„Interacțiunea" dintre factorul extrinsec și cel intrinsec și absorbția produsului rezultat din această interacțiune.* Deoarece factorii extrinsec și intrinsec, administrați separat, sînt inactivi la bolnavii cu anemie pernicioasă și foarte activi cînd sînt administrați simultan, naturii „interacțiunii" acestor doi factori i s-au consacrat numeroase cercetări. Concepția inițială a lui Castle era că, printr-o reacție chimică se formează un produs antianemic, ulterior absorbit; demonstrîndu-se apoi că cianocobalamina reprezintă, atît factorul extrinsec, cît și principiul hepatic, această ipoteză a căzut. În ciuda numeroaselor cercetări experimentale, încă nu cunoaștem locul precis al interacțiunii (dacă ea există) dintre factorul intrinsec și vitamina B_{12}, precum și factorii specifici care o condiționează. Este probabil că ea are loc în porțiunea superioară a intestinului subțire, adică la locul de absorbție al cianocobalaminei. Nu există nici o îndoială că factorul intrinsec este cel care permite absorbția vitaminei, dar mecanismul propriu-zis este necunoscut. Dat fiind că dispunem de probe indirecte că numai vitamina B_{12} legată poate fi absorbită din intestin, s-a acordat o atenție deosebită capacității factorului intrinsec și altor substanțe de a lega cianocobalamina. Forma legată a vitaminei se dovedește inactivă pentru creșterea bacteriilor, mult mai termostabilă decît factorul intrinsec însuși și ușor scindabilă prin proteoliză. Legarea cianocobalaminei se face într-o oarecare măsură și la bolnavii cu anemie pernicioasă, însă se pare că independent de factorul intrinsec. Mai mult, nu există o relație directă între capacitatea de legare a diferitelor fracțiuni ale stomacului de porc și activitatea lor ca factor intrinsec, unele date indicînd că factorul de legare nu este identic cu factorul intrinsec (Prusoff și alții, 1953). Se pune astfel întrebarea, prin ce mecanism înlesnește factorul intrinsec absorbția vitaminei B_{12}? Se pare că nu prin protejarea acesteia împotriva distrucției sau a captării de către bacteriile intestinale. Este puțin probabil ca factorul intrinsec să acționeze direct asupra cianocobalaminei, pentru a o pregăti în vederea absorbției, căci există dovezi că factorul intrinsec poate acționa direct asupra epiteliului porțiunii superioare a intestinului, făcînd-o aptă să absoarbă vitamina (Wallerstein și alții, 1953; Castle, 1953). Nici mucoasa nazală, nici cea a colonului, nu au nevoie de factorul intrinsec pentru a fi capabile să absoarbă cianocobalamina. Amănunte suplimentare despre absorbția vitaminei B_{12} se găsesc într-un paragraf care va urma.

4. *Depozitarea principiului antianemic.* În țesuturi, vitamina B_{12} este depozitată ca atare (vezi mai jos), iar nu ca produsul de interacțiune al factorilor extrinsec și intrinsec, așa cum a presupus inițial Castle. Ficatul omului sănătos și cel al multor animale domestice și sălbatice s-a dovedit a fi hematopoetic activ la bolnavii cu anemie pernicioasă, extractul medicinal provenind din ficat de porc, vită, oaie și cal. Depozitarea vitaminei B_{12} în ficat și în alte organe nu este indispensabilă pentru hematopoeza normală; se pare că măduva oaselor poate reține vitamina direct din sînge. Ficatul bolnavilor cu anemie pernicioasă, în faza de recădere, este lipsit de vitamina B_{12}; faptul acesta a fost stabilit prin testarea microbiologică a activității vitaminice, ca și prin testarea clinică a extractelor de ficat. Imposibilitatea stocării vitaminei B_{12} denotă numai o absorbție alimentară defectuoasă nereprezentînd o manifestare fundamentală a anemiei pernicioase.

5. *Eliberarea principiului antianemic de către ficat și utilizarea lui de către măduva oaselor.* Depozitele de cianocobalamină din ficat și alte țesuturi sînt solicitate de către organele hemotopoetice pentru necesitățile elaborării celulelor sanguine normale. Nu dispunem de nici o dovadă că eliberarea vitaminei din aceste depozite sau utilizarea ei de către măduva oaselor ar fi viciată în anemia pernicioasă clasică sau în oricare alt tip de anemie megaloblastică.

Scanned with OKEN Scanner

Măduva oaselor în anemia pernicioasă. Absenţa cianocobalaminei duce la hiperplazie megaloblastică specifică a măduvei oaselor, constînd din întreruperea maturaţiei precursorilor globulului roşu. Megaloblaştii dau naştere unor eritrocite macrocitare caracteristice, observate în sîngele periferic; *megaloblastul* este o celulă patologică, întîlnită mai ales în anemia pernicioasă dar şi în anemiile prin carenţă de acid folic. Examenul măduvei pune, de asemenea, în evidenţă o creştere anormală a numărului megacariocitelor şi leucocitelor şi o oprire a maturaţiei precursorilor globulelor albe. Aşa se explică trombocitopenia şi prezenţa leucocitelor polimorfonucleare „bătrîne" şi mari, cu nuclei polisegmentaţi, observate pe frotiurile de sînge de la bolnavii cu anemie pernicioasă. Apare deci clar că vitamina B_{12} este indispensabilă tuturor funcţiilor hematopoetice ale măduvei oaselor, că în absenţa ei se produce o *panmielopatie* şi că vitamina intervine mai ales în metabolismul celulelor-tulpină, sau, poate, în al elementelor reticulo-endoteliale ale măduvei.

Corelaţia dintre factorii hematopoetici şi acţiunea cianocobalaminei asupra măduvei oaselor. Modificările morfologice determinate de cianocobalamină în măduva megaloblastică a oaselor, din anemia pernicioasă şi unele anemii înrudite, sînt bine cunoscute (vezi mai jos); dar mecanismele biochimice care intervin şi corelaţia dintre vitamina B_{12} şi ceilalţi factori hematopoetici, în special acidul folic, sînt încă puţin clarificate. Problema poate fi expusă aci doar în linii mari; amănuntele trebuie căutate în alte surse de informaţie (Vilter, 1950; Cartwright şi alţii, 1950 şi ulterior; Ungley, 1951; Welch şi Heinle, 1951; Girdwood, 1952, 1953; Castle, 1953; Welch, 1953 ş.a.).

Atît vitamina B_{12} (în valori de ordinul microgramelor), cît şi acidul folic (în valori de ordinul miligramelor), intervin amîndouă, prin mecanisme enzimatice, în formarea acidului nucleic, proces a cărui viciere duce la alterarea eritropoezei normoblastice şi la producerea unei megaloblastoze în măduva oaselor. Acidul folic acţionează în primele stadii ale lanţului succesiunii de fenomene; el este mai întîi transformat (în ficat, îndeosebi, dar şi în măduva oaselor) în acid folinic (factorul *citrovorum*), care catalizează apoi metilarea *uracilului* în baza pirimidinică, *timina* (5-metiluracil). (Atît uracilul, cît şi timina, determină o oarecare activitate hematopoetică în anemia pernicioasă, dacă sînt luate în doze considerabile, de 15—25 grame/zi.) Pentru transformarea acidului folic în acid folinic este necesară vitamina C, iar nu vitamina B_{12}; este interesant de remarcat că, în anemia pernicioasă, există o deficienţă, biochimic demonstrată, de acid ascorbic, cu toată absenţa manifestărilor clinice ale scorbutului. Vitamina B_{12} intervine în transformarea timinei în *timidină* (timin-dezoxiriboză), care contribuie apoi la formarea acidului nucleic.

Pentru a fi acceptabilă, orice teorie despre corelaţia dintre acidul folic şi vitamina B_{12} în hematopoeză trebuie să explice fenomenul datorită căruia tratamentul cu acid folic (sau acid folinic) este eficace în transformarea măduvei megaloblastice a oaselor într-o măduvă normoblastică, aceasta nu numai în anemia pernicioasă, dar şi în unele anemii megaloblastice care nu răspund la vitamina B_{12}. Acidul folic nu ameliorează absorbţia alimentară deficientă sau cantitatea scăzută a cianocobalaminei plasmatice din anemia pernicioasă; poate că tratamentul cu acid folic exercită, în absenţa cianocobalaminei, un „efect de masă" în ce priveşte formarea nucleoproteinelor. Deoarece, în anemia pernicioasă, nu se constată nici o deficienţă în absorbţia sau în concentraţia tisulară a acidului folic, s-a presupus, de asemenea, că cianocobalamina poate interveni la stabilizarea şi utilizarea, fie a acidului folinic, fie a unui alt factor hematopoetic, încă neprecizat. Nu se cunoaşte motivul pentru care acidul folic agravează adesea leziunile neurologice din anemia pernicioasă. Probabil că el face să crească necesităţile ţesutului nervos în cobalamină, acest lucru neputînd însă explica de ce tratamentul amintit nu provoacă leziuni nervoase la bolnavii cu alte anemii megaloblastice decît cea pernicioasă şi de ce dozele foarte mari nu determină efecte nocive asupra sistemului nervos la indivizii normali.

O atenţie deosebită şi, poate, nemeritată a fost acordată efectelor *in vitro* ale cianocobalaminei, ale acidului folic şi ale acidului folinic asupra transformării megaloblaştilor în normoblaşti, în culturile de măduvă provenind de la bolnavii cu anemie pernicioasă. Pe cînd adăugarea de acid folic sau acid folinic determină, în aceste culturi, maturarea megaloblaştilor în normoblaşti, se pare că adăugarea de vitamină B_{12} este inactivă, dacă nu furnizăm concomitent şi o sursă de factor intrinsec. Mai mult încă, se afirmă că serul bolnavilor de anemie pernicioasă provoacă transformarea *in vitro* a normoblaştilor în megaloblaşti şi inhibează maturarea megaloblaştilor; se pare că această inhibare poate fi evitată cu ajutorul acidului folic, dar nu şi cu cel al vitaminei B_{12}. Din aceste date experimentale s-a dedus că, în anemia pernicioasă, eritropoeza normală este împiedicată de o substanţă toxică inhibitoare şi că acidul folic şi complexul factor intrinsec-cianocobalamină activată (dar nu şi cianocobalamină singură) contracarează inhibiţia (Lajtha, 1950; Callender şi Lajtha, 1951; Thompson, 1952). Dar, alţi cercetători recomandă ca interpretarea datelor de mai sus să se facă cu precauţie. Astfel, Horrigan şi colaboratorii săi (1951) au arătat că, injectînd direct în măduva uneia din crestele iliace o doză mică de vitamină B_{12}, la bolnavii de anemie pernicioasă, se produce, într-un interval de 48 de ore, maturarea megaloblaştilor din zona respectivă, dar nu şi în cea corespunzătoare din partea opusă; acidul folic se dovedeşte ineficace (probabil, din cauză că nu rămîne la locul de injectare sau că nu este transformat în mod corespunzător în acid folinic). Mai mult, Feinmann şi colaboratorii (1952) au observat, în culturile medulare cu megaloblaşti, că serul bolnavilor de anemie pernicioasă se deosebeşte de cel normal numai prin viteza mai redusă de maturaţie spre formele normoblastice; ei nu au putut pune în evidenţă presupusul factor inhibitor, fapt pentru care atrag atenţia asupra intervenţiei hazardului în astfel de experienţe *in vitro*. De aceea, încă nu putem trage concluzii definitive

în legătură cu existența unui factor inhibitor toxic în serul bolnavilor de anemie pernicioasă și nici în legătură cu acțiunea vitaminei B_{12} și a acidului folic asupra acestui factor.

Progresele care se vor realiza în acest domeniu intens studiat vor duce, fără îndoială, la revizuirea concepțiilor actuale, formulate pe baza unor cunoștințe insuficiente.

Absorbție, distribuție, metabolism intermediar și excreție. Cu toate că s-au întreprins numeroase cercetări, nu dispunem de date precise și complete despre absorbția, metabolismul intermediar și excreția cianocobalaminei în organismul mamiferelor, aceste date fiind greu de obținut, în mare măsură datorită cantităților excepțional de mici (de ordinul micromicrogramelor pe mililitru) în care se găsește vitamina în lichidele biologice; întreaga economie a omului adult normal conține numai cîteva miligrame de substanță. Au fost însă puse la punct unele procedee sensibile de testare biologică, utilizarea vitaminei B_{12} marcate cu Co^{60} dovedindu-se de un real folos. Expunerea care urmează se va limita la datele obținute la omul normal și la bolnavii cu anemii megaloblastice. Injectarea de extract purificat de ficat, al cărui conținut în cianocobalamină este cunoscut, determină concentrațiile plasmatice și urinare pe care le-ar realiza cantitățile echivalente de vitamină B_{12} în stare cristalizată.

Absorbție. Cianocobalamina este absorbită în mare cantitate și grabnic de la locul injectării *intramusculare* sau *subcutanate*; concentrația plasmatică a substanței atinge maximul la o oră după injectarea intramusculară. Absorbția din *tractul gastro-intestinal*, destul de limitată, chiar la persoanele normale, este condiționată de o serie de factori, dintre care cel mai important este factorul intrinsec Castle. În absența acestei substanțe se absoarbe o cantitate foarte redusă de vitamină B_{12}; deficiența fundamentală în anemia pernicioasă este lipsa factorului intrinsec, ale cărui proprietăți și funcții au fost descrise mai sus destul de amănunțit. Absorbția cea mai intensă are loc în duoden; parțial, ea se produce în stomac și în porțiunea superioară a jejunului, fiind însă nulă în ileon. În colon se absorb cantități neînsemnate, deși aci este locul formării endogene a cianocobalaminei de către flora microbiană; astfel, sînt necesare doze masive (1 000—3 000 micrograme) pe cale rectală pentru a determina un răspuns hematologic în anemia pernicioasă. Absorbția gastro-intestinală a vitaminei este mai redusă la bolnavii cu rezecții gastro-intestinale întinse, cu anastomoze intestinale, cu steatoree idiopatică etc. Absorbția vitaminei B_{12} exogene este scăzută și la persoanele în vîrstă, probabil datorită micșorării secreției factorului intrinsec de către mucoasa gastrică; trebuie menționat că anemia pernicioasă este foarte rară la indivizii tineri. Cianocobalamina din alimente se găsește combinată cu proteinele, de care este desprinsă de către enzimele proteolitice din segmentele superioare ale tractului digestiv. Fracțiunea neabsorbită este captată de bacterii, cea mai mare proporție fiind excretată prin fecale, în parte sub formă degradată.

Absorbția cianocobalaminei este atît de redusă la bolnavii cu anemie pernicioasă, încît, practic, întreaga cantitate dintr-o mică doză administrată pe cale bucală (0,5—1 microgram) de vitamină marcată cu Co^{60} se excretă prin fecale; aceeași absorbție defectuoasă se constată la indivizii cu gastrectomie totală; administrarea concomitentă a unui produs care conține factor gastric intrinsec (suc gastric normal neutralizat, mucoasă gastrică sub formă de pulbere etc.) readuce proporția absorbției la nivelul normal (Heinle și alții, 1952; Meyer și alții, 1953; Callender și alții, 1954; Halsted și alții, 1954 ș.a.). Acidul folic nu înlesnește absorbția cianocobalaminei la bolnavii cu anemie pernicioasă, așa cum s-a crezut inițial; efectele sporite, determinate de administrarea simultană a acidului folic, se datoresc numai acțiunii directe a acestuia asupra hematopoezei. Pentru a obține un răspuns terapeutic prin administrarea pe cale bucală a vitaminei B_{12}, la bolnavii cu anemie pernicioasă, în faza de recădere, vor fi folosite doze masive (3 000—5 000 micrograme), cantități la fel de mari trebuind să fie date săptămînal pentru a menține remisiunea; pe baza comparației cu efectele dozelor intramusculare, s-a putut stabili că mai puțin de 1% din vitamină se absoarbe din intestin, dacă factorul gastric intrinsec este absent.

Se pare că cianocobalamina nu poate fi absorbită de epiteliul intestinal decît după ce a fost legată. Legătura este termolabilă și se realizează, probabil, fie în lumen, fie în timpul procesului de absorbție; intervin aci și alte substanțe, în afară de factorul intrinsec, deoarece legarea are loc și la bolnavii cu anemie pernicioasă. Se pare că legarea se produce mai degrabă în intestin decît în ficat, deoarece injectarea intramezenterică, la indivizii normali, a unei doze date de cianocobalamină liberă este perfect comparabilă cu injectarea intramusculară, în ceea ce privește excreția urinară de vitamină nelegată; forma legată nu se excretă prin rinichi. Natura substanțelor care, în afară de factorul intrinsec, intervin în procesul de legare din intestin este necunoscută.

Distribuție și metabolism intermediar. Cianocobalamina este stocată în multe și chiar, poate, în toate țesuturile organismului, în special în ficat, stomac, rinichi, creier și mușchi. La adultul normal, ficatul singur conține aproximativ 400 — 1 000 micrograme de vitamină, cantitatea totală depozitată în organism fiind evaluată la cîteva mii de micrograme (Girdwood, 1952). Deoarece necesitățile obișnuite în vitamină sînt de aproximativ 2 micrograme pe zi și deoarece tabloul hematopoetic al anemiei pernicioase (măduva osoasă megaloblastică) nu se instalează pînă ce stocurile tisulare nu sînt grav epuizate pînă la punctul critic, în care nivelul plasmatic al substanței ajunge sub limita inferioară a normalului (vezi mai jos), apare clar de ce pot trece luni sau chiar ani pînă la o nouă recădere clinică, după suspendarea tratamentului. Țesuturile bolnavilor în stadiul de recădere gravă sînt aproape complet lipsite de cianocobalamină, dar ficatul și rinichiul mai conțin încă cantități normale de acid folinic. Natura formei de stocare a vitaminei B_{12} este necunoscută, iar căile de degradare metabolică a substanței nu au fost încă elucidate.

După absorbirea ei, cianocobalamina este prezentă în *plasmă*, atît sub formă liberă, cît și legată (nedializabilă). Cifrele concentrației plasmatice variază după metoda de determinare microbiologică. Volumul plasmatic total al individului normal conține aproximativ 1 microgram de vitamină B_{12}; concentrația medie normală este de 380 (100—720) micromicrograme/ml, din care peste 90% sub formă legată; dimpotrivă, valoarea plasmatică medie la bolnavii de anemie pernicioasă, în stadiul de recădere (și la indivizii cu gastrectomie totală), este de aproximativ 40 de micromicrograme/ml (Mollin și Ross, 1952, 1953). Valori ceva mai mici au fost indicate pentru plasma normală de către alți cercetători (Rosenthal și Sarett, 1952; Unglaub și alții, 1954). Într-o serie de alte anemii grave, ca și în anemiile megaloblastice (sprue, sarcină) rezistente la cianocobalamină, dar sensibile la acid folic, conținutul plasmatic în vitamină este

Scanned with OKEN Scanner

normal. Deşi tratamentul cu acid folic determină o reacţie hematopoetică spectaculară în anemia pernicioasă, el nu face să crească cianocobalamina din plasmă. Concentraţia plasmatică a vitaminei B_{12} este mai mare la tineri decît la bătrîni, semnalîndu-se că ajunge peste normal la diabetici. Vitamina este legată lax, dar specific, de fracţiunea α-globulinică a proteinelor serice; dacă *in vitro* se adaugă un surplus de substanţă la serul normal, cantitatea de vitamină legată se dublează aproape (de la 178, la 336 micromicrograme/ml, ca valori medii) (Pitney şi alţii, 1954). Nu s-a precizat dacă, în anemia pernicioasă, capacitatea plasmei de a lega cianocobalamina este sau nu afectată.

Mollin şi Ross (1953) au constatat că, la bolnavii de anemie pernicioasă în stadiul de recădere, concentraţia cianocobalaminei plasmatice se menţine în limite normale şi că megaloblastoza medulară poate fi, de aceea, prevenită prin administrarea unei doze intramusculare de 40 micrograme, la interval de 10 zile, sau de 160 micrograme, la interval de 20 de zile. Concentraţia critică la care reapare megaloblastoza s-a observat că este în jurul a 100 micromicrograme/ml ser. Deşi o doză parenterală, *unică* de 20—40 micrograme determină un răspuns hematopoetic favorabil în anemia pernicioasă, ea este insuficientă pentru a restabili stocurile tisulare de cianocobalamină; aceasta lasă să se presupună că vitamina din plasmă se îndreaptă în primul rînd către măduva oaselor. Doza unică intramusculară de 80 micrograme menţine titrul plasmatic, pe o perioadă de 10—35 de zile, deasupra concentraţiei critice de reapariţie a megaloblastozei; chiar şi o doză parenterală unică masivă (1 000 micrograme) menţine nivelul plasmatic al vitaminei în limite normale numai timp de 35—60 de zile. Deoarece capacitatea plasmei de a lega vitamina este foarte limitată şi deoarece numai forma legată se sustrage excreţiei renale, asemenea doze exagerate sînt excretate în mare proporţie prin urină mai înainte de a putea fi stocate în ţesuturi.

Excreţie. Numai forma liberă a cianocobalaminei este susceptibilă de a fi excretată prin *rinichi*. La om, vitamina B_{12} perfuzată intravenos este eliminată prin filtrare glomerulară, *clearance*-ul fiind aproximativ egal cu al inulinei (Watkin şi alţii, 1954.) Excreţia urinară totală este de numai 0,2 μg, sau mai puţin, pe zi, la indivizii normali care nu se află sub tratament cu cianocobalamină; s-a arătat că ea este mult mai mică la bolnavii cu anemie pernicioasă în faza de recădere, dar nu toţi cercetătorii sînt de acord în această privinţă (Mollin şi Ross, 1952, 1953; Unglaub şi alţii, 1954). Atît la indivizii normali, cît şi la bolnavii de anemie pernicioasă, cărora li se administrează doze unice masive pe cale *bucală* (peste 10 000 μg) de vitamină, în urină nu sînt decelate decît cantităţi mici sau nule; aceasta corespunde cu binecunoscuta absorbţie alimentară limitată a cianocobalaminei chiar la persoanele sănătoase şi cu faptul că substanţa este legată înainte de absorbţie sau în timpul acesteia. Dimpotrivă, o mare parte din doza de cianocobalamină liberă administrată *parenteral* este excretată prin urină. Cantitatea excretată creşte proporţional cu cea injectată, astfel că, proporţional, o cantitate mai mare este reţinută după o doză mică decît după o doză mare; de pildă, numai 10% din cantitatea de 40 μg injectată intramuscular se excretă, faţă de 60% din 1 000 μg. Indivizii normali şi bolnavii de anemie pernicioasă se comportă identic din acest punct de vedere. Întrucît capacitatea de legare a plasmei este oricum limitată şi sînt necesare cîteva ore pentru ca vitamina B_{12} să se lege de α-globulină, cea mai mare parte a vitaminei este excretată în primele 8 ore; concentraţia sa în urină revine, de obicei, la normal în 24 de ore.

Alte căi de excreţie, în afara celei renale, nu au fost studiate atît de atent. Vitamina B_{12} din fecale constă în mare măsură din acea parte a substanţei ingerate care se sustrage absorbţiei, adăugîndu-i-se vitamina sintetizată de bacterii în colon. Compusul traversează placenta de la mamă la făt.

Testare. Testarea cianocobalaminei (vitaminei B_{12}) prevăzută în F.S.U. se bazează pe spectrofotometrie. Extractele de ficat *injectabile*, care anterior erau testate cu mare dificultate prin probe terapeutice efectuate pe bolnavii de anemie pernicioasă, în perioada de recădere, şi titrate în unităţi injectabile, conform aceleiaşi farmacopee sînt astăzi testate printr-o metodă microbiologică *(creşterea lui Lactobacillus leishmannii* ATCC 7 830) în ceea ce priveşte conţinutul lor în vitamină B_{12}. (Din punct de vedere clinic, fosta unitate injectabilă a Farmacopeei americane este egală cu circa 1,33 μg vitamină B_{12}.) Nu dispunem de nici o metodă de laborator corespunzătoare pentru testarea preparatelor *orale* de ficat, ficat cu stomac sau vitamină B_{12} cu preparate concentrate de factor intrinsec, deoarece absorbţia intestinală a cianocobalaminei şi favorizarea acestei absorbţii de către factorul intrinsec nu pot fi prevăzute în mod exact; prin urmare, aceste preparate trebuie testate în ceea ce priveşte eficacitatea cu ajutorul probelor clinice efectuate pe bolnavii de anemie pernicioasă în stadiul de recădere şi în conformitate cu prescripţiile Comisiei consultative pentru preparatele antianemice a F.S.U.; titrul se exprimă în unităţi *orale*. Unitatea orală este cantitatea de substanţă care, administrată zilnic anumitor bolnavi de anemie pernicioasă, a produs, conform părerii Comisiei consultative, un răspuns hematologic satisfăcător; aceasta nu indică gradul de eficacitate în ceea ce priveşte influenţarea fenomenelor neurologice; mai mult încă, unitatea nu reprezintă cantitatea *minimă* necesară pentru obţinerea răspunsului şi nu este comparabilă de la un produs la altul sau cu vechea unitate injectabilă. Pe lîngă conţinutul lor în vitamină B_{12}, preparatele de ficat administrate pe cale bucală şi ficatul injectabil (brut) conţin şi alte substanţe hematopoetice, ca de exemplu acid folic şi acid folinic, fiind de aceea active şi în unele anemii macrocitare cu măduva oaselor megaloblastică; asemenea anemii se descriu la sugari şi copii, precum şi la femeile gravide, nerăspunzînd satisfăcător la vitamina B_{12} (în ceea ce priveşte istoricul şi stadiul actual al testării preparatelor antianemice după F. S. U. vezi Heinle şi alţii, 1953).

Preparate, căi de administrare şi posologie. Dispunem de o serie de preparate injectabile sau administrabile pe cale bucală pentru tratamentul anemiei pernicioase şi al afecţiunilor înrudite cu ea. Toate datele actuale arată că vitamina B_{12} este substanţa terapeutic activă în anemia pernicioasă şi că extractele de ficat sînt eficace numai datorită conţinutului lor în cianocobalamină. Produsul de elecţie este vitamina B_{12} injectată

Scanned with OKEN Scanner

intramuscular. Preparatele orale sînt mult mai costisitoare și mai greu de testat (vezi mai sus) și nu putem conta totdeauna pe ele pentru a obține remisiuni la bolnavii în stare foarte gravă sau pentru a opri evoluția leziunilor neurologice.

Cianocobalamina (vitamina B_{12}) injectabilă, F.S.U., este o formă de prezentare a substanței conținînd cobalt, activă în anemia pernicioasă, preparatul fiind obținut din ficat și mai ales din culturile anumitor microorganisme (bacterii și actinomicete). Vitamina se prezintă ca o pulbere cristalină și higroscopică, de culoare roșie-închis, solubilă în proporție de 1:80 în apă. Este inactivată de acizii și bazele tari, dar este foarte stabilă la temperatura camerei, în ser fiziologic steril, putînd fi autoclavată la 121°C, timp de 15 minute. În farmacii se găsește în ser fiziologic, în fiole de 5 și 10 ml, pentru injectare intramusculară; fiecare mililitru conține 10, 15, 30 sau 50 μg cianocobalamină. Medicamentul este mai ieftin decît extractul injectabil de ficat, este mai puțin dureros la injectare și nu determină reacții de sensibilizare.

Cianocobalamina (vitamina B_{12}) cu preparat concentrat de factor intrinsec, F.S.U. Preparatul este destinat administrării orale, în capsule și tablete. Este un amestec de vitamină B_{12} (factor extrinsec) și stomac sau intestin de animale domestice, folosite în mod curent în alimentația omului (factor intrinsec parțial purificat), acest component al amestecului înlesnind absorbția din alimente a primului. Amestecul este testat în funcție de efectele sale hematopoetice la bolnavii cu anemie pernicioasă, în stadiul de recădere, activitatea sa exprimîndu-se în unități *orale*, F.S.U. Fiecare tabletă sau capsulă conține, de obicei, 0,5 u. orale, F.S.U. Cantitatea conținută într-o unitate orală, F.S.U., este egală ca eficacitate cu cel mult 15 μg cianocobalamină și cu cel mult 300 mg (substanță uscată) din preparatul concentrat de factor intrinsec. Dar cantitatea de cianocobalamină conținută nu este indicată pe etichetă, pentru a se evita presupunerea eronată că preparatul ar putea poseda o activitate care ar depăși-o pe cea în unități orale. Preparatul este destul de scump, dozele necesare putînd să coste de cîteva ori costul tratamentului intramuscular cu vitamină B_{12}. În caz de anemii grave, de suferință sau disfuncție gastro-intestinală, de leziuni neurologice, de complicații infecțioase, este preferabil tratamentul parenteral cu cianocobalamină sau cu extract de ficat. Preparatul pare a fi destul de stabil. Trebuie avută în vedere eventualitatea unor reacții alergice la proteina de porc. Principala calitate a acestor preparate orale este că pot fi folosite la bolnavii care refuză tratamentul parenteral.

Ficatul injectabil (extractul de ficat în administrare parenterală), F.S.U. Acest preparat reprezintă o soluție apoasă sterilă, care conține fracțiunea termostabilă solubilă a ficatului de mamifere. Injectat intramuscular, determină la bolnavii de anemie pernicioasă, în faza de recădere, reacția hematopoetică specifică. Cît privește tratamentul unor asemenea bolnavi, ficatul injectabil este activ datorită prezenței cianocobalaminei; într-adevăr, eficacitatea lui, așa cum se procedează în testarea microbiologică oficială, se exprimă în cantități de vitamină B_{12}. *Ficatul injectabil* se găsește în fiole de 1, 5 și 10 ml, posedînd o activitate echivalentă fie cu 10, fie cu 20 μg de cianocobalamină/ml. *Ficatul injectabil brut*, F.S.U., se obține prin oprirea procesului de extracție într-un stadiu în care produsul final provine direct dintr-o soluție care conține cel mult 70% alcool. În farmacii se găsește în fiole de 1, 10 și 30 ml soluție apoasă sterilă. Fiecare mililitru posedă o activitate egală cu 1 sau 2 μg cianocobalamină. Preparatul este indicat mai ales în tratamentul acelor anemii macrocitare ale primei copilării, ale sarcinii etc., care, deși înrudite cu anemia pernicioasă, nu răspund totdeauna satisfăcător la vitamina B_{12} sau la extractele de ficat injectabile, intens purificate și concentrate. Nu există dovezi că extractul de ficat brut ar conține vreo substanță activă în tratamentul anemiei pernicioase care ar lipsi din preparatele purificate concentrate, dar el poate conține cantități terapeutice eficace de acid folic.

Extractul de ficat (extractul uscat de ficat), F.S.U. Acest preparat oral conține fracțiunea antianemică hidrosolubilă și termostabilă din ficatul de mamifere. Pentru menținerea remisiunii terapeutice în anemia pernicioasă trebuie luată zilnic cel puțin 1 unitate orală, F.S.U., care, în mod obișnuit, corespunde la 5—20 g extract, în funcție de respectivul produs. Extractul de ficat administrat pe gură este costisitor, greu de ingerat pentru mulți bolnavi, datorită volumului mare și gustului neplăcut, absorbția lui fiind pe de altă parte nesigură din cauza vărsăturilor sau a diareei. În cazurile grave sau complicate nu se poate pune temei pe extractul de ficat administrat pe cale bucală, căci trebuie furnizate cantități suficiente de substanță antianemică pentru a preveni sau opri leziunile neurologice sau pentru a restabili rapid valorile normale ale sîngelui și a le menține la un nivel optim. Este rareori folosit în tratamentul anemiei pernicioase.

Ficatul în soluție (extractul lichid de ficat), F.S.U. Acest preparat *oral* reprezintă extractul uscat de ficat de mai sus, în soluție apoasă sau hidro-alcoolică. Este scump, are un gust neplăcut, celelalte dezavantaje fiind aceleași ca la extractul uscat de ficat. Doza la bolnavii de anemie pernicioasă în remisiune nu trebuie să fie mai mică de 1 unitate orală F.S.U. pe zi. Preparatul nu este prea des folosit.

Pulberea de stomac (stomacul uscat), F.S.U. Acest preparat oral se prezintă ca o pulbere granulară uscată, obținută din stomacul de porc. Activitatea sa antianemică este ușor anihilată prin căldură, astfel că pulberea nu trebuie pusă în lichide sau mîncăruri fierbinți. Poate fi luată oral, în apă, lapte sau suc de fructe. Calitățile terapeutice și dezavantajele prezentate de stomacul în pulbere sînt aceleași cu ale extractului de ficat. Eficacitatea pulberii de stomac se datorește conținutului acesteia în factor intrinsec (mucoasa gastrică de porc) și în factor extrinsec (cianocobalamina din musculatura stomacului). Doza zilnică de 1 unitate orală F.S.U. prescrisă bolnavilor de anemie pernicioasă în faza de remisiune reprezintă aproximativ 40 g pulbere. Preparatul este rar folosit.

Capsulele de ficat și stomac, F.S.U. Acest preparat oral se prezintă ca o pulbere brună, obținută prin incubarea unei soluții apoase concentrate de ficat de mamifer cu tocătură de stomac proaspăt de porc. Fracțiunea hepatică utilizată este cea din extractul oficial de ficat. Eficacitatea preparatului se datorește activității combinate a cianocobalaminei și a factorului intrinsec Castle. Amestecul de ficat și stomac este mai activ decît preparatele orale de extract de ficat sau stomac, luate separat. În comerț se găsește în capsule de 0,5 g. Doza de menținere a remisiunii în anemia pernicioasă este de cel puțin 1 unitate orală F.S.U. pe zi.

Preparate antianemice bazate pe polifarmacie. Deși frecvența anemiei pernicioase este relativ coborîtă, numărul preparatelor comerciale pentru tratamentul acestei boli crește în fiecare an. Mulți medici folosesc aceste medicamente fără nici un discernămînt la toți bolnavii anemici, fără a ține seama de etio-

Scanned with OKEN Scanner

logie; acest sistem este, nu numai costisitor, dar poate fi cu adevărat periculos pentru bolnav, deoarece maschează adesea natura reală a bolii (Wintrobe, 1953). Astfel, răspunsul favorabil la cianocobalamină la un bolnav cu anemie macrocitară secundară carcinomului gastric poate falsifica şi întîrzia diagnosticul corect, iar folosirea acestei substanţe în tratamentul unei nevrite periferice greşit diagnosticate poate masca o anemie pernicioasă ascunsă. Folosirea amestecurilor de substanţe cu proprietăţi hematopoetice face să crească de cîteva ori eventualitatea unor asemenea erori. Numeroase preparate antianemice sînt amestecuri de ficat, stomac, acid folic, fier, cupru, cobalt, vitamină B_{12}, diverse alte vitamine sau chiar şi hormoni. Strauss (1936) a precizat pe scurt motivele pentru care nu utilizează asemenea amestecuri, şi anume: „Terapia complexă trebuie combătută pentru o serie de motive. Cele mai multe din aceste amestecuri nu conţin o cantitate suficientă de substanţă din fiecare ingredient pentru a asigura efectul maxim. Bolnavul trebuie să plătească nu numai medicamentul de care are nevoie, ci şi pe cele care nu-i sînt indispensabile. Tratamentul complex poate modifica tabloul clinic, astfel încît aprecierea corectă a necesităţilor terapeutice ulterioare să devină imposibilă. Cei mai mulţi bolnavi cu anemie pernicioasă de tip Addison au nevoie de tratament pe tot restul vieţii, în timp ce majoritatea bolnavilor cu anemie prin deficit de fier, o dată restabiliţi, îşi vor menţine starea de sănătate, dacă nu reapare cauza iniţială a bolii. De aceea, dacă un bolnav, la care diagnosticul de anemie pernicioasă nu a fost stabilit cu precizie, s-a restabilit după ce i s-a administrat atît ficat, cît şi fier, nu se poate afirma care dintre substanţe a fost eficace. În caz că tratamentul cu ambele substanţe va fi întrerupt, dacă bolnavul suferă de anemie pernicioasă, recăderea se va produce mai devreme sau mai tîrziu. În plus există riscul ca recăderea să aibă un caracter prin esenţă neurologic şi să evolueze pînă la stadiul leziunilor medulare ireversibile, înainte ca natura afecţiunii să fie descoperită. Pe de altă parte, dacă anemia este de tipul feripriv, iar tratamentul mixt cu ficat şi fier este continuat, bolnavul este obligat să cheltuiască inutil şi să ia un preparat de ficat care nu-i poate fi de nici un folos".

Căi de administrare. Calea cea mai recomandată pentru administrarea cianocobalaminei şi a extractului de ficat este cea *intramusculară*. Numeroasele dezavantaje ale medicaţiei *orale* în anemia pernicioasă au fost menţionate mai sus; costul excesiv nu este cel mai mic dintre ele, consideraţie foarte importantă dacă ţinem seama că tratamentul bolii trebuie continuat toată viaţa. Cianocobalamina luată pe cale bucală este ineficace dacă nu se folosesc doze mari (de peste 100 de ori doza intramusculară) şi dacă nu este combinată cu o sursă de factor intrinsec. Administrarea *sublinguală* de cianocobalamină nu s-a dovedit sigură. Experienţele preliminare de *insuflare* a vitaminei au prilejuit rezultate încurajatoare; cianocobalamina poate fi inhalată sub formă de praf (prin prizare) sau ca aerosoli în ser fiziologic. Absorbţia pulmonară este suficientă, dozele necesare pentru obţinerea efectelor hematologice urmărite fiind de ordinul celor injectate intramuscular. Procedeul acesta pare a fi lipsit de pericole şi necostisitor, constituind o variantă acceptabilă pentru bolnavii la care nu se poate aplica tratamentul parenteral; rezultatele ulterioare sînt aşteptate cu interes (Monto şi Rebuck, 1954; Israels şi Shubert, 1954).

Doze. Doza de cianocobalamină sau de extract de ficat depinde, în anemia pernicioasă, de produsul folosit, de calea de administrare, de gravitatea anemiei, de coexistenţa unor complicaţii, ca infecţia şi leziunile neurologice, şi de reactivitatea bolnavului faţă de tratament. Pentru a determina o remisiune clinică şi hematologică satisfăcătoare la un bolnav cu anemie pernicioasă necomplicată, în faza de recădere, trebuie administrate intramuscular, zilnic sau la 2 zile, 10 doze a 30 μg cianocobalamină (sau cantitatea echivalentă de extract injectabil de ficat); se injectează apoi de 1—2 ori pe săptămînă 15—30 μg, pînă se ajunge la remisiunea completă. Doza pentru tratamentul de întreţinere este de 40—60 μg la 2 săptămîni, sau 80—100 μg, o dată pe lună (Mollin şi Ross, 1953). Cantităţile mai mari administrate la intervale mai rare nu prelungesc durata remisiunii şi nu sînt recomandabile, deoarece dozele masive se elimină în cea mai mare parte rapid prin urină (Reisner şi Weiner, 1953). Bolnavii în stare gravă, precum şi cei cu infecţii sau complicaţii neurologice, au nevoie de un tratament parenteral intens şi de doze mai mari, atît la început, cît şi în timpul curei de întreţinere. Cantitatea de vitamină B_{12} necesară pentru a opri evoluţia leziunilor neurologice este adesea de 2—3 ori mai mare decît cea suficientă pentru a menţine constantele hematologice în limite normale. Aceste doze masive pot transforma eşecul într-un succes. Există numeroase dovezi că evoluţia leziunilor neurologice poate fi complet oprită, obţinîndu-se ameliorări importante dacă tratamentul corespunzător se aplică la timp şi se menţine cu perseverenţă (Strauss şi alţii, 1940, 1942; Bethell şi Sturgis, 1948; Ungley, 1949 şi mulţi alţii). Dacă volumul globular mediu nu revine la normal, bolnavul nu poate fi considerat complet în afara pericolului continuării evoluţiei leziunilor nervoase. Numărul globulelor roşii trebuie menţinut în jurul a 4 500 000/mm^3, iar indicele de culoare, în limite normale. Numai examinarea atentă şi frecventă a modificărilor hematologice şi a simptomelor clinice ne poate încredinţa că tratamentul este cel adecvat.

Nu trebuie să căutăm să aplicăm un tratament stereotip sau de rutină, fiecare caz cerînd o îngrijire în funcţie de particularităţile lui. Deoarece administrarea parenterală a cianocobalaminei şi a extractului de ficat este relativ ieftină şi deoarece tratamentul insuficient poate întîrzia apariţia remisiunii sau chiar grave invalidităţi, este mai bine să greşim prin supradozare. Bolnavii refractari la tratamentul obişnuit au nevoie de tratament parenteral prelungit, cu doze foarte mari de cianocobalamină sau de extract

Scanned with OKEN Scanner

de ficat. Infecția este o cauză curentă a rezistenței, ca și mixedemul, artrita cronică și acromegalia. La bolnavii în vîrstă, cu modificări arteriosclerotice ale măduvei oaselor, este nevoie adesea de cantități de vitamină excepțional de mari. Dacă bolnavul nu răspunde nici la doze mari parenterale sîntem îndreptățiți să punem la îndoială valoarea preparatului sau justețea diagnosticului.

În *rezumat* se poate spune că doza de cianocobalamină sau de extract de ficat variază de la bolnav la bolnav; trebuie administrate cantități suficiente pentru a obține remisiuni clinice și hematologice stabile și pentru a preveni și a împiedica afectarea sistemului nervos. La bolnavii în stare gravă sau la cei cu leziuni neurologice nu se poate spera în rezultate satisfăcătoare decît prin tratamentul parenteral. În anemia pernicioasă medicația se administrează pe toată durata vieții.

Doza zilnică inițială, în cazul preparatelor *orale* oficiale, așa cum este complexul cianocobalamină cu concentrat de factor intrinsec, este de cel puțin 2 unități orale, F.S.U., administrate cîte o unitate înaintea meselor de dimineață și de seară; doza de întreținere este jumătate din această cantitate. Dacă răspunsul întîrzie să fie satisfăcător, tratamentul parenteral trebuie adoptat fără întîrziere.

Celelalte aspecte ale tratamentului cu cianocobalamină și extract de ficat în anemia pernicioasă și în anemiile macrocitare înrudite sînt prezentate în paragraful despre indicațiile terapeutice.

Reacții toxice. Nu au fost semnalate efecte secundare toxice în urma utilizării clinice a vitaminei B_{12} cristalizate. Injectarea medicamentului este, practic, nedureroasă și nu provoacă reacții locale neplăcute. Pacienții sensibilizați la extractul de ficat tolerează foarte bine vitamina. Dimpotrivă, injecțiile parenterale de extract de ficat pot determina reacții alergice moderate sau grave. Frecvența acestor reacții variază mult de la statistică la statistică. Reacțiile de sensibilizare la extractul de ficat apar uneori pentru prima dată după cîțiva ani de tratament fără accidente sau atunci cînd injecțiile sînt reluate după o lungă întrerupere. Manifestările alergice înregistrate sînt locale sau generale. Reacțiile locale sînt de tipul fenomenului Arthus, fără necroză. Printre manifestările generale se numără congestia feței, cefaleea, frisonul, febra, dispneea, senzația de arsură, urticaria și reacții ca acelea din șoc, cu aspect alarmant. Substanțele alergene sînt specifice de specie, iar nu de organ. Extractul de ficat de porc produce mai frecvent reacții decît cele de bou sau de oaie. Testele cutanate au o valoare clinică îndoielnică în detectarea acestei sensibilități. Adrenalina este adesea indicată pentru combaterea episodului acut, iar antihistaminicele au fost folosite cu succes ca mijloc preventiv. Unii bolnavi reacționează favorabil la tratamentul desensibilizant. Alții se comportă mai bine cînd recurg la un alt preparat de extract de ficat. Metoda cea mai recomandabilă la bolnavii cu anemie pernicioasă este de a înlocui extractul de ficat cu vitamina B_{12}.

ÎNTREBUINȚĂRI TERAPEUTICE

Singura indicație terapeutică bine precizată a cianocobalaminei și a extractului de ficat purificat este în tratamentul *anemiei pernicioase*, deși unele anemii macrocitare înrudite (cu măduva oaselor megaloblastică) răspund favorabil într-o oarecare măsură. S-a afirmat că cianocobalamina ar fi eficace în tratamentul unei serii de boli (de nutriție, neuropatii, hepatită virotică etc.), fără ca această eficacitate să fie riguros demonstrată. Actualmente, medicul este îndreptățit să folosească vitamina B_{12} și extractul purificat de ficat numai în anemiile macrocitare caracterizate prin megaloblastoză medulară. Extractul brut de ficat, dimpotrivă, conține și alte substanțe (în special acid folic), în afară de cianocobalamină, avînd, de aceea, unele indicații limitate pe care vitamina B_{12} nu le posedă.

Anemia pernicioasă. Bolnavii cu anemie pernicioasă necomplicată, de tip Addison, cărora li se administrează doze corespunzătoare de cianocobalamină (sau extract de ficat) prezintă o ameliorare obiectivă și subiectivă după numai cîteva zile. Tulburările gastro-intestinale se ameliorează, iar mucoasa lingual atrofiată și inflamată revine la normal. Simptomele provocate de anemie se atenuează pe măsură ce tabloul sanguin se normalizează. Forțele fizice, echilibrul psihic și pofta de mîncare se îmbunătățesc toate, iar după cîteva săptămîni, bolnavul este restabilit din punct de vedere simptomatic. Dar atrofia mucoasă și anaclorhidria histaminorezistentă persistă, iar capacitatea stomacului de a elabora factorul intrinsec Castle nu se redobîndește. Întrucît cauza determinantă a anemiei pernicioase nu este înlăturată, tratamentul trebuie și el continuat toată viața. Bolnavii cu localizări în sistemul nervos central au nevoie de o perioadă mai lungă pentru remisiune, dar evoluția leziunilor poate fi oprită imediat. Afectarea cordoanelor laterale ale măduvei spinării răspunde mai lent la tratament decît cea a cordoanelor posterioare, astfel că spasticitatea, reflexele exagerate, semnul Babinski pozitiv etc., pot apărea pentru prima dată pe măsură ce funcțiile cordoanelor posterioare se restabilesc; asemenea fenomene nu trebuie considerate drept o agravare a leziunilor neurologice. Complicațiile cerebrale dispar pe încetul.

Reacția hematopoetică este faza cea mai precoce și cea mai spectaculară a procesului de restabilire, fiind de bun augur pentru evoluția bolii. Punctiile *medulare* în serie arată că, la cîteva ore după injectarea intramusculară de cianocobalamină sau extract de ficat (cît și după administrarea orală de acid folic sau folinic), blocarea maturației încetează, iar megaloblaștii încep să se transforme în celule mature reticulare. În 48—72 de ore, hematopoeza normoblastică se restabilește pe deplin, iar leucocitele neutrofile aberante cu aspect gigantic și megacariocitele anormale dispar și ele. În felul acesta, pe măsură ce ameliorarea continuă, se amendează anemia macrocitară, leucopenia și trombocitopenia caracteristice. Modificările medulare descrise mai sus pot fi determinate de o

Scanned with OKEN Scanner

mică doză de cianocobalamină, cu totul incapabilă de a realiza o remisiune completă; diagnosticul este astfel mascat timp de mai multe luni. Pentru acest motiv, terapia specifică nu trebuie instituită înainte de a se fi precizat diagnosticul de anemie pernicioasă. *Reticulocitele* pot fi observate în sîngele periferic după 2—5 zile de la instituirea tratamentului, atingînd de obicei nivelul maxim după 10 zile. Forma şi înălţimea curbei reticulocitare depind de doza de cianocobalamină, de calea de administrare şi, în special, de gravitatea anemiei. Valoarea reticulocitară maximă este invers proporţională cu valoarea iniţială a eritrocitelor; un maxim de 50—70% reticulocite este destul de obişnuit după tratamentul parenteral, la bolnavii avînd iniţial mai puţin de 1 000 000 de globule roşii/mm³. Îndată după ridicarea curbei reticulocitare, hematiile încep să crească şi ele la număr, atingînd pînă la urmă valori de 4 500 000—5 000 000/mm³. În cazurile grave, globulele roşii cresc cu aproximativ 500 000 pe săptămînă. Valoarea hemoglobinei se restabileşte mai încet decît numărul eritrocitelor; în acest fel, indicele de culoare crescut (valoarea globulară medie) revine la normal. Mărimea eritrocitului (volumul globular mediu) scade de asemenea. De obicei, numărul leucocitelor revine la valorile dinaintea injecţiei spre sfîrşitul celei de-a treia săptămîni, iar constantele sanguine se normalizează după 2—4 luni. Aspectele principale ale reacţiei hematologice la tratamentul specific într-un caz grav de anemie pernicioasă sînt prezentate în fig. 82.

Pe lîngă tratamentul cu cianocobalamină şi extract de ficat, regimul alimentar trebuie să fie corespunzător din toate punctele de vedere. Fierul trebuie prescris numai dacă indicele de culoare scade sub normal. În cazul cînd anaclorhidria

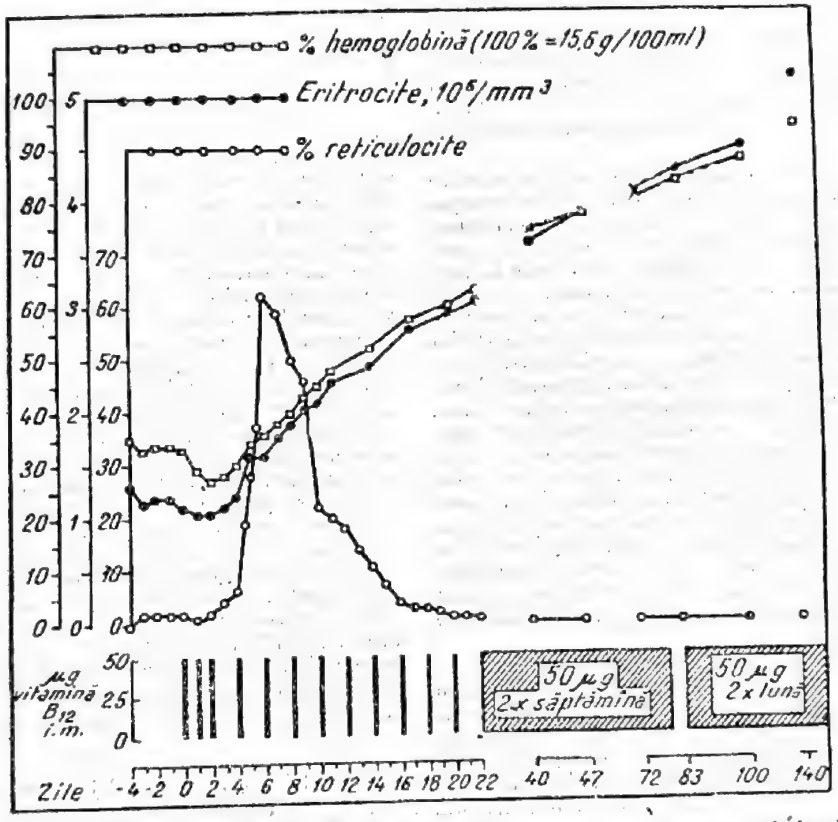


Fig. 82. — Răspunsul hematopoetic determinat de tratamentul intramuscular cu cianocobalamină la un bolnav de anemie pernicioasă.

Un bărbat, în vîrstă de 53 de ani, care se internează pentru astenie, pierderea poftei de mîncare şi scăderea în greutate, dispnee care a început cu 6 luni în urmă, senzaţie de amorţeală şi furnicături la nivelul membrelor superioare şi inferioare. *Semnele obiective* constau din păr alb, paloare de culoarea lămîii a pielii şi conjunctivelor, limbă depapilată cu semne de atrofie pe margini, ritm de galop, suflu sistolic la vîrf, absenţa reflexului ahillan, reflexe patelare slabe, uşoară scădere a acuităţii vibratorii, temperatură 38°,5 puls 100, respiraţii 24/min. *Probele de laborator* arată la internare absenţa acidului clorhidric liber în conţinutul gastric după injectarea de histamină şi după testul prînzului cu alcool; globule roşii 1 100 000 mm³; hemoglobină — 4,7 g%; hematocrit 14%; valoarea globulară medie a hemoglobinei; 42,7; volumul globular mediu, 127; leucocite 1 500/mm³; formula leucocitară: polimorfonucleare neutrofile, 54%; limfocite mici, 44%; monocite, 2%; marcată anizocitoză şi poikilocitoză, rari normoblaşti, marcată macrocitoză; indice ioteric, 10. *Diagnostic*: anemie pernicioasă clasică de tip Addison, cu scleroză postero-laterală precoce.

Tratamentul cu cianocobalamină administrată intramuscular determină modificările hematopoetice indicate în schemă. De notat reticulocitoza marcată începînd din cea de-a 4-a zi, atingînd maximul în cea de a 6-a zi şi scăzînd după o perioadă de 10 zile. De remarcat creşterea numărului eritrocitelor, mai rapidă decît cea a hemoglobinei. Simptomatologia cedează rapid; valoarea globulară medie a hemoglobinei şi volumul globular mediu, ca şi tabloul sanguin revin la normal spre cea de a 3-a săptămînă; subiectul dispare, iar manifestările neurologice se ameliorează treptat. De avut în vedere variaţiile de notaţie de pe coordonata timpului; de asemenea, modificarea dozelor, pe măsură ce valorile sanguine revin la normal.

Scanned with OKEN Scanner

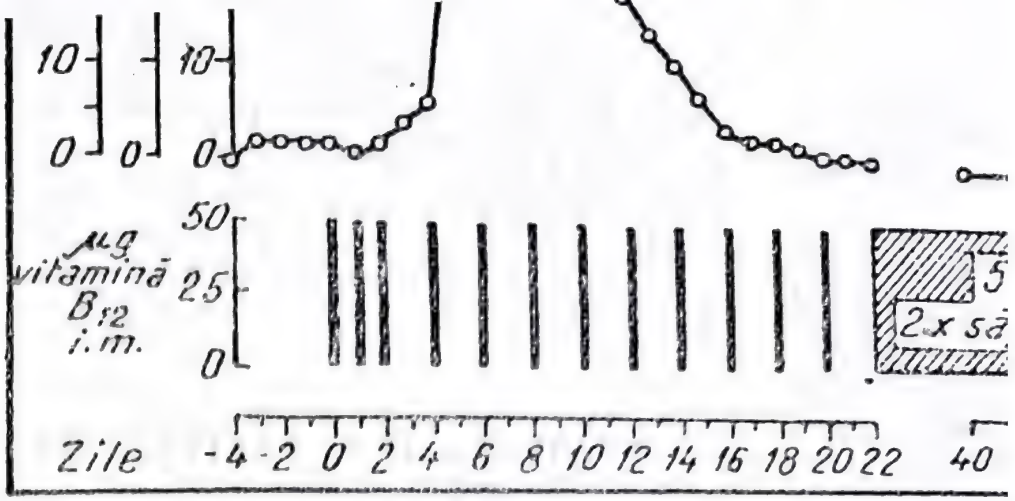
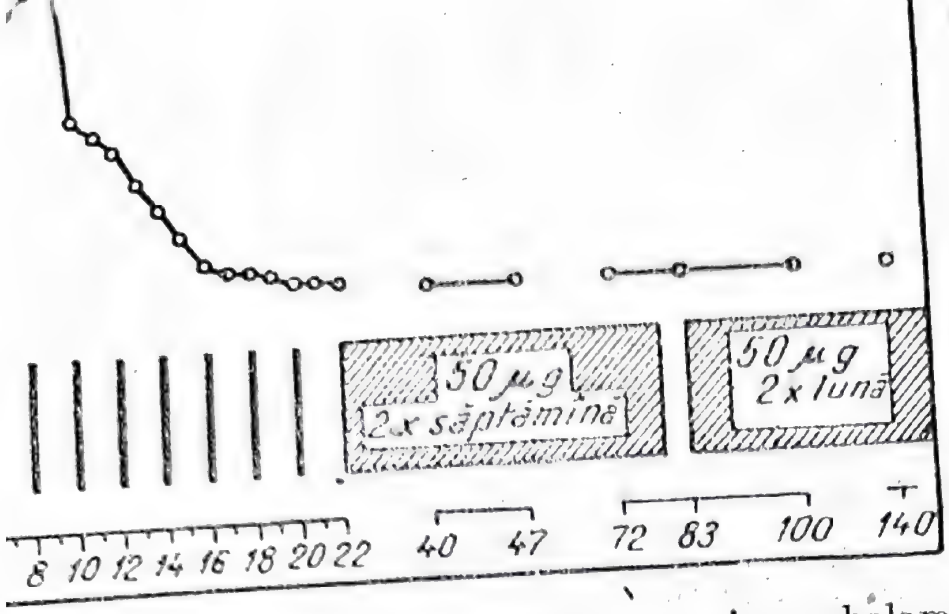


Fig. 82. — Răspunsul hematopoetic determinat de tratamentul intran
anemie pernicioasă.

Un bărbat, în vîrstă de 58 de ani, care se internează pentru astenie, pierderea poftei de mîncare şi scăderea în greutate, dispnee care a început cu 6 luni în urmă, senzaţie de amorţeală şi furnicături la nivelul membrelor superioare şi inferioare. *Semnele obiective* constau din păr alb, paloare de culoarea lămîii a pielii şi conjunctivelor, limbă depapilată cu semne de atrofie pe margini, ritm de galop, suflu sistolic la vîrf, absenţa reflexului ahilian, reflexe patelare slabe, uşoară scădere a acuităţii vibratorii, temperatură 38°,5 puls 100, respiraţii 24/min. *Probele de laborator* arată la internare absenţa acidului clorhidric liber în conţinutul gastric după injectarea de histamină şi după testul prînzului cu alcool; globule roşii 1 100 000 mm³; hemoglobină — 4,7 g%; hematocrit 14%; valoarea globulară medie a hemoglobinei; 42,7; volumul globular mediu, 127; leucocite 1 500/mm³; formula leucocitară: polimorfonucleareie neutrofile, 54%; limfocite mici, 44%; monocite, 2%; marcată anizocitoză şi icteric, 10. *Dia* postero-laterală *Tratamentul* dificările hema începînd din ce după o perioad mai rapidă dec globulară medi guin revin la n nifestările neu notaţie de pe sură ce valorii



nat de tratamentul intramuscular cu cianocobalamină la un bolnav de anemie pernicioasă.

:u astenie, pier-
a început cu 6
membrelor supe-
oare de culoarea
atrofie pe mar-
ahilian, reflexe
ătură 38°,5 puls
absența acidului
:tamină și după
emoglobină — 4,7
oinei; 42,7; volu-
:ocitară: polimor-
te, 2%; marcată anizocitoză și poikilocitoză, rari normoblaști, marcată macrocitoză; indice icteric, 10. *Diagnostic*: anemie pernicioasă clasică de tip Addison, cu scleroză postero-laterală precoce.

Tratamentul cu cianocobalamină administrată intramuscular determină modificările hematopoetice indicate în schemă. De notat reticulocitoza marcată începînd din cea de-a 4-a zi, atingînd maximul în cea de a 6-a zi și scăzînd după o perioadă de 10 zile. De remarcat creșterea numărului eritrocitelor, mai rapidă decît cea a hemoglobinei. Simptomatologia cedează rapid; valoarea globulară medie a hemoglobinei și volumul globular mediu, ca și tabloul sanguin revin la normal spre cea de a 3-a săptămînă; subioterul dispare, iar manifestările neurologice se ameliorează treptat. De avut în vedere variațiile de notație de pe coordonata timpului; de asemenea, modificarea dozelor, pe măsură ce valorile sanguine revin la normal.

Scanned with OKEN Scanner

provoacă tulburări gastro-intestinale, se pot administra 2—8 ml de *acid clorhidric diluat*, F.S.U., la fiecare masă, luat într-o jumătate de pahar de apă. Transfuzia de sînge este necesară numai ca măsură de urgență la bolnavii cu anemie gravă.

Anemia megaloblastică a sugarului. Această formă extrem de rară de anemie a sugarului nu reacționează de obicei la cianocobalamină, dar prezintă remisiuni impresionante după acidul folic sau folinic și după extractul de ficat administrat oral (brut); trebuie prescris și acidul ascorbic. Afecțiunea nu este identică cu adevărata anemie pernicioasă a copilăriei, o boală și mai rară. Nu avem de-a face cu o deficiență de factor intrinsec, iar complicațiile neurologice lipsesc.

Anemia megaloblastică din sarcină și perioada puerperală. Acest sindrom, denumit în mod eronat „anemie pernicioasă", prezintă de obicei același aspect medular ca și anemia pernicioasă clasică; tabloul sanguin periferic este însă uneori mai degrabă normocitar decît macrocitar; sucul gastric conține, de regulă acid clorhidric liber, iar leziunile de scleroză medulară combinată sînt absente. Afecțiunea este de cele mai multe ori refractară la cianocobalamină, dar răspunde spectacular la acidul folic sau folinic, sau la extractul de ficat brut. Printr-o singură cură de acid folic se obține, de obicei, o vindecare completă.

Sprue. Eficacitatea dovedită a extractului de ficat în tratamentul anemiei macrocitare megaloblastice din sprue tropical și netropical a inspirat experimentarea cianocobalaminei în aceste afecțiuni. Cercetările clinice au demonstrat că substanța determină ameliorări clinice și hematologice în majoritatea cazurilor de sprue. La unii bolnavi, chiar o singură injecție de 15—20 μg face să crească uimitor de mult forțele și pofta de mîncare, reducînd diareea și fenomenele de glosită și declanșînd restabilirea hematologică. Dozele inițiale și de întreținere variază cu gravitatea bolii, dar în general schema de tratament din anemia pernicioasă este corespunzătoare. La unii bolnavi este nevoie să se administreze și acid folic. Regimul alimentar recomandat în sprue (bogat în calorii și proteine animale, sărac în grăsimi) este, de asemenea, indispensabil. Tratamentul trebuie continuat toată viața. *Sprue netropical* (steatoreea idiopatică) este adesea însoțit de un tablou medular normoblastic, nerăspunzînd deci la cianocobalamină; în asemenea cazuri se recomandă tratamentul combinat cu acid folic, extract de ficat (brut), administrat pe cale bucală, regim alimentar de sprue, săruri solubile de calciu și vitamină K.

Anemia macrocitară de origine alimentară. Bolnavii cu anemie macrocitară de origine alimentară nu beneficiază de tratamentul cu cianocobalamină sau extract de ficat purificat, în afară de cazurile în care măduva oaselor este megaloblastică. Afecțiunea este cu totul rară în S.U.A., unde cauza bolii ține cel mai adesea de absorbția și asimilarea defectuoasă a principiilor hematopoetice, decît de aportul necorespunzător. Absorbția deficitară a vitaminei B_{12} poate fi datorită rezecțiilor gastro-intestinale întinse, enteritelor regionale, consumului crescut de vitamină de către flora bacteriană anormală din intestinul subțire etc., sau combinării factorilor de mai sus cu un aport alimentar deficitar. Mult mai adesea, anemia megaloblastică alimentară însoțită de disfuncții sau tulburări intestinale se datorește, în special, unei deficiențe în acid folic, la care poate contribui și o carență de acid ascorbic. De aceea, în cazul cînd cianocobalamina nu ar da rezultat, trebuie încercat tratamentul cu acid folic; acidul ascorbic și extractul de ficat (brut) administrat pe cale orală pot fi adjuvante utile. Carența alimentară, cît și disfuncția sau afecțiunea intestinală trebuie îndepărtate, dacă este cu putință. În acele cazuri de anemie macrocitară de origine alimentară, în care măduva oaselor este megaloblastică, capacitatea stomacului de a elabora acid clorhidric și factor intrinsec se păstrează, iar leziunile neurologice nu se produc. Deși afecțiunea se poate datori într-o oarecare măsură lipsei cianocobalaminei sau a acidului folic, sînt probabil deficitari și alți factori hematopoetici, printre care „factorul Wills", obținut prin autoliza drojdiei de bere și din extractul brut de ficat (mulți autori competenți consideră că factorul Wills nu este de fapt decît acidul folic) (Wills, 1948; Wilkinson, 1949; Ungley, 1951; Hall, 1953 ș.a.).

Utilizări diverse. *Anemia megaloblastică refractară „acrestică"* (Israëls și Wilkinson, 1936, 1940), despre care se credea mai înainte că s-ar datori incapacității măduvei oaselor de a utiliza principiul antianemic din ficat (identificat astăzi ca fiind vitamină B_{12}), reprezintă probabil o deficiență în utilizarea acidului folic; afecțiunea nu beneficiază de tratamentul cu cianocobalamină sau cu extract purificat de ficat, dar răspunde la acidul folic sau la extractul de ficat brut. Ficatul bolnavilor cu anemie acrestică conține cianocobalamină, iar stomacul lor secretă factor intrinsec. În *anemia pernicioasă botriocefalică*, cianocobalamina determină uneori remisiuni; infestarea parazitară împiedică, printr-un mecanism oarecare (probabil prin reținerea cianocobalaminei de către viermi), absorbția unei cantități suficiente de vitamină B_{12} din alimente; anemia dispare o dată cu eliminarea viermelui. Anemia macrocitară din *ciroza hepatică* nu are, de obicei, caracter megaloblastic, astfel că nu este influențată de cianocobalamină; dar, în unele cazuri rare, în special cînd regimul alimentar este foarte deficitar, măduva oaselor devine megaloblastică, astfel că tratamentul cu vitamină B_{12} este indicat. Ameliorarea constatată la bolnavii de *pelagră* tratați cu extract de ficat nu se datorește vitaminei B_{12}; etiologia acestui sindrom determinat de alte componente ale complexului vitaminic B este prezentată în alt capitol. Datorită acțiunii sale favorabile asupra leziunilor neurologice din anemia pernicioasă, cianocobalamina a fost utilizată într-o serie de *afecțiuni neurologice*, printre care nevritele periferice, nevralgia de trigemen, scleroza în plăci, fenomele neurologice din diabet etc.; nu dispunem actualmente de date convingătoare că afecțiunile de mai sus și sindroamele înrudite se însoțesc de o viciere a metabolismului cianocobalaminei sau că vitamina este activă în tratamentul lor. De asemenea, afirmațiile că cianocobalamina ar da rezultate în afecțiunile *alergice* și *dermatologice* și că ar grăbi restabilirea după *hepatita virotică* trebuie verificate. Vitamina favorizează *creșterea* purceilor, puilor de curcă și puilor de găină, chiar dacă regimul lor alimentar este deficitar din alte puncte de vedere. Multe aspecte privind rolul și importanța cianocobalaminei în alimentația și în patologia omului necesită încă clarificări.

ACIDUL FOLIC (ACIDUL PTEROILGLUTAMIC) ÎN ANEMIILE MEGALOBLASTICE

Deși *acidul folic (acid pteroilglutamic*, APG) a fost utilizat din 1945 ca un mijloc terapeutic activ într-o serie de anemii megaloblastice, folosirea lui în anemia pernicioasă este legată de pericole serioase. Tratamentul cu APG poate determina o reacție hematologică satisfăcătoare în cele mai multe cazuri de anemie pernicioasă, dar nici nu previne recăderile neurologice și nici nu favorizează vindecarea leziunilor nervoase existente; în plus, APG este uneori incapabil să vindece sau să prevină glosita din anemia Addison, iar în anumite cazuri să restabilească tabloul sanguin optim. Medicamentul are însă un efect specific în unele anemii megaloblastice înrudite cu anemia pernicioasă și care nu răspund satisfăcător sau chiar de loc la vitamina B_{12} și extractul de ficat purificat.

Istoricul, proprietățile chimice, farmacologice, toxicitatea și indicațiile terapeutice ale acidului pteroilglutamic, ale

Scanned with OKEN Scanner

substanţelor înrudite cu el şi ale antagoniştilor săi sînt prezentate în capitolele 61 şi 72. În paragraful de faţă ne vom limita numai la efectele şi utilizarea acidului folic în anemiile megaloblastice. Mecanismul biochimic al acţiunii acidului folic şi folinic asupra hematopoezei şi corelaţia dintre aceste substanţe şi cianocobalamină au fost expuse mai sus.

Anemia pernicioasă. Calea plină de ocolişuri prin care cercetările, în aparenţă fără nici o legătură între ele, asupra metabolismului bacterian şi asupra anemiilor şi carenţelor alimentare la diversele specii animale au dus la descoperirea şi sintetizarea acidului pteroilglutamic va fi descrisă în alt loc (capitolul 72). Publicarea datelor iniţiale referitoare la eficacitatea acidului folic în anemia pernicioasă (Spies şi alţii, 1945; Moore şi alţii, 1945) a fost urmată de numeroase articole care au confirmat aceste date. după ce produsul sintetic a putut fi larg folosit în scop clinic,

Este unanim acceptat că APG determină modificări ale *măduvei oaselor şi ale sîngelui periferic* în anemia de tip Addison, care sînt în general identice cu cele observate după tratamentul cu vitamină B_{12} sau extract de ficat. În plus, pofta de mîncare, forţa fizică şi funcţiile gastro-intestinale se ameliorează, deseori leziunile mucoase se vindecă, iar bolnavul care nu prezintă alterări neurologice îşi recapătă sănătatea. Dar la unii bolnavi trataţi cu acid pteroilglutamic, tabloul sanguin normal nu se restabileşte, la alţii pot surveni recăderi parţiale, în ciuda administrării unor doze corespunzătoare, iar în anumite cazuri, glosita specifică rămîne neinfluenţată. Adaugînd în regimul terapeutic vitamină B_{12} sau extract de ficat purificat, valorile sanguine şi mucoasa limbii revin la normal.

Din păcate, acidul pteroilglutamic, administrat în cantităţi suficiente pentru a restabili tabloul sanguin normal, adesea nu reuşeşte să oprească evoluţia *complicaţiilor neurologice* instalate anterior şi nici nu poate preveni apariţia unor asemenea leziuni la bolnavii la care nu se manifestaseră încă. Într-adevăr s-au semnalat cazuri cînd se pare că acidul folic a grăbit apariţia unor forme grave, cu evoluţie rapidă, de scleroză medulară combinată. Din momentul în care sistemul nervos este afectat, chiar dozele enorme de acid pteroilglutamic (100—500 mg/zi) se dovedesc ineficace. Este deci evident că acest medicament nu poate produce remisiuni complete în anemia de tip Addison şi înlocui vitamina B_{12} sau extractul purificat de ficat (Israëls şi Wilkinson, 1949; Schwartz şi alţii, 1950 etc.).

Se considera cîndva că formele alimentare ale acidului folic (conjugaţii care conţin acid glutamic) nu pot fi utilizate în hematopoeza din anemia pernicioasă din cauza pretinsei deficienţe a unor enzime (conjugazele), necesare pentru desprinderea acidului folic liber, sau din cauza unui exces de inhibitori ai conjugazei în alimente sau ţesuturi. S-a demonstrat însă ulterior că, atît conjugaţii naturali, cît şi unii din conjugaţii artificiali ai acidului folic pot determina remisiuni hematologice în anemia pernicioasă şi în sindroamele megaloblastice înrudite.

Preparatele de acid folic sînt prezentate în alt loc (capitolul 72). În anemia pernicioasă, acidul pteroilglutamic menţine, de obicei, remisiunile hematopoetice, dacă se administrează zilnic pe cale bucală 10—15 mg în doze fracţionate. În cursul recăderilor pot fi necesare doze zilnice de 25—50 mg. În cazurile curente administrarea intramusculară sau intravenoasă de folat de sodiu nu este superioară căii orale. Acidul folinic (factorul *citrovorum*) este cam tot atît de activ în anemia pernicioasă ca şi acidul folic; el nu prezintă însă nici un avantaj, neoprind evoluţia leziunilor neurologice şi fiind, în general, mai greu de procurat. Cu toate că APG are avantajul administrării pe cale bucală şi al toxicităţii extrem de reduse, el constituie un *mijloc terapeutic incomplet* în anemia pernicioasă; dat fiind *pericolul complicaţiilor neurologice*, acest medicament nu trebuie recomandat. Nu se obţin rezultate mai favorabile prin includerea acidului folic în tratamentul cu vitamină B_{12} al anemiei pernicioase. Şi acidul folinic este contraindicat în anemia de tip Addison, utilizarea lui putînd grăbi evoluţia sclerozei medulare combinate (Watson şi alţii, 1954).

Anemiile megaloblastice înrudite cu anemia pernicioasă. Tratamentul cu acid pteroilglutamic este eficace într-o serie de anemii megaloblastice, altele decît anemia de tip Addison, aşa cum sînt „anemia pernicioasă" din sarcină, anemiile megaloblastice ale sugarilor, anemiile macrocitare de origine alimentară şi anemiile din sprue tropical şi netropical. Întrucît aceste sindroame sînt rar sau de loc complicate de leziuni neurologice, utilizarea acidului folic nu este însoţită de aceleaşi riscuri de a favoriza scleroza medulară combinată ca în anemia pernicioasă. Deşi tratamentul cu acid pteroilglutamic în sindroamele menţionate determină adeseori remisiuni spectaculare, dovedindu-se uneori specific, avem de-a face totuşi cu un complex de factori. Prin urmare, pentru o restabilire completă poate fi necesar să recurgem la unii factori hematopoetici suplimentari, la vitamine şi regim dietetic.

Anemia megaloblastică a sugarului. La sugarii cu anemie megaloblastică, acidul pteroilglutamic determină efecte terapeutice specifice asupra megaloblastozei medulare caracteristice. Tulburarea hematopoetică se aseamănă cu cea din anemia pernicioasă, dar nu are un caracter permanent; remisiunea produsă de acidul folic o dată stabilită, manifestările patologice nu mai reapar. Tratamentul cu vitamină B_{12} şi extract purificat de ficat rămîne, în general, fără rezultat în acest sindrom. O serie de alte anemii ale primei copilării, caracterizate prin tipul normoblastic al hematopoezei, sînt refractare la acidul pteroilglutamic. Dozele zilnice mari de acid folic (care ajung la 100 mg pe cale bucală sau 20—50 mg intramuscular), sînt administrate de obicei timp de 10—20 de zile, perioadă la sfîrşitul căreia se constată, în general, o ameliorare considerabilă. Rezultate şi mai bune se obţin adesea prin asocierea acidului ascorbic (Znelzer şi alţii, 1946, 1947; Sturgeon şi Carpenter, 1950; May şi alţii, 1950; Hall, 1953 şi mulţi alţii).

„Anemia pernicioasă" din sarcină şi din perioada puerperală. Aspectele care deosebesc acest tip de anemie de anemia pernicioasă clasică sînt descrise în altă parte (vezi mai sus). Dozele mici de acid folic determină deseori efecte hematopoetice deosebit de favorabile, în timp ce vitamina B_{12} şi extractul purificat de ficat rămîn, de regulă, inactive. O serie unică de acid pteroilglutamic produce adesea vindecarea. Acidul folinic este tot atît de activ ca şi acidul folic. Extractul brut de ficat este eficace, datorită probabil conţinutului său în acid pteroilglutamic. Există unele date că acidul ascorbic trebuie inclus şi el în tratament (Callender, 1944; Ungley şi Thompson, 1950; Thompson şi Ungley, 1951; Hall, 1953, ş.a.).

Anemiile macrocitare de origine alimentară. Natura complexă a acestor anemii este prezentată la pag. 1238. Răspund adecvat la tratamentul cu acid pteroilglutamic numai bolnavii cu măduvă megaloblastică şi deficit de acid folic. Medicaţia orală în doze de 10—30 mg/zi este, de obicei, eficace. Acidul folinic se dovedeşte şi el activ. Tratamentul cu acid pteroilglutamic poate fi de cele mai multe ori suprimat după ce s-a obţinut remisiunea completă. Regimul alimentar echilibrat în ceea ce priveşte celelalte vitamine (îndeosebi vitamina C) şi bogat în proteine animale trebuie însă asigurat, deoarece majoritatea bolnavilor prezintă carenţe multiple; există indicii clinice că, de regulă, afecţiunea se asociază cu pelagra, carenţa de riboflavină, beri-beri sau scorbutul. Acidul

Scanned with OKEN Scanner

pteroilglutamic nu numai că va corecta tabloul sanguin alterat, dar va produce și o impresionantă îmbunătățire a poftei de mîncare, creșterea în greutate și redobîndirea forțelor, ca și dispariția glositei și a diareei. Extractul de ficat și vitamina B_{12} determină ameliorări impresionante în unele cazuri (Goldsmith, 1946; Wills, 1948; Wilkinson, 1949; Ungley, 1951; Hall, 1953; Watson și alții, 1954, ș.a.).

Sprue tropical și netropical. APG are o acțiune favorabilă asupra măduvei megaloblastice și a anemiei macrocitare din sprue tropical și netropical (steatoreea idiopatică). Toate fenomenele morbide, durerile de la nivelul cavității bucale, atrofia papilelor linguale, diareea, lipsa de poftă de mîncare și pierderea în greutate sînt ameliorate. Absorbția gastro-intestinală, care fusese viciată, este adesea restabilită în mod impresionant, deși scaunele grăsoase pot persista. Degenerescența cordoanelor postero-laterale ale măduvei se observă rareori în sprue, astfel că eventualitatea exacerbării tulburărilor neurologice datorită tratamentului cu acid pteroilglutamic este improbabilă. Administrarea unei doze totale zilnice de 10—30 mg, în prize fracționate, se dovedește, în general, corespunzătoare, dacă „regimul de sprue" (bogat în proteine animale și vitamine și sărac în hidrocarbonate și grăsimi) este asigurat. Conjugații acidului pteroilglutamic, sub forma lor naturală, sînt tot atît de activi în sprue, ca și forma liberă a vitaminei, fapt care arată că sindromul nu se datorește unei incapacități de a utiliza precursorii alimentari ai acidului folic. Acidul folinic este eficace și el. Tratamentul cu extract de ficat și vitamină B_{12} este de asemenea util în unele cazuri de sprue. Tratamentul combinat dă, de regulă, rezultate mai bune decît cel în care substanțele sînt administrate separat; lucrul este valabil mai ales în ceea ce privește reacția hematopoetică, a cărei restabilire poate întîrzia față de ameliorarea disfuncției gastro-intestinale primitive, cum se întîmplă cînd este prescris numai acidul folic (Darby și alții, 1946, 1947; Spies și alții, 1946; Davidson, 1948; Wilkinson, 1948; Israëls și Sharp, 1950; Hall, 1953, ș.a.).

Utilizări diverse. Deși APG influențează favorabil anemia macrocitară și glosita din *pelagră*, el nu vindecă boala; nicotinamida reprezintă un mijloc de tratament mult mai specific. Anemia megaloblastică a bolnavilor cu *gastrectomie* totală este combătută cu mai mult succes prin combinarea acidului folic cu vitamina B_{12}, decît prin folosirea unuia singur dintre preparate. În *anemia acrestică* (pag. 1238), tratamentul cu acid pteroilglutamic are valoare specifică. Carențele experimentale de acid folic la animale sînt caracterizate, printre altele, de leucopenie și neutropenie, acidul pteroilglutamic înlăturînd sau prevenind tulburările hematologice. Acest tratament este însă ineficace la om într-o serie de *stări leucopenice*. La fel, vitamina este, în general, inactivă în stările trombocitopenice, în anemiile aplastice sau hipoplastice și în anemiile din infecții și nefrite. Afecțiunile hematologice caracterizate prin eritropoeză normoblastică nu sînt influențate de acidul folic. Folosirea unor antagoniști ai acidului folic în leucemii și neoplasme este menționată la capitolul 61.

BIBLIOGRAFIE

Berk, L., Castle, W. B., Welch, A. D., Heinle, R. W., Anker, R., M. Epstein. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. X. Activity of vitamin B_{12} as food (extrinsic) factor. *New England J. Med.*, 1948, **239**, 911—913.

Bethell, F. H., C.C. Sturgis. The relation of therapy in pernicious anemia to changes in the nervous system. Early and late results in a series of cases observed for periods of not less than ten years and early results of treatment with folic acid. *Blood*, 1948, **3**, 57—67.

Brovn, Madelaine R. The pathology of the gastro-intestinal tract in pernicious anemia and subacute combined degeneration of spinal cord. A study of 151 autopsies. *New England J. Med.*, 1934, **210**, 473—477.

Callender, Sheila T., L. G. Lajtha. The effect of citrovorum factor (folinic acid) on megaloblasts *in vitro*. *J. Clin. Path.*, 1951, **4**, 1234—1239.

———. On the nature of Castle's hemopoietic factor. *Blood*, 1951, **6**, 1234—1239.

Callender, Sheila T., Turnbull, A., G., Wakisaka. Estimation of intrinsic factor of Castle by use of radioactive vitamin B_{12}. *Brit. M. J.*, 1954, **1**, 10—13.

———. Intrinsic factor after total gastrectomy. *Clin. Sc.*, 1954, **13**, 221—224.

Cartwright, G. E., Palmer, J. G., Tatting, Betty, Ashenbrucker, Helen, M. M. Wintrobe. Experimental production of nutritional macrocytic anemia in swine. III. Further studies on pteroylglutamic acid deficiency. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1950, **36**, 675—693.

Cartwright, G. E., Tatting, Betty, Kurth, Doris, M. M. Wintrobe. Experimental production of nutritional macrocytic anemia in swine. V. Hematologic manifestations of a combined deficiency of vitamin B_{12} and pteroylglutamic acid. *Blood*, 1952, **7**, 992—1004.

Cartwright, G. E., Tatting, Betty, Robinson, Jean, Fellows, N. M., Gunn, F. D., M. M. Wintrobe. Hematologic manifestations of vitamin B_{12} deficiency in swine. *Blood*, 1951, **6**, 867—891.

Castle, W. B. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. I. The effect of the administration to patients with pernicious anemia of the contents of the normal human stomach recovered after the ingestion of beef muscle. *Am. J. M. Sc.*, 1929, **178**, 748—764.

Castle, W. B., Elvehjem, C. A., May, C. D., Welch, A. D., Zuelzer, W. W., A. M. Butler. Vitamin B_{12} and folic acid in infant nutrition. *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 1028—1029.

Castle, W. B., T. H. Ham. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. V. Further evidence for the essential participation of extrinsic factor in hematopoietic responses to mixtures of beef muscle and gastric juice and to hog stomach mucosa. *J. Am. M. A.*, 1936, **107**, 1456—1463.

Castle, W. B., Heath, C. W., M. B. Strauss. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. IV. A biologic assay of the gastric secretion of patients with pernicious anemia having free hydrochloric acid and that of patients without anemia or with hypochromic anemia having no free hydrochloric acid, and of the role of intestinal impermeability to hematopoietic substances in pernicious anemia. *Am. J. M. Sc.*, 1931, **182**, 741—764.

Castle, W. B., Heath, C. W., Strauss, M. B., R. W. Heinle. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. VI. The site of the interaction of food (extrinsic) and gastric (intrinsic) factors; failure of in vitro incubation to produce a thermostable hematopoietic principle. *Am. J. M. Sc.*, 1937, **194**, 618—625.

Scanned with OKEN Scanner

Castle, W. B., W. C. Townsend. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. II. The effect of the administration to patients with pernicious anemia of beef muscle after incubation with normal human gastric juice. *Am. J. M. Sc.*, 1929, **178**, 764—777.

Castle, W. B., Townsend, W. C., C. W. Heath. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. III. The nature of the reaction between normal human gastric juice and beef muscle leading to clinical improvement and increased blood formation similar to the effect of liver feeding. *Am. J. M. Sc.*, 1930, **180**, 305—335.

Darby, W. J., Jones, E., H. C. Johnson. Effect of synthetic, Lactobacillus casei factor in treatment of sprue. *J. Am. M. A.*, 1946, **130**, 780—786.

Darby, W. J., Jones, E., Warden, H. F., Margaret M. Kaser. The influence of pteroylglutamic acid (a member of the vitamin M group) on gastrointestinal defects in sprue. A study of interrelationships of dietary essentials. *J. Nutrition*, 1947, **34**, 645—660.

Davidson, L. S. P. Refractory megaloblastic anemia. *Blood*, 1948, **3**, 107—120.

Fantes, K. H., Page, J. E., Parker, L. F. J., E. L. Smith. Crystalline anti-pernicious anaemia factor from liver. *Proc. Roy. Soc., London, s. B*, 1949, **136**, 592—613.

Feinmann, E. L., Sharp, J., J. F. Wilkinson. Observations on the behaviour of erythroblasts cultured in normal and „pernicious anaemia" sera. *Brit. M. J.*, 1952, **2**, 14—18.

Fenwick, S. On atrophy of the stomach. *Lancet*, 1870, **2**, 78—80.

Fox, H. J., W. B. Castle. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. IX. Difference in site of secretion of intrinsic factor in the hog and in the human stomach. *Am. J. M. Sc.*, 1942, **203**, 18—28.

Girdwood, R. H. The occurrence of growth factors for *Lactobacillus leichmannii*, *Streptococcus faecalis* and *Leuconostoc citrovorum* in the tissues of pernicious anaemia patients and controls. *Biochem. J.*, 1952, **52**, 58—63.

———. Some aspects of the metabolism of antimegaloblastic substances in man. *Blood*, 1953, **8**, 469—485.

Glass, G. B. J. Hematopoietic activity of glandular mucoprotein from human gastric juice. *Gastroenterology*, 1953, **23**, 219—228.

Glass, G. B. J., Boyd, L. J., Gellin, G. A., L. Stephanson. Uptake of radioactive vitamin B_{12} by the liver in humans: test for measurement of intestinal absorption of vitamin B_{12} and intrinsic factor activity. *Arch. Biochem. & Biophys.*, 1954, **51**, 251—257.

Goldsmith, Grace A. The treatment of macrocytic anemia with Lactobacillus casei factor (pteroylglutamic acid). *J. Lab. & Clin. Med.*, 1946, **31**, 1186—1200.

Graham, Ruth M., Maud H. Rheault. Characteristic cellular changes in epithelial cells in pernicious anemia. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1954, **43**, 235—245.

Hall, B. E. Studies on the nature of the intrinsic factor of Castle. *Brit. M. J.*, 1950, **2**, 585—589.

Halsted, J. A., Gasster, M., E. J. Drenick. Absorption of radioactive vitamin B_{12} after total gastrectomy. Relation to macrocytic anemia and to the site of origin of Castle's intrinsic factor. *New England J. Med.*, 1954, **251**, 161—168.

Heinle, R. W., Bethell, F. H., Castle, W. B., London, I. M., W. T. Salter. Control of U.S.P. antianemia preparations. Special report of the United States Pharmacopeia Antianemia Preparations Advisory Board. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 40—43.

Heinle, R. W., Welch, A. D., Scharf, V., Meacham, G C., W. H. Prusoff. Studies of excretion (and absorption) of. Co^{60}-labeled vitamin B_{12} in pernicious anemia. *Tr. A. Am Physicians*, 1952, **65**, 214—222.

Horrigan, D., Jarrold, T., R. W. Vilter. Direct action of vitamin B_{12} upon human bone marrow; the effect of instillations of vitamin B_{12} and folic acid into the bone marrow as studied by nucleic acid staining techniques. *J. Clin. Investigation*, 1951, **30**, 31—36.

Israëls, M. C. G., J. Sharp. Idiopathic steatorrhoea (non-tropical sprue) with megaloblastic anaemia. *Lancet*, 1950, **1**, 752—757.

Israëls, M. C. G., S. Shubert. The treatment of pernicious anaemia by insufflation of vitamin B_{12}. *Lancet*, 1954, **1**, 341—343.

Israëls, M. C. G., J. F. Wilkinson. Achrestic anaemia. *Quart. J. Med.*, 1936, **5**, 69—103.

———. New observations of the aetiology and prognosis of achrestic anaemia. *Ibid.*, 1940, **9**, 163—176.

———. Risk of neurological complications in pernicious anaemia treated with folic acid. *Brit. M. J.*, 1949, **2**, 1072—1075.

Jones, C. M., Benedict, E. B., A. O. Hampton. Variations in the gastric mucosa in pernicious anemia: gastroscopic, surgical and roentgenologic observations. *Am. J. M. Sc.*, 1935, **190**, 596—610.

Lajtha, L. G. An inhibitory factor in pernicious anaemia serum. *Clin. Sc.*, 1950, **9**, 287—297.

Landboe-Christensen, E., Berk, L., W. B. Castle. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. XIV. Intrinsic factor activity of desiccated and defatted human fundus, duodenum, and jejunum. *Am. J. M. Sc.*, 1952, **224**, 1—8.

Latner, A. L., Merrills, R. J., Laureen C. D. P. Raine. Isolation of Castle's intrinsic factor. *Lancet*, 1954, **1**, 497—498.

Latner, A. L., C. C. Ungley. Electrophoresis of human gastric juice in relation to Castle's intrinsic factor. *Brit. M. J.*, 1953, **1**, 467—473.

Ling, C. T., B. F. Chow. The effect of vitamin B_{12} on the levels of soluble sulfhydryl compounds in blood. *J. Biol. Chem.*, 1953, **202**, 445—456.

———. The influence of vitamin B_{12} on carbohydrate and lipide metabolism. *Ibid.*, 1954, **206**, 797—805.

Magnus, H. A., C. C. Ungley. Gastric lesion in pernicious anemia. *Lancet*, 1938, **1**, 420—421.

Massey, Barbara W., C. E. Rubin. The stomach in pernicious anemia: a cytologic study. *Am. J. M. Sc.*, 1954, **227**, 481—492.

May, C. D., Nelson, E. N., Lowe, C. U., R. J. Salmon. Pathogenesis of megaloblastic anemia in infancy; an interrelationship between pteroylglutamic acid and ascorbic acid. *Am. J. Dis. Child.*, 1950, **80**, 191—206.

Meulengracht, E. Further investigations into the localisation of the antianemic factor (intrinsic factor) in the stomach. IX. The antianaemic activity of the fundus muscularis, uterus muscularis, and a combination of the uterus muscularis with small quantities of pyloric mucosa, respectively, from the pigs stomach. *Acta med. scandinav.*, 1953, **144**, 290—302.

Meyer, L. M., Becerra-Garcia, A., Goldman, A., P. A. Stern. Oral administration of Co^{60} vitamin B_{12} to normal persons, patients with pernicious anemia, and subjects with various medical disorders. *J. Appl. Physiol.*, 1953, **6**, 263—268.

Minot, G. R., W. P. Murphy. Treatment of pernicious anemia by special diet. *J. Am. M. A.*, 1926, **87**, 470—476

Scanned with OKEN Scanner

Zuelzer, W. W., Faith N. Ogden. Megaloblastic anemia in infancy. A common syndrome responding specifically to folic acid therapy. *Am. J. Dis. Child.*, 1946, **71**, 211—243.

Monografii şi referate generale

Callender, Sheila T. E. A critical review of pernicious anaemia of pregnancy. *Quart. J. Med.*, 1944, **13**, 75—105.

Castle, W. B. Present status of the etiology of pernicious anemia. *Ann. Int. Med.*, 1951, **34**, 1093—1106. (82 indicaţii bibliografice).

———. Development of knowledge concerning the gastric intrinsic factor and its relation to pernicious anemia. *New England J. Med.*, 1953, **249**, 603—614. (125 indicaţii bibliografice).

Finch, S. C. Vitamin B_{12} in medicine. *M. Clin. North America*, 1952, **36**, 1223—1237.

Girdwood, R. H. The interrelationships of factors that influence the megaloblastic anemias. *Blood*, 1952, **7**, 77—93. (112 indicaţii bibliografice).

Hall, B. E. Diagnosis and treatment of nutritional anemia, *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 1—8.

Jukes, T. H. Folic acid and vitamin B_{12} in the physiology of vertebrates. *Fed. Proc.*, 1953, **12**, 633—638.

Jukes, T. H., E. L. R. Stokstad. Pteroylglutamic acid and related compounds. *Physiol. Rev.*, 1948, **28**, 51—106. (306 indicaţii bibliografice).

Molofsky, L. C., F. Hollander. Gastric changes in pernicious anemia — a review. I. Pathology. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1951, **87**, 97—109; II. Physiology. *Ibid.*, 1951, **87**, 110—123.

Review. Vitamin B_{12} and growth in children. *Nutrition Rev.*, 1953, **11**, 42—44.

Smith, E. L. Vitamin B_{12}. Part 1. *Nutrition Abstr. & Rev.*, 1951, **20**, 795—809.

Strauss, M. B. Vitamin B_{12} and pernicious anemia. *New England J. Med.*, 1950, **243**, 187—194. (176 indicaţii bibliografice.)

Symposium. Folic acid. (Various authors; Miner, R. W., editor.) *Ann. New York Acad Sc.*, 1946, **48**, 255—349.

Thompson, R. B., C. C. Ungley. Megaloblastic anaemia of pregnancy and the puerperium. *Quart. J. Med.*, 1951, **20**, 187—204.

Ungley, C. C. Vitamin B_{12}. Part 2. A review of the clinical aspects. *Nutrition Abstr. & Rev.*, 1951, **21**, 1—26.

Ungley, C. C., R. B. Thompson. Vitamin B_{12} and folic acid in megaloblastic anaemias of pregnancy and the puerperium. *Brit. M. J.*, 1950, **1**, 919—924.

Welch, A. D. Nutrition and hematopoiesis. *Borden's Rev. Nutrition Research*, 1953, **14**, 1—14.

Welch, A. D., R. W. Heinle. Hematopoietic agents in macrocytic anemias. *Pharmacol. Rev.*, 1951, **3**, 345—411. (400 indicaţii bibliografice.)

Wilkinson, J. F. Folic acid. *Brit. M. J.*, 1948, **1**, 771—776; 822—827.

———. Megalocytic anaemias. *Lancet*, 1949, **1**, 249—255; 291—296; 336—340.

Wills, Lucy. Pernicious anemia, nutritional macrocytic anemia, and tropical sprue. A discussion. *Blood*, 1948, **3**, 36—56.

Wintrobe, M. M. Principles in the management of anemias *Bull. New York Acad. Med.*, 1954, **30**, 6—26.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 64

ANTICOAGULANTELE

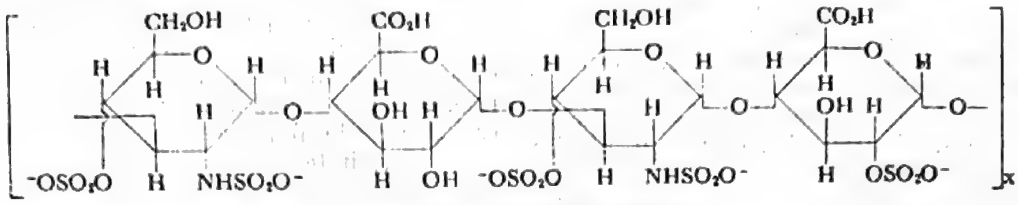
HEPARINA, BISHIDROXICUMARINA ŞI SUBSTITUENŢII ÎNRUDIŢI

HEPARINA

Istoric. Se ştia de multă vreme că unele ţesuturi animale conţin substanţe capabile să împiedice coagularea sîngelui. Astfel, *hirudina*, care se găseşte în secreţia glandelor bucale ale lipitorilor, are proprietăţi anticoagulante. În 1916, McLean, un student în anul al doilea de medicină, care lucra în laboratorul de fiziologie al profesorului Howell de la Şcoala de medicină „John Hopkins", a izolat un anticoagulant activ din ţesutul cardiac şi hepatic. Howell şi Holt (1918) au descris amănunţit proprietăţile acestui anticoagulant şi l-au denumit *heparină*, referindu-se la faptul că se găseşte din abundenţă în ficat. Primele investigaţii fiziologice şi clinice asupra heparinei au fost îngreunate de impuritatea şi toxicitatea acesteia. Mai tirziu, Howell (1925, 1928) a purificat heparina pînă la gradul în care 1 miligram reuşea să împiedice timp de 24 de ore coagularea a 100 mililitri de sînge colectat de la pisică, la o temperatură de 0°C, demonstrînd prezenţa în cantităţi mici a substanţei în plasma cîinilor normali şi în cantităţi mari în plasma animalelor cărora li s-a provocat şocul peptonic. El a presupus că heparina este un anticoagulant fiziologic şi a prezentat dovezi că ea intervine împiedicînd activitatea protrombinei. În aceeaşi perioadă, cercetătorii de la Toronto, în colaborare cu Best, au acordat şi ei heparinei o atenţie deosebită. Către anul 1933, Charles şi Scott au perfecţionat metoda de extragere, obţinînd cantităţi mai mari de substanţă; ei au pus în evidenţă heparina în majoritatea ţesuturilor organismului, plămînul constituind cea mai bogată sursă. Ulterior, aceiaşi cercetători (1936) au obţinut preparate suficient de purificate pentru a fi experimentate la om, stimulînd în acest fel investigaţiile în domeniul terapiei anticoagulante. Progrese rapide au fost realizate în ce priveşte biochimia heparinei, în special de către Jorpes şi colaboratorii săi (1935 şi ulterior) de la Institutul „Carolina" din Stockholm. Heparina a fost utilizată în clinică pentru prima oară de către Murray la Toronto şi de Crafoord în Suedia (Mason, 1939; Jorpes, 1946).

Chimie şi corelaţia dintre structura chimică şi acţiune. Formula chimică a heparinei nu este complet cunoscută. Jorpes (1935) a presupus că heparina ar fi un acid condroitinpolisulfuric şi a atras atenţia asupra faptului că multe din substanţele folosite pentru a împiedica coagularea (roz pontamin, clorazol albastru-deschis, germanin etc.) sînt derivaţi ai acidului sulfuric sau sulfonic. Jorpes şi Bergström (1936 şi ulterior) au constatat că radicalul aminozaharat din heparina purificată este glucozamina, iar nu galactozamina, şi că heparina este un amestec de esteri de acid sulfuric ai mucoitinei. S-a dovedit că proprietăţile anticoagulante ale unor specii de heparină preparate prin diverse tehnici sînt direct proporţionale cu gradul de esterificare a mucoitinei prin acid sulfuric. În urma unor cercetări intense asupra sării de bariu cristaline a heparinei, obţinută prin diferite metode, Charles şi Todd (1940) au ajuns la concluzia că heparina este un acid mucoitin polisulfuric, în care un nucleu principal, tetrazaharid, conţine cinci grupări de acid sulfuric. Acidul uronic din heparină a fost identificat ca fiind acidul *d*-glicuronic (Wolfrom şi Rice, 1946). A devenit actualmente evident că preparatele de heparină sînt mai mult sau mai puţin heterogene, reprezentînd amestecuri de diferite heparine, în care acelaşi polizaharid dextrogir este esterificat cu acid sulfuric în grade diferite (Jorpes, 1946). Chiar şi preparatele cele mai active, cele care se pare că posedă trei grupări sulfat la fiecare nucleu dizaharid, nu sînt omogene. Încercările de a obţine heparină cristalizată n-au fost prea fructuoase. Heparina se comportă ca acidul condroitinsulfuric şi alţi polizaharizi, care nu cristalizează în sensul obişnuit şi, probabil, că va fi dificil să obţinem cîndva

substanţa în stare pură. Nucleul tetrazaharid al heparinei, aşa cum a fost imaginat de Wolfrom şi colaboratorii săi (1950), poate fi schematizat în felul următor:



Nucleul tetrazaharid al heparinei

Nu cunoaştem gradul de polimerizare a heparinei, dar greutatea ei moleculară a fost evaluată ca fiind aproximativ 20 000. Este de presupus că proprietatea anticoagulantă a heparinei se datoreşte în cea mai mare măsură puternicei sale sarcini electrice negative; deoarece grupele aminice se prezintă, probabil, sub formă sulfamidică (Jorpes şi alţii, 1950), molecula nu posedă alte grupări electrice pozitive active. Heparina este cel mai puternic acid organic din economie. Sarcina electrică intensă rezultată conferă heparinei proprietăţi deosebite pentru sinteza în organismul viu. Unele substanţe intens acide, cu mare greutate moleculară (cum sînt coloranţii azoici), sînt şi ele anticoagulante. Mai mult încă, prin introducerea grupărilor de acid sulfuric în polizaharide se obţin compuşi cu proprietăţi anticoagulante. Este interesant de notat că esterii sulfurici ai polizaharidelor din unele alge sînt anticoagulanţi. Nu numai compuşii acizi, dar şi cei bazici cu greutate moleculară mare sînt anticoagulanţi. Dacă sarcina electrică a heparinei este neutralizată cu protamina, o proteină intens bazică, sau cu colorantul bazic albastru de toluidină, heparina se precipită, iar activitatea ei este inhibată. Este de aceea foarte probabil că sarcina electrică a heparinei afectează enzimele care contribuie la mecanismul coagulării, împiedicînd astfel participarea lor la acest proces.

Originea şi rolul fiziologic al heparinei. Deşi nu este perfect demonstrat că heparina îndeplineşte un rol fiziologic în organism, există convingătoare dovezi indirecte că substanţa prezintă o mare importanţă pentru menţinerea sîngelui în stare lichidă şi că intervine într-un fel oarecare în dispariţia lipidelor din sînge şi în determinarea stării fizico-chimice a lipoproteinelor plasmatice. Cantităţi considerabile de heparină se găsesc în multe ţesuturi ale corpului, în special în ficat şi plămîni. Cantităţi extrem de reduse se găsesc şi în sîngele normal al omului (0,01 mg la 100 ml). Reacţia de colorare metacromatică specifică a acidului mucoitin sulfuric cu albastrul de toluidină o găsim şi la heparină; această reacţie de colorare este aceeaşi cu a granulelor mastocitelor lui Ehrlich din ţesutul conjunctiv dispus în jurul capilarelor şi vaselor mici şi din organele bogate în heparină. Într-adevăr, conţinutul în heparină brută, mastocite şi esteri sulfurici al diverselor ţesuturi variază proporţional. Aceasta permite presupunerea că mastocitele produc şi secretă heparina. Granulele din mastocite se crede că ar fi constituite din heparină sau precursorul acesteia. Din mastocitele capsulei ficatului de bou şi ale pielii de şobolan s-a izolat un *complex he parino-lipoproteic natural*; radicalul polipeptidic realizează legătura dintre heparină şi fracţia lipoproteică a complexului; lipoproteina poate fi asemănătoare sau identică cu proteina labilă din serumalbumina, care se comportă ca un complement (cofactor) al heparinei, necesar acţiunii antitrombinice a acesteia (vezi mai jos) (Snellman şi alţii, 1951). Heparina este absentă din ficatul de şobolan, în care lipsesc mastocitele; la această specie, în ţesutul subcutanat se găsesc mastocite în mare cantitate şi acid „heparin monosulfuric" (Jorpes şi Gardell, 1948). În tumorile spontane cu mastocite ale cîinelui, heparina se găseşte în concentraţie mare. O boală rară, *urticaria pigmentosa*, se caracterizează prin acumularea locală de mastocite în jurul capilarelor din piele; hemoragiile peteşiale întinse din această afecţiune se datoresc, probabil, punerii locale în libertate a unor mari cantităţi de heparină. Absenţa trombozei în elefantiazis se explică prin prezenţa în leziuni a multor mastocite. Mastocitele sînt deosebit de numeroase în venele cave, fapt care poate explica întîrzierea coagulării *post mortem* în aceste vene; ele se găsesc în mare cantitate şi în cornee, ceea ce explică insuficienţa coagulării în micile hemoragii corneene.

Producînd şocul peptonic la cîine, timpul de coagulare este prelungit, iar în sînge poate fi decelată o cantitate crescută de heparină, în timp ce substanţa granulară metacromatică dispare din mastocitele ficatului (Wilander, 1938). Heparina a fost obţinută în cantităţi crescute şi din sîngele cîinilor în şoc anafilactic, iar ficatul izolat al cîinilor sensibilizaţi la albuş de ou sau ser de cal pune în libertate heparină şi histamină după adăugarea antigenului respectiv (Scroggie şi Jaques, 1949). Cîinii hepatectomizaţi supuşi şocului anafilactic nu prezintă o creştere a timpului de coagulare, concentraţia heparinei din sînge rămînînd neschimbată. Speciile animale care posedă în ficat puţine mastocite, cum sînt iepurii şi cobaii, nu reacţionează la peptonă printr-o creştere semnificativă a timpului de coagulare. Protamina, un neutralizant puternic al heparinei, inhibează sau contracarează, atît efectul peptonei, cît şi al şocului anafilactic asupra coagulării. Toate aceste constatări vin în sprijinul ipotezei că ficatul eliberează prompt heparina în circulaţie, ca un factor protector, răspunzînd la anumite agresiuni specifice.

Scanned with OKEN Scanner

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Proprietățile farmacologice ale preparatelor de heparină intens purificate se limitează aproape numai la sectorul hematologic. Chiar dozele mari administrate intravenos nu influențează presiunea sanguină, circulația periferică sau coronariană, respirația, temperatura corpului, funcțiile hepatice și renale, compoziția chimică a sîngelui, elementele figurate din sînge și celelalte procese vitale, în afara coagulării sanguine și a metabolismului lipidic.

Acțiunea asupra sîngelui. *Acțiunea anticoagulantă.* Heparina inhibează sau previne coagularea sîngelui, atît *in vitro*, cît și *in vivo*. Această acțiune reprezintă substratul diferitelor ei utilizări în medicină și chirurgie. Dozele terapeutice prelungesc timpul de coagulare, dar nu-l influențează pe cel de sîngerare, astfel că bolnavii sub tratament cu heparină se pot bărbieri și pot efectua operații similare fără pericol de sîngerare. Mecanismul prin care heparina își exercită acțiunea asupra coagulării sîngelui este prea complex pentru a fi formulat simplu și concludent. Se poate prevedea că răspunsul la o serie de probleme complicate în legătură cu efectele heparinei va fi curînd obținut în urma sistematicelor cercetări fundamentale din domeniul coagulării sîngelui.

Pentru înțelegerea acțiunii anticoagulante a heparinei trebuie ținut seama de principalii factori care intervin în coagulare. Schemele extrem de complicate ale mecanismelor procesului de coagulare nu intră în cadrul prezentării noastre (Quick, 1952; Owren, 1953; Stefanini, 1953, 1954; trecerile în revistă ale lui Seegers, 1951 și Milstone, 1952). În ce privește expunerea de față, scheletul de bază al tuturor formulelor care au fost propuse este schema imaginată de Morawitz la începutul acestui secol (1904, 1905) și anume:

$$\text{Tromboplastină} + \text{Protrombină} + Ca^{++} \rightarrow \text{Trombină}$$

$$\text{Trombină} + \text{Fibrinogen} \rightarrow \text{Fibrină}$$

Coagularea sîngelui implică o serie de reacții cu substrat enzimatic pe care heparina le poate influența datorită proprietăților ei fizico-chimice speciale. Procesul intim al acțiunii anticoagulante a heparinei este necunoscut. El depinde în mod neîndoios de intensa sarcină electrică negativă a moleculei, așa cum s-a arătat mai înainte. Heparina exercită cel puțin patru acțiuni corelate asupra mecanismului de coagulare a sîngelui. *Mai întîi*, ea acționează ca o *antiprotrombină*, împiedicînd conversiunea protrombinei în trombină, acțiune descrisă pentru prima oară de Howell și Holt (1918). Parțial, acest efect se realizează prin inhibarea tromboplastinei, substanță necesară activării protrombinei. Deoarece heparina își manifestă proprietatea antiprotrombinică numai în prezența serului, reiese că un cofactor este indispensabil pentru această manifestare. Heparina nu frînează formarea de protrombină în ficat, așa cum face bishidroxicumarina, totuși, timpul de protrombină poate fi crescut la bolnavii intens heparinizați, iar tratamentul cu bishidroxicumarină mărește sensibilitatea la heparină. Astfel, la indivizii cărora li se administrează cantități de bishidroxicumarină suficiente pentru a reduce activitatea protrombinei cu 20—30 % față de normal, este nevoie numai de jumătate sau chiar mai puțin din cantitatea obișnuită de heparină pentru a obține o anumită prelungire a timpului de coagulare. *În al doilea rînd*, heparina este în *antagonism* cantitativ cu *tromboplastina* printr-un mecanism încă incomplet elucidat. Mai multe eventualități au fost luate în considerație: *a)* Heparina se poate combina cu tromboplastina, inactivînd-o; de exemplu, heparina se poate combina cu lipoproteinele tromboplastinei, detașînd fosfatidele și formînd un complex heparino-proteinic cu marcate proprietăți anticoagulante. *b)* Heparina și tromboplastina pot fi antagoniste din punct de vedere funcțional, prima inhibînd, iar cealaltă accelerînd conversiunea protrombinei în trombină. *c)* Heparina se poate combina în mod normal cu protrombina, tromboplastina intervenind pentru a elibera protrombina activă din acest complex inactiv. Rolul fiziologic al heparinei ar putea consta în contracararea micilor creșteri sporadice de tromboplastină circulantă; totuși, de obicei heparina nu este prezentă în cantități suficiente pentru a împiedica procesul de coagulare, dacă survine o creștere bruscă și importantă a tromboplastinei eliberate din trombocite și din țesuturile lezate în cursul hemoragiei sau datorită distrucțiilor tisulare. *În al treilea rînd*, heparina *împiedică acțiunea trombinei asupra fibrinogenului* și deci formarea fibrinei. În sînge, enzima proteolitică, trombina, se găsește în mod normal în antagonism cu o componentă antitrombinică a fracției albuminice a proteinei plasmatice; prin aceasta, acțiunea trombinei este împiedicată, iar coagularea intravasculară este evitată. Heparina însăși are numai o slabă activitate antitrombinică, neacționînd direct asupra fibrinogenului; cînd este însă amestecată cu plasma, combinația își mărește de cîteva ori capacitatea antitrombinică față de cea a heparinei sau a plasmei singure. Aceasta arată că este necesar un cofactor plasmatic pentru exercitarea acțiunii antitrombinice a heparinei. Cofactorul este prezent în fracția albuminică a plasmei totale, putînd fi identic cu antitrombina normală din ser. *În al patrulea rînd*, heparina *împiedică aglutinarea plachetelor*, probabil inhibînd formarea trombinei. Trombina face ca plachetele să devină adezive, să se lipească de suprafețele rugoase și să se dezin-

Scanned with OKEN Scanner

tegreze; prin distrugerea plachetelor este pusă în libertate o enzimă (tromboplastinogenaza), care activează tromboplastinogenul plasmatic, precursorul tromboplastinei. Aglutinarea trombocitelor joacă un rol important în faza inițială a formării trombului; împiedicînd aglutinarea plachetelor, heparina contribuie la întîrzierea formării trombului. Unul din factorii care reglează concentrația de heparină necesară prelungirii procesului de coagulare este cantitatea plachetelor circulante. Astfel, bolnavii cu trombocitopenie manifestă o susceptibilitate crescută față de heparină. În felul acesta, numărul plachetelor poate constitui un factor important în „testul de toleranță la heparină" (vezi mai jos).

Intensitatea și durata acțiunii anticoagulante. Intensitatea efectului anticoagulant al heparinei variază de la bolnav la bolnav, dar este aproape proporțională cu doza folosită. Durata acțiunii heparinei administrate intravenos este scurtă; de exemplu, o doză unică intravenoasă de 60 mg prelungește timpul de coagulare de aproximativ cinci ori, după o perioadă de latență de 10 minute; efectul dispare, de obicei, complet după 1—3 ore. De aceea, este nevoie de injecții repetate sau de perfuzarea intravenoasă continuă pentru a menține creșterea timpului de coagulare. Deoarece tratamentul cu heparină poate fi necesar timp de zile sau chiar cîteva săptămîni, asemenea injecții sînt incomode și costisitoare. Mijlocul pentru a evita aceste dificultăți va fi expus mai jos. În general, se admite că nu există o fază de „ricoșeu" în acțiunea heparinei și că sîngele nu devine hipercoagulabil după epuizarea efectului medicamentului. Acest aspect necesită să fie cercetat mai departe.

Heparina și lipemia. Hahn (1943) a fost primul care a remarcat că turbiditatea plasmei, determinată de *lipemia alimentară*, dispare după injectarea heparinei, dar nu și după adăugarea medicamentului *in vitro* în plasma lipemică; aceste observații au fost confirmate și completate de numeroase studii ulterioare. Multe experiențe au fost consacrate mecanismului acțiunii chilolitice a heparinei. Se pare că anumiți factori tisulari sau plasmatici intervin în limpezirea plasmei lipemice și că activarea mecanismului de limpezire constituie una din funcțiile heparinei; natura exactă a factorilor de clarificare și rolul heparinei în activarea și formarea acestora nu a fost încă precizată complet. Substanțele heparinoide sintetice manifestă, în general, același efect ca și heparina, iar protamina are o acțiune antagonistă asupra procesului chilolitic. Într-adevăr, protamina și, într-o măsură mai mică, albastrul de toluidină, fac să crească concentrația lipidelor plasmatice și a lipoproteinelor, eventual prin contracararea heparinei prezente în mod normal în sînge, blocîndu-i acțiunea în transportul lipidelor. Lipemia produsă prin injectarea unei emulsii de grăsimi este și ea clarificată de heparină. Printr-un mecanism neelucidat, heparina înlesnește ieșirea chilomicronilor (constituiți aproape în întregime din grăsimi neutre) din capilare și trecerea în țesuturile în care grăsimile neutre sînt metabolizate. Injectarea repetată a heparinei poate epuiza un anumit factor, aflat în cantitate limitată, astfel că clarificarea plasmei nu mai are loc, cu toată concentrația crescută a heparinei din plasmă. Se afirmă că lipemia alimentară nu este clarificată de heparină tot atît de activ la bolnavii arterioscleroși ca la persoanele normale (Bragdon și Havel, 1954; Spitzer 1954 și alții).

Cercetările asupra ultracentrifugării plasmei au arătat că injectarea de heparină poate determina modificări apreciabile ale *spectrului lipoproteinelor* din plasma umană, prin transformarea rapidă a moleculelor lipoproteice mari în molecule mai mici. Heparina acționează mai ales făcînd să scadă concentrația agregatelor lipoproteice cu poziția înaltă S_f 35—100 (unități de flotație Svedberg); cele situate în partea inferioară a scării S_f sînt mai puțin afectate (Graham și alții, 1951; Jones și alții, 1951; Loewe și alții, 1953 și alții). Mecanismul acțiunii heparinei asupra agregatelor lipoproteice este necunoscut. Unii cercetători sînt de părere că numai starea fizică a lipidelor și lipoproteinelor din sînge este modificată de medicament. S-a afirmat totuși că plasma indivizilor heparinizați, dacă este incubată împreună cu lipoproteinele, provoacă hidroliza parțială a esterilor gliceridici, cu punerea simultană în libertate a acizilor grași. De asemenea, heparina produce o creștere rapidă a activității tributirinesterazei plasmatice *in vivo* la cîini, o dată cu clarificarea lipemiei alimentare; această creștere a activității enzimatice nu se constată însă la omul heparinizat (Levy și Swank, 1954).

Deoarece ateroscleroza omului este considerată de unii cercetători a fi legată din punct de vedere etiologic de existența unui spectru anormal al lipoproteinelor serice (concentrația crescută a particulelor S_f 10—100), tratamentul cu heparină a fost experimentat la bolnavii cu ateroscleroză, în special la cei cu insuficiență coronariană; s-a susținut că tratamentul cronic cu heparină restabilește tabloul lipoproteic normal și exercită o acțiune favorabilă la bolnavii cu crize de angină pectorală (Graham și alții, 1951; Jones și alții, 1951). Din păcate, aceste afirmații n-au fost fundamentate prin studii atente, bazate pe investigații corespunzătoare, înregistrări electrocardiografice, teste de toleranță la efort și alte metode asemănătoare (Chandler și Mann, 1953; Binder și alții, 1953; Gruner și alții, 1953 și alții). Într-adevăr, nu s-au constatat efecte persistente sau cumulative nici asupra concentrației colesterolului seric și nici asupra tabloului lipoproteinelor serice. Tratamentul cu heparină nu s-a dovedit activ la bolnavii arteriosclerotici, la cei cu obliterări arteriale și claudicație intermitentă. Ar fi însă posibil ca tratamentul cronic cu heparină să aibă, după o administrare îndelungată, un efect favorabil la bolnavii cu metabolism lipidic alterat, așa cum se întîlnește în hiperlipemia idiopatică și în xantomatoza hipercolesterolemică primitivă; rezultatele cercetărilor în curs sînt așteptate cu interes (Bolinger și alții, 1954; Hertzstein și alții, 1954; Lever și alții, 1954).

Alte acțiuni. Viteza de sedimentare a eritrocitelor nu este simțitor modificată datorită dozelor de heparină utilizate în clinică, astfel că valoarea acestei probe rămîne neinfluențată la bolnavii heparinizați (Cosgriff, 1948). Dar, adăugînd heparină *in vitro* la probele de sînge cu care se execută testul, se obțin valori diferite de cele înregistrate la sîngele făcut incoagulabil cu oxalat sau citrat. Heparina nu influențează rezultatele *analizelor chimice* sau ale *investigațiilor morfologice* ale sîngelui; recoltarea sîngelui pentru numărătoarea globulelor albe trebuie însă amînată cu două ore, dată fiind tendința leucocitelor de a se aglutina și de a dispare din sîngele heparinat. Heparina leagă *complementul*, influențînd astfel unele teste serologice în legătură cu complementul. Sîngele heparinat este inutilizabil și în *experiențele asupra*

Scanned with OKEN Scanner

izoaglutinării, deoarece medicamentul face să scadă titrul izoaglutininelor. Heparina inhibează *hemoliza*, determinînd creșterea rezistenței eritrocitelor la soluțiile saline hipotonice; de aceea, sîngele heparinizat nu poate fi folosit în testele de fragilitate globulară. La animalele de experiență *formarea sîngelui noroios* în vasele obstruate nu este împiedicată de heparină, dar masele rezultate nu aderă la endoteliu, iar trombusul nu se formează. Cantitatea de heparină folosită pentru a împiedica coagularea are un efect foarte redus asupra presiunii osmotice și nu influențează *măsurarea hematocritului*. Unii au susținut, iar alții au negat rolul protector al heparinei în *șocul anafilactic* experimental.

„Heparinemia" și substanțele antiheparinice. S-a pretins că alterarea procesului de coagulare a sîngelui în unele sindroame hemoragice s-ar datori creșterii concentrației sanguine a unor factori cu acțiune asemănătoare heparinei („heparinemia"). Astfel, s-a observat că tendința la sîngerare manifestată de unii din cîinii expuși la doze mortale de radiații ionizante se datorește unui factor anticoagulant circulant cu proprietăți asemănătoare heparinei; existența acestui anticoagulant în circulație a fost dedusă mai ales din faptul că albastrul de toluidină și sulfatul de protamină (salmina), substanțe care inhibează heparina, opresc hemoragiile și readuc la normal timpul de coagulare. De asemenea, în unele stări hemoragice clinice, caracterizate prin trombocitopenie și creșterea timpului de coagulare (ca la bolnavii de leucemie și la cei tratați intens cu azot-iperită, fosfor radioactiv sau teleroentgenterapie), alterarea plasmatică este corectată uneori, nu numai *in vitro*, dar și *in vivo*, cu sulfat de protamină sau albastru de toluidină; în asemenea cazuri, prelungirea timpului de coagulare se datorește, probabil, creșterii concentrației substanțelor cu acțiune heparinică din sînge (Allen și alții, 1947 și ulterior).

Factorii antiheparinici pot fi utilizați și la combaterea tendinței la sîngerare manifestată de bolnavii cărora li s-au administrat cantități excesive de heparină. Sîngele acestor bolnavi trebuie mai întîi testat *in vitro*, atît pentru a se preciza dacă timpul de coagulare este prelungit, cît și pentru a stabili dacă adăugarea substanței antiheparinice va permite sîngelui să se coaguleze (testul de titrare a protaminei). În timp ce protamina contracarează heparina foarte rapid *în vivo*, efectele ei durînd numai două ore, sau chiar mai puțin, dimpotrivă, albastrul de toluidină are o acțiune lentă, dar efectele lui persistă timp de multe ore. *Sulfatul de protamină* se găsește sub formă de soluție 1%, în fiole de 5 ml; pentru a contracara supradozarea heparinei, soluția este diluată cu ser fiziologic și injectată lent intravenos în doză echivalentă, miligram la miligram, celei de heparină administrată în prealabil, fără însă a se depăși doza de 50 mg dintr-o dată. În tratamentul unor afecțiuni hemoragice spontane, doza zilnică totală de protamină este de 5—6 mg/kilocorp, injectată în două prize egale, la interval de 6 ore; doza stabilită se diluează în 300 ml ser fiziologic și se perfuzează lent intravenos. Doza de albastru de toluidină este de 4—6 mg/kilocorp și se injectează lent intravenos. Nici sulfatul de protamină și nici albastrul de toluidină nu sînt preparate oficiale sau incluse în M.N.N.

Hipoheparinemia și „testul de toleranță la heparină". Unii bolnavi cu tendință la coagulare intravasculară prezintă o toleranță crescută la administrarea de heparină; se presupune că asemenea indivizi „hiporeactivi" posedă o cantitate scăzută de factori anticoagulanți fiziologici în sînge. Heparina a fost de aceea introdusă într-un test de coagulabilitate la bolnavii în perioada imediat următoare intervențiilor chirurgicale și la cei cu boli trombo-embolice și afecțiuni vasculare periferice, urmărindu-se dublul scop de a descoperi pe cei care au nevoie de medicația anticoagulantă și pentru a preciza reactivitatea lor în vederea stabilirii dozelor terapeutice corespunzătoare. Testul lui Takats (1943), în forma lui inițială, consta dintr-o injecție intravenoasă cu 10 mg heparină, urmată de determinarea intensității și a duratei efectului anticoagulant. Ulterior au fost introduse diverse modificări, elaborîndu-se și teste *in vitro*. Este necesară o uniformizare a tehnicilor și o mai mare acumulare de date clinice pentru generalizarea „testului de toleranță la heparină" ca mijloc de descoperire a bolnavilor cu tendință la coagulare intravasculară.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Deoarece heparina administrată oral este inactivă, ea trebuie aplicată parenteral. Medicamentul se absoarbe rapid de la locul injectării subcutanate sau intramusculare: absorbția poate fi întîrziată în mod corespunzător prin utilizarea unor vehiculanți sau vasoconstrictori speciali (vezi mai jos). Metabolismul heparinei în organism nu este complet cunoscut. Chiar după injectarea intravenoasă a unor doze mari, concentrația heparinei plasmatice scade rapid, fapt care explică durata scurtă a acțiunii heparinei administrată pe această cale. Substanța se degradează, parțial, prin depolimerizare într-un compus inactiv *(uroheparină)*, care apare în urină; o mică parte se excretă sub forma activă prin rinichi, iar restul este probabil distrus în organism de *heparinază*. După o doză intravenoasă mare (350—550 mg), la om, aproximativ 40% din medicamentul injectat este decelat în urină, numai 15% păstrîndu-și însă proprietățile anticoagulante. Mult mai puțină heparină se excretă după injectarea intramusculară. Dacă protamina este administrată la scurt timp după heparină, anticoagulantul este complet distrus în organism. Atît heparina, cît și uroheparina sînt rapid excretate prin rinichi, conferind urinii proprietățile ei de colorație metacromatică. Mecanismul exact al eliminării renale a heparinei la om este necunoscut. La iepure, anticoagulantul este excretat, atît prin filtrare glomerulară, cît și prin secreție tubulară; la cîini, heparina apare în urină în cantități mici sau este absentă, astfel că nefrectomia nu modifică reactivitatea animalului față de acest medicament. Fracțiunea de heparină reținută în organism este depozitată timp de două săptămîni în diverse organe, în special în rinichi, ficat, splină și plămîni (Asplund și alții, 1939; Piper, 1947; Marbet și Winterstein, 1951; Jaques și alții, 1952, 1953).

Standardizare, titrare și preparate. Datorită faptului că preparatele de heparină nu sînt suficient de purificate pentru a permite ca activitatea lor să fie corect determinată în unități de greutate, este necesară testarea lor biologică, dozele fiind prescrise în unități oficiale de efect anticoagulant. Deși au fost propuse numeroase metode fizice și chimice de standardizare,

Scanned with OKEN Scanner

a heparinei, cele mai sigure sînt metodele biologice, bazate pe utilizarea anumitor sisteme de producere a coagulării sîngelui, după dorinţă (Jaques şi Charles, 1941; Jorpes, 1946; Blombäck şi alţii 1953).

Metoda de titrare înregistrată în F.S.U. se bazează pe folosirea plasmei de oaie, capacitatea anticoagulantă a heparinei fiind măsurată prin utilizarea unui preparat standard. *Unitatea internaţională de activitate heparinică* este identică *unităţii Toronto*, propusă iniţial; ea reprezintă activitatea a 0,01 mg de sare de bariu a heparinei de bou purissimă, aşa cum au recomandat Murray şi Best (1938). (1 mg din această sare de bariu împiedică coagularea a 500 mg de sînge de pisică timp de 24 de ore, la temperatura de 0°C.) *Standardul internaţional provizoriu* este sarea neutră de sodiu uscată a heparinei, obţinută din sarea de bariu foarte activă; are o concentraţie de 130 u./mg. *Unitatea de heparină* a F.S.U. reprezintă activitatea specifică a cantităţii *standard de heparină sodică*, F.S.U., echivalentă cu o *unitate provizorie internaţională de heparină*. (Heparina utilizată în Suedia este cam cu o treime mai puţin activă decît cea folosită în S.U.A.; trebuie ţinut seama de aceasta la interpretarea schemelor de dozare prezentate în multe articole suedeze despre heparină.)

Heparina sodică, F.S.U., este un preparat standardizat de heparină, care posedă *cel puţin* 100 unităţi F.S.U. de activitate anticoagulantă pe miligram. Se obţine din ficatul sau plămînii mamiferelor domestice, folosite în alimentaţia omului; din 45 kg plămîni de bovine se obţine numai 1 g heparină. Heparina sodică se prezintă ca o pulbere albă sau slab colorată, amorfă şi hidrosolubilă. Se găseşte de obicei sub formă de flacoane cu soluţie apoasă sterilă. Un ml soluţie conţine 1 000, 5 000, 10 000 sau 20 000 u. F.S.U. de activitate heparinică; 1 000 u. sînt echivalentul a aproximativ 10 mg de sare. Soluţiile de heparină sodică pot fi sterilizate trecîndu-le prin filtre bacteriene sau autoclavîndu-le la 110°C timp de 30 min.; soluţiile sterile pot fi conservate o perioadă indefinită în flacoane închise ermetic.

Soluţia de depozit a heparinei sodice, M.N.N., este un preparat de depozit foarte activ, injectabil intramuscular sau în straturile subcutanate profunde. Poate fi combinată sau nu cu substanţe vasoconstrictoare (adrenalină şi efedrină) în soluţii apoase, în fiole de 1 ml; 1 ml conţine 20 000 u. (aproximativ 200 mg) de heparină sodică.

Heparina în soluţia lui Pitkin este un preparat de depozit destinat administrării subcutanate profunde; 1 ml reprezintă, de obicei, 10 000 u. (aproximativ 100 mg) de heparină sodică într-un vehicul apos care conţine gelatină şi dextroză. Se prepară *cu* sau *fără* substanţe vasoconstrictoare (adrenalină şi efedrină). Preparatul nu este oficial şi nu este inclus în M.N.N. Au fost experimentate şi alte preparate de heparină cu acţiune întîrziată, aşa cum este o suspensie apoasă de heparină-butacaină (Loomis şi Jesseph, 1952), dar nici unul din ele nu are încă utilizare clinică.

Căi de administrare şi posologie. Heparina se administrează pe cale intravenoasă, subcutanată sau intramusculară; este inactivă pe cale bucală, iar pretinsa eficacitate a medicamentului în aplicare sublinguală rămîne să fie demonstrată. Heparina poate fi administrată *intravenos*, fie prin perfuzie picătură cu picătură, fie prin injectarea intermitentă. La utilizarea *tehnicii perfuziei continue*, o cantitate de 10 000—20 000 u. (100—200 mg) de heparină sodică este adăugată la 1 l de soluţie sterilă de glucoză 5% sau de soluţie de clorură de sodiu 0,9%; ritmul perfuzării este stabilit, în general, la 1 ml/min. Doza de care au nevoie unii bolnavi pentru menţinerea timpului optim de coagulare este atît de mare (2 000 u./oră), încît datorită volumului considerabil al lichidului introdus, se poate ajunge la diluarea sîngelui şi la edeme; această complicaţie trebuie evitată la bolnavii cu insuficienţă cardiacă sau renală şi poate fi prevenită folosind soluţii de heparină mai concentrate. Timpul de coagulare a sîngelui venos se măsoară înainte de a se începe perfuzarea heparinei, apoi iarăşi după două ore şi, în continuare, de două ori pe zi. *Metoda injectării intermitente* implică injectarea a 5 000 u. (50 mg) de heparină sodică, într-un volum corespunzător de soluţie de clorură de sodiu 0,9%, la intervale de patru ore; de regulă, nu se depăşeşte doza zilnică totală de 25 000 u. (250 mg). La administrarea intravenoasă a heparinei, timpul de coagulare a sîngelui venos trebuie să fie determinat înaintea administrării iniţiale a substanţei şi, după aceea, la intervalele indicate; schema de dozare este astfel adaptată în vederea menţinerii timpului de coagulare între 15 şi 20 min. (de aproximativ două sau trei ori mai mare decît cel normal, după metoda lui Lee şi White). „Testul de toleranţă la heparină", descris mai sus, poate fi utilizat la determinarea dozei iniţiale de heparină.

Principalele dezavantaje ale heparinei administrate intravenos ţin de costul ridicat, neplăcerea provocată bolnavului şi durata scurtă a acţiunii. S-au depus, de aceea, eforturi însemnate pentru a se obţine preparate *intramusculare*, mai ales soluţii concentrate, care să pună în libertate heparina pe încetul, într-un răstimp suficient de lung (Duff şi alţii, 1951 şi mulţi alţii). Se poate injecta intramuscular la intervale relativ distanţate cîte 1 ml dintr-o soluţie apoasă concentrată de heparină. Doza necesară este de obicei de 12 000 u. (120 mg), la interval de 8 ore, sau 20 000 u. (200 mg), la 12 ore; o primă injecţie de amorsare de 40 000 u. (400 mg) în 2 ml a fost utilizată pentru a favoriza acţiunea, dar în unele cazuri poate fi necesară începerea

Scanned with OKEN Scanner

tratamentului cu o doză intravenoasă de heparină. Prelungirea satisfăcătoare a timpului de coagulare a fost menținută pe o durată de mai multe zile, printr-o administrare intramusculară judicioasă a heparinei. La locul de injectare se produc uneori hematoame și dureri moderate. Eventualitatea apariției hematoamelor poate fi redusă prin folosirea unui ac fin. Infiltrarea locului de injectare cu o cantitate mică de hialuronidază micșorează durerea, dar grăbește simțitor absorbția heparinei.

Injectarea *subcutanată profundă* a heparinei a fost și ea larg întrebuințată. Pentru aceasta se folosesc soluții apoase concentrate. Dozele și intervalele dintre injecții sînt, în general, similare celor indicate mai sus pentru administrarea intramusculară. O singură injecție de 1 ml, conținînd 20 000 u. (200 mg) de heparină sodică, prelungește de obicei timpul de coagulare în gradul urmărit pe o perioadă de 12—16 ore. Preparatele cu resorbție întîrziată (gelatină—glucoză, cu sau fără substanțe vasoconstrictoare) sînt, de asemenea, folosite pentru administrarea subcutanată profundă în coapsă și fese; acțiunea anticoagulantă începe în 2—4 ore, o singură doză adecvată (20 000 — 30 000 u.) putînd menține la nivelul corespunzător starea de heparinizare a bolnavului pe o durată de o zi sau chiar mai mult; durerea și hematoamele la locul injectării au devenit mai puțin frecvente o dată cu ameliorarea preparatelor (Loewe, 1947; Loewe și alții 1951). Timpul de coagulare trebuie menținut la valori nu mai mici decît triplul celor înregistrate imediat înaintea administrării heparinei. Părerile sînt împărțite în ceea ce privește eficacitatea acestor preparate de depozit; în timp ce unii autori consacrați recomandă acest tip de tratament, alții consideră că el nu este superior soluțiilor apoase concentrate de heparină, injectate intramuscular, alții, în sfîrșit, preferă injecțiile intravenoase intermitente tuturor celorlalte forme de terapie heparinică.

Toxicitate și contraindicații. Preparatele de heparină purificate sînt prin excelență netoxice, dozele mari intravenoase neprovocînd alte modificări decelabile în afară de efectele asupra coagulării sanguine și lipemiei. Întîmplător, unii bolnavi hipersensibili la heparină manifestă reacții anafilactice. Din fericire, lucrul acesta se întîmplă rar. Sensibilitatea la heparină poate determina stări grave astmatice, urticarie intensă, rinită, lăcrimare, febră etc. Compusul trebuie folosit cu grijă la bolnavii alergici. Tratamentul cu heparină a provocat în unele cazuri o alopecie generalizată sau limitată la regiunea tîmplelor; mecanismul fenomenului este necunoscut; substituenții sintetici ai heparinei sînt deosebit de susceptibili să producă alopecia (Hirschboeck și alții, 1954). Se pare că heparina nu împiedică în prea mare măsură depunerea extravasculară a fibrinei, astfel că nu întîrzie vindecarea leziunilor chirurgicale. Cînd se intenționează aplicarea unui tratament postoperator cu heparină, la suturarea plăgilor chirurgicale trebuie folosit un material neabsorbabil sau greu absorbabil.

Pericolul principal determinat de heparină este *hemoragia*. Această complicație gravă survine, de obicei, numai la bolnavii la care heparina este folosită profilactic, după operații, în special în intervențiile de chirurgie vasculară; aceeași complicație survine rareori în urma administrării heparinei în afecțiunile tromboembolice. Hemoragia poate produce un hematom al plăgii chirurgicale; complicația nu este însă decît rareori gravă, dacă se împiedică infectarea și dacă acumulările mari de sînge sînt aspirate. Anumiți bolnavi pot rareori sîngera în regiuni în care nu s-a intervenit chirurgical, fiind semnalate cazuri de hemoragii cerebrale, hematurii masive și hemotorax. Moartea datorită unor asemenea hemoragii este rară. Evident, supradozarea trebuie evitată. Heparinizarea excesivă și hemoragia provocată de heparină sînt combătute, de obicei, prin simpla suspendare a tratamentului. În caz de urgență, se poate aplica transfuzia de sînge. Folosirea sulfatului de protamină sau a albastrului de toluidină pentru restabilirea rapidă a timpului de coagulare a fost menționată mai sus.

Heparina este *contraindicată* în cazul următoarelor afecțiuni: tendință manifestă la sîngerare (hemofilie, purpură, icter, hemoragii postoperatorii etc.), avort iminent, endocardită bacteriană subacută, suspiciune de hemoragie intracraniană, leziuni ulceroase inaccesibile (îndeosebi ale tractului gastro-intestinal), sensibilizare la heparină și stări de șoc.

Indicații terapeutice. Utilizarea clinică a proprietăților anticoagulante ale heparinei este prezentată într-un paragraf ulterior al capitolului de față. Eficacitatea tratamentului cu heparină în ateroscleroză a fost prezentată mai înainte.

Substituenții heparinei. Elucidarea structurii chimice a heparinei a dat un nou impuls căutării unor substituenți sintetici mai ieftini și cu o acțiune mai prelungită. Au fost realizate multe substanțe, dar actualmente ele sînt prea toxice sau nesatisfăcătoare din alte puncte de vedere, pentru utilizarea clinică; printre ele se numără o serie de coloranți (clorazol albastru deschis și coloranții azosulfonici înrudiți) și esteri ai acidului sulfuric cu polizaharidele.

Paritolul. Acest compus este un ester polisulfuric al acidului polianhidromanuronic, obținut prin esterificarea acidului alginic extras din varec (Seifter și Begany, 1948). Proprietățile sale anticoagulante sînt, în mare parte, asemănătoare celor ale heparinei, fiind blocate de dozele mari de protamină. Paritolul este de șapte ori mai puțin activ decît heparina, luînd ca unitate de comparație greutatea, dar durata efectului său anticoagulant este de două sau trei ori mai mare decît cea a heparinei. Dată fiind acțiunea sa locală iritantă, paritolul nu poate fi injectat subcutanat sau intramuscular, astfel că trebuie aplicat intravenos. La animale,

Scanned with OKEN Scanner

aproximativ 25% din doza administrată se excretă prin urină. Restul se pare că este inactivat în sînge şi apoi metabolizat de sistemul reticulo-endotelial. Dintre *fenomenele toxice* acute observate după injectarea paritolului la om, menţionăm hipotensiunea tranzitorie, congestia feţei, tumefierea feţei, a mîinilor şi a picioarelor, colapsul vascular, greaţa, vărsăturile, cefaleea, ameţelile şi furnicăturile la extremităţi şi faţă. La bolnavii cu insuficienţă renală, paritolul poate altera şi mai mult funcţia respectivă. Deşi paritolul a fost utilizat la om ca substituent al heparinei într-o serie de afecţiuni trombo-embolice, el este prea toxic pentru generalizarea folosirii lui în stadiul actual de purificare. Medicamentul nu este oficial şi nu este descris în M.N.N.

Mepesulfatul. Acest compus, denumit iniţial *treburon*, este sarea de sodiu glicozid metilic ester sulfuric al acidului metilpoligalacturonic. A fost propus pentru prima oară ca substituent al heparinei de către Mangieri şi colaboratorii săi (1951), fiind apoi experimentat sporadic în clinică, dar s-a dovedit mult prea toxic pentru a fi utilizat la om. Alopecia este un accident obişnuit la o mare parte din indivizii cărora li se administrează mepesulfat. Medicamentul este utilizat numai pentru aplicaţii la animale şi în scop experimental. Nu este oficial şi nu este descris în M.N.N. Mepesulfatul este hidrosolubil şi stabil în soluţie. Intensitatea activităţii sale anticoagulante este de aproximativ trei ori mai mică decît cea a heparinei, la greutate egală, durata de acţiune fiind cam aceeaşi. Prelungirea timpului de coagulare se realizează mai ales printr-un mecanism antitrombinic. Protamina neutralizează acţiunea anticoagulantă a mepesulfatului. Substanţa se excretă parţial prin urină; circuitul ei metabolic este necunoscut.

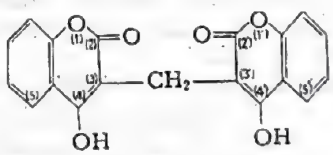
Dextransulfatul. Constatîndu-se că esterii sulfurici obţinuţi din dextran sînt anticoagulanţi şi că toxicitatea lor scade o dată cu greutatea moleculară, au fost preparate şi studiate pentru calităţile lor clinice şi biologice o serie de asemenea substanţe utilizabile ca substituenţi ai heparinei (Ricketts, 1952; Walton, 1952). Dextransulfatul cu dimensiuni moleculare şi conţinut sulfuric corespunzător a şi intrat în experimentarea clinică preliminară (Ricketts şi alţii, 1953). Compusul se aseamănă cu heparina în ceea ce priveşte mecanismul de acţiune, promptitudinea şi durata efectului anticoagulant, capacitatea de clarificare a plasmei lipemice, necesitatea administrării parenterale şi antagonismul cu protamina. Produsul se procură din comerţ numai în scop experimental, fiind necesare cercetări clinice ulterioare pentru stabilirea valorii sale terapeutice. Dextransulfatul are importantul avantaj de a fi mai ieftin decît heparina.

BISHIDROXICUMARINA

Istoric. În iarna lui 1921—1922, veterinarii din provincia canadiană Alberta şi cei din Dakota de Nord au semnalat o nouă boală a vitelor cornute, „boala trifoiului dulce", caracterizată prin sîngerări exagerate şi uneori mortale, survenind după răniri sau intervenţii chirurgicale (castrare, tăierea coarnelor). Din cauza marilor pierderi băneşti provocate, au fost iniţiate de îndată cercetări asupra bolii şi prevenirii ei. Schofield (1922, 1924) a descris modificările patologice observate şi a atras atenţia asupra vicierii mecanismului coagulării, emiţînd ipoteza, ca şi alţi cercetători, că boala ar fi datorită unei substanţe toxice (melilotoxina) din fînul alterat de trifoi dulce; el a reuşit, de asemenea, să reproducă sindromul hemoragic prin hrănirea iepurilor cu furaj alterat. Cercetări ulterioare, mai complete, au fost întreprinse asupra acestei boli de către Roderick (1929 şi ulterior), care a dovedit că sîngerarea se datora unui deficit de protrombină şi a arătat că substanţa toxică era, eventual, un produs de descompunere a cumarinei; atît el, cît şi alţii au încercat, dar fără succes, să extragă substanţa toxică din trifoiul alterat. În 1934 au fost iniţiate ample cercetări asupra bolii de către Staţia agricolă experimentală din Wisconsin sub conducerea lui Link, Campbell şi a colaboratorilor acestora. Lucrările au fost favorizate de elaborarea unei metode cantitative de determinare a protrombinei de către Quick şi colaboratorii săi (Quick şi alţii, 1935; Quick, 1937); modificarea metodei lui Quick a furnizat o tehnică valoroasă pentru extragerea şi izolarea substanţei care provoacă boala. Principiul activ a fost obţinut în cele din urmă de către Campbell şi Link (1941), în stare pură cristalizată, şi identificat chimic ca 3,3′-metilen-bis-(4-hidroxicumarina), unicul derivat biscumarinic întîlnit în natură. Substanţa a fost denumită la început *dicumarină*, iar mai tîrziu *dicumarol* de către Consiliul de farmacie şi chimie şi înregistrată în F.S.U. sub numele de *bishidroxicumarină*. Compusul a fost apoi sintetizat, dovedindu-se a fi chimic identic cu produsul natural şi tot atît de activ din punct de vedere biologic (Overman şi alţii, 1942). Este interesant de notat că acelaşi produs chimic fusese sintetizat de Anschütz, în 1903.

În 1934, Morawitz a presupus că tromboza poate fi împiedicată dacă s-ar descoperi un agent care să blocheze selectiv şi reversibil producerea protrombinei de către ficat. Iată că acest agent ne-a fost pus la îndemînă prin descoperirea bishidroxicumarinei. Meyer şi Bingham, ca şi colaboratorii lor (1941 şi ulterior) de la Universitatea din Wisconsin, şi Butt şi Allen şi colaboratorii lor (1941 şi ulterior) de la Clinica Mayo au întreprins curînd după aceea primele experienţe clinice cu acest compus. Au urmat nenumărate publicaţii asupra indicaţiilor sale terapeutice ca anticoagulant într-o serie de afecţiuni medicale şi chirurgicale. Captivanta istorie a descoperirii acestui preţios anticoagulant — ca rezultat al unor cercetări temeinice şi perseverente asupra cauzelor bolii trifoiului dulce a vitelor cornute — este aproape unică în analele medicinei. Această istorie a fost competent relatată de Link (1944).

Chimie. Bishidroxicumarina este 3,3′-metilen-bis-(4-hidroxicumarina). Ea are următoarea formulă chimică:



Bishidroxicumarina

Compusul se prezintă ca o pulbere cristalină, incoloră. Este o substanţă relativ insolubilă în apă, acizi şi solvenţi organici obişnuiţi, formînd însă săruri solubile cu bazele tari. Soluţiile sării de sodiu sînt instabile şi au o reacţie prea alcalină pentru a fi practic utilizabile în administrări intravenoase.

Cumarina, F.N., principiul aromatic al familiei *Melilotus*, este substanţa care conferă fînului proaspăt cosit mirosul său caracteristic; este folosită pentru a da tutunului de calitate inferioară o aromă vanilată şi ca ingredient în unele parfumuri, medicamente, alimente; dată fiind eventuala sa acţiune hepatotoxică, cumarina nu trebuie întrebuinţată la

prepararea alimentelor. Mirosul de vanilie al anumitor loturi de conserve de mazăre se datorește cumarinei din trifoiul de pe cîmpurile în care a fost cultivată mazărea. Dacă la finul de lucernă incomplet uscat se adaugă cumarină, amestecul devine net toxic (Smith și Brink, 1938); actualmente este un lucru perfect stabilit că cumarina din trifoiul dulce alterat în silozuri constituie precursorul bishidroxicumarinei.

Corelația dintre structura chimică și proprietățile anticoagulante. În căutarea substanței active din trifoiul dulce alterat, Link și colaboratorii săi au studiat peste 150 de produse de substituție și degradare ale bishidroxicumarinei; cam 40 din acestea au prezentat proprietăți anticoagulante. Bishidroxicumarina este una din cele mai active substanțe din acest grup; substituirile efectuate în molecula sa fac să descrească efectul anticoagulant. Complexul structural indispensabil activității anticoagulante depinde de integritatea radicalului 4-hidroxicumarinic, cu poziția 3 substituită printr-un radical carbonic sau un atom de hidrogen. Pentru exercitarea unei activități intense este necesară molecula bis-4-hidroxicumarină sau o structură 4-hidroxicumarină cu un substituent în poziția 3, avînd un grup cetonic în corelația spațială 1,5 cu oxidrilul enolic al 4-hidroxicumarinei. Aceasta nu înseamnă însă că bishidroxicumarina ar fi cel mai energic anticoagulant chimic din seria sa; într-adevăr, unii compuși înrudiți sînt mai activi și poate mai puțin toxici. Deși bishidroxicumarina și congenerii săi activi pot fi oxidați *in vitro* pînă la acid salicilic, nu avem dovezi în sprijinul ipotezei că efectul hipoprotrombinemic al acestor compuși s-ar datori degradării lor metabolice în salicilați; salicilatul nu apare în urină după administrarea bishidroxicumarinei. Într-adevăr, în anumite condiții experimentale, acidul salicilic poate micșora efectiv reacția hipoprotrombinemică determinată de bishidroxicumarină la animalele de experiență (Field, 1953). Asemănarea de structură chimică dintre vitamina K și 4-hidroxicumarină lasă să se presupună că mecanismul acțiunii bishidroxicumarinei constă dintr-un efect competitiv între această substanță și utilizarea hepatică a vitaminei K în sinteza protrombinei (vezi mai jos).

ACȚIUNI FARMACOLOGICE

Cu excepția anumitor efecte toxice semnalate după doze mari, bishidroxicumarina nu are alte proprietăți farmacologice importante în afara celor care intervin în coagularea sîngelui.

Acțiunea asupra coagulării sîngelui. Bishidroxicumarina influențează coagularea sîngelui, determinînd o hipoprotrombinemie. Ea nu acționează cînd este adăugată sîngelui scos din organism, iar *in vivo* începe să-și exercite efectul numai după o perioadă de latență de 12—24 de ore. Chiar dozele mari sau administrarea intravenoasă de sare disodică nu grăbesc manifestarea acțiunii. Latența se datorește faptului că substanța nu acționează direct asupra protrombinei circulante, ci reducînd producția hepatică a acestei proteine. Deoarece sînt necesare 24 de ore pentru consumarea în organism a întregii protrombine circulante, efectul inhibării medicamentoase a sintezei sale nu se manifestă decît după cîteva ore.

Mecanismul de acțiune. Inhibarea sintezei protrombinei de către bishidroxicumarină, la animale și la om, a fost demonstrată de mulți cercetători. Această acțiune este strict specifică, deși dozele foarte mari pot reduce și producția hepatică de fibrinogen. Perfuziile experimentale au demonstrat că ficatul animalului bishidroxicumarinizat nu distruge protrombina și că activitatea protrombinică a sîngelui unui asemenea animal poate crește simțitor după perfuzarea acestui sînge printr-un ficat normal (Lupton, 1947). Celelalte funcții ale ficatului normal, în afara sintezei protrombinei și a fibrinogenului, nu sînt afectate nici chiar de dozele letale de medicament.

Mecanismul prin care compusul inhibează producția de protrombină nu a fost pe deplin elucidat, dar multe probe indirecte lasă să se presupună că substanța împiedică participarea vitaminei K la sinteza hepatică a protrombinei. Se afirmă că, atît bishidroxicumarina, cît și vitamina K au afinitate pentru apoenzima indispensabilă sintezei protrombinei; de aceea, medicamentul acționează ca o „antivitamină", vitamina K servind drept grup prostetic, care se combină cu apoenzima pentru a forma enzima activă esențială în elaborarea protrombinei (Collentine și Quick, 1951). Rolul vitaminei K este pe larg prezentat în capitolul 75. Acțiunea bishidroxicumarinei este aproape perfect opusă celei a vitaminei K; prima determină o hipoprotrombinemie, în timp ce surplusul celeilalte provoacă o hiperprotrombinemie. Ca formulă, 4-hidroxicumarina este înrudită cu vitamina K, iar derivații săi 3-metilici nu posedă proprietăți anticoagulante, dar au oarecare efecte asemănătoare vitaminei K; tot astfel, anumite naftochinone se comportă mai degrabă ca anticoagulante, decît ca vitamină K. Deficitul în vitamină K produce hipoprotrombinemia și intensifică reacția la bishidroxicumarină; dimpotrivă, excesul de vitamină K, pe de o parte asigură o acțiune de protecție împotriva anticoagulantului, iar pe de altă parte înlesnește revenirea la normal după administrarea acestuia. Deși activitatea protrombinei este specific scăzută nu numai datorită bishidroxicumarinei, dar și carenței de vitamină K, vicierea coagulării în aceste două stări diferă sub anumite aspecte.

Aspecte cantitative. O doză inițială completă de bishidroxicumarină (200—300 mg) necesită 48—96 de ore pentru a determina efectele maxime. Dozele suplimentare zilnice (50—200 mg) se administrează *numai* cînd concentrația protrombinei depășește 25% din normal. (Concentrația protrombinei se exprimă în activitate protrombinică, adică în unități de timp necesar pentru a produce coagularea după recalcificarea plasmei oxalatate, nediluate sau diluate, la care s-a adăugat tromboplastină în exces. Dispunem de cîteva metode pentru determinarea activității protrombinice. Interpretarea unei cifre de protrombină poate prilejui serioase confuzii dacă metoda folosită și valorile nor-

Scanned with OKEN Scanner

male nu sînt precizate.) Scopul tratamentului este de a menţine nivelul activităţii protrombinice între 25 şi 15% din normal. La întreruperea administrării medicamentului sînt necesare 2—7 zile, sau chiar mai mult, pînă la revenirea la normal. Schemele fixe de dozare sînt riscante, datorită importantelor variaţii de reacţie. Este absolut necesar să se regleze doza de bishidroxicumarină prin determinări frecvente, uneori zilnice, ale timpului de protrombină, recurgînd la o tehnică de laborator corectă. Rezultatele obţinute prin diversele metode nu sînt însă comparabile, astfel că modificările cantitative ale concentraţiei protrombinei determinate de medicament, cu greu pot fi apreciate exact din datele furnizate în publicaţiile despre timpul de protrombină. Convertirea rezultatelor în concentraţii de protrombină depinde de tehnica folosită la stabilirea timpului de protrombină, cu referire specială la diluţia plasmei şi la intensitatea acţiunii tromboplastinei folosite. Metodele întrebuinţate la determinarea timpului de protrombină şi aprecierile contradictorii şi adesea extrem de critice din literatură, despre calităţile şi defectele lor, nu pot fi prezentate aci.

Acţiunea vitaminei K asupra hipoprotrombinemiei provocate de bishidroxicumarină. S-a menţionat anterior eventualitatea antagonismului structural dintre bishidroxicumarină şi vitamina K. Merită să fie amintite cîteva observaţii suplimentare. În perioada imediat următoare introducerii tratamentului cu bishidroxicumarină, încercarea de a preveni sau contracara acţiunea hipoprotrombinemică a acestui medicament cu ajutorul preparatelor de vitamină K hidrosolubilă nu a dat rezultate, în mare măsură datorită folosirii dozelor necorespunzătoare de vitamină. Experienţele ulterioare au demonstrat precis eficacitatea dozelor intravenoase mari şi repetate de vitamină K hidrosolubilă şi, în special, de vitamină K_1 şi oxid de K_1, în neutralizarea efectelor anticoagulantului şi în tratamentul hemoragiilor determinate de supradozare (Shapiro şi alţii, 1943, 1950; James şi alţii, 1949; Overman şi alţii, 1951; Bannon şi alţii 1953 şi mulţi alţii). Preparatele hidrosolubile (K_1 şi oxid de K_1) sînt distruse mai lent, exercitînd, de aceea, o acţiune mai intensă şi mai susţinută decît cea determinată de dozele unice de menadion la bolnavii cu o concentraţie ridicată şi prelungită de bishidroxicumarină. Sînt necesare doze superioare celor folosite în carenţele de vitamină K; efectele favorabile obţinute cu asemenea doze în readucerea timpului de protrombină la valori nepericuloase se manifestă în cîteva ore (fig. 89) şi se menţin timp de cîteva zile. După administrarea de oxid de vitamină K_1, timpul de coagulare revine la normal mai lent decît timpul de protrombină, astfel că, în cazurile de sîngerări grave, este necesară aplicarea transfuziei de sînge.

Acţiunea vitaminei C asupra bishidroxicumarinei. Anumite date lasă să se presupună că acidul ascorbic poate influenţa intensitatea şi durata acţiunii bishidroxicumarinei (Link, 1945). Cobaii în carenţă de vitamină C manifestă scăderea marcată a capacităţii de a restabili concentraţia protrombinei diminuată de bishidroxicumarină. Dozele mari de vitamină C apără cobaii împotriva anticoagulantului şi intensifică acţiunea antagonistă a vitaminei K faţă de acesta. Deşi este cu putinţă ca pentru sintetizarea rapidă a protrombinei să fie necesare cantităţi adecvate de vitamină C, aplicarea acestor observaţii la utilizarea clinică a bishidroxicumarinei, la bolnavii cu concentraţie normală de acid ascorbic, nu se dovedeşte indispensabilă.

Factori care influenţează eficacitatea. Numeroşi factori influenţează intensitatea şi durata acţiunii anticoagulante a bishidroxicumarinei. Am amintit mai sus importanţa variaţiilor individuale ale vitaminei K şi ale dozei. Se pare că vîrsta şi sexul nu modifică reactivitatea la medicament, dar bolnavii debilitaţi şi caşectici sînt mai sensibili la efectul său hipoprotrombinemic. Bolnavii cu leziuni hepatice sînt mai susceptibili la anticoagulant; într-adevăr, s-a emis ipoteza că răspunsul la o mică doză test de medicament poate constitui o preţioasă probă ajutătoare pentru investigarea funcţiei hepatice. Nefrectomia, la animale, şi insuficienţa renală, la om, prelungesc acţiunea anticoagulantă. Febra poate exacerba efectul anticoagulant. Bolnavii cu scorbut sînt mai sensibili la anticoagulant. Animalele nou-născute şi sugarii sînt deosebit de sensibili la medicament, datorită carenţei lor fiziologice în vitamină K. Un fenomen curios şi neexplicat este rezistenţa excepţională la bishidroxicumarină a animalelor care alăptează; într-adevăr, se afirmă că prolactina protejează organismul împotriva medicamentului. Administrarea prealabilă a bishidroxicumarinei exagerează reacţia la heparină. Adrenalina grăbeşte revenirea la normal a timpului de protrombină la animalele cărora li s-au administrat doze excesive de anticoagulant, dar nu se cunosc aplicaţii clinice ale acestei metode. Se pare că anestezia nu influenţează efectul hipoprotrombinemic.

Diferite alte modificări ale sîngelui. Bishidroxicumarina determină o scădere a capacităţii de aglutinare şi a adezivităţii *plachetelor*, acţiune care explică, în parte, eficacitatea medicamentului în prevenirea formării trombului; efectul este probabil consecutiv hipoprotrombinemiei, deoarece medicamentul nu acţionează direct asupra plachetelor. Influenţarea *vitezei de sedimentare a eritrocitelor* este subiect de discuţie, dar cei mai mulţi cercetători au observat că exactitatea testului nu este modificată apreciabil de administrarea medicamentului în doze terapeutice. Concentraţia *fibrinogenului plasmatic* nu este nici ea afectată sau este numai uşor crescută la dozele obişnuite, fiind scăzută la dozele mari. Vicierea transformării protrombinei în trombină, semnalată după administrarea bishidroxicumarinei, se datoreşte, probabil, reducerii activităţii *cotromboplastinice*. Se afirmă că *activitatea antitrombinică* a serului este intensificată de medicaţia bishidroxicumarinică. *Timpul de coagulare* este prelungit de această substanţă, dar într-o măsură mai mică decît de heparină; dacă în locul tuburilor de sticlă se folosesc tuburi speciale (lusteroid, silicon), poate fi însă constatată o întîrziere mult mai marcată (depăşind 24 de ore) a timpului de coagulare, după administrarea bishidroxicumarinei; timpul de coagulare nu este un indice precis pentru stabilirea dozelor medicamentului. *Timpul de sîngerare* este de obicei nemodificat, dacă doza nu este atît de mare încît să determine hemoragii. *Timpul de retracţie a cheagului* poate fi crescut. *Formarea sîngelui noroios* nu este

împiedicată de anticoagulant, dar masa celulară nu aderă de peretele vascular.

O serie de probe indirecte sugerează că bishidroxicumarina poate reduce activitatea *tromboplastinei tisulare* (din creier) la anumite specii; tipul de tromboplastină folosit pentru măsurarea activității protrombinice este factorul de care depind în cea mai mare măsură rezultatele obținute. Factorii tromboplastinici de natură proteică sînt mai activi decît cei lipidici; dar plasma animalelor cărora li s-a administrat acest medicament se coagulează mult mai rapid la tromboplastina lipidică, decît la cea proteică. Într-adevăr, timpul de protrombină nu este simțitor prelungit de către bisihidroxicumarină în cazul folosirii unei tromboplastine lipidice; aceasta lasă să se presupună că anticoagulantul ar putea determina sintetizarea în ficat a unei protrombine anormale. Influența medicamentului asupra *factorului globulinic plasmatic*, care accelerează convertirea protrombinei în trombină, este contestată, dar acțiunea anticoagulantă nu depinde de efectele exercitate asupra factorului de convertire a protrombinei. Tratamentul cu bishidroxicumarină nu influențează direct *tromburile* sau *embolurile* gata constituite în vase, dar intervine întîrziind coagularea intravasculară ulterioară și prevenind astfel extinderea trombului și propagarea embolului.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Absorbția, metabolismul intermediar și excreția bishidroxicumarinei au fost precizate mai ales datorită excelentelor studii ale lui Weiner și ale colaboratorilor săi (1950). La om, *absorbția* gastro-intestinală a medicamentului este lentă, parțială și variabilă, datorită probabil hidrosolubilității reduse la pH-ul conținutului intestinal. Absorbția este, de asemenea, în funcție de bolnav și de doza administrată. Dozele mici se absorb mult mai rapid și mai complet decît cele mari. Din doza administrată pe gură (250—500 mg), nu se absoarbe decît 0—36%, cantitate decelabilă în fecale.

Metabolismul intermediar al substanței în organism este destul de obscur; ea este metabolizată lent, dar aproape complet, cu formarea unor produse de transformare neidentificate. Medicamentul este în mare parte legat de proteinele din plasmă (în special, de albumină) și din celelalte țesuturi ale organismului. O cantitate extrem de mică de substanță rămîne sub formă liberă în plasmă; aproximativ 99% este legată, realizînd o concentrație plasmatică de 5—100 mg/l, în timp ce medicamentul în stare liberă nu depășește concentrația de 10—20 μg/l de plasmă, după dozele terapeutice. Așa se explică atît ritmul lent de degradare a substanței, cît și excreția renală neglijabilă. În eritrocite se găsesc doar cantități mici de medicament, acesta lipsind cu totul sau fiind prezent în concentrații reduse în lichidul cefalorahidian. Viteza de transformare a compusului variază mult de la individ la individ, independent de vîrstă sau preexistența unor leziuni hepatice; ea este însă aproape constantă la același individ. Dozele mici sînt metabolizate mai rapid decît cele mari; se pare că în cazul concentrațiilor plasmatice ridicate ale medicamentului, mecanismul biochimic de degradare se aseamănă cu saturarea. Zilnic se metabolizează 15—50% din doza terapeutică (5 mg/kilocorp); după administrarea acestei doze, unii indivizi prezintă concentrații plasmatice apreciabile mai mult de 9 zile, în timp ce la alții, concentrațiile devin neglijabile după 2 zile. Nivelul plasmatic maxim se atinge, de obicei, în 24 (12—36) de ore de la administrarea dozei terapeutice pe cale bucală (4—8 mg/kilocorp), iar dozele mai mici (1 mg/kilocorp) determină concentrațiile cele mai crescute, în 2—6 ore.

Administrarea vitaminei K nu modifică viteza dispariției bishidroxicumarinei din plasmă, cu toate că timpul de protrombină revine la normal. Există unele indicii că vitamina accelerează dispariția anticoagulantului din ficat (Lee și alții, 1950). Fiecare bolnav prezintă un prag plasmatic de concentrație a medicamentului, prag care trebuie atins înainte de a se putea decela vreo modificare a timpului de protrombină; valorile lui sînt, în general, de 5—10 mg/l de plasmă. Există un decalaj apreciabil (de obicei 24—48 de ore) între momentul concentrației plasmatice maxime și momentul hipoprotrombinemiei maxime. De asemenea, există un interval la fel de mare între scăderea sub prag a nivelului plasmatic al medicamentului și restabilirea activității protrombinice.

În urină nu se poate pune în evidență, la om, mai mult de 1% din bishidroxicumarină ca atare, chiar după administrarea intravenoasă a unor doze mari. Se pare că nu se formează un glucuronid, dar nu este exclusă eventualitatea excretării substanței sub formă de sulfat eterat. Medicamentul străbate bariera placentară, deoarece concentrațiile fiziologice mici de protrombină ale animalelor nou-născute sînt și mai reduse la cele născute din mame alimentate, fie cu compusul însuși, fie cu fîn de trifoi alterat. La un nou-născut a cărui mamă primise anticoagulant *ante partum* s-a constatat o gravă hipoprotrombinemie, însoțită de leziuni cerebrale. Bishidroxicumarina este secretată o dată cu laptele; astfel, administrînd mamei medicamentul oral, au fost provocate hemoragii la șobolanii alăptați; dar dozele erau mari, rezultatele acestea neputînd fi deci interpretate în sensul unei contraindicări a alăptării de către mamele care ingerează anticoagulantul. Într-adevăr, timpul de protrombină nu este modificat apreciabil la sugarii ale căror mame sînt tratate cu doze complete de medicament (Allen și alții, 1947; Brambel și Hunter, 1950). Totuși ca măsură de prevedere, acestor copii trebuie să li se administreze vitamina K.

Preparate, cale de administrare și posologie. *Bishidroxicumarina*, F.S.U., se găsește pentru administrare orală în tablete oficiale și în capsule conținînd 25,50 sau 100 mg de medicament. Practic, este totdeauna administrată *pe cale bucală*. S-au făcut încercări

Scanned with OKEN Scanner

de administrare rectală, dar substanţa nu este decît rareori activă pe această cale. S-a injectat intravenos soluţia sării disodice, dar acest procedeu nu prezintă nici un avantaj la bolnavii capabili să ia medicamentul pe cale bucală. Au fost propuse numeroase scheme de dozare. Una din cele mai frecvent folosite este următoarea. *Doza iniţială* pentru adulţi este de 200—300 mg, administrată după o determinare de control a timpului de protrombină. A doua zi, timpul de protrombină este măsurat din nou; o nouă doză (50—200 mg) este administrată numai dacă activitatea protrombinei depăşeşte 25% din normal. În fiecare din zilele următoare testul se repetă, iar doza (25—150 mg) se aplică *doar dacă activitatea protrombinică depăşeşte* 25% *din normal*. Cantitatea administrată este reglată nu numai conform timpului de protrombină, ci şi *sensului în care acesta variază*. Schema enunţată reprezintă un compromis larg adoptat între sistemul dozelor zilnice de întreţinere (Bjerkelund, 1953) şi metoda administrării unor doze relativ ridicate, la intervale rare (Shapiro şi Weiner, 1951; Shapiro, 1952). Indiferent de schema de tratament aleasă, se urmăreşte menţinerea activităţii protrombinei între 15—25% din normal; nu trebuie lăsat ca activitatea protrombinică să coboare sub 15%. Justificarea adoptării acestei limite constă în aceea că hemoragia spontană se instalează numai rareori, cînd activitatea protrombinică este mai mare de 15%, iar tromboza survine în mod excepţional cînd această activitate este mai mică de 25% din normal.

Efecte toxice. La *om*, marginea de securitate a bishidroxicumarinei este satisfăcătoare; într-adevăr, medicamentul a putut fi administrat bolnavilor timp de 3 sau 4 ani fără accident. Cu toate acestea, chiar dozele în limite terapeutice produc uneori efecte toxice; în anumite cazuri se semnalează greaţă, vărsături şi diaree. Cantităţile excesive pot duce la hemoragii care uneori sînt fatale; în literatură sînt menţionate cîteva decese datorite medicaţiei bishidroxicumarinice (Duff şi Shull, 1949; Nichol, 1950; Wright şi Rothman, 1951 ş.a.). Hemoragia reprezintă aspectul principal al intoxicaţiei şi survine, de obicei, după aplicarea unor doze necorespunzătoare de medicament. Dar uneori sîngerarea poate apărea la doze terapeutice, timpul de protrombină nefiind neapărat mult prelungit. La bolnavii cu hemoragie manifestă, datorită bishidroxicumarinei, fragilitatea capilară nu este, în general, crescută, iar timpul de sîngerare nu este prelungit, chiar cînd timpul de coagulare şi de protrombină sînt serios alterate. Într-adevăr, nu se poate stabili o legătură evidentă între declanşarea hemoragiei şi timpul de protrombină, de coagulare sau de sîngerare. Din această cauză, supravegherea medicală atentă a bolnavului se impune cu necesitate, dacă vrem să descoperim la timp tendinţa la sîngerare şi să luăm deîndată contramăsurile adecvate. Sîngerarea se poate produce în orice regiune, dar de cele mai multe ori ea interesează mucoasele, pielea şi organele interne. Hematuria masivă şi intensă, dar lipsită de durere, poate fi primul şi unicul simptom al intoxicaţiei cu bishidroxicumarină; într-adevăr, o asemenea hematurie este cea mai frecventă manifestare hemoragică importantă, nu este mortală şi nu este urmată de alterarea funcţiei renale. Incidenţa hemoragiilor mari provocate de bishidroxicumarină este cam de 2%; cea a hemoragiilor mici, de aproximativ 4%. Uneori sîngerarea survine numai după traumatisme sau consecutiv intervenţiilor chirurgicale. S-au observat, de asemenea, hemoragii masive uterine, dar fluxul menstrual la femeile cărora li se administrează anticoagulantul este de obicei normal. Există o tendinţă la hemoragie cerebrală, îndeosebi la bolnavii cu endocardită bacteriană subacută, cărora li se aplică acest medicament. Rareori, sîngerarea nu poate fi oprită, nu este influenţată de transfuziile repetate şi se dovedeşte fatală.

Dozele letale sau dozele mari subletale de bishidroxicumarină produc la *animale* alterări întinse şi grave ale vaselor mici, leziuni toxice ale ţesutului limfoid şi ale măduvei oaselor şi turgescenţa glomerulilor renali. Dozele parenterale masive aplicate animalelor de laborator provoacă în scurtă vreme moartea, precedată de dispnee intensă, vasodilataţie generalizată, hiperpirexie, tulburări ale ritmului cardiac şi oprirea cordului, convulsii terminale asfixice. În sindromul hemoragic par să fie implicate două componente: prima constă într-o deficienţă hipoprotrombinemică a coagulării sanguine (hemostaxis), iar cealaltă, într-o leziune vasculară (angiostaxis) (Quick, 1946). Peteşiile şi echimozele care apar, la animale, în boala trifoiului alterat lasă să se presupună existenţa unor alterări vasculare. Componenta vasculară a hemoragiei ţine, probabil, de un determinism complex. La animalele şi unii bolnavi intoxicaţi cu acest medicament se constată o dilatare şi o congestie marcată a capilarelor, arteriolelor şi venulelor; s-a emis ipoteza că hipocoagulabilitatea sîngelui poate determina prin ea însăşi tulburările vasculare, dilataţia capilară şi sensibilitatea crescută faţă de traumatisme.

Întrucît bishidroxicumarina inhibează sinteza protrombinei în ficat, se pune întrebarea dacă medicamentul nu afectează şi alte funcţii ale ficatului sau nu provoacă leziuni ale acestui organ. Deşi animalele de laborator, cărora li se administrează doze toxice sau letale, prezintă necroza ficatului la examinarea *post mortem*, majoritatea cercetătorilor împărtăşesc opinia că toate leziunile hepatice observate după administrarea acestei substanţe la indivizii care *nu* avuseseră afecţiuni hepatice, sînt secundare, fie hemoragiei locale, fie anoxiei determinate de anemia hemoragică. La bolnavii trataţi chiar timp de patru ani cu acest medicament, testele de funcţie hepatică, precum şi cele de funcţie renală, se menţin în limite normale, fără ca la autopsie

să se observe leziuni de necroză sau degenerare hepatică. Medicamentul poate fi utilizat fără efecte nocive la bolnavii cu insuficiență renală cronică, în caz că aceasta nu se însoțește de hematurie masivă sau hemoragie gastro-intestinală și poate fi asigurată o supraveghere medicală atentă (Sachs și Henderson, 1952; Meitus și Wasserman, 1953 ș.a.).

Tratamentul hemoragiei și al hipoprotrombinemiei grave datorite bishidroxicumarinei. Medicamentul trebuie suprimat la primul semn de sîngerare. Tratamentul specific are ca scop readucerea activității protrombinice a plasmei în limite normale. Actualmente este stabilit în mod neîndoios că tratamentul cu vitamină K contracarează hipoprotrombinemia provocată de bishidroxicumarină. Dacă activitatea protrombinică va coborî sub 15% din normal sau va apărea sîngerarea, trebuie imediat administrate pe cale intravenoasă doze mari dintr-un preparat adecvat de vitamină K. Preparatele de care dispunem și dozele terapeutice ale vitaminei K sînt prezentate la cap. 75. Deoarece efectele tratamentului cu vitamină K întîrzie uneori, pentru combaterea rapidă a hemoragiei poate fi necesară transfuzia de sînge; acest rezultat va fi prompt obținut prin transfuzia de sînge total sau de plasmă; plasma liofilizată resuspendată este eficace și ea, dar plasma conservată nu trebuie folosită. Deoarece efectul favorabil al transfuziei de sînge sau plasmă asupra timpului de protrombină persistă numai cîteva ore, se dovedește uneori necesar ca intervenția să fie repetată la anumite intervale. Protrombina de bou purificată a fost folosită cu bune rezultate pentru a corecta spolierea medicamentoasă a protrombinei, la cîini, dar această metodă nu a fost aplicată la om.

Dezavantaje, măsuri de prevedere și contraindicații. Deși bishidroxicumarina prezintă avantajul că este ieftină, eficace pe cale bucală și cu acțiune prelungită, folosirea sa este însoțită de unele dezavantaje. De obicei este necesară o perioadă de latență de 24—96 de ore pentru ca medicamentul să atingă punctul de eficacitate anticoagulantă maximă, astfel că nu este indicat în cazuri de mare urgență, în care efectul rapid se impune cu necesitate. Substanța se găsește numai pentru administrarea orală, formă necorespunzătoare pentru bolnavii cu vărsături, pentru cei recalcitranți sau incapabili, din alte motive, de a folosi calea bucală. Dozele trebuie stabilite cu grijă, deoarece există variații importante ale sensibilității individuale față de medicament și chiar la unul și același individ în diferite perioade. Se pare că aportul normal de proteine ajută la uniformizarea reacției față de medicament; într-adevăr, după o perioadă de inaniție s-au observat reacții exagerate. Persistența acțiunii anticoagulante timp de cîteva zile după suprimarea medicamentului poate constitui uneori un dezavantaj. *Determinarea zilnică a timpului de protrombină este indispensabilă pentru utilizarea fără pericol a bishidroxicumarinei, iar medicamentul nu trebuie folosit dacă nu dispunem de mijloacele de laborator necesare pentru executarea unor asemenea probe, folosind o tehnică corectă.* Trebuie să avem la îndemînă sînge total proaspăt sau plasmă pentru transfuzii, în cazul cînd hemoragia impune o intervenție de urgență.

Medicamentul este contraindicat la bolnavii cu tendință la hemoragie, în discraziile sanguine, în leziunile ulcerative ale tractului gastro-intestinal, în diverticulite, în colite, în endocardita bacteriană subacută, în avortul iminent, la bolnavii care au suferit recent intervenții chirurgicale pe creier sau măduva spinării, în cazul aplicării anesteziei regionale și a blocajului lombar, în carențele de vitamină K și în afecțiunile hepatice sau cînd nu există posibilități corespunzătoare pentru determinarea protrombinemiei. El trebuie utilizat cu deosebită precauție la bolnavii cu tuberculoză evolutivă, hipertensiune gravă, insuficiență renală, debilitate, caşexie, plăgi deschise sau suprafețe cu tendință de sîngerare și la cei cu tulburări de drenaj. Deși experiențele pe animale arată că bishidroxicumarina poate avea o acțiune defavorabilă asupra fătului și provoacă hemoragii *intra partum* și *post partum* la mamă, medicamentul a fost folosit la femei, înainte, în timpul și după travaliu cu bune rezultate în ceea ce privește eventuala tromboflebită asociată, fără să intensifice sîngerarea uterină; nu a fost observată nici creșterea hemoragiei *post partum* la femeile normale, cărora li s-a administrat anticoagulantul în perioada expulziei. Bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă pot manifesta o toleranță scăzută la medicament, datorită probabil disfuncției hepatice asociate, ceea ce impune o reducere corespunzătoare a dozei la acești indivizi. La bolnavii cu endocardită bacteriană subacută cu tendință la hematurie și hemoragie cerebrală, survin uneori hemoragii mortale, provocate de tratamentul anticoagulant. Problemele speciale legate de folosirea bishidroxicumarinei în tromboza coronariană acută vor fi menționate mai jos. Dezavantajele și contraindicațiile enumerate aci nu pledează împotriva utilizării bishidroxicumarinei și nu anulează marea sa valoare terapeutică; ele demonstrează mai degrabă că acest medicament este o substanță foarte activă, care nu trebuie administrată fără discernămînt și că anumite precauții trebuie respectate cu stricteță pentru folosirea ei sigură și eficace.

Indicații terapeutice. Aplicațiile clinice ale proprietăților anticoagulante ale bishidroxicumarinei sînt prezentate într-un paragraf ulterior al capitolului de față.

Scanned with OKEN Scanner

SUBSTITUENȚII BISHIDROXICUMARINEI

În laboratoare au fost sintetizate și studiate cîteva sute de compuși înrudiți cu bishidroxicumarina pentru a descoperi unii anticoagulanți de tip antiprotrombinic, lipsiți însă de dezavantajele bishidroxicumarinei, și anume, absorbția variabilă, declanșarea întîrziată și durata prelungită a acțiunii, pericolul de hemoragie prin supradozare, necesitatea determinărilor frecvente ale activității protrombinice și dificultatea de a prevedea efectele, dată fiind marea variabilitate a susceptibilității individuale. Deși multe asemenea preparate sintetice au fost experimentate clinic, numai trei au intrat în practica obișnuită: *biscumacetatul de etil*; *ciclocumarolul* și *fenindiona*.

Biscumacetatul de etil. Compusul este eterul etilic al 3,3'-carboximetilen-bis-(4-hidroxicumarinei). Este cunoscut și sub numele de *tromexan* sau *BOEA* sau *DEA* (prescurtări obținute prin eliziune din denumirea chimică desfășurată). Această substanță se deosebește de bishidroxicumarină numai prin prezența unui radical $-CO_2 \cdot C_2H_5$, înlocuind un H în puntea metilenică a moleculei. A fost introdus în terapeutică în 1945 de către Rosicky, în Cehoslovacia, unde este denumit *pelentan*; la scurtă vreme după aceasta au apărut date asupra medicamentului în Elveția, Franța și Anglia. Biscumacetatul de etil prelungește timpul de coagulare, împiedicînd sinteza hepatică a protrombinei. La greutăți egale, este de cinci ori mai puțin activ decît bishidroxicumarina în ceea ce privește scăderea activității protrombinice; se absoarbe însă mult mai rapid în urma administrării orale și determină prelungirea maximă a timpului de protrombină în aproximativ 18—36 de ore de la aplicarea unei doze inițiale complete. De asemenea, medicamentul se degradează și se excretă mult mai rapid, astfel că durata efectului său anticoagulant este mult mai scurtă decît cea a bishidroxicumarinei; timpul de protrombină revine la normal cam după 36 — 60 de ore de la oprirea medicației.

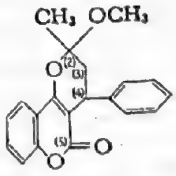
Biscumacetatul de etil se absoarbe de îndată și aproape complet din tractul gastro-intestinal la om. Este metabolizat în proporție de aproximativ 25% pe oră, înregistrîndu-se însă mari variații individuale în această privință; dozele mici sînt degradate mai repede decît cele mari. În ficat, substanța este transformată în derivatul hidroxi, care este inactiv (prin hidroxilarea unuia din inelele benzenice), secretat apoi în bilă, reabsorbit în intestin și eliminat prin urină. Așa se explică faptul că cea mai mare parte din doza administrată dispare din organism înainte ca metabolitul hidroxi să apară în urină. Doza unică de medicament dispare practic din organism înainte ca efectul asupra timpului de protrombină să se evidențieze. Într-adevăr, o doză unică zilnică realizează concentrații plasmatice decelabile numai timp de cîteva ore pe zi, neexistînd o corelație strînsă între persistența medicamentului în economie și efectul maxim asupra protrombinei. Bolnavii se deosebesc mult în ce privește răspunsul hipoprotrombinei la biscumacetatul de etil, survenind adesea modificări bruște și neprevăzute ale timpului de protrombină, în ciuda aplicării zilnice uniforme a medicamentului; corectarea acestor modificări prin reajustarea dozei este adesea extrem de dificilă. În plus, este imposibil de stabilit doza inițială care va asigura un răspuns adecvat în 24 de ore. Aceste dezavantaje anulează în mare măsură calitățile compusului datorite activării sale rapide și lipsei efectelor cumulative (Brodie și alții, 1952; Burns și alții, 1953; Weiner și alții, 1953).

Biscumacetatul de etil (tromexanetil acetat), M.N.N., este un corp solid cristalin, alb, inodor, cu gust amar, practic insolubil în apă. Se găsește sub formă de tablete pentru administrare orală, care conțin 150 — 300 mg substanță. Doza inițială este la adulți de 900 — 1 800 mg, prescrise, fie în doză unică, fie la intervale, în 2 — 3 prize. Doza optimă *zilnică* administrată ulterior pentru întreținerea unei hipoprotrombinemii nepericuloase și terapeutic eficace trebuie determinată la fiecare caz în parte cu ajutorul testelor de protrombină efectuate zilnic. Doza zilnică de întreținere variază, de obicei, între 150 și 900 mg (în cantități fracționate), dar poate ajunge uneori pînă la 1 200 mg sau mai mult. Între dozele succesive nu trebuie lăsat să treacă mai mult de 24 de ore. Costul tratamentului cu biscumacetat de etil este de cîteva ori mai ridicat decît cel cu bishidroxicumarină.

Frecvența *incidentelor neplăcute*, provocate de biscumacetatul de etil, pare a fi mai redusă decît în cazul bishidroxicumarinei, dar și după acest medicament s-au semnalat hemoragii grave și decese. Substanța le provoacă unora dintre bolnavi crampe abdominale și greață. Accidentele, contraindicațiile și măsurile de prevedere trebuie considerate a fi, în general, aceleași ca cele menționate pe larg în cazul bishidroxicumarinei. Pe lîngă aceasta, trebuie luate precauții speciale la folosirea biscumacetatului de etil în caz de insuficiență hepatică și leziuni renale. Vitamina K și compușii înrudiți insolubili în apă grăbesc revenirea la normal a timpului de protrombină crescut; în cazuri de urgență pot fi folosite transfuziile de sînge integral proaspăt și plasmă.

Utilizarea clinică a biscumacetatului de etil în afecțiunile trombo-embolice este identică cu cea a bishidroxicumarinei, rezultatele obținute fiind asemănătoare. Date fiind dezavantajele mai sus enumerate, mulți autori competenți nu consideră că biscumacetatul de etil ar da rezultate atît de satisfăcătoare ca și bishidroxicumarina în tratamentele prelungite. El a fost întrebuințat de unii cercetători pentru a începe tratamentul anticoagulant, care este apoi continuat cu ciclocumarol (vezi mai jos) sau bishidroxicumarină. Poate prezenta unele avantaje în măsurile profilactice de scurtă durată din chirurgie și obstetrică (Barker și alții, 1952; Scarrone și alții, 1952; Rotter și Meyer, 1952; Shapiro, 1953; Weiner și alții, 1953; Vander Veer și alții, 1953 și alții.

Ciclocumarolul. Acest compus, cunoscut și sub numele de *cumopiran*, *metopiranorină* și *compusul nr. 63*, a fost studiat pentru prima oară la animale de către Scheel și colaboratorii săi (1949), iar la om de către Battle și colaboratorii (1950). Din punct de vedere chimic, este strîns înrudit cu bishidroxicumarina, fiind 3,4-dihidro-2-metoxi-2-metil-4-fenil-2H,5H-pirano (3,2-c) (1)-benzopiran-5-on. Formula sa este următoarea:



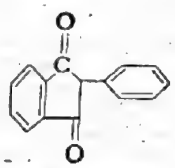
Ciclocumarolul

La cantități egale, medicamentul este cam de două sau trei ori mai activ decît bishidroxicumarina în ceea ce privește proprietățile anticoagulante. Reducerea maximă a activității protrombinice se produce în 24 — 36 de ore. Durata medie de persistență a efectului după întreruperea administrării medicamentului este de aproximativ 9 zile (4 — 14 zile). Medicamentul acționează inhibînd producerea protrombinei în ficat. Transfuzia de sînge total proaspăt sau de plasmă, precum și administrarea vitaminelor K, K_1 sau

oxid de K_1 neutralizează activ efectul hipoprotrombinemic al ciclocumarolului.

Ciclocumarolul (cumopiran), M.N.N., este o substanță cristalină, albă și stabilă, puțin solubilă în apă. Se administrează pe cale orală. Doza inițială este, la om, de 100 — 200 mg. Doza de menținere pentru ciclocumarol este de 12,5 — 50 mg, la interval de 1—4 zile, așa cum o impun rezultatele determinărilor repetate de protrombină, indispensabile pentru folosirea lui fără pericol. La unii bolnavi se reușește să se mențină un timp de protrombină satisfăcător de prelungit pe o perioadă de 1 lună cu numai 4—5 doze intermitente. Studiile clinice preliminare arată că reducerea nepericuloasă și efectivă a valorilor protrombinei poate fi menținută cu destulă ușurință și că fluctuațiile timpului de protrombină în cursul tratamentului continuu cu ciclocumarol nu constituie o prea mare dificultate; aceste aspecte își au importanța lor atunci cînd este necesar un tratament anticoagulant prelungit. Deși datele care ne stau la îndemînă lasă să se presupună că toxicitatea sa clinică la bolnavii cu afecțiuni trombo-embolice este destul de scăzută, pentru moment trebuie totuși respectate aceleași măsuri de prevedere și contraindicații la folosirea acestui medicament ca acelea recomandate pentru bishidroxicumarină. Ciclocumarolul este o substanță nouă, fiind deci necesară o experimentare clinică mult mai bogată pentru o apreciere temeinică a valorii terapeutice și a lipsei sale reale de nocivitate (Rotten și Meyer, 1951, 1952; Shapiro, 1951; Barker și alții, 1952 și alții.

Fenindiona. Efectul hipoprotrombinemic al anumitor derivați indandionici a fost semnalat pentru prima oară de către Kabat și colaboratorii săi, în 1944. Trei ani după aceea, 2-fenil-1,3-indandiona a fost întîia dată folosită în clinică ca anticoagulant (Soulier și Gueguen, 1947). Formula sa este următoarea:



Fenindiona

Înrudirea chimică dintre acest compus și bishidroxicumarină este evidentă. Fenindiona își exercită acțiunea anticoagulantă inhibînd sinteza protrombinei în ficat. Dozele adecvate de vitamină K sau de congeneri insolubili în apă ai acesteia contracarează cu ușurință efectul hipoprotrombinemic al medicamentului. Manifestarea acțiunii sale este mult mai rapidă decît în cazul bishidroxicumarinei, dar durata acestei acțiuni este mai scurtă. Reducerile eficace din punct de vedere clinic ale activității protrombinei devin evidente, în general, la 24 — 36 de ore după începerea tratamentului, concentrația protrombinei revenind la normal după aproximativ 48—72 de ore de la ultima administrare a medicamentului. Tendința de acumulare a substanței în organism este slabă sau chiar nulă. Absorbția fenindionei din tractul intestinal se face rapid și aproape complet; se excretă prin rinichi numai o cantitate neînsemnată de substanță, ca atare, colorația roșie-portocalie observată în urina bolnavilor cărora li se administrează acest medicament datorindu-se unuia sau mai multora din produsele lui de degradare (Schulert și Weiner, 1954). Transformarea metabolică a fenindionei în organismul omului este mai rapidă decît cea a bishidroxicumarinei și mai lentă decît cea a biscumacetatului de etil, dar, ca și în cazul acestor doi produși cumarinici, există diferențe individuale importante în ceea ce privește viteza de degradare a fenindionei și acțiunea ei asupra protrombinei.

Fenindiona, M.N.N., numită și *fenilindandiona*, P.I.D., *danilona*, *hedulina* și *trombantina*, este o substanță cristalină de culoare galben deschis, prezentată sub formă de tablete de 50 mg pentru administrare pe cale bucală. Doza medie inițială este de 200 — 400 mg, repartizată în două fracțiuni, care se iau dimineața și seara. Doza zilnică de întreținere variază între 50 și 150 mg; trebuie administrată în două prize, pentru a evita fluctuațiile exagerate ale timpului de protrombină. Tratamentul va fi adaptat fiecărui caz în parte, în funcție de determinările repetate ale timpului de protrombină.

Indicațiile terapeutice ale fenindionei în afecțiunile trombo-embolice sînt asemănătoare celor ale bishidroxicumarinei. Din cîte se cunoaște, accidentele, măsurile de prevedere și contraindicațiile sînt oarecum aceleași. Acțiunea sa anticoagulantă este ceva mai uniformă, mai rapidă ca apariție și mai scurtă ca durată decît la utilizarea bishidroxicumarinei. S-a susținut că frecvența complicațiilor hemoragice este mai scăzută decît la anticoagulantele cumarinice, că doza de întreținere este mai constantă și că determinările timpului de protrombină ar putea fi efectuate numai o dată pe săptămînă, după stabilirea inițială a dozei; sînt necesare cercetări clinice ulterioare pentru a verifica valabilitatea acestor afirmații. Eventualitatea apariției unei granulocitopenii grave sau a unei reacții intense de hipersensibilizare (hepatită, icter, erupții, anemie, tablou sanguin leucemoid) provocată de acest medicament impune noi investigații (Brown și MacMillan, 1954; Makous și Vander Veer, 1954). În primele zile ale administrării fenindionei se observă adeseori apariția albuminuriei, care dispare curînd, chiar dacă tratamentul continuă (Jaques și alții, 1950; Blaustein și alții, 1953; Coon și alții, 1953 și alții).

Alte anticoagulante. Au fost experimentați clinic și alți derivați ai cumarinei și indandionei; deoarece nici unul nu a intrat în uzul clinic curent, nu-i vom descrie aci. Semnalăm printre ei *warfarina (cumadina)* (Shapiro, 1953; Clatanoff și alții, 1954), *dipaxinul* (Pascale și Olwin, 1954) și *marcumarul* (Koller și Jakob, 1953).

INDICAȚIILE TERAPEUTICE ALE ANTICOAGULANTELOR

Atît heparina, cît și bishidroxicumarina (ca și substituenții înrudiți) au proprietăți specifice și aplicații importante în medicină și chirurgie ca substanțe anticoagulante. Aceste două medicamente, de regulă, nu se concurează între ele, ci, mai degrabă, se completează una pe cealaltă în acțiunea lor. În multe cazuri, ele sînt folosite amîndouă la început, administrarea heparinei fiind întreruptă în momentul în care bishidroxicumarina a redus în mod corespunzător concentrația protrombinei plasmatice. Heparina se administrează atunci cînd se impune o acțiune anticoagulantă rapidă, și cînd, nedispunînd de mijloacele necesare efectuării corecte a determinărilor de protrombină, nu putem folosi medicația cumarinică. Dacă tratamentul anticoagulant trebuie prelungit timp de mai multe săptămîni, luni sau chiar ani, este de preferat bishidroxicumarina (sau un substituent adecvat). Nici unul

Scanned with OKEN Scanner

dintre aceste medicamente nu poate fi folosit fără discernămînt; fiecare bolnav căruia i se aplică tratamentul anticoagulant trebuie să aibă asigurată o supraveghere continuă, atentă și calificată. Principalele date comparative referitoare la heparină și bishidroxicumarină sînt prezentate în tabelul 60.

Întrucît tratamentul anticoagulant este menit să împiedice coagularea intravasculară, printre indicațiile profilactice și terapeutice ale heparinei și bishidroxicumarinei se numără multe afecțiuni și tehnici medicale și chirurgicale. Cele mai importante dintre acestea sînt următoarele: 1) *embolia pulmonară nemortală*, pentru a preveni emboliile ulterioare, care pot fi fatale; 2) *tromboflebitele și flebotrombozele primitive și postoperatorii*, pentru a preveni trombozele venoase și emboliile pulmonare ulterioare și pentru a reduce posibilitatea instalării unei insuficiențe venoase cronice, în special la extremitățile inferioare; 3) *ocluzia arterială bruscă*, prin tromboză sau embolie; 4) *profilaxia trombozei venoase și a emboliei postoperatorii* la bolnavii care au prezentat în trecut episoade de coagulare intravasculară, urmărindu-se micșorarea probabilității crescute a unor noi fenomene trombo-embolice, precum și la bolnavii supuși la mari intervenții chirurgicale abdominale sau pelviene, pentru a reduce binecunoscuta frecvență a trombozelor postoperatorii (4%) și a emboliilor fatale (0,7%); 5) în *chirurgia vasculară*, ca în embolectomii, sutura arterială după traumatisme, închiderea fistulelor arterio-venoase etc.; 6) *în ocluzia coronariană* cu infarct miocardic și în alte afecțiuni cardio-vasculare ca insuficiența cardiacă congestivă, trombangeita obliterantă, arterioscleroza obliterantă, flebita migratoare, fibrilația atrială cu manifestări embolice repetate etc. Unele din aceste indicații sînt prezentate mai jos.

Terapia anticoagulantă nu înlocuiește, ci mai degrabă completează metodele curente de tratament al afecțiunilor enumerate. Valoarea anticoagulantelor în prevenirea fenomenelor trombo-embolice consecutive intervențiilor chirurgicale a fost competent prezentată de mulți autori. Cînd bishidroxicumarina este folosită în scop pur profilactic după asemenea intervenții, administrarea ei începe de obicei în a doua sau a treia zi din perioada postoperatorie, continuînd timp de 4—7 zile după ce bolnavul părăsește patul. Dacă un bolnav sub tratament trebuie operat, efectul anticoagulant poate fi contracarat prin transfuzarea de sînge proaspăt total sau plasmă și prin doze mari de preparate adecvate de vitamină K (fig. 89).

Posibilitatea folosirii *heparinei singure* în profilaxia și tratamentul unei serii de sindroame trombo-embolice este sugerată de rezultatele încurajatoare obținute de unii cercetători prin administrarea unor preparate foarte active, cu absorbție lentă (Loewe și alții, 1951). Marile dezavantaje ale medicației prelungite cu heparină sînt prețul ridicat și necesitatea tratamentului parenteral. Rămîne să se precizeze dacă această formă de terapie heparinică se dovedește superioară anticoagulantelor cumarinice și dacă ea este aplicabilă acelor bolnavi ambulatorii care necesită un tratament îndelungat.

Proprietățile anticoagulantului ideal. Deoarece heparina, bishidroxicumarina și substituenții lor pe care-i avem la îndemînă nu întrunesc calitățile unui anticoagulant ideal, căutarea unor produși ameliorați continuă, și se poate presupune că cercetările în curs ne vor oferi pînă la urmă substanțe anticoagulante superioare. Proprietățile anticoagulantului ideal ar fi următoarele: 1) eficacitate atît pe cale bucală, cît și parenterală; 2) debut rapid al acțiunii, dacă se poate într-o oră; 3) activitate terapeutică intensă și lipsa efectelor secundare nocive; 4) lipsa fenomenelor cumulative și a toxicității după doze prelungite, la bolnavii ambulatorii; 5) relații cantitative previzibile între doza și efectul anticoagulant și acțiune constantă la toți bolnavii; 6) acțiune anticoagulantă care să nu impună un control zilnic de laborator, putînd fi măsurată, de preferință, la patul bolnavului printr-un procedeu simplu sau de către bolnavul însuși; 7) încetarea imediată a efectelor la suspendarea medicamentului sau la aplicarea unui antagonist ușor de administrat și netoxic; 8) cost redus. Un asemenea medicament ideal ar extinde mult cîmpul utilizării terapiei anticoagulante și ar exercita un efect favorabil asupra gravelor consecințe sociale și economice ale afecțiunilor trombo-embolice.

Tromboza venoasă postoperatorie, embolia pulmonară și tromboflebita. Eficacitatea remarcabilă a tratamentului anticoagulant în ceea ce privește reducerea frecvenței complicațiilor trombo-embolice postoperatorii a fost pe deplin demonstrată în numeroase studii temeinice, efectuate pe loturi suficient de mari de bolnavi. Folosirea corectă a heparinei și bishidroxicumarinei a ameliorat simțitor prognosticul bolnavului operat, completînd progresele realizate în tehnica chirurgicală și în îngrijirea postoperatorie, cum sînt mobilizarea precoce și chimioterapia profilactică a infecției. Utilizarea postoperatorie a anticoagulantelor are două mari obiective: prevenirea emboliilor pulmonare provenite din oricare parte a corpului și împiedicarea producerii sau extinderii trombozei venoase. Unii recurg la tratamentul anticoagulant numai cînd există indicii de coagulare intravasculară; dar numeroși alți clinicieni competenți îl folosesc în mod curent în toate cazurile de intervenții mari, mai ales în chirurgia regiunii abdomino-pelvine și, îndeosebi, la bolnavii care au în trecutul lor episoade trombo-embolice.

O serie de date statistice în legătură cu rezultatele tratamentului anticoagulant sînt demonstrative. Referindu-se la experiența lor pe o perioadă de 6 ani de folosire a anticoagulantelor în 1 686 de cazuri postoperatorii, Allen și colaboratorii săi (1947) au arătat că 85 de bolnavi care erau în pericol să moară de embolie pulmonară au supraviețuit și că la 250 s-a evitat tromboza venoasă sau formele neletale de

Tabelul 60

Date comparative despre heparină și bishidroxicumarină

	Heparina	*Bishidroxicumarina*
Origine	Plămînul și ficatul de vite cornute, mastocitele lui Ehrlich	Sintetică; trifoiul dulce alterat
Descoperitor	McLean și Howell, 1916	Link și colaboratorii, 1941
Formula chimică	Acid mucoitinpolisulfuric	3,3′-metilen-bis-(4-hidroxicumarina)
Funcții	Anticoagulant fiziologic (?); factor de clarificare lipemică (?)	Fără; principiul toxic care provoacă boala trifoiului dulce alterat
Cale de administrare	Intravenoasă (continuă sau intermitentă); intramusculară; subcutanată	Orală; sarea disodică administrată uneori intravenos
Dozare	10—15 mg pe oră, continuu intravenos; 50 mg la 4 ore, intermitent intravenos; 200 mg la 12 ore intramuscular sau subcutanat	Inițial, 200 — 300 mg; apoi 50 — 200 mg; în funcție de indicațiile oferite de determinările protrombinei
Apariția efectelor	Imediat, intravenos; 1 — 2 ore, subcutanat	La 12 — 24 de ore
Acțiune maximă	La 10 minute, intravenos; de la 2 la 4 ore, subcutanat	La 48 — 96 de ore
Durata acțiunii	1 — 3 ore, intravenos; 12 — 24 de ore, intramuscular sau subcutanat	De la 4 la 7 zile, sau mai mult
Mecanismul de acțiune	Efecte multiple: „antiprotrombinic", „antitrombinic", „antitromboplastinic" (vezi textul)	Inhibiția sintezei protrombinei în ficat
Timpul de coagulare	Mult prelungit	Moderat prelungit
Timpul de protrombină	Moderat prelungit	Mult prelungit
Viteza de sedimentare a eritrocitelor	De obicei, neschimbată	De obicei, neschimbată
Acțiunea asupra sîngelui *in vitro*	Împiedică coagularea	Inactivă
Acțiunea asupra trombocitelor	Numărul neschimbat; adezivitatea și aglutinabilitatea scăzute	Numărul neschimbat; adezivitatea și aglutinabilitatea scăzute
Antagoniști	Sîngele total sau plasma; sulfatul de protamină; albastrul de toluidină	Sîngele proaspăt total sau plasma; vitamina K sau K_1
Absorbția intestinală	Distrusă în tractul intestinal	Lentă, dar suficientă
Metabolism	Depunere tisulară; depolimerizare; excreție renală; distrucție enzimatică	Degradare metabolică; în urină numai ca urme
Variabilitatea reacției	Slabă	Intensă
Indicații de laborator pentru stabilirea dozei	Timpul de coagulare a sîngelui: se urmărește o creștere de 2 — 3 ori peste normal	Activitatea protrombinică: se urmărește să se atingă 15 — 25% din normal
Principalele contraindicații	Hipersensibilizarea (rară); tendința la sîngerare	Afecțiunile hepatice și renale; debilitatea; caşexia; nou-născutul; deficitul de vitamină K; lipsa mijloacelor de laborator; tendința la sîngerare; sarcina (?)
Efecte toxice	Hemoragii: hematoame, hematurie, sîngerări viscerale. Uneori reacții anafilactice	Hemoragie și vasodilatații viscerale; leziuni vasculare (?); purpură, echimoze, sîngerări mucoase și viscerale, hematurie
Indicații terapeutice	Profilaxia și tratamentul afecțiunilor trombo-embolice	Profilaxia și tratamentul afecțiunilor trombo-embolice
	Prevenirea coagulării sîngelui *in vitro*	———
	Test de toleranță pentru diatezele de coagulare intravasculară	———
Costul tratamentului	Foarte ridicat	Foarte scăzut

embolie pulmonară. Hemoragii reduse au survenit la numai 3% din bolnavi, iar hemoragii importante doar la 2%; s-au înregistrat 2 cazuri de hemoragii mortale, care nu pot fi însă atribuite cu certitudine medicației anticoagulante (bishidroxicumarina). Apare foarte clar că moartea prin tromboembolie la bolnavii cărora nu li se aplică terapia anticoagulantă este mult mai frecventă decît moartea prin hemoragie la cei tratați cu asemenea medicamente. Wise și colaboratorii săi (1949) au folosit bishidroxicumarina ca tratament curent la 3 304 bolnavi supuși unor intervenții abdominale sau pelvine importante și au constatat apariția unor complicații trombo-embolice la numai 0,18%, în comparație cu 1,6% dintr-un lot de control, format din 2 030 bolnavi. Mortalitatea a fost redusă la o optime din cifra lotului martor, numai la 3 dintre bolnavi instalîndu-se o hemoragie care a impus transfuzia de sînge. Experiențele cercetătorilor suedezi, efectuate îndeosebi cu heparină, au fost cuprinzător analizate de către Jorpes (1946, 1947); astfel, mortalitatea datorită emboliilor pulmonare s-a redus de la 18% în 264 de cazuri de tromboză (din 25 628 bolnavi din lotul martor) la 1,1% în 258 de cazuri de tromboză (din 20 002 bolnavi tratați), iar durata medie a rămînerii la pat în cazurile de tromboză a coborît de la 40 la 4,6 zile. Aceste date constituie dovezi concludente ale marii importanțe a tratamentului anticoagulant la bolnavii chirurgicali (pot fi consultate, de asemenea, analizele statistice efectuate pe un mare număr de cazuri de Milch și alții, 1953; Kistner și Smith, 1954, care confirmă datele de mai sus).

Rezultate la fel de spectaculare au fost obținute la *bolnavii cu afecțiuni pur medicale*, dar loturile studiate nu sînt atît de mari. Între aceste cazuri se numără embolia pulmonară, tromboflebita, flebotromboza, unele cazuri cu grijă selecționate de tromboză sau embolie cerebrală, ocluzia venei centrale a retinei, tromboza mezenterică, degerăturile și leziunile vasculare posttraumatice. Alte utilizări în clinica medicală sînt citate mai jos.

O problemă importantă, dar încă nerezolvată, este cea a momentului întreruperii tratamentului anticoagulant de lungă durată. Desigur că decizia medicului este în funcție de caracteristicile fiecărui caz în parte. La unii bolnavi, cum sînt cei cu fibrilație atrială și fenomene embolice, este poate preferabil ca tratamentul să fie prelungit pe o perioadă nedefinită. Trebuie reamintit că accidentele tromboembolice amenință să reapară cînd medicația anticoagulantă este întreruptă *brusc*.

Tromboza coronariană cu infarct miocardic. Terapia anticoagulantă constituie un progres deosebit de important pentru tratamentul bolnavilor cu ocluzie coronariană acută și infarct miocardic. Solandt și colaboratorii (1938, 1939) sînt primii care au demonstrat că heparina poate preveni extinderea trombozelor coronariene și dezvoltarea trombilor parietali la cîinii cu infarct miocardic experimental; dar această constatare nu a avut decît aplicații clinice sporadice și neconcludente, date fiind dificultățile proprii tratamentului cu heparină. Date preliminare încurajatoare despre eficacitatea bishidroxicumarinei în tromboza coronariană au fost publicate în 1946, de către Wright, Peters și colaboratorii săi și de către Nichol și Page, ceea ce a dus la o serie de cercetări clinice pe scară mai redusă, la care au participat numeroși cardiologi și servicii spitalicești, sub auspiciile *Comitetului „Societății Americane de cardiologie" pentru studierea valorii anticoagulantelor în tratamentul ocluziei coronariene cu infarct de miocard*. Raportul final asupra rezultatelor obținute în această cercetare complexă par să stabilească precis marea importanță a terapiei anticoagulante în ocluzia coronariană (Wright și alții, 1948). Pe baza datelor recoltate de la 800 de cazuri s-a arătat că folosirea anticoagulantelor ameliorează net prognosticul bolnavului suferind de ocluzie coronariană acută cu infarct miocardic; complicațiile tromboembolice s-au redus cu aproape 75%, iar mortalitatea a descrescut cu mai mult de o treime. S-a recomandat de aceea ca *tuturor* acestor bolnavi să li se aplice terapia anticoagulantă, în completarea tratamentului obișnuit, dacă nu există contraindicație precisă. Morbiditatea și mortalitatea au scăzut ca urmare a prevenirii recidivelor în serie, a trombozei parietale și a venei Thebesius, a fenomenelor embolice și a propagării retrograde a trombozei coronariene.

Raportul amintit a fost urmat de numeroase cercetări clinice, care par să confirme recomandația ca terapia anticoagulantă să intre în uzul curent. Dar entuziasmul inițial a fost temperat de datele ulterioare despre dificultățile, insuccesele și accidentele hemoragice legate de acest tratament; într-adevăr, unii cercetători au ajuns pînă la concluzia categorică că medicația anticoagulantă nu influențează în mod simțitor morbiditatea și mortalitatea prin infarct miocardic acut. Cu timpul și în măsura acumulării unei mai mari experiențe, mulți cardiologi au conchis că tratamentul anticoagulant trebuie instituit sau contraindicat în funcție de *categoria prognostică* căreia îi aparține fiecare bolnav. Se arată că, în cazurile ușoare, mortalitatea și frecvența complicațiilor tromboembolice sînt destul de coborîte, astfel că pericolele decurgînd din tratamentul anticoagulant sînt mai mari decît rezultatele maxime pe care le oferă acest tratament. În cazurile cu prognostic rezervat, dimpotrivă, acest tratament este categoric indicat; în acest grup intră bolnavii cu ocluzie coronariană în antecedente, infarct miocardic întins, șoc intens sau persistent, fibrilație atrială sau bloc, hipertrofie cardiacă importantă, insuficiență cardiacă congestivă, febră ridicată, fenomene tromboembolice, varicozități, diabet, azotemie, obezitate și policitemie; acești bolnavi, dacă se restabilesc, sînt cei cărora trebuie să li se recomande rămînerea în pat pentru o lungă perioadă de timp (Russek și alții, 1952, 1953; Schnur, 1953; Kerwin, 1953; Furman și alții, 1953 și alții). Cît de larg acceptat este acest punct de vedere reiese din concluziile anchetei efectuate printre 228 de specialiști din Statele Unite, de către Russek și Zohman (1953); mai mult de jumătate din acești medici nu folosesc în mod curent tratamentul anticoagulant, rezervînd această metodă bolnavilor cu prognostic îndoielnic. Totuși, cercetările continuate de Wright și colaboratorii săi (1954), precum și de alții (Rashkoff și alții, 1952; Scarrone și alții, 1952; Loudon și alții, 1953), par să confirme iarăși raportul Comitetului, din 1948, și anume că tratamentul cu anticoagulante trebuie folosit în mod curent în cazurile de infarct miocardic, dacă nu există contraindicații precise, că riscurile sînt minime dacă medicamentul este corect administrat și că tratamentul nu trebuie amînat pînă în momentul în care starea bolnavului se înrăutățește și apar complicațiile tromboembolice. Este îndoielnic ca aceste două puncte de vedere contradictorii să poată fi împăcate vreodată.

Cînd tratamentul anticoagulant este adoptat, pentru primele 48 de ore sau mai mult trebuie administrată heparină, dacă acest lucru este indicat. Bishidroxicumarina (sau un alt substituent corespunzător) este apoi aplicată în doze suficiente pentru a menține activitatea protrombinică între 15 și 25% din normal. Determinarea zilnică a timpului de protrombină este indispensabilă. Tratamentul cumarinic este continuat pe o perioadă de minimum 30 de zile, dacă nu intervin complicații toxice sau contrindicații. Cauzele eșecului la folosirea preparatelor cumarinice pentru prevenirea și tratamentul complicațiilor tromboembolice consecutive trombozei coronariene se datoresc, fie neutralizării heparinei în primele 24—72 de ore, interval în care se elaborează acțiunea cuma

Scanned with OKEN Scanner

rinei, fie prelungirii insuficiente a timpului de protrombină, fie întreruperii medicației în perioada în care persistă riscul tromboembolici, fie nerespectării contraindicațiilor și prescripțiilor stabilite în tratamentul cu anticoagulante, fie neglijării determinării zilnice a timpului de protrombină. Posibilitatea folosirii *heparinei singure* în tratamentul trombozelor arterei coronare reiese din rezultatele încurajatoare obținute cu preparatele foarte active, cu absorbție lentă. Deoarece debutul acțiunii sale este rapid, fiind necesară chiar numai o singură injecție zilnică, tratamentul anticoagulant este astfel considerabil simplificat. Sînt necesare date clinice suplimentare relativ la utilizarea heparinei singure.

Cercetările asupra efectelor bishidroxicumarinei în *ocluzia coronariană experimentală*, la animalele de laborator, nu au pus în evidență o acțiune nocivă asupra miocardului, procesului de vindecare sau dezvoltării circulației colaterale. Afirmația că, atît heparina, cît și bishidroxicumarina determină o creștere importantă a fluxului coronarian la câini, nu a fost confirmată.

Alte afecțiuni cardio-vasculare. Rezultatele strălucite obținute cu terapia anticoagulantă în infarctul acut de miocard au dat impuls pentru experimentarea heparinei, și în special a preparatelor cumarinice în alte afecțiuni cardio-vasculare, printre care *insuficiența cardiacă congestivă, flebita migratoare persistentă, tromboflebita recurentă, tromboza coronariană* și afecțiunile cardiace de natură reumatismală cu *fibrilație atrială și episoade embolice multiple, datorite trombilor intracardiaci*. Se urmărește prevenirea complicațiilor tromboembolice, frecvente în cadrul sindroamelor amintite. Numeroși bolnavi au fost menținuți în bune condiții, recurgîndu-se la bishidroxicumarină, administrată timp de 4 ani și chiar mai mult. Trebuie amintit că bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă sînt mai sensibili la tratamentul cu anticoagulante cumarinice, doza trebuind redusă, de aceea, în mod corespunzător. Deși rezultatele publicate sînt încurajatoare, este nevoie de noi experiențe, înainte de precizarea valorii tratamentului *ambulatoriu* prelungit cu anticoagulante cumarinice sau cu heparină cu resorbție lentă, în aceste afecțiuni (Wright și Foley, 1947; Wright, 1949; Foley și Wright, 1949; Griffith și alții, 1952; Nichol și alții, 1954 și alții).

Alte măsuri adoptate în tratamentul sindromului trombo-embolic. Pe lîngă anticoagulante, se folosesc în profilaxia și tratamentul sindroamelor trombo-embolice alte numeroase medicamente și procedee terapeutice. Pentru creșterea fluxului sanguin și stimularea dezvoltării circulației colaterale se utilizează uneori vasodilatatoare, blocanți adrenergici, substanțe ganglioplegice și blocajul simpatic paravertebral prin anestezie locală. Papaverina și atropina pot avea efect salvator în embolia pulmonară acută. Exercițiile profilactice, bandajele elastice aplicate la extremitățile inferioare (în scop preventiv, nu terapeutic) și mobilizarea precoce a bolnavului reprezintă măsuri ajutătoare cu rol bine stabilit. În sfîrșit dispunem de o serie de procedee chirurgicale, în unele categorii de cazuri.

Indicațiile speciale ale heparinei. Efectele rapide ale heparinei și capacitatea sa de a împiedica coagularea sîngelui *in vitro* stau la baza unor utilizări care nu se întîlnesc la anticoagulantele cumarinice. Heparina poate înlocui oxalatul sau citratul, pentru a preveni coagularea eșantioanelor de sînge necesare diferitelor *examene de laborator*; cazurile în care această utilizare nu este indicată au fost menționate mai înainte. Heparina a fost întrebuințată cu bune rezultate la efectuarea *transfuziei de sînge*, fie *in vitro*, înlocuind citratul (introdusă sub formă de soluție în seringi, tuburi etc.), fie prin heparinizarea donatorului. Ea prezintă un avantaj față de citrat, în cazul transfuzării unor mari cantități de sînge sau în transfuzările încrucișate, deoarece nu determină hipocalcemie la primitor. Dacă donatorul este heparinizat, timpul de coagulare al primitorului crește pe un interval de cîteva ore; dar cînd heparina este folosită *in vitro*, acest fenomen este temporar sau absent, astfel că transfuzia poate fi efectuată imediat înainte sau după intervențiile chirurgicale. Amănuntele tehnice și avantajele heparinei în transfuzii sînt expuse în monografia lui Jorpes (1946). Se afirmă că heparina împiedică formarea *aderențelor pleurale și peritoneale*. La animalele de laborator, apariția fibrinei și formarea consecutivă a aderențelor, datorită iritației chimice și mecanice sau contaminării bacteriene, sînt reduse la minimum sau împiedicate prin injectarea unei soluții de heparină în cavitatea pleurală sau abdominală. Deși heparinizarea intraperitoneală a fost folosită la om, pentru a preveni refacerea aderențelor obstructive după intervențiile chirurgicale pe abdomen, procedeul poate fi riscant și nu se recomandă în practica obișnuită. Valoarea heparinei în testul de toleranță, folosit la decelarea tendinței la tromboză, a fost prezentată mai sus. Medicamentul este întrebuințat și pentru a *înlesni tratamentul prin venesecție la bolnavii cu policitemie* și pentru a împiedica coagularea sîngelui în timpul trecerii prin *rinichiul artificial*, în tratamentul stărilor uremice acute.

Heparina este o substanță utilă într-o serie de *experiențe de laborator*, printre care cele de circulație încrucișată, în chirurgia vasculară, transplantul de organe, cercetările asupra patogeniei trombozei și degerăturilor, studiile asupra coagulării sîngelui *in vivo* și *in vitro*, *metabolismul lipidelor și lipoproteinelor* etc. Heparina poate preveni *tromboza experimentală arterială și venoasă*, produsă mecanic, chimic sau prin alte mijloace: administrată consecutiv lezării vaselor, poate înlesni reabsorbția cheagurilor recente de fibrină, stimulează mult dezvoltarea circulației colaterale și grăbește retunelizarea după formarea trombului ocluziv. Efecte aproape identice se semnalează la folosirea bishidroxicumarinei. Într-adevăr, aceste observații constituie baza experimentală pentru utilizarea profilactică și curativă a anticoagulantelor în stările trombo-embolice la om.

BIBLIOGRAFIE

Allen, E. V. The clinical of anticoagulants. Report of treatment with dicumarol in 1,686 postoperative cases. *J. Am. M. A.*, 1947, **134**, 323—329.

Allen, E. V., Barker, N. W., J. M. Waugh. A preparation from spoiled sweet clover [13,3′-methylenebis-(4-hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: a clinical study. *J. Am. M. A.*, 1942, **120**, 1009—1015.

Allen, E. V., Hines, E. A., Jr., Kvale, W. F., N. W. Barker. The use of dicumarol as an anticoagulant: experience in 2,307 cases. *Ann. Int. Med.*, 1947, **27**, 371—381.

Allen, J. G., Bogardus, G., Jacobson, L. O., C. L. Spurr. Some observations on bleeding tendency in thrombocytopenic purpura. *Ann. Int. Med.*, 1947, **27**, 382—395.

Allen, J. G., Grossman, B. J., Elghammer, R. M., Moulder, P. V., McKeen, C. L., Sanderson, Margaret, Egner, Willadene, J. M. Crosbie. Abnormal bleeding. II. Further clinical experience with toluidine blue and protamine sulfate. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1949, **89**, 692—703.

Allen, J. G., Sanderson, Margaret, Milham, Mary Kirschon, Alice, L. O. Jacobson. Heparinemia (?). An anticoagulant in the blood of dogs with hemorrhagic tendency after total

Scanned with OKEN Scanner

body exposure to roentgen rays. *J. Exper. Med.*, 1948, **87**, 71—86.

Asplund, J., Borell, U., H. Holmgren. Untersuchungen über die Speicherung des Heparins im Tierorganismus sowie über seine Resorptionsmöglichkeiten in Darm und Placenta. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, 1939, **46**, 16—67.

Bannon, W. G., Owen, C. A., Jr., N. W. Barker. The comparative effects of menadione sodium bisulfite and vitamin K_1 on the hypoprothrombinemia induced by dicumarol. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1953, **41**, 393—404.

Barker, N. W., Hanson, H. H., F. D. Mann. Bishydroxycoumarin, ethyl biscoumacetate, and 4-hydroxycoumarin anticoagulant No. 63; comparative effects. *J. Am. M. A.*, 1952, **148**, 274—277.

Battle, W. D., Capps, R. T., Orth, O. S., O. O. Meyer. The effects of 4-hydroxycoumarin anticoagulant No. 63 upon the prothrombin time in dogs and human beings. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1950, **35**, 8—15.

Binder, M. J., Kalmanson, G. M., Drenick, E. J., L. Rosove. Clinical evaluation of heparin in the treatment of angina pectoris. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 967—970.

Bingham, J. B., Meyer, O. O., B. Howard. Studies on the hemorrhagic agent 3,3′-methylenebis (4-hydroxycoumarin). Part III. A report on further clinical observations. *Am. J. M. Sc.*, 1943, **205**, 587—594.

Bingam, J. B., Meyer, O. O., E. J. Pohle. Studies on the hemorrhagic agent 3,3′-methylenebis (4-hydroxycoumarin). I. Its effect on the prothrombin and coagulation time of the blood of dogs and humans. *Am. J. M. Sc.*, 1941, **202**, 563—578.

Bjerkelund, C. J. The method of administering dicoumarol. *Lancet*, 1953, **1**, 260—265.

Blaustein, A., Shnayerson, N., R. Wallach. Clinical use of a new anticoagulant, phenylindanedione; report of 400 cases. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 704—706.

Blombäck, B., Blombäck, Margareta, Corneliusson, E. V., J. E. Jorpes. On the reliability of the methods used in the assay of heparin. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 1953, **5**, 1031—1040.

Bolinger, R. E., Grady, H. J., Betty J. Slinker. The effect of injected heparin on the electrophoresis of the lipoproteins in patients with hypercholesterolemia. *Am. J. M. Sc.*, 1954, **227**, 193—200.

Bragdon, J. H., R. J. Havel. *In vivo* effects of antiheparin agents on serum lipids and lipoproteins. *Am. J. Physiol.*, 1954, **177**, 128—133.

Brambel, C. E., R. E. Hunter. Effect of dicumarol on the nursing infant. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1950, **59**, 1153—1159.

Brodie, B. B., Weiner, M., Burns, J. J., Simson, G., Elaine K. Yale. The physiological disposition of ethyl biscoumacetate (tromexan) in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1952, **106**, 453—463.

Brown, K. W. G., R. L. MacMillan. The choice of an anticoagulant. *Am. J. M. Sc.*, 1954, **227**, 526—529.

Burns, J. J., Weiner, M., Simson, G., B. B. Brodie. The biotransformation of ethyl biscoumacetate (tromexan) in man, rabbit and dog. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1953, **108**, 33—41.

Butt, H. R., Allen, E. V., J. L. Bollman. A preparation from spoiled sweet clover [3,3′-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: Preliminary report of experimental and clinical studies. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1941, **16**, 388—395.

Campbell, H. A., K. P. Link. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. *J. Biol. Chem.*, 1941, **138**, 21—33.

Chandler, H. L., G. V. Mann. Heparin treatment of patients with angina pectoris; failure to influence either the clinical course or the serum lipids. *New England J. Med.*, 1953, **249**, 1045—1051.

Charles, A. F., D. A. Scott. Studies on heparin; preparation of heparin. *J. Biol. Chem.*, 1933, **102**, 425—429.

———. Studies on heparin; heparin in various tissues. *Ibid.*, 1933, **102**, 431—435.

———. Studies on heparin. IV. Observation on the chemistry of heparin. *Biochem. J.*, 1936, **30**, 1927—1933.

Charles, A. F., A. R. Todd. Observations on the structure of the barium salt of heparin. *Biochem. J.*, 1940, **34**, 112—118.

Clatanoff, D. V., Triggs, P. O., O. O. Meyer. Clinical experience with coumarin anticoagulants warfarin and warfarin sodium. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1954, **94**, 213—220.

Collentine, G. E., A. J. Quick. The interrelationship of vitamin K and dicoumarin. *Am. J. M. Sc.*, 1951, **222**, 7—12.

Coon, W. W., Duff, I. F., Hodgson, P. E., E. W. Dennis. Therapeutic evaluation of a new anticoagulant, phenylindandione. *Ann. Surg.*, 1953, **138**, 467—475.

Cosgriff, S. W. The effect of heparin and dicumarol anticoagulant therapy upon the erythrocyte sedimentation rate. *J. Clin. Investigation*, 1948, **27**, 435—438.

Duff, I. F., Linman, J. W., Roberta Birch. The administration of heparin. *Surg., Gynec. & Obst.*, 1951, **93**, 343—362.

Duff, I. F., W. H. Shull. Fatal hemorrhage in dicumarol poisoning with report of necropsy. *J. Am. M. A.*, 1949, **139**, 762—766.

Field, J. B. Effect of saliciylic acid on the hypoprothrombinemia induced by dicumarol in the dog and the rat. *Science*, 1953, **117**, 499—501.

Foley, W. T., I. S. Wright. Long term anticoagulant therapy for cardiovascular diseases. *Am. J. M. Sc.*, 1949, **217**, 136—142.

Furman, R. H., Ball, C. O. T., Gale, R. G., Billings, F. T., Jr., G.R. Meneely. An evualuation of anticoagulant therapy in myocardial infarction based on prognostic categories. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 681—688.

Graham, D. M., Lyon, T. P., Gofman, J. W., Jones, H. B., Yankley, A., Simonton, J., S. White. Blood lipids and human atherosclerosis. II. The influence of heparin upon lipoprotein metabolism. *Circulation*, 1951, **4**, 666—673.

Griffith, G. C., Stragnell, R., Levinson, D. C., Moore, F. J., A. G. Ware. A study of the beneficial effects of anticoagulant therapy in congestive heart failure. *Ann. Int. Med.*, 1952, **37**, 867—887.

Grüner, Alice, Hilden, T., Raaschou, F., H. Vogelius. Heparin treatment of angina pectoris. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 433—437.

Hahn, P. F. Absolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science*, 1943, **98**, 19—20.

Hanson, H. H. Barker, N. W., F. D. Mann. Clinical experiences with 4-hydroxycoumarin anticoagulant No. 63 and the antagonistic effect of menadione and vitamin K_1. *Circulation*, 1951, **4**, 844—853.

Herzstein, J., Wang, C.-I, D. Adlersberg. Effect of heparin on plasma lipid partition in man: studies in normal persons and in patients with coronary atherosclerosis, nephrosis and primary hyperlipemia. *Ann. Int. Med.*, 1954, **40**, 290—306.

Hirschboeck, J. S., Madison, F. W., A. V. Pisciotta. Alopecia and other toxic effects of heparin and synthetic heparinoids. *Am. J. M. Sc.*, 1954, **227**, 279—282.

Scanned with OKEN Scanner

structure in the 4-hydroxycoumarin group. *J. Biol. Chem.*, 1944, **153**, 5—24.

Overman, R. S., Stahmann, M. A., Sullivan, W. R., Huebner, C. F., Campbell, H. A., K. P. Link. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. VIII. The effect of 3,3'-methylenebis (4-hydroxycoumarin) on the prothrombin time of the plasma of various animals. *J. Biol. Chem.*, 1942, **142**, 941—955.

Owren, P. A. Prothrombin and accessory factors; clinical significance. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 201—215.

Pascale, L. R., J. H. Olwin. Clinical experience with a new anticoagulant, dipaxin (2-diphenylacetyl-1,3-indandione). *Circulation*, 1954, **9**, 230—237.

Peters, H. R., Guyther, J. R., C. E. Brambel. Dicumarol in acute coronary thrombosis. *J. Am. M. A.*, 1946, **130**, 398—403.

Piper, J. The fate of heparin in rabbits after intravenous injection. Filtration and tubular secretion in the kidneys. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1947, **3**, 373—384.

Quick, A. J. The coagulation defect in sweet clover disease and in the hemorrhagic chick disease of dietary origin. *Am. J. Physiol.*, 1937. **118**, 260—271.

———. Clinical significance of defective clotting. *GP*, 1952, **6**, 43—50.

Quick, A. J., Stanley-Brown, M., F. W. Bancroft. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am. J. M. Sc.*, 1935, **190**, 501—511.

Rashkoff, I. A., Schaefer, L. E., Magida, M. G., H. Levy. Evaluation of dicumarol therapy in 287 cases of acute myocardial infarction. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1952, **18**, 350—357.

Ricketts, C. R. Dextran sulphate—a synthetic analogue of heparin. *Biochem. J.*, 1952, **51**, 129—133.

Ricketts, C. R., Walton, K. W., van Leuven, B. D., Birbeck, A., Brown, A., Kennedy, A. C., C. C. Burt. Therapeutic trial of the synthetic heparin analogue dextran sulphate. *Lancet*, 1953, **2**, 1004—1010.

Roderick, L. M. The pathology of sweet clover disease in cattle. *J. Am. Vet. M. A.*, 1929, **74**, 314—326.

———. A problem in the coagulation of the blood, „sweet clover disease of cattle." *Am. J. Physiol.*, 1931, **96**, 413—425.

Rotter, R., O. O. Meyer. Clinical evaluation of 4-hydroxycoumarin anticoagulant No. 63. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1951, 88, 296—309.

———. Further experience with coumarin anticoagulants. *J. Am. M. A.*, 1952, **150**, 1188—1192.

Russek, H. I., B. L. Zohman. An evaluation of anticoagulant therapy in the treatment of acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1952, **43**, 871—880.

———. Anticoagulant therapy in acute myocardial infarction. A survey of specialists' opinions concerning indications, results and dangers. *Am. J. M. Sc.*, 1953, **225**, 8—12.

Russek, H. I., Zohman, B. L., Doerner, A. A., Russek, A. S., L. G. White. Indications for bishydroxycoumarin (dicumarol) in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1952, **5**, 707—711.

Sachs, J. J., R. R. Henderson. Use of bishydroxycoumarin (dicumarol) in the presence of impaired renal function *J. Am. M. A.*, 1952, **148**, 839—841.

Scarrone, L. A., Beck, Dorothy F., I. S. Wright. A comparative evaluation of tromexan and dicumarol in the treatment of thromboembolic conditions—based on experience with 514 patients. *Circulation*, 1952, **6**, 489—514.

Scheel, L. D., Wu, Dorothy, K. P. Link, 4-Hydroxycoumarin anticoagulants. Abstract, 116th Meeting Am. Chem. Soc., Div. Medicinal Chem., p. 76, 1949.

Schnur, S. Mortality and other studies questioning the evidence for and value of routine anticoagulant therapy in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1953, 7, 855—868.

Schofield, F. W. A brief account of a disease in cattle simulating hemorrhagic septicaemia due to feeding sweet clover. *Canad. Vet. Rec.*, 1922, **3**, 74.

———. Damaged sweet clover: the cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicaemia and blackleg. *J. Am. Vet. M. A.*, 1924, **64**, 553.

Schulert, A. R., M. Weiner. The physiologic disposition of phenylindanedione in man. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1954, **110**, 451—457.

Seroggie, A. Evelyn, L. B. Jaques. The release of histamine and heparin by antigen from the isolated perfused liver of the sensitized dog. *J. Immunol.*, 1949, **62**, 103—116.

Selfter, J., A. J. Begany. Studies on the action of a synthetic heparinoid. *Am. J. M. Sc.*, 1948, **216**, 234—235.

Shapiro, S. The hypoprothrombinemia-inducing activity of Link's compound 63 (methopyranorin). *Acta haemat.* 1951, **6**, 129—140.

———. The management of oral anticoagulant therapy. *Postgrad. Med.*, 1952, **2**, 73—78.

———. Long-term anticoagulant therapy. *M. Clin. North America*, 1953, **37**, 659—666.

———. Warfarin sodium derivative: (coumadin sodium); an intravenous hypoprothrombinemia-inducing agent. *Angiology*, 1953, **4**, 380—390.

Shapiro, S., Redish, M. H., H. A. Campbell. Prothrombin studies. III. Effect of vitamin K upon hypoprothrombinemia induced by dicumarol in man. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1943, **52**, 12—15.

Shapiro, S., M. Weiner. An evaluation of methods of dicumarol administration. *Am. Heart J.*, 1951, **41**, 749—754.

Shapiro, S., Weiner, M., G. Simson. The effect of water-soluble preparations of vitamin K in dicumarol-induced hypoprothrombinemia. *New England J. Med.*, 1950, **243**, 775—779.

Smith, W. K., R. A. Brink. Relation of bitterness to the toxic principle in sweetclover. *J. Agr. Res.*, 1938, **57**, 145—154.

Snellman, O., Sylvén, B., Christina Julén. Analysis of the native heparin-lipoprotein complex including the identification of a heparin complement (heparin co-factor) obtained from extracts of tissue mast cells. *Biochim. et biophys. acta*, 1951, **7**, 98—109.

Solandt, D. Y., C. H. Best. Heparin and coronary thrombosis in experimental animals. *Lancet*, 1938, **2**, 130—132.

Solandt, D. Y., Nassim, R., C. H. Best. Production and prevention of cardiac mural thrombosis in dogs. *Lancet*, 1939, **2**, 592—595.

Soulier, J., J. Gueguen. Action hypoprothrombinemiante (anti-K) de la phényl-indanedione étudiée experimentalement chez le lapin. Son application chez l'homme. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1947, **141**, 1007—1011.

Spitzer, J. J. Comparison of the lipemia clearing and anticoagulant activities of heparin. *Am. J. Physiol.*, 1954, **177**, 337—340.

Stefanini, M. Recent advances in the theory of the mechanism of blood coagulation. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1953, **19**, 619—638.

Takats, G. de. Heparin tolerance. A test of the clotting mechanism. *Surg., Gynec & Obst.*, 1943, **77**, 31—39.

Vander Veer, J. B., Funk, E. H., Jr., Boyer, F. R., E. A. Keller. Clinical evaluation of ethyl biscoumacetate (tromexan). *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 694—703.

Walton, K. W. The biological behaviour of a new synthetic anticoagulant (dextran sulphate) possessing heparin-like properties. *Brit. J. Pharmacol.*, 1952, **7**, 370—391.

Weiner, M., Shapiro, S., Axelrod, J., Cooper, J. R., B. B.

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA a XVII-a

HORMONII ȘI ANTAGONIȘTII HORMONALI

Preparatele din glandele endocrine sub formă de extracte crude, hormoni puri sau principii activi sintetici asemănători sau identici cu produșii naturali pot fi clasificate din punct de vedere farmacologic ca medicamente de origine animală. În timp ce majoritatea medicamentelor sînt substanțe străine de organism, hormonii sînt în mod normal prezenți și activi în țesuturi, unde îndeplinesc o funcție fiziologică. Acest caracter a fost la originea unei anumite tendințe de a plasa hormonii într-o categorie deosebită de substanțe. Această tendință nu este însă justificată; dimpotrivă, unele preparate endocrine au zdruncinat această deosebire arbitrară. De exemplu, adrenalina este mult mai frecvent considerată ca un puternic simpaticomimetic decît ca un hormon al medulosuprarenalei.

Cercetarea funcțiilor fiziologice ale substanțelor de origine endocrină a ajutat considerabil la elucidarea mecanismelor lor de acțiune. Un medicament străin de organism acționează numai după administrarea lui. Dimpotrivă, farmacologia unui hormon poate fi analizată studiind, atît efectele carenței, cît și cele ale excesului lui. Cu ajutorul acestei duble metode de cercetare au fost obținute multe elemente asupra mecanismelor de acțiune ale hormonilor. Deși cunoștințele fiziologice și farmacologice pe care le posedăm sînt numeroase, preparatele endocrine sînt mult mai frecvent greșit utilizate în terapeutică decît oricare alt grup de medicamente. Se fac deseori afirmații extravagante asupra eficacității lor și sînt frecvent utilizate pe scară largă în doze foarte mari, în afecțiuni care nu au nici o legătură cu deficiența hormonală. Presupusa lor acțiune salutară în aceste condiții trebuie analizată cu atenție și trebuie să avem permanent în minte pericolul efectelor toxice. Invers, se prescriu deseori preparate endocrine într-un mod care exclude posibilitatea de a obține vreo acțiune farmacodinamică. Este evident că utilizarea rațională a medicamentelor de origine endocrină depinde de o bună cunoaștere a chimiei lor și a acțiunilor fiziologice și farmacologice.

Un progres recent în domeniul farmacologiei a fost descoperirea medicamentelor care modifică funcțiile normale ale glandelor endocrine sau posedă o acțiune citotoxică selectivă asupra glandei, sau acționează periferic, antagonizînd sau blocînd reacțiile dintre hormon și celula efectoare. Din punctul de vedere al aplicării terapeutice, exemplele cele mai pregnante sînt medicamentele antitiroidiene. În domeniul antagoniștilor endocrini sînt de așteptat progrese importante.

CAPITOLUL 65

MEDICAMENTELE TIROIDIENE ȘI ANTITIROIDIENE

TIROIDA

Istorie. Glanda tiroidă a fost descrisă pentru prima dată în 1656, de Wharton, ale cărui cercetări se bazau pe opinii mai vechi și deseori amuzante asupra funcțiilor acestei glande (Harington, 1933). De exemplu, el credea că lichidul vîscos din interiorul foliculilor lubrefia traheea. El credea de asemenea că glanda era mai mare la femei pentru că îndeplinea o funcție cosmetică: aceea de a da grație conturului gîtului. Cercetătorii ulteriori, impresionați de bogata vascularizație a glandei, au crezut că ea reprezintă un șunt vascular pentru creier. Adept al acestei concepții, Rush (1820) credea că dimensiunile mai mari ale glandei la femeie sînt „necesare pentru a proteja sistemul feminin de influența cauzelor de iritare și tulburare a psihicului mult mai numeroase la ele decît la bărbați". Hofrichter (1820) însă s-a opus acestei teorii, arătînd că: „dacă ar fi adevărat că tiroida conține uneori mai mult sînge decît alteori, acest efect ar trebui să fie vizibil cu ochiul liber; în acest caz, cu siguranță că femeile ar fi încetat de mult să meargă cu gîtul gol, că soții lor s-ar fi învățat să recunoască în tumefierea glandei un semnal de alarmă al unei supărări amenințătoare a bunelor lor tovarășe".

Au mai fost enunțate numeroase teorii asupra funcției tiroidiene bazate pe dovezi experimentale puține sau nule. În ultimă instanță, credința că glanda nu are vreun rol

Scanned with OKEN Scanner

fiziologic important devenise predominantă. De abia în 1874, Gull a asociat — primul — atrofia glandei cu simptomele pe care astăzi le ştim că sînt caracteristice deficienţei tiroidiene. Hipofuncţia tiroidei la adult este cunoscută şi astăzi ca *boala Gull*. Termenul de *mixedem* a fost aplicat sindromului clinic de către Ord (1878), crezînd că îngroşarea caracteristică a ţesutului subcutanat era datorită formării de mucus în exces.

Experienţele de extirpare făcute pentru a lămuri funcţia tiroidei au fost la început greşit interpretate, din cauza îndepărtării concomitente a paratiroidelor. Cercetările asupra paratiroidelor efectuate pentru prima dată de Gley (1891) au permis diferenţierea funcţională a acestor 2 glande endocrine. Murray (1891) a fost primul care a tratat un caz de hipotiroidism injectînd extract de glandă tiroidă; în anul următor, Howitz, Mackenzie şi Fox, în mod independent, au demonstrat eficacitatea clinică a ingestiei orale de ţesut tiroidian.

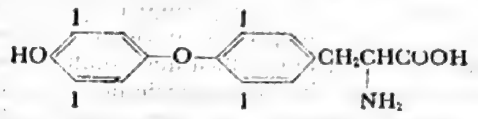
Magnus-Levy, în 1895, a făcut descoperirea epocală a efectului tiroidei asupra metabolismului bazal. El a demonstrat că boala Gull era caracterizată printr-un metabolism bazal scăzut şi că administrarea de tiroidă la indivizi normali sau hipotiroidieni creşte consumul de oxigen.

Chimie. Principii activi ai glandei tiroide sînt *tiroxina* şi *triiodotironina*, aminoacizi care conţin iod. Ei se găsesc în glandă încorporaţi într-o substanţă coloidă, care se colorează în roşu — *tiroglobulina* — o proteină cu greutate moleculară de aproximativ 675 000. Kendall (1915) a izolat pentru prima dată tiroxina sub formă cristalină dintr-un hidrolizat de tiroglobulină, demonstrînd în acelaşi timp că produsul cristalin exercita aceleaşi efecte fiziologice ca şi proteina din care a fost obţinut. Cu toate acestea, de abia în 1926 Harington a lămurit formula structurală a tiroxinei, iar în anul următor, Harington şi Barger au sintetizat hormonul, îndepărtînd astfel toate dubiile în ceea ce priveşte constituţia lui chimică.

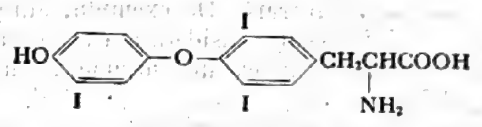
După izolarea şi identificarea chimică a tiroxinei s-a crezut în general că întreaga activitate hormonală a ţesutului tiroidian se datoreşte conţinutului lui în tiroxină. Cu toate acestea, studii atente au relevat anumite anomalii. S-a observat mai ales că preparatele crude de tiroidă posedau o activitate calorigenă mare, superioară celei corespunzătoare conţinutului lor în tiroxină. Mai mult, felii izolate de ţesut răspundeau diferit la adăugarea de tiroxină şi tiroglobulină, în sensul că numai ultima provoca o creştere a consumului de oxigen. Din acestea şi multe alte observaţii era evident că există o diferenţă între efectele metabolice ale tiroxinei şi cele ale preparatelor mai puţin purificate.

Enigma a fost sortită să fie rezolvată cu ajutorul iodului radioactiv şi al cromatografiei bidimensionale. Utilizarea acestor tehnici în studiul hidrolizaţilor de ţesut tiroidian a arătat prezenţa unui aminoacid necunoscut, care conţinea iod (Gross şi Leblond, 1951). Aceeaşi substanţă a fost găsită şi în plasmă. Acest compus a fost curînd izolat, identificat şi sintetizat de către Gross şi Pitt-Rivers (1952; 1953). S-a dovedit a fi triiodotironina. Cercetările independente ale lui Roche şi colaboratorii (1952) au stabilit de asemenea prezenţa triiodotironinei în ţesutul tiroidian. Cercetări ulterioare au arătat că triiodotironina are efecte biologice asemănătoare calitativ cu tiroxina, dar că raportat la molaritate, este mult mai activă (Gross şi Pitt-Rivers, 1953). Identificarea unui compus mult mai activ decît tiroxina, atît în glanda tiroidă, cît şi în circulaţie, a luat tiroxinei exclusivitatea de hormon tiroidian.

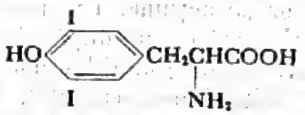
Tiroxina este 3, 5, 3′, 5′-tetraiodotironină, congenerul ei activ fiind 3,5,3′-triiodotironina. Formulele structurale ale hormonilor şi cele ale diiodotirozinei, un intermediar în sinteza lor glandulară, sînt următoarele:



Tiroxina

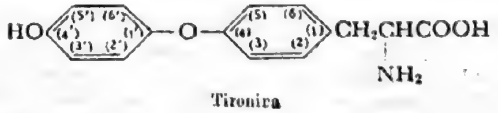


[3,5,3′-Triiodotironina



Diiodotirozina

Relaţia dintre structură şi activitate. Cercetînd relaţia dintre structură şi activitate a congenerilor tiroxinei, nu este surprinzător să găsim că structura chimică, care s-a dezvoltat progresiv, este în mod particular adecvată funcţiilor fiziologice. Actualmente, obiectivul major în studiul relaţiei dintre structură şi activitate a congenerilor tiroxinei nu este acela de a obţine substituenţi mai activi, ci de a defini caracteristicile structurale esenţiale pentru activitate, pentru ca astfel să se lămurească mecanismul de bază al acţiunii hormonale. În cele ce urmează vom prezenta structura de bază a tironinei şi vom trece în revistă efectele diferitelor modificări în moleculă.



Tironina

Configuraţie. Tiroproteina naturală conţine L-tiroxină. Mult interes a suscitat problema activităţii comparative a formelor D şi L. Cu toate că majoritatea cercetărilor anterioare indicau că izomerul L era cel mai activ, rezultatele erau discordante (Griesbach şi alţii, 1949). Studiile recente au arătat că ambele forme D şi L sînt active, ultima fiind cea mai activă. Activitatea comparativă pare să varieze

în funcţie de obiectul test. La şobolan, D-tiroxina are o activitate de aproape 1/3 faţă de izomerul său L, în timp ce la oamenii mixedematoşi, ea are o activitate de 1/10 (Pitt-Rivers şi Lerman, 1948; Griesbach şi alţii, 1949).

Natura şi poziţia halogenului. Multe cercetări asupra relaţiei dintre structură şi activitate privesc efectul substituţiei halogene în molecula tironinei. Tironina nesubstituită este inactivă. Substituţia iodului în poziţiile 3, 5, 3′, 5′ pentru a forma tiroxina, sau în 3, 5, 3′, pentru a forma triiodotironina, conferă o activitate maximă. Triiodotironina este mai activă decît tiroxina: la o doză administrată, efectul apare mult mai rapid şi produce o creştere mai mare a consumului de oxigen. Acţiunea tiroxinei este totuşi mult mai susţinută. Substituţia de halogeni, alţii decît iodul, poate de asemenea să activeze molecula de tironină. Clorurarea este mai puţin eficientă decît bromurarea, care la rîndul ei este mai puţin eficientă decît iodurarea. De exemplu, tiroxina este de 13 şi respectiv de 133 de ori mai activă decît analogii ei cu brom şi clor (Lerman şi Harington, 1949; Richards şi alţii, 1949). Cînd se substituie 2 halogeni, activitatea maximă apare cînd iodul este în poziţiile 3′,5′, iar bromul în poziţiile 3, 5. Inversînd poziţiile acestor substanţe, activitatea se reduce foarte mult (Leblond şi Grad, 1948). Compuşii de tironină care conţin diferite combinaţii de fluor şi iod sînt de asemenea activi (Cortell, 1949).

Hidroxilul fenolic. Dacă hidroxilul fenolic al tiroxinei este mutat din poziţia 4′ în poziţia 3′, iar iodul deplasat în poziţiile 2′ şi 4′ (metatiroxină), se pierde toată activitatea. Dacă hidroxilul este deplasat din poziţia 4′ în poziţia 2′, păstrînd iodul în poziţiile 3′, 5′ (ortotiroxină), compusul rezultat posedă a 25-a parte din activitatea tiroxinei. Fiindcă tiroxina şi ortotiroxina, spre deosebire de metatiroxină, pot forma chinone, s-a sugerat că această proprietate ar fi esenţială pentru activitate (Boyer şi alţii, 1942).

Legătura eterică. Legătura eterică a tiroxinei este esenţială pentru activitate. Diiodotirozina nu posedă decît o foarte redusă acţiune calorigenă. Ea este foarte repede desfăcută în organism, cu liberarea de iod anorganic.

Lanţul lateral alaninic. Lanţul lateral alaninic conferă moleculei de tiroxină activitatea maximă. Substituirile la azot reduc, dar nu abolesc activitatea. Activitatea este de asemenea conservată, cu toate că este redusă, dacă lanţul lateral este înlocuit, cu condiţia ca înlocuitorul să conţină o grupare funcţională carboxil sau amino, sau ambele; de exemplu, COOH, etilamină, glicină, acid acetic sau acid piruvic (Frieden şi Winzler, 1948; Pitt-Rivers, 1953).

Activitatea antitiroxinică a congenerilor tiroxinei. Au fost descrişi mulţi compuşi care sînt capabili să blocheze acţiunea hormonului tiroidian asupra sistemelor efectoare periferice, probabil prin competiţie cu tiroxina, în anumite reacţii esenţiale. Unul din cei mai eficace este 2′,6′-diiodotironina, care este capabilă să inhibeze efectul tiroxinei, dacă este administrată într-o doză de 150 de ori mai mare decît hormonul (Cortell, 1949). Derivaţii iodaţi ai tirozinei şi chiar acizii organici mai simpli, ca acidul 4-hidroxibenzoic, exercită un blocaj remarcabil (Woolley, 1946; Wilkinson şi alţii, 1953).

Sinteza glandulară a hormonului tiroidian. Practic, toate tulburările funcţiei tiroidiene îşi au originea în anomaliile de sinteză, stocaj şi liberare a hormonului tiroidian. Mai mult, substanţele eficace în tratamentul stărilor hipertiroidiene nu sînt inhibitoare competitive, de tipul celor descrise mai sus, ci mai degrabă tulbură sinteza hormonului sau liberarea lui din glanda tiroidă. Aceste chestiuni vor fi prezentate mai amănunţit.

Etapele sintezei tiroxinei *in vivo* sînt cunoscute, dar rămîn de definit detaliile intime ale modului lor de producere în celulele tiroidiene. Etapele importante sînt, în ordinea succesiunii, următoarele: 1) captarea de către glandă a ionului de iodură; 2) oxidarea iodului cu formarea de iod liber; 3) iodarea tirozinei; 4) transformarea diiodotirozinei în tiroxină. Calea sintezei triiodotironinei este aproape aceeaşi. Cu toate acestea nu se ştie dacă etapa finală este condensarea unei molecule de diiodotirozină cu una de monoiodotirozină sau dacă nu se formează mai întîi tiroxina, care este apoi deiodată. Cum acţiunile celor mai multe medicamente antitiroidiene sînt îndreptate spre una sau alta dintre etapele sintezei hormonilor tiroidieni, este bine ca procesele să fie analizate mai amănunţit.

Captarea iodurii de către glanda tiroidă. Iodul ingerat cu alimentele ajunge în circulaţie sub formă de iodură. În condiţii normale, el este prezent în concentraţii extrem de scăzute şi trebuie să fie captat de către glanda tiroidă pentru ca hormonul tiroidian să poată fi sintetizat în cantităţi adecvate. Tiroida este aşa de eficientă în această privinţă, încît concentraţia iodurilor în glandă poate fi de cîteva sute de ori mai mare decît în circulaţie. Mecanismul prin care tiroida ia iodura din circulaţie este necunoscut. Utilizarea izotopilor radioactivi a permis studiul detaliat al kineticii acestei reacţii. Aceste cercetări au arătat că ionul de iodură este reţinut în cantitate eficace de tiroidă la cîteva minute după ce a ajuns în circulaţie. O capacitate asemănătoare de a acumula iodura o exercită *in vitro* feliile de ţesut tiroidian. În condiţii normale, iodura captată de tiroidă este rapid oxidată şi încorporată în complexe organice care sînt reţinute de glandă. Dacă această reacţie este blocată cu ajutorul unor droguri, iodura anorganică este totuşi eficient captată, ceea ce demonstrează că mecanismul prin care glanda tiroidă îndepărtează iodura din circulaţie este independent de soarta viitoare a elementului (fig. 84) (Franklin şi alţii, 1944; Vander Laan şi Vander Laan, 1947; Chaikoff şi Taurog, 1949).

Oxidarea iodurii în iod liber. Oxidarea iodurii în iod liber este o treaptă pregătitoare esenţială pentru ca elementul să poată fi încorporat în compuşi organici. Sistemul enzimatic răspunzător de această transformare nu a fost identificat. Deoarece este necesar un sistem posedînd un puternic potenţial de oxidoreducere, multe din enzimele oxidative cunoscute se exclud. Mai mult, integritatea structurală a celulei este esenţială pentru oxidarea iodurii, care poate fi îndeplinită de felii, dar nu şi de homogenate de ţesut tiroidian (Schachner şi alţii, 1943). Au fost luate în considerare 2 sisteme enzimatice: *citocrom-citocrom oxidaza* şi *peroxidaza*. Dempsey (1944) şi DeRobertis şi Grasso

Scanned with OKEN Scanner

(1946) au descris granule fine în celulele tiroidiene care dau reacţiile de culoare caracteristice pentru peroxidaze.

Iodarea tirozinei şi sinteza tiroxinei şi triiodotironinei. În prezenţa iodului liber, tirozina este imediat iodată, formînd diiodotirozina. Există dovezi convingătoare că în glanda tiroidă diiodotirozina este precursorul direct al tiroxinei (Harington, 1944; Chaikoff şi Taurog, 1949). Tiroxina rezultă din formarea difenileterului prin cuplarea a 2 radicali de diiodotirozină după pierderea oxidativă a unui lanţ lateral de alanină. Cu toate că aceasta pare a fi o reacţie complexă, ea se produce instantaneu *in vitro*, cînd se adaugă iod elemental la proteina conţinînd tirozină; astfel de *proteine iodate* reprezintă o sursă bună de tiroxină. Reacţia *in vitro* a fost bine studiată; detalii pot fi găsite în lucrarea lui Reineke (1949). Cercetări recente au arătat că, atît *in vivo*, cît şi *in vitro*, tiroxina este formată în cadrul *moleculei de proteină*. Desigur că aceasta necesită o aranjare spaţială particulară a radicalilor de diiodotirozină în proteină. *In vitro*, reacţia depinde de proprietăţile uşor oxidative ale mediului înconjurător. *In vivo*, cuplarea oxidativă poate fi catalizată de aceleaşi sisteme enzimatice care determină oxidarea iodurii; aceasta nu înseamnă însă că lucrurile se petrec în mod neapărat astfel.

Se presupune că etapa finală a sintezei triiodotironinei implică deiodarea tiroxinei sau deiodarea uneia sau a două molecule de diiodotirozină înainte de cuplarea ei. Mecanismul prin care se efectuează aceasta este necunoscut, cu toate că avem motive să credem că, atît în tiroidă, cît şi în alte ţesuturi, există o enzimă deiodantă (Roche şi Michel, 1954). Raportul dintre triiodotironină şi tiroxină în tiroida de bou este de 1:25 (Gross şi Pitt-Rivers, 1953).

Liberarea hormonului tiroidian. Una din problemele cele mai dezbătute în fiziologia tiroidiană o reprezintă modul în care hormonul tiroidian ajunge din glandă în circulaţie şi factorii care influenţează ritmul liberării sale. Marea greutate moleculară a tiroglobulinei face inacceptabilă teoria după care molecula de proteină nemodificată poate să treacă prin epiteliul folicular. Mai mult, nu există dovezi că hormonul există în circulaţie sub formă de tiroglobulină. De aceea s-a sugerat că tiroglobulina ar fi hidrolizată în interiorul glandei şi că în circulaţie ajung aminoacizi conţinînd iod. DeRobertis (1941) şi Dziemian (1943) au dovedit experimental prezenţa unei enzime proteolitice în tiroidă. Mai mult, DeRobertis şi colaboratorii au făcut interesanta observaţie că fenomenele proteolitice care au loc în glanda tiroidă pot fi amplificate prin administrare de hormon tireotrop. În plus, activitatea proteolitică este crescută în guşile toxice şi este scăzută în guşile coloide (DeRobertis, 1948, 1949). Cu toate că în acest cîmp de investigaţii mai rămîn încă multe de făcut, pare aproape sigur că tiroglobulina nativă nu ajunge în circulaţie şi că sistemele enzimatice care intervin în liberarea hormonului circulant pot fi locul de acţiune al medicamentelor care influenţează funcţia tiroidei.

Transportul hormonului tiroidian în sînge. Practic, tot iodul circulant se găseşte sub formă de iod organic şi reprezintă hormonul tiroidian în trecere de la glandă la ţesuturi. Rezultatele multor cercetări au stabilit faptul că în sînge concentraţia iodului organic reflectă activitatea tiroidiană. Astfel, concentraţia lui scade în mixedem şi creşte în stările de hipertiroidie. Prin urmare, determinarea concentraţiei iodului organic în sînge are o importanţă diagnostică, dar metoda este demnă de încredere numai în mîinile unui specialist. Aceste determinări au contribuit în mare măsură la cunoaşterea fiziologiei tiroidiene, dar pot fi cu greu plasate în categoria metodelor de laborator de rutină. Detalii asupra metodelor utilizate, limitele valorilor normale şi patologice, şi corelaţia dintre nivelul iodului organic din sînge şi metabolismul bazal trebuie căutate în literatura originală (Salter şi alţii, 1941; Riggs şi alţii, 1942, 1945, 1952; Man şi alţii, 1942, 1947; Winkler şi alţii, 1946; Swenson şi Curtis, 1948; Salter, 1949 etc.)

Iodul organic aflat în circulaţie se găseşte mai ales în plasmă; în eritrocite nu se pot detecta decît cantităţi mici sau nule. O bună perioadă de timp s-a crezut că iodul organic circulant este asociat cu proteinele plasmatice, că nu poate fi dializat şi că este precipitat de precipitanţii proteinelor (Salter, 1940; Riggs şi alţii, 1942). Cercetările imunochimice au discreditat credinţa că iodul circulă sub formă de tiroglobulină (Lerman, 1940; Harington, 1944). Informaţii ulterioare asupra naturii transportorilor proteici au reieşit din studiile lui Cohn şi colaboratorii asupra fracţionării proteinelor plasmatice umane. Analiza repartizării iodului între aceste fracţiuni a relevat prezenţa acestui element în toate fracţiunile proteice. Dovezi mai recente indică prezenţa celei mai mari părţi a hormonului în fracţiunea β-globulinică (Larson şi alţii, 1954).

Un răspuns parţial la problema naturii iodului circulant legat de proteine a fost dat de către cercetările fundamentale ale lui Taurog şi Chaikoff (1948 şi ulterior). Se ştia de mult că tiroxina poate fi extrasă din tiroglobulină cu solvenţi organici numai după hidrolizarea proteinei. Cu toate acestea, iodul asociat cu proteinele plasmatice poate fi aproape complet extras fără o hidroliză anterioară. Practic, tot iodul astfel extras este sub formă de tiroxină. Mai mult, dacă se adaugă *in vitro* tiroxină la plasmă, ea este rapid legată de proteine şi se comportă în acelaşi mod ca iodul circulant; este precipitată cantitativ cu protei-

Scanned with OKEN Scanner

nele plasmatice, nu dializează şi poate fi extrasă prin aceiaşi solvenţi. În sfîrşit, Taurog şi Chaikoff au demonstrat că dacă se administrează la şobolani iod radioactiv şi se extrage apoi din sînge cu ajutorul solvenţilor organici elementul marcat aflat sub formă de combinaţii organice, el se comportă ca şi tiroxina aşa precum s-a demonstrat prin tehnici de diluţie izotopică. Ei au conchis, prin urmare, că hormonul tiroidian circulă sub formă de tiroxină legată de proteinele plasmatice. Aceste observaţii trebuie completate prin includerea triiodotironinei, care se ştie acum că este prezentă în circulaţie. Triiodotironina este de asemenea legată de proteinele plasmatice, dar mai puţin ferm decît tiroxina (Deiss şi alţii, 1953). Mai rămîn de rezolvat problemele cantităţilor relative de tiroxină şi triiodotironină circulante la normali şi la bolnavi, cantităţile relative sintetizate de glandă, ca şi mecanismul liberării lor selective (dacă există) din glanda tiroidă.

Rezumat. Detaliile esenţiale ale sintezei şi liberării hormonului tiroidian pot fi rezumate pe scurt. Iodul ingerat, fie sub formă elementală, fie ionic, ajunge în circulaţie sub formă de ion de iodură. Iodura circulantă este eficient captată de glanda tiroidă, unde este oxidată în iod elemental cu ajutorul unuia sau mai multor sisteme enzimatice. Iodul elemental iodează tirozina în molecula de globulină, formînd diiodotirozină. Apoi, 2 molecule de diiodotirozină se combină prin cuplare oxidativă cu pierderea unui lanţ lateral de alanină, o reacţie care se produce tot în interiorul moleculei de proteină. Ulterior, o parte din tiroxină este deiodată, formînd triiodotironină sau, alternativ, o moleculă de diiodotirozină poate fi deiodată înainte de cuplarea oxidativă. Aminoacizii conţinînd iod sînt stocaţi în glanda tiroidă sub formă de tiroglobulină, o proteină cu greutate moleculară mare. Ei sînt liberaţi din glandă nu sub formă de tiroglobulină, ci probabil ca tiroxină şi triiodotironină, printr-un mecanism care necesită intervenţia unei enzime proteolitice. Hormonii liberaţi circulă legaţi de proteinele plasmatice. Modul în care medicamentele influenţează aceste trepte importante în formarea şi liberarea hormonului tiroidian va fi discutat o dată cu substanţele antitiroidiene.

Iodul tisular. Practic nu se ştie nimic despre forma sub care se găseşte iodul organic în ţesut, cu toate că probabil apare ca tiroxină şi triiodotironină. Se ştie puţin despre distribuţia lui relativă, cu excepţia faptului că o mare parte poate fi găsită în muşchi. Concentraţia musculară este paralelă cu cea plasmatică, dar mult mai mică. Ipoteza că în anumite glande endocrine, altele decît tiroida, ca ovarele şi hipofiza anterioară, se găsesc concentraţii crescute, necesită confirmări. Se ştie că iodul organic tisular este legat de proteine. Cu toate acestea nu se ştie dacă este legat într-un mod nedefinit, aşa cum pare să fie în plasmă, sau este încorporat într-o moleculă de enzimă, probabil sub formă de grup prostetic. Avînd în vedere modul diferit de acţiune a triiodotironinei şi a tiroxinei în organism, s-a sugerat că tiroxina este deiodată în ţesuturi şi că hormonul activ este triiodotironina. Despre hormonul tiroidian în ţesutul periferic au discutat Salter şi Johnston (1948) şi Salter (1949).

Relaţiile dintre tiroidă şi hipofiză. Subiectul este atît de cunoscut, încît vom prezenta pe scurt numai aspectele necesare în cadrul capitolului de faţă. Activitatea glandei tiroide este reglată de hormonul tireotrop al hipofizei anterioare. Încă din secolul al XIX-lea s-a remarcat că în hipofiza anterioară apar modificări histologice asociate cu guşa endemică sau după tiroidectomie. La începutul secolului nostru, clasicele studii experimentale ale lui Cushing (1912) şi observaţiile clinice ale lui Simmonds (1914) au stabilit faptul că ablaţia sau bolile hipofizei anterioare duc la hipoplazie tiroidiană. La scurt timp după aceasta, Smith şi Smith (1922) au demonstrat că extractele crude de hipofiză pot să prevină involuţia tiroidei la animalele hipofizectomizate. Ulterior, hormonul tireotrop a fost izolat într-o formă relativ pură (capitolul 67).

Ritmul secreţiei hormonului tireotrop este reglat în primul rînd de concentraţia hormonului tiroidian în circulaţie. Cu toate acestea există de asemenea dovezi că hipofiza anterioară poate fi stimulată direct (pe căi neurale sau vasculare) de hipotalamus în condiţii de *stress* fiziologic, ca de exemplu expunerea la frig.

Utilizarea iodului radioactiv a furnizat un instrument util pentru studiul relaţiilor dintre tiroidă şi hipofiză. Aşa precum va fi menţionat ulterior, unul din efectele hormonului tireotrop este de a creşte ritmul captării iodurii de către glanda tiroidă. Invers, în lipsa hormonului tireotrop reduce captarea iodurii de către tiroidă. Cu ajutorul acestei tehnici a fost uşor de demonstrat că administrarea de hormon tiroidian exogen duce rapid la o scădere a secreţiei hormonului tireotrop, evidenţiată prin reducerea captării de iodură, a sintezelor hormonale, ca şi a secreţiei glandei tiroide. Astfel de măsurători pot fi efectuate cu uşurinţă la indivizi normali. De mare interes este descoperirea că triiodotironina este aproximativ de 5 ori mai activă decît tiroxina în suprimarea secreţiei hormonului tireotrop. O doză zilnică de 8 μg de triiodotironină produce o scădere rapidă şi maximă a captării de iodură. O doză mult mai mare de tiroxină provoacă o inhibiţie mai puţin completă, care devine evidentă numai după o perioadă de cîteva zile (Starr şi Liebhold-Schueck, 1953).

Acţiunile hormonului tireotrop asupra tiroidei. Hormonul tireotrop exercită mai multe acţiuni asupra

glandei tiroide. Una din primele pe care le manifestă este liberarea hormonului din glandă. Aceasta se traduce histologic printr-o reducere a coloidului, iar chimic printr-o pierdere de iod organic. În decurs de 24 de ore se produce o hipertrofie şi hiperplazie a epiteliului tiroidian, cu creşterea greutăţii glandei, cu toată pierderea de coloid. Asociat cu modificarea histologică se produce o creştere a capacităţii glandei de a capta iodură şi de a sintetiza hormonul, cu condiţia ca nici una din treptele din proces să nu fie blocată chimic. Hormonul sintetizat nu este stocat, ci este imediat eliberat în circulaţie. În consecinţă, apare o stare de hipertiroidie.

Acţiunile hormonului tireotrop asupra altor ţesuturi. Unii autori cred că boala Graves poate fi datorită unei secreţii crescute de hormon tireotrop. De aceea este necesar să ne întrebăm dacă hormonul tireotrop acţionează asupra unor ţesuturi, altele decît tiroida, care ar contribui la producerea sindromului Graves. Există dovezi clare că hormonul tireotrop acţionează asupra ţesutului *orbital* şi este prin urmare responsabil, în mare măsură, de producerea *exoftalmiei*, care este deseori un semn de guşă toxică difuză. Acesta este un subiect foarte controversat, care nu poate fi discutat aici. Este suficient să spunem că în ţesuturile orbitale ale pacienţilor cu guşă exoftalmică şi la animalele care au primit hormon tireotrop se produce o reacţie generală cu depunere de grăsime, edem şi infiltraţie cu celule rotunde, atît în ţesutul conjunctiv şi adipos, cît şi în muşchii extraoculari. Exoftalmia este rezultatul măririi conţinutului orbitei. Detalii asupra acestui interesant aspect al bolii Graves pot fi găsite în lucrările lui Smelser (1943), Mulvany (1944), Rundle şi Pochin (1944), Dobyns (1946, 1950), Naffziger (1948), Brunton (1949), Thomas (1951), Dayton (1953) şi alţii.

Inactivarea hormonului tireotrop de către tiroidă. Rawson şi colaboratorii (1942, 1943) au observat că dacă se pun la incubator felii de ţesut tiroidian cu hormon tireotrop, ultimul este inactivat. Singurul ţesut care mai posedă această proprietate, dar într-un grad mai mic, este ţesutul limfoid. Felii din glandele tiroide ale pacienţilor cu boala Graves sînt capabile de a inactiva hormonul tireotrop mult mai rapid decît feliile din glandele normale. Aceste observaţii asupra rolului posibil al ţesutului tiroid în inactivarea hormonului tireotrop capătă importanţă practică, mai ales dacă sînt privite sub aspectul relaţiei etiologice probabile dintre hormonul tireostimulant şi exoftalmie. Ele explică de ce tiroidectomia subtotală aplicată în tratamentul bolii Graves poate să nu aducă beneficiul scontat, ba să favorizeze chiar o exoftalmie progresivă dacă secreţia excesivă de hormon tireotrop continuă. În realitate, exoftalmia progresează la un mare procent de pacienţi. În mod similar este de aşteptat ca atunci cînd tireotoxicoza bolii Graves este controlată prin administrarea de medicamente guşogene, prezenţa unei glande tiroide hiperplastice să împiedice progresul exoftalmiei. Experienţa clinică vine în sprijinul acestei supoziţii (Beierwaltes, 1948).

Acţiuni fiziologice. Acţiunea principală a hormonului tiroidian se exercită asupra metabolismului bazal, aşa-numita „acţiune calorigenă". În prezenţa hormonului, celulele utilizează oxigenul într-un ritm mai rapid. Arderea tuturor principiilor alimentare se accelerează, dar acţiunea tiroidei nu se însoţeşte de vreo modificare caracteristică a coeficientului respirator. Se pare că nu există diferenţe calitative între acţiunile tiroxinei şi triiodotironinei.

Acţiunea calorigenă a tiroidei este esenţială pentru creşterea normală şi dezvoltare. Insuficienţa tiroidiană congenitală duce la cretinism. La adult, multe funcţii normale sînt de asemenea dependente de hormon. De exemplu, în absenţa lui, metabolismul apei şi al electroliţilor este deficient, funcţiile sistemului nervos central sînt stînjenite, metabolismul muscular este alterat, eficienţa musculară este redusă şi apar tulburări circulatorii importante. Pe scurt, scade capacitatea funcţională a tuturor ţesuturilor din organism.

Glanda tiroidă este de asemenea în strînsă legătură cu alte glande endocrine. Relaţia dintre tiroidă şi hipofiza anterioară a fost discutată. În plus, funcţia normală tiroidiană este necesară pentru involuţia timusului. Hipertiroidismul duce la creşterea excreţiei de calciu şi la hipertrofie paratiroidiană. Gonadele sînt afectate atît de hipofuncţia, cît şi de hiperfuncţia tiroidiană. Metabolismul glucidic este de asemenea dependent de secreţia tiroidiană.

Mecanismul de acţiune şi natura hormonului activ. Mecanismul fundamental de acţiune al hormonului tiroidian este complet necunoscut. În general se acceptă că hormonul acţionează asupra periferiei. De exemplu se poate demonstra că felii de ţesut sau homogenate preparate de la animalele tiroidectomizate au un consum mai scăzut de oxigen decît acelea luate de la animalele normale, iar la rîndul lor, ţesuturile normale au un consum de O_2 mai scăzut decît ţesuturile animalelor care au căpătat cantităţi excesive de hormon tiroidian. Consumul de oxigen nu creşte în aceeaşi măsură în toate ţesuturile. Felii de ţesuturi luate din ficat, rinichi, diafragm şi inimă, de la şobolanii care au căpătat extract tiroidian, consumă oxigen într-un ritm mai accelerat, în timp ce în splină, creier şi testiculi, în mod comparativ, nu se observă decît modificări mici faţă de normal. Între momentul în care s-a administrat tiroxina unui animal şi momentul în care consumul de oxigen al ţesuturilor lui atinge valoarea maximă există o lungă perioadă de latenţă. Acest lucru nu este valabil pentru triiodotironină.

Scanned with OKEN Scanner

Au fost efectuate sute de cercetări privind acțiunile hormonului tiroid asupra variatelor sisteme enzimatice. Cu toate acestea, pînă în prezent nu s-a demonstrat în mod convingător interesarea directă a tiroxinei într-un sistem enzimatic. Acțiunea ubicuitară a hormonului a dus la sugestia că hormonul tiroidian provoacă liberarea de coenzime, transportori proteici sau alte substanțe necesare pentru multe din procesele de transformare a energiei în toate celulele (1951).

Se știe de mult că tiroglobulina posedă o activitate calorigenă mai mare decît aceea justificată de conținutul ei în tiroxină. Mai mult s-a pretins deseori că tiroglobulina poate să stimuleze consumul de oxigen pe feliile de țesut izolate, iar tiroxina nu (Canzanelli și Rappoport, 1937). Dacă se administrează tiroxină pacienților mixedematoși, plasma acestora capătă proprietatea de a accelera ritmul oxidărilor pe feliile de țesut izolate (Williams și Witenberger, 1947). Acestea și multe alte observații au dus la concluzia că tiroxina trebuie să sufere anumite modificări în organism înainte de a deveni activă. Demonstrarea puternicii activități calorigene a triiodotironinei, asociată cu descoperirea că triiodotironina are un mod de acțiune rapid, pe cînd al tiroxinei este întîrziat, a dus la ipoteza că tiroxina devine activă numai după deiodare și transformare în triiodotironină la nivelul celulelor periferice (Gross și Pitt-Rivers, 1953).

Hipofuncția tiroidiană. Organismul răspunde într-un mod caracteristic la lipsa sau insuficiența de hormon tiroid. Sindromul clinic care însoțește deficiența marcată este cunoscut ca mixedem. Deficiența tiroidiană congenitală este cunoscută sub numele de cretinism sau mixedem infantil; cea apărînd înainte de pubertate, ca mixedem juvenil; boala adultului, ca mixedem sau boala Gull.

Mixedemul adultului. Mixedemul adultului este de obicei rezultatul unei atrofii a glandei tiroide. Cauza acestei atrofii tisulare este necunoscută. Ea nu este rezultatul unei lipse a hormonului tireotrop al hipofizei anterioare, deoarece în boala Gull hipofiza este hiperactivă, ca rezultat al insuficienței secreției tiroidiene. Uneori atrofia tiroidiană poate veni după o hiperfuncție a glandei. Mixedemul poate de asemenea proveni din rezecția completă chirurgicală a tiroidei, prin iradierea excesivă a glandei sau prin utilizarea continuă de doze mari de medicamente antitiroidiene. În cazuri rare, hipotiroidismul este rezultatul unei deficiențe hipofizare (capitolul 67).

Simptomele deficienței tiroidiene sînt bine definite, iar severitatea lor depinde de gradul deficienței. Dacă aceasta este mijlocie, poate să existe o stare de hipotiroidism fără mixedem. Caracterul ei principal este scăderea — de diferite grade — a metabolismului bazal. În mixedemul adevărat, aspectul pacientului este deseori patognomonic. Fața este aproape fără expresie, umflată și palidă. Pielea este de obicei rece și uscată, pielea capului solzoasă, părul este gros, friabil și rar, crescînd foarte încet. Unghiile de la degete sînt foarte groase și friabile. Țesutul subcutanat pare să fie îngroșat. În cazurile severe pot să existe edeme adevărate. Vocea este voalată, de tonalitate joasă, iar vorbirea este greoaie. Auzul este deficitar, iar psihicul este lezat. Pofta de mîncare este scăzută, iar secreția gastrică conține foarte puțin acid clorhidric liber. Activitatea gastro-intestinală este diminuată, iar constipația este ceva obișnuit. Atonia vezicii urinare sugerează că și funcțiile altor mușchi netezi pot fi de asemenea lezate. Mușchii voluntari sînt hipotoni și flasci. De obicei inima este dilatată, iar debitul cardiac scăzut. Frecvent se întîlnește o durere anginoasă. De asemenea poate să existe hidropericard, hidrotorax și ascită. Boala este deseori asociată cu o anemie refractară la tratament, uneori cu caracter hipercromic și macrocitar. Activitatea sexuală este scăzută, amenoreea fiind obișnuită. Pacientul este înclinat să stea într-o stare de letargie și să doarmă mult. El se plînge de frig iarna, dar nu de căldură vara. Multe din aceste simptome sînt probabil direct legate de metabolismul bazal, care poate să fie cu 40% sub normal (fig. 83).

Administrarea de cantități adecvate de hormon tiroidian la un individ hipotiroidian duce de obicei la ameliorarea spectaculară a simptomelor. Se produce o diureză marcată, eliminîndu-se un exces de lichid. Expresia feței și vocea revin la normal. Pacientul devine mai energic, crește ingestia de alimente, dispare constipația, circulația se ameliorează și toate semnele și simptomele bolii dispar rapid, concomitent cu creșterea metabolismului bazal. Numai pielea și părul revin la normal mult mai încet, individul restabilindu-se complet în decurs de circa 10 zile. Cu o terapie adecvată și continuă, simptomele nu mai revin. Detalii asupra tratamentului sînt date la discutarea utilizării terapeutice a tiroidei.

Mixedemul juvenil. Simptomele mixedemului juvenil sînt asemănătoare cu cele ale formei bolii adultului, cu excepția că dezvoltarea sexuală și creșterea sînt întîrziate și normalizarea lor depinde de o terapeutică adecvată.

Cretinismul. Cretinismul a fost împărțit în 2 tipuri: endemic și sporadic. *Cretinismul endemic* este comun în anumite regiuni unde alimentația este săracă în iod. Tiroida poate fi mărită, dar afuncțională, sau poate fi atrofiată. *Cretinismul sporadic* este cosmopolit și de origine congenitală, și este datorit atrofiei prenatale sau insuficienței de dezvoltare embriologică. Atît în tipul endemic, cît și în cel sporadic, toate simptomele și semnele sînt identice.

Simptomele și *semnele* de cretinism devin aparente la vîrsta de 3 pînă la 4 luni. Copilul este mic față de cei de o seamă cu el, extremitățile sînt scurte, în schimb capul este mare. Fața este umflată și expresia apatică, culoarea este galbenă-palid, buzele sînt groase, limba este mare și proeminentă, șaua nasului este turtită, iar mucoasa nazală îngroșată. Pielea este uscată, groasă și mixedematoasă. Dezvoltarea este mult întîrziată, fontanelele nu se închid, dinții erup tîrziu, vorbirea este întîrziată, iar vocea este groasă. Ritmul inimii este încet, apetitul slab și constipația este frecventă.

Cretinul se poate dezvolta normal numai dacă se aplică terapia tiroidiană suficient de devreme, în cursul vieții. Detaliile terapiei sînt date în discuția utilizării terapeutice a tiroidei.

Răspunsul comparativ la tiroxină și la triiodotironină în mixedem. Nu există diferențe semnificative între răspunsul calitativ al pacientului cu mixedem la triiodotironină și cel la tiroxină. Cu toate acestea, din punct de vedere cantitativ, cele 2 substanțe se deosebesc. După administrarea subcutanată a unei singure doze de 1 mg de L-triiodotironină, răspunsul

Scanned with OKEN Scanner

metabolic apare în 4—6 ore, în care timp pielea devine evident mai caldă, crescînd în acelaşi timp atît pulsul, cît şi temperatura. Cu această doză, un metabolism bazal de —40% poate fi adus la normal în decurs de 24 de ore. Răspunsul maximal apare după 3 zile, iar efectele dispar în mare măsură în 10 pînă la 14 zile. Aceeaşi doză de tiroxină nu exercită decît o acţiune slabă. Cu toate acestea, dacă se administrează o doză de tiroxină de aproximativ 5 ori doza triiodotironinei se poate obţine o ridicare comparabilă a metabolismului bazal. Efectul maxim al unei singure doze apare în circa 10 zile şi timp de o lună se înregistrează răspunsuri măsurabile. Astfel acţiunea calorigenă globală a tiroxinei este similară în grad cu cea a triiodotironinei, dar, apreciind după dozele minimale efective, ultimul compus este de aproximativ 5 ori mai activ (Gross şi Pitt-Rivers, 1952; Asper şi alţii, 1953; Rawson şi alţii, 1953).

Hiperfuncţia tiroidiană. În organism, excesul de hormon tiroidian rezultă fie prin hiperfuncţia glandei, fie printr-o medicaţie improprie cu hormon tiroidian activ. Tireotoxicoza sau guşa toxică este un termen care poate fi aplicat afecţiunilor caracterizate prin supraproducţia şi liberarea excesivă de hormon tiroidian. Această afecţiune generală a fost ulterior subdivizată în 2 entităţi clinice complet distincte, care pot fi deosebite în special pe baza modificărilor histologice din glandă, dar şi pe baza anumitor semne clinice. „Guşa exoftalmică", „boala Graves" şi „boala Basedow" sînt 3 termeni sinonimi pentru tireotoxicoza produsă de hiperplazia difuză tiroidiană, în timp ce termenul de „boală Plummer" a fost aplicat acelei forme de tireotoxicoză care se asociază cu o hiperplazie glandulară în focar sau cu neoplazia (adenomul toxic), determinînd o structură glandulară care la palpare are un aspect nodular. Mulţi specialişti în acest domeniu cred că nu se poate face o distincţie netă între aceste stări, chiar dacă anumite simptome clinice sînt mai des asociate cu un tip de boală decît cu celălalt.

Simptomele şi semnele tireotoxicozei sînt în multe privinţe contrariul celor din mixedem. Faţa este deseori roşie, iar expresia feţei este de anxietate. Ochii proemină, sînt ficşi, iar exoftalmia este ceva obişnuit. Pacientul este nervos, instabil din punct de vedere emoţional, nu poate sta liniştit decît cu dificultate şi reacţionează excesiv la stimuli. Pulsul este rapid şi săltăreţ, presiunea pulsului ridicată, debitul sanguin crescut şi se aude în mod obişnuit un suflu sistolic pe toată aria precordială. Muşchii prezintă tremur şi slăbiciune. Pacientul nu suportă căldura, transpiră profuz şi poate fi subfebril. De obicei, apetitul este crescut, iar mişcările intestinale sînt neregulate. Modificările scheletale nu sînt rare; ele constau în osteoporoză, care rezultă din eliminarea unor mari cantităţi de calciu. Sensibilitatea la adrenalină este mult crescută. De primă importanţă în diagnostic este creşterea metabolismului bazal, în medie între +30 şi +60%, dar poate fi şi mult mai mare. De asemenea, de importanţă diagnostică sînt creşterea captării de iod radioactiv de către glanda tiroidă (pag. 1289) şi concentraţia sanguină crescută a iodului legat de proteine.

Tratamentul tireotoxicozei. Înainte de apariţia medicamentelor antitiroidiene, *tratamentul* hipertiroidismului era limitat, fie la rezecţie subtotală chirurgicală, fie la radiaţia externă a glandei tiroide. Tratamentul medical al bolii urmărea în primul rînd pregătirea chirurgicală a pacientului. Apariţia medicamentelor capabile să blocheze sinteza hormonului tiroidian a modificat orientarea terapeuticii şi a dat naştere unor controverse interesante asupra celei mai bune terapeutici a unui pacient hipertiroidian. Acestea vor fi discutate în legătură cu aplicările terapeutice ale medicamentelor antitiroidiene.

Relaţia dintre iod şi funcţia tiroidiană. Funcţia normală a tiroidei depinde de un aport adecvat de iod, care este un constituent al hormonului tiroidian. Dacă iodul este insuficient, glanda se hipertrofiază şi se hiperplaziază.

Hormonul tireotrop hipofizar furnizează stimulul pentru aceste modificări anatomice. Celulele epiteliale ale glandei se modifică, din cuboide devenind cilindrice, şi numărul lor pe foliculi creşte mult. Cantitatea de substanţă coloidă şi conţinutul total în iod al glandei scad. Pe scurt, cînd iodul este insuficient, glanda tiroidă devine hipertrofică, hiperplastică, cu un conţinut scăzut de iod, şi funcţionează la capacitatea ei maximă. Metabolismul bazal nu este scăzut; prin urmare, cantitatea de hormon elaborată este evident suficientă.

Mărirea glandei este vizibilă deseori la indivizii suferind de deficit de iod; din punct de vedere clinic, această stare este cunoscută ca *guşă simplă* sau *guşă netoxică*. Glanda hipertrofiată poate să furnizeze o cantitate adecvată de hormon timp îndelungat. Pe de altă parte, ea poate deveni aşa de mare, încît să provoace simptome mecanice sau în urma hiperfuncţiei să ajungă la atrofie prin epuizare şi să determine apariţia mixedemului. Dacă deficitul în iod este corectat înainte de a se produce o astfel de atrofie, glanda involuează şi se umple cu coloid. Epiteliul cilindric revine la starea lui cuboidală de repaus, iar glanda funcţionează normal, dar mai este încă mult mărită datorită conţinutului ei crescut în coloid. Marine (1935) a crezut că această stare coloidală este limita involuţiei unei astfel de glande, dar Means (1948) este de părere că coloidul poate scădea treptat, iar tiroida să revină la normal.

Cantitatea de iod alimentar necesară menţinerii echilibrului iodului şi a unei funcţii tiroidiene normale este mică. Cercetări ale balanţei iodului efectuate de indivizi în condiţii bazale controlate indică o nevoie zilnică de 1μg/kilocorp. Dublul acestei cantităţi ar fi suficient pentru nevoile bazale, activităţile obişnuite

Scanned with OKEN Scanner

şi pentru o raţie de rezervă. Cantitatea zilnică de tiroxină distrusă la adult a fost apreciată a fi între 100 şi 400 μg. Aceasta reprezintă între 64 şi 256 μg iod, o cifră medie care depăşeşte cu mult nevoia minimă zilnică. Prin urmare este foarte probabil că iodul liberat prin distrugerea metabolică a tiroxinei este reutilizat de organism (Curtis şi Fertman, 1949).

Cu toate că este bine stabilit că deficitul de iod este un factor etiologic al guşii endemice, nu este imposibil ca substanţele alimentare guşigene să joace un rol ajutător. Teoria că guşa poate fi datorită acţiunii pozitive a unui constituent alimentar este veche. Ea a fost readusă pe tapet în urma studiilor farmacologice ale compuşilor antitiroidieni şi cînd s-a demonstrat prezenţa unor substanţe guşigene în diverşi produşi alimentari. Date în plus asupra acestui subiect interesant pot fi găsite în publicaţiile lui Greenwald (1946), Astwood (1949) şi Greer (1950).

Utilizarea terapeutică a iodului în guşa simplă. Administrarea preventivă a iodului pentru a împiedica dezvoltarea guşii simple reprezintă una din utilizările principale ale acestui element în medicină. Este îndoielnic că iodul ar mai fi util după ce glanda a revenit la starea coloidă de repaus, dar el poate fi întrebuinţat în stadiul hiperplastic, pentru a grăbi involuţia. El se prescrie într-un mod asemănător ca pentru profilaxie. Dacă raţiunile mecanice sau cosmetice o cer, poate fi necesară rezecţia chirurgicală.

Cu toate că iodul a fost folosit în mod empiric în tratamentul guşii de mai bine de 100 de ani, utilizarea lui modernă în profilaxia guşii datează de la cercetările clasice ale lui Marine şi colaboratorii, care au demonstrat efectele iodului în hiperplazia şi hipertrofia tiroidiană experimentală. Pe baza acestor date, Marine şi Kimball (1917) au utilizat iodul, pentru a preveni guşa la un grup de copii de şcoală în Akron, Ohio, o regiune în care guşa endemică datorită insuficienţei de iod este prevalentă. Succesele experienţelor lor au dus la adoptarea acestui tip de terapeutică în majoritatea regiunilor cu guşă endemică din lume.

Profilaxia cu iod a guşii. Administrarea de ioduri în profilaxia guşii este unul din cele mai importante şi eficace proceduri terapeutice. Una din metodele cele mai curente folosite este sarea de masă iodată. Marine (1935) recomandă o parte de iodură de potasiu la 100 000 de părţi de clorură de sodiu, o concentraţie care duce la ingestia de circa 0,075 mg iod pentru fiecare 10 g sare ingerate. Această doză este considerată a fi suficientă.

Avînd în vedere că iodurile sînt relativ netoxice şi pot fi prescrise în cantităţi mari în anumite boli, se poate pune întrebarea de ce ingestia profilactică de iod, în regiunile cu guşă endemică, este limitată la cantităţi atît de mici. Raţiunea acestei măsuri rezidă în credinţa că terapia necontrolată cu iod ar putea transforma o guşă netoxică într-una toxică. Dovezile în favoarea acestui punct de vedere sînt puţine sau nule (Curtis şi Fertman, 1949). Este adevărat că în multe cazuri o guşă netoxică devine toxică, dar nu a fost stabilit încă rolul iodului în această transformare.

În loc de sare iodată se poate prescrie o soluţie de iodură de potasiu sau soluţie Lugol. Aceasta este recomandată în mod special pentru copii şi femeile gravide, deoarece în timpul copilăriei şi al sarcinii este necesar ca funcţia tiroidiană să fie normală. Means (1948) crede că o doză de 250 μg iod pe zi este cu siguranţă adecvată şi cu siguranţă nu poate produce nici un rău.

Preparate de hormon tiroidian. Atît tiroida uscată, cît şi tiroxina, sînt preparate oficiale cunoscute sub numele de *tiroidă*, F.S.U., şi respectiv *tiroxină*, F.N. Tiroxina este un produs cristalin, cu o compoziţie chimică bine determinată; ea este greu solubilă în apă. Tiroida este o pulbere galbenă, amorfă, a cărei activitate variază într-o oarecare măsură; acest lucru nu impune însă o prealabilă testare biologică. Preparatele trebuie să conţină mai curînd o cantitatea determinată de iod. Farmacopeea S.U.A. cere ca iodul să se afle într-o formă adecvată celei care se găseşte în glanda tiroidă. Preparatele oficiale conţin între 0,17 şi 0,23 % iod sub această formă. Tiroxina conţine 64% iod.

Alegerea preparatului. Tiroxina cristalină are un avantaj mic sau nul asupra preparatelor de tiroidă crudă, cu excepţia faptului că poate fi administrată parenteral. Această cale de administrare oferă un avantaj mic, deoarece perioada de latenţă pînă la efectul maxim este lungă, indiferent de calea de administrare. Cît priveşte absorbţia, preparatele crude se asimilează mai rapid şi mai complet decît tiroxina cristalină după ingestia orală. Tiroxina este de altfel şi mult mai costisitoare. Triiodotironina este recomandată în prezent numai pentru utilizarea experimentală. Rămîne ca să fie definit rolul ei în tratamentul stărilor de deficit tiroidian.

Există mai multe preparate tiroidiene care conţin, fie mai mult, fie mai puţin iod decît pretinde F.S.U. şi care se deosebesc deci ca activitate de preparatele F.S.U. Medicul trebuie să cunoască activitatea (potenţa) preparatului pe care îl utilizează şi să ia în considerare acest factor atunci cînd calculează dozajul adecvat. O grijă deosebită trebuie avută în ceea ce priveşte doza, dacă în cursul tratamentului se schimbă preparatul de tiroidă utilizat. Întreaga problemă poate fi evitată folosind preparatele oficiale. Obiceiul de a exprima activitatea tiroidei uscate în termeni de greutate de glandă proaspătă este regretabil,

Scanned with OKEN Scanner

pentru că acest mod nu dă indicii nici asupra activităţii, nici asupra conţinutului în iod.

Tiroproteinele sintetice, obţinute din reacţia iodului cu diferite proteine, pot conţine pînă la 4% tiroxină. Cu toate că sînt eficace în tratamentul hipotiroidismului, ele nu sînt utilizate în clinică. Aceste preparate îşi găsesc aplicarea în zootehnie.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Metabolismul hormonilor tiroidieni endogeni sau exogeni este relativ puţin cunoscut. Următoarele elemente complică problema: dubla natură a hormonului, diferenţele evidente de la specie la specie în ceea ce priveşte metabolismul cantităţilor fiziologice de hormon secretate endogen şi al cantităţilor mai mari de hormon administrat şi deosebirile mari în ceea ce priveşte metabolismul hormonului la indivizii eutiroidieni, hiper- şi hipotiroidieni.

Hormonii tiroidieni cristalini sînt ceva mai puţin activi, cînd sînt administraţi *per os*, decît cînd sînt injectaţi. Totuşi, administrat peroral sub formă de glandă tiroidă uscată, practic, tot hormonul activ este absorbit.

Administrînd cantităţi mici de tiroxină marcată s-a constatat că hormonul se amestecă cu cel prezent anterior în organism, aşa-numita „rezervă tiroidiană". La indivizii eutiroidieni, cantitatea totală de hormon aflat în rezerva metabolizată imediat a fost apreciată la 0,4 mg, dar s-au obţinut şi cifre mult mai mari (Riggs, 1952; Hamolsky şi alţii, 1953). Ea este mult mai mare la indivizii hipertiroidieni şi mult mai scăzută la hipotiroidieni. Cantitatea de hormon metabolizată de indivizii eutiroidieni a fost evaluată de diferiţi cercetători între 0,1 şi 0,4 mg/zi. Ea este mai mare la pacienţii tireotoxici şi mai scăzută la mixedematoşi. Această raţie metabolică este în contrast evident cu lunga durată de acţiune a unei singure doze de hormon, o discrepanţă care rămîne a fi explicată.

Cercetînd experimental distribuţia hormonului s-a constatat că hormonul administrat sub formă de tiroxină ajunge la toate ţesuturile. Dacă se dau cantităţi excesive la şobolani se produce o excreţie rapidă de hormon activ, prin fecale, ca rezultat al apariţiei sale în bilă şi sucurile intestinale. O altă parte este excretată sub formă de glucuronid şi aceasta reprezintă un mecanism limitat de detoxificare (Briggs şi alţii, 1953). Excreţia tiroxinei prin fecale apare şi la om în mare măsură ca rezultat al secreţiei intestinale (Johnson şi Beierwaltes, 1953).

Metabolismul hormonului secretat nu este cunoscut. Rămîne de stabilit dacă tiroxina, care reprezintă secreţia majoră a glandei, este transformată în triiodotironină în ţesuturi. În cele din urmă, hormonul liberat endogen este degradat în mare parte, iar iodul devine disponibil pentru reutilizare.

Metabolismul hormonului tiroidian administrat diferă net la indivizii normali şi la mixedematoşi. Pacienţii cu mixedem sînt extrem de sensibili la tiroproteina exogenă; dacă iau pe cale orală tiroidă uscată în cantităţi mai mari de 0,2 g zilnic, nivelul iodului legat de proteina din circulaţie creşte deasupra normalului, apărînd semnele şi simptomele de hipertiroidism (Winbler şi alţii, 1943, 1945). Pe de altă parte, indivizii normali tolerează pînă la 0,9 g zilnic, fără a le creşte nivelul plasmatic al iodului organic şi raţia metabolică. Cum indivizii mixedematoşi nu îşi pierd sensibilitatea la tiroidă nici cînd ajung în stadiul de eutiroidie, s-a presupus că toleranţa indivizilor normali la administrarea de hormon tiroidian este rezultatul distrugerii hormonului exogen probabil de către glanda tiroidă. Cu toate acestea, cîinii tiroidectomizaţi distrug hormonul tiroidian exogen la fel de repede ca şi cîinii normali; aceasta indică o distrugere extratiroidiană (Danowski şi alţii, 1946).

Întrebuinţările terapeutice ale hormonului tiroidian. Indicaţia specifică pentru utilizarea terapeutică a hormonului tiroidian este mixedemul. În măsura în care sindromul se datoreşte hipofuncţiei tiroidiene, utilizarea lui reprezintă o adevărată terapeutică de substituţie.

Mixedemul la adult. Potrivit lui Means (1948), „tratamentul curativ al mixedemului adultului este cea mai perfectă formă de terapeutică care se cunoaşte în medicină. Atîta timp cît ia zilnic cantitatea necesară de glandă tiroidă dau de echivalenţi ai ei în anumite preparate, pacientul cu boala Gull poate să rămînă normal şi să ducă o viaţă normală". Obiectivul principal în tratamentul mixedemului la adult este de a ajunge la doza adecvată de preparat tiroidian eficace. În cele mai multe cazuri, un preparat F.S.U. de tiroidă uscată sub formă de tablete este cel mai economicos, mai convenabil şi mai eficace. Doza variază în funcţie de gradul şi durata deficitului, ca şi de complicaţii, în special de cele care interesează inima. Obiectivul terapeuticii este de a suprima simptomele pacientului. Aceasta nu înseamnă că este obligatoriu ca metabolismul bazal să ajungă la normal. Mulţi indivizi se simt mai bine dacă metabolismul bazal este menţinut la 5 pînă la 10% sub standard. Doza medie zilnică de tiroidă F.S.U. necesară în mixedem este de circa 100 mg. Rareori este nevoie de mai mult de 200 mg. Ora la care se ia medicaţia nu are nici o importanţă. Posologia se calculează pe simptomele pacientului şi pe metabolismul bazal. În legătură cu aceasta este important de reamintit că tiroida reacţionează lent şi că stabilirea dozajului nu se poate face decît după ce pacientul a fost tratat timp de mai multe săptămîni (fig. 83).

În timpul instituirii medicaţiei tiroidiene, pacientul trebuie supravegheat cu mare grijă. Uneori se observă reacţii nocive secundare, ca dureri precordiale, palpitaţii şi crampe musculare. În mod obişnuit acestea sînt o indicaţie că doza a fost crescută prea brusc. Dacă apar astfel de reacţii trebuie să se întrerupă administrarea hormonului pînă dispar fenomenele supărătoare; la reluare, doza trebuie crescută mai încet. La pacienţii mixedematoşi cu afecţiuni cardiace s-au produs decese din cauza dozelor mari de tiroidă. De ase-

Scanned with OKEN Scanner

menea sînt necesare precauţii extreme în tratamentul pacienţilor cu mixedem hipofizar.

Mixedemul juvenil. Tratamentul acestei afecţiuni este acelaşi ca în mixedemul adultului, cu excepţia faptului că trebuie făcut totul pentru a creşte metabolismul bazal la nivelul standard şi chiar mai mult dacă creşterea şi dezvoltarea nu sînt adecvate. Hormonul se administrează la început în doze *pro die* mai mici, crescîndu-se în mod gradat pînă la doza necesară. Dozajul final poate fi tot atît de mare ca pentru un adult.

Cretinismul. În tratamentul cretinismului, succesul depinde de vîrsta la care se începe terapeutica. Din nefericire, multe cazuri nu ajung în atenţia medicului decît cînd întîrzierea în dezvoltare a devenit atît de evidentă, încît alarmează părinţii. În astfel de cazuri, efectele dăunătoare ale insuficienţei nu pot fi niciodată complet îndepărtate. Dacă, însă, terapia este instituită înainte de vîrsta de 1 an sau — mai bine — de 6 luni este destul de sigur că se va obţine o dezvoltare fizică şi mintală normală.

Dozele de tiroidă F.S.U. recomandate pentru tratamentul cretinismului sînt următoarele (Means, 1948):

Vîrsta	*Posologia în mg pe zi*
2 pînă la 4 luni	6
4 pînă la 8 luni	12
8 pînă la 12 luni	18
12 pînă la 24 de luni	24 pînă la 45
2 pînă la 4 ani	30 pînă la 90
4 pînă la 12 ani	60 pînă la 180

Posologia trebuie adaptată după nevoile fiecărui caz în parte, în funcţie de simptome şi metabolismul bazal.

Diferite utilizări ale tiroidei. Tiroida este de asemenea utilizată în tratamentul unui număr de boli care nu sînt caracterizate printr-un deficit tiroidian primar. Obiectivul terapiei este de obicei de a creşte un metabolism bazal care este sub nivelul standard în scopul de a înlătura simptomele asociate.

Persoana care nu suferă de mixedem este de obicei mai tolerantă la tiroidă decît indivizii tireoprivi. Ultimii reacţionează bine la cantităţi mici de hormon, iar răspunsul poate fi de obicei prezis cu precizie. Cînd nu există deficit tiroidian este greu ca dozajul să fie prezis cu un oarecare grad de siguranţă şi deseori se administrează cantităţi mari fără nici un efect evident. Means (1948) este de părere că unui pacient care nu răspunde adecvat la 200 mg tiroidă zilnic nu trebuie să i se dea cantităţi mai mari, căci probabil nu va răspunde la ele.

Tiroida este administrată deseori indivizilor cu *metabolism bazal scăzut, dar fără mixedem.* Există un obicei de a prescrie hormonul oricărei persoane care are o suferinţă oarecare asociată cu metabolism bazal sub standard. În majoritatea cazurilor nu se obţine nici un rezultat, dar în cazuri izolate sînt notate efecte favorabile. De exemplu, multe cazuri de *constipaţie cronică* asociate cu un metabolism bazal scăzut beneficiază de administrarea de tiroidă în dozaj adecvat. De asemenea, *tulburările menstruale* răspund uneori la terapie tiroidiană. *Sterilitatea şi avortul spontan* sînt uneori îndepărtate prin administrarea de tiroidă, în special cînd nu se poate stabili o cauză bine definită. Rezultate bune sînt obţinute în unele cazuri chiar dacă metabolismul bazal era normal înainte de tratament. Pacienţii cu anumite forme de *artrită* şi metabolism bazal scăzut sînt uneori ameliorati cu medicaţie tiroidiană. În această categorie intră de asemenea o formă specială de *rinită vasomotorie* refractară. *Ulcerul cornean recurent*, la pacienţii cu un metabolism bazal scăzut, beneficiază deseori de administrarea de tiroidă. De asemenea, anumite *leziuni cutanate* asociate cu piele uscată şi *tulburări trofice ale unghiilor şi părului* sînt uneori ameliorate de hormon.

Tiroida a fost utilizată pe scară largă în tratamentul obezităţii, obiectivul fiind creşterea oxidării substanţelor alimentare. Prin utilizarea hormonului se pot evita restricţiile dietetice rigide, fapt care îi atrage în special pe cei care apreciază alimentele într-o astfel de măsură încît preferă obezitatea abstinenţei. Se poate pune întrebarea dacă este prefe-

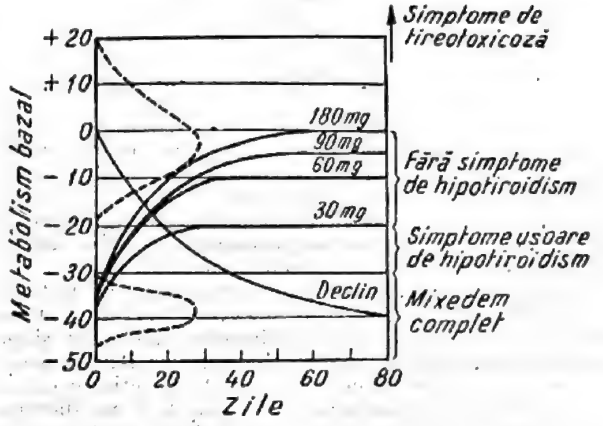


Fig. 83. — Diagramă schematică arătînd relaţiile aproximative dintre metabolismul bazal, severitatea disfuncţiei tiroidiene şi medicaţia cu tiroidă.

Doza este indicată în mg de tiroidă, F.S.U., administrată o dată zilnic, iar curbele arată pe ce se poate conta în ceea ce priveşte răspunsul caloric şi simptomatic cînd sînt trataţi pacienţi cu mixedem complet. Curba numită „Declin" ilustrează răspunsul metabolic care poate fi anticipat cînd se întrerupe administrarea de tiroidă la un pacient cu mixedem complet al cărui metabolism bazal a fost menţinut la un nivel standard, sau dacă s-ar extirpa complet glanda tiroidă la o persoană cu un metabolism bazal standard. Curbele de distribuţie a frecvenţei, marcate la stînga prin linii întrerupte îndreptate spre metabolismul bazal, reprezintă incidenţa relativă a variatelor niveluri de metabolism bazal pentru: linia punctată superioară — persoane fără afecţiune tiroidiană şi linia punctată inferioară — pacienţi cu mixedem spontan (după Means şi Lerman, 1935; prin amabilitatea redacţiei revistei *Archives of Internal Medicine*).

rabil de a produce simptome de hipertiroidism care însoţesc în mod obligatoriu acţiunea calorigenă a tiroidei, atunci cînd se poate obţine acelaşi rezultat final de reducere a greutăţii prin restrîngerea aportului caloric.

ALTE STIMULANTE METABOLICE

DINITROFENOLUL

Acţiunile farmacologice ale dinitrofenolului au fost notate pentru prima dată de francezi în timpul primului război mondial, cînd compusul a produs intoxicarea lucrătorilor din fabricile de muniţii. În acel timp s-a acordat puţină atenţie substanţei, dar a fost cercetată din nou în mod independent de Cutting şi Tainter (Cutting şi alţii, 1933) şi de Magne şi colaboratorii (1932). Acţiunea principală farmacologică a dinitrofenolului este de a creşte metabolismul bazal; în 1933, substanţa a fost introdusă în clinică, pentru a produce scăderea greutăţii. Dinitrofenolul a fost însă utilizat greşit, fiind încorporat într-un mare număr de elixire, care reduc

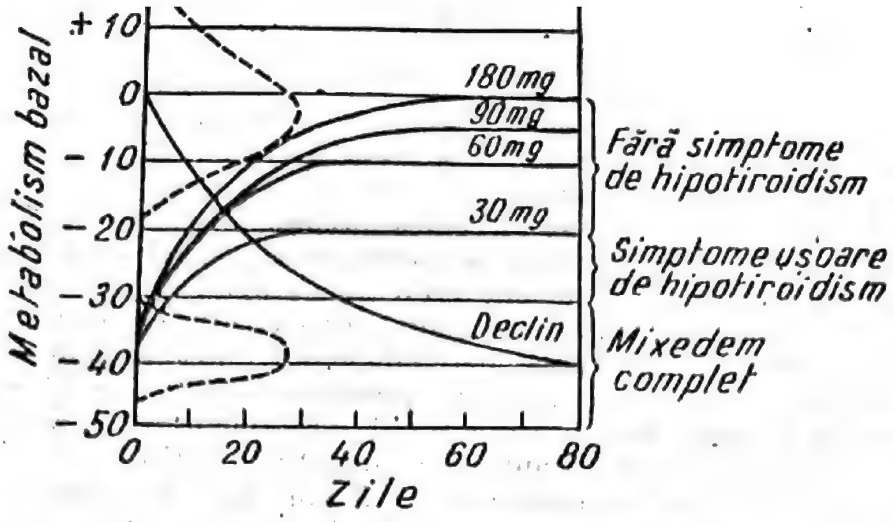
atît de evidentă,
ri, efectele dăună-
complet îndepăr-
înainte de vîrsta
e destul de sigur
lă normală.
ntru tratamentul
1948):

osologia în mg pe zi
6
12
18
24 pînă la 45
30 pînă la 90
60 pînă la 180

fiecărui caz în
mul bazal.
i d e i. Tiroida
unui număr de
deficit tiroidian
de a crește un
ndard în scopul

e de obicei mai
Ultimii reacțio-
spunsul poate fi
deficit tiroidian
arecare grad de
ități mari fără
părere că unui
g tiroidă zilnic
ăci probabil nu

r cu *metabolism*
ei de a prescrie
erință oarecare
În majoritatea
n cazuri izolate
nulte cazuri de
n bazal scăzut
dozaj adecvat.
neori la terapie
t uneori înde-
cial cînd nu se
tate bune sînt
ismul bazal era
anumite forme
neori ameliorați
e intră de ase-
rie refractară.
etabolism bazal
de tiroidă. De



F i g. 83. — Diagramă schematică arătînd relațiile aproximative dintre metabolismul bazal, severitatea disfuncției tiroidiene și medicația cu tiroidă.

Doza este indicată în mg de tiroidă, F.S.U., administrată o dată zilnic, iar curbele arată pe ce se poate conta în ceea ce privește răspunsul caloric și simptomatic cînd sînt tratați pacienți cu mixedem complet. Curba numită „Declin" ilustrează răspunsul metabolic care poate fi anticipat cînd se întrerupe administrarea de tiroidă la un pacient cu mixedem complet al cărui metabolism bazal a fost menținut la un nivel standard, sau dacă s-ar extirpa complet glanda tiroidă la o persoană cu un metabolism bazal standard. Curbele de distribuție a frecvenței, marcate la stînga prin linii întrerupte îndreptate spre metabolismul bazal, reprezintă incidența relativă a variatelor niveluri de metabolism bazal pentru: linia punctată superioară — persoane fără afecțiune tiroidiană și linia punctată inferioară — pacienți cu mixedem spontan (după Means și Lerman, 1935; prin amabilitatea redacției revistei *Archives of Internal Medicine).*

rabil de a produce simptome de hipertiroidism care însoțesc în mod obligatoriu acțiunea calorigenă a tiroidei, atunci cînd se poate obține același rezultat final de reducere a greutății prin restrîngerea aportului caloric.

ALTE STIMULANTE METABOLICE

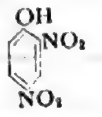
DINITROFENOLUL

Acțiunile farmacologice ale dinitrofenolului au fost notate pentru prima dată de francezi în timpul primului război mondial, cînd compusul a produs intoxicarea lucrătorilor din fabricile de muniții. În acel timp s-a acordat puțină atenție substanței, dar a fost cercetată din nou în mod independent de Cutting și Tainter (Cutting și alții, 1933) și de Magne și colaboratorii (1932). Acțiunea principală farmacologică a dinitrofenolului este de a crește metabolismul bazal; în 1933, substanța a fost introdusă în clinică, pentru a produce scăderea greutății. Dinitrofenolul a fost însă utilizat greșit, fiind încorporat într-un mare număr de elixire, care reduc

Scanned with OKEN Scanner

greutatea, dar care aveau însă o compoziţie secretă. De-abia după ce substanţa a fost adoptată de toată lumea au fost studiate complet proprietăţile sale toxice. Deşi substanţa a intrat repede în disgraţie şi a fost abandonată în clinică, se întîlnesc încă multe cazuri de intoxicare din cauza apariţiei întîrziate a unora dintre efectele grave.

Chimie. Dinitrofenolul (2,4-dinitrofenol) are următoarea formulă structurală:



Dinitrofenolul

Alţi compuşi nitro, ca dinitrocrezolul, au efecte metabolice asemănătoare cu condiţia ca cele 2 grupări nitro să fie în poziţie meta una faţă de cealaltă.

Acţiuni farmacologice. Acţiunea predominantă a dinitrofenolului se exercită asupra metabolismului, celelalte răspunsuri fiind corelate cu nevoile crescute de oxigen.

Efectele metabolice. Dinitrofenolul creşte nivelul metabolismului tisular. Creşterea metabolismului după dinitrofenol poate fi demonstrată, atît la animalele intacte, cît şi pe ţesuturi izolate. Instalarea acţiunii este imediată şi poate fi observată într-un minut de la injectarea intravenoasă a compusului. După ingestia orală a 3 pînă la 5 mg/kilocorp, metabolismul bazal creşte în decurs de 1 oră cu 20 pînă la 30% şi rămîne la acest nivel circa 24 de ore. El revine apoi treptat la normal în următoarele 48 de ore. Dacă se repetă zilnic doza menţionată mai sus, metabolismul bazal creşte la aproximativ +50% şi rămîne la acest nivel cît timp se continuă medicaţia.

Răspunsul la dinitrofenol diferă de cel la tiroidă; prin urmare, consumul crescut de oxigen nu poate fi considerat a fi de natură fiziologică. De exemplu, în timp ce tiroida creşte oxidările tuturor principiilor alimentare, dinitrofenolul creşte în mod selectiv oxidarea grăsimilor, după cum o arată scăderea coeficientului respirator. Creşterea consumului de oxigen nu este însoţită de o creştere a debitului cardiac, iar modificările circulatorii se observă numai cînd anoxia devine evidentă. Cu toate acestea, schimburile respiratorii sînt mult crescute. Diferenţa fundamentală dintre acţiunea dinitrofenolului şi a tiroidei reiese şi din faptul că simptomele de mixedem nu sînt ameliorate de dinitrofenol, în ciuda faptului că metabolismul bazal poate să crească la valori normale. Spre deosebire de hormonul glandei tiroide, dinitrofenolul nu accelerează nici procesele de dezvoltare.

Creşterea metabolismului bazal este proporţională cu doza de dinitrofenol şi temporar pot fi atinse nivele care depăşesc de 10 ori normalul. Producerea de căldură care însoţeşte creşterea metabolismului bazal depăşeşte aşa de mult capacitatea fiziologică de pierdere a căldurii, încît se poate produce o hipertermie fatală. O doză de 10 mg/kilocorp poate determina la om o creştere a temperaturii rectale cu 3° (F).

Mecanismul de acţiune. Studiile întreprinse asupra mecanismului de acţiune al dinitrofenolului explică natura nefiziologică a răspunsului calorigen. Administrat în concentraţii foarte scăzute, compusul este capabil să împiedice cuplarea reacţiilor de oxidare cu cele de fosforilare. Pe de altă parte, spre deosebire de alţi inhibitori ai fosforilării aerobiotice, dinitrofenolul nu exercită acţiune deprimantă asupra respiraţiei. În consecinţă, oxidarea aerobiotică determină producere şi pierdere de căldură în loc de formare de fosfaţi macroergici (Green şi alţii, 1948; Gross şi alţii, 1949). Această acţiune particulară dinitrofenolului nu are nici o aplicare terapeutică. Cu toate acestea, compusul oferă un mijloc unic pentru a cerceta rolul posibil al energiei depozitate în legăturile fosforice în variatele procese biologice care interesează consumul de energie, ca de exemplu mecanismele de transport în tubul renal (Taggart şi Forster, 1950; Mudge şi Taggart, 1950).

Absorbţie, metabolism şi excreţie. Dinitrofenolul se absoarbe repede din tractul gastro-intestinal. El are o nuanţă galbenă, transmiţînd o culoare galbenă lichidelor şi ţesuturilor din organism. Soluţiile sării sale sodice pot fi injectate hipodermic. Substanţa se elimină pe cale renală, parte nemodificată şi parte sub formă de produs redus, 2-amino-4-nitrofenol.

Acţiuni toxice. Intoxicaţiile acute cu dinitrofenol sau dinitrocrezol au o evoluţie rapid fatală. Semnele şi simptomele lor sînt: greţuri, tulburări gastrice, agitaţie, senzaţie de cald, tegumente hiperemice, transpiraţie, respiraţii adînci şi rapide, febră, cianoză, anoxie; moartea este urmată aproape imediat de rigiditate cadaverică. Tratamentul constă în băi reci, pentru a reduce febra pacientului, administrare de oxigen, pentru a asigura oxigenarea maximă a sîngelui, şi injecţii în cantităţi mari de ser fiziologic, pentru a înlocui lichidele şi electroliţii pierduţi prin transpiraţie.

Administrarea de lungă durată a dinitrofenolului determină reacţii nocive secundare la un mare număr de pacienţi. Ele cuprind diferite tipuri de leziuni cutanate, nevrite periferice, agranulocitoză, anemie, purpură, dureri generalizate şi oboseală, gastro-enterite, anorexie şi vărsături, ca şi leziuni ale organelor parenchimatoase, în special ale ficatului şi ale rinichiului. Ochiul este de asemenea vulnerabil, putînd să apară cataracte după o lună sau mai mult de medicaţie cu dinitrofenol. Incidenţa cataractelor s-a apreciat că este de 1% la pacienţii care iau medicamentul.

Indicaţii terapeutice. Datorită marii incidenţe a reacţiilor toxice, dinitrofenolul nu trebuie niciodată utilizat în terapeutică.

ALTE STIMULANTE

Multe substanţe ale căror proprietăţi importante sînt de altă natură cresc, printr-o acţiune secundară, metabolismul bazal. Ca exemplu pot fi menţionate adrenalina şi diferiţi alţi compuşi simpaticomimetici, cocaina şi cafeina. Un stimulant metabolic care a fost utilizat pe scară largă în laborator este *β-tetrahidronaftilamina*. Este un puternic agent piretogen, dar care nu are aplicaţii terapeutice.

SUBSTANŢELE ANTITIROIDIENE

Sînt substanţe antitiroidiene agenţii chimici care scad metabolismul bazal, tulburînd sinteza, liberarea sau acţiunea periferică a hormonului tiroidian. În această categorie sînt incluse un număr mare şi mereu crescînd de substanţe. Ele se deosebesc foarte mult în ceea ce priveşte mecanismul lor de acţiune, proprietăţile farmacologice şi aplicaţiile lor terapeutice. Unele dintre ele au valoare numai ca mijloc de cercetare, care să dovedească interrelaţiile biochimice şi fiziologice ale glandei tiroide. Altele au intrat în arsenalul terapeutic al tratamentului bolilor tiroidei. Altele, în sfîrşit, sînt substanţe care, pe lîngă acţiunea lor antitiroidiană, au alte proprietăţi farmacologice importante.

Scanned with OKEN Scanner

Nu vom discuta mai amplu din punct de vedere farmacologic decît substanțele antitiroidiene, care sînt utilizate în tratamentul bolilor tiroidei. Ele pot fi împărțite în 3 mari categorii: prima categorie cuprinde substanțe gușogene, care tulbură sinteza hormonului tiroidian. Această categorie cuprinde o varietate de compuși. Tiouracilul și derivații săi merită cea mai mare atenție. Alte substanțe gușogene vor fi discutate numai în măsura în care contribuie la înțelegerea mecanismului de acțiune al categoriei în întregime. Din a doua categorie face parte numai *ionul de iod*, cel mai vechi dintre agenții antitiroidieni și care mai are încă importante aplicații terapeutice. A treia categorie importantă de substanțe antitiroidiene cuprinde *izotopii radioactivi ai iodului*. Cele 3 categorii vor fi discutate în ordinea menționată.

GUȘOGENELE: PROPILTIOURACILUL, METILTIOURACILUL ETC.

Medicamentele gușogene tulbură unul sau mai multe din procesele de sinteză ale tiroxinei și triiodotironinei de către glanda tiroidă. Datorită acestei tulburări, glanda este curînd spoliată de hormon, liberarea către țesuturi scade, scăzînd și metabolismul. Ca răspuns la această deficiență, hipofiza anterioară secretă cantități mari de hormon tireotrop, producînd hiperplazia glandei spoliate de hormon. Cu toate acestea, blocajul sintezei hormonale de către anumite substanțe din acest grup este așa de complet, că în ciuda hiperplaziei compensatoare se poate produce un grad de hipotiroidism egal cu cel produs prin extirparea totală a glandei. Unica valoare a substanțelor gușogene rezultă din faptul că ele scad sinteza hormonului în glandele pacienților cu gușă toxică difuză sau gușă nodulară și ameliorează multe din semnele și simptomele stării hipertiroidiene.

Istoric. Prima descriere a activității gușogene este datorită lui Chesney și colaboratorilor lui (1928), care au observat că la iepurii hrăniți cu o dietă cu varză apar tiroide hiperplastice lipsite de coloid. Producerea de căldură varia la animale invers proporțional cu gradul hiperplaziei (Webster și alții, 1928). Efectele dietei cu varză puteau fi prevenite administrînd iod (Webster și Chesney, 1928). Și alte plante din genul *Brassica* s-au dovedit a fi gușogene. Fiindcă aceste plante conțin uleiuri de muștar, Marine și colaboratorii (1932) au studiat acțiunile tiroidiene ale izotiocianaților și ale precursorilor lor, cianurile. Ei au demonstrat că acetonitrilul și compușii lui pot produce hiperplazie tiroidiană și că efectul poate fi antagonizat de către iod. După aceea, interesul pentru substanțele gușogene a scăzut, pînă cînd Mackenzie și colaboratorii, în 1941, cercetînd efectele bacteriostatice ale sulfaguanidinei asupra florei intestinale a șobolanilor, au observat că la aceste animale se produce o hiperplazie tiroidiană. Cam în același timp, Richter și Clisby (1942), în timp ce studiau percepția gustului la șobolani, au obținut un efect asemănător asupra tiroidei animalelor hrănite cu compusul amar feniltiouree. Concomitent, Kennedy și colaboratorii au studiat proprietățile gușogene ale semințelor de *Brassica*. S-a crezut că ingredientul activ ar fi un derivat de tiouree. Ca urmare, s-au administrat la șobolani aliltiouree și tiouree, care s-au dovedit a fi gușogene (Griesbach, 1941; Griesbach și alții, 1941; Kennedy, 1949).

Problema substanțelor gușogene a fost apoi preluată de Astwood (1943), care a studiat relația dintre structură și activitate a substanțelor chimice care inhibează funcția tiroidiană, prezentînd primul studiu clinic asupra eficacității tioureei și a tiouracilului în tratamentul hipertiroidismului. După aceea, valoarea practică și teoretică a substanțelor antitiroidiene a atras numeroși cercetători și în curînd literatura a fost îmbogățită cu studii fundamentale asupra funcțiilor tiroidiene și asupra tratamentului bolilor tiroidei. Printr-o coincidență fericită, multe din aceste încercări au fost mult ușurate prin utilizarea izotopilor radioactivi de iod, care au permis să se cerceteze doze mici de elemente.

Mecanism de acțiune. Toate substanțele gușogene împiedică pe o cale sau alta sinteza hormonului tiroidian. Prin urmare, grupul în întregime acționează: spoliind glanda tiroidă de hormon, scăzînd concentrația hormonului circulant, scăzînd consumul bazal de oxigen și provocînd o stimulare compensatoare a secreției de hormon tireotrop de către hipofiza anterioară, ceea ce duce la hiperplazie tiroidiană. Dovezi că acțiunea substanței gușogene se exercită direct asupra glandei tiroide au fost furnizate de studiile anterioare ale lui MacKenzies (1943) și Astwood (1943). Ei au demonstrat că la animalele hipofizectomizate substanțele gușogene erau incapabile de a produce hiperplazie tiroidiană. Mai mult, administrarea simultană, la animale intacte, de hormon tiroid și substanțe gușogene, împiedică, atît hiperplazia tiroidiană, cît și scăderea consumului bazal de oxigen. Astfel a devenit evident că substanța nu blochează acțiunile periferice ale hormonului tiroid asupra țesuturilor și că modificările morfologice din glanda tiroidă depind de hiperactivitatea compensatoare a hipofizei anterioare. Aceste principii de bază au fost curînd stabilite cu precizie printr-un număr de cercetări ulterioare care s-au concentrat în special asupra efectului substanței gușogene asupra metabolismului iodului în glanda tiroidă. Pentru că diferitele substanțe gușogene se deosebesc în această privință, ele vor fi discutate separat.

Mecanism de acțiune asupra metabolismului iodului. Pentru a înțelege modul în care diferitele substanțe gușogene tulbură metabolismul iodului în glanda tiroidă este necesar să cunoaștem în detaliu etapele sintezei hormonului tiroidian. Acestea au fost trecute în revistă în altă parte (pag. 1269).

Tiocianații și alți anioni. Anumiți anioni, în special perclorații, tiocianații și nitrații, în ordine descrescîndă, posedă o acțiune gușogenă (Wyngaarden și alții, 1953). Activitatea gușogenă a acestor anioni poate fi contracarată administrînd săruri de iod. Aceasta înseamnă că ionii tulbură captarea iodurii anorganice de către glanda tiroidă. Acest punct de vedere este susținut de experiențele efectuate asupra

captării *in vitro* a ionului de iodură de către felii de ţesut tiroidian (Franklin şi alţii, 1944) şi de către glandă *in situ* (Wolff şi alţii, 1946; VanderLaan şi Bissel, 1946; Wyngaarden şi alţii, 1953). Mai mult, iodura anorganică captată anterior de către glandă este rapid liberată după administrarea de tiocianat (VanderLaan şi VanderLaan, 1947; Stanley şi Astwood, 1948). Mecanismul exact de acţiune al tiocianaţilor, care au fost studiaţi mult mai complet decît alţi anioni, este necunoscut. Ionii de tiocianat au multe din caracteristicile chimice ale ionilor de halogen. Comportarea lor în tiroidă diferă de cea a iodurilor prin faptul că glanda este incapabilă să concentreze ionul de tiocianat. Cu toate acestea, tiocianaţii pot să blocheze mecanismul prin care tiroida menţine o concentraţie mai crescută de iodură decît sîngele. Probabil că iodura blochează activitatea guşogenă a tiocianatului oferind glandei tiroide o concentraţie suficient de mare de iodură circulantă pentru a permite sinteza tiroxinei chiar cînd eficienţa mecanismului de captare este nulă.

Tiocianatul nu este utilizat clinic ca substanţă antitiroidiană. Nu numai că ionul este toxic, dar chiar acţiunea lui guşogenă este capricioasă, afară de cazul în care aportul de iod este controlat cu stricteţe. Cu toate acestea, acţiunea ionului asupra funcţiei tiroidiene prezintă interes clinic, pentru că ea explică apariţia ocazională de gușă la indivizii hipertensivi supuşi unui tratament cu tiocianat. Percloratul a fost utilizat cu succes în tratamentul hipertiroidismului şi în rare ocazii poate avea o utilizare clinică (Godley şi Stanbury, 1954).

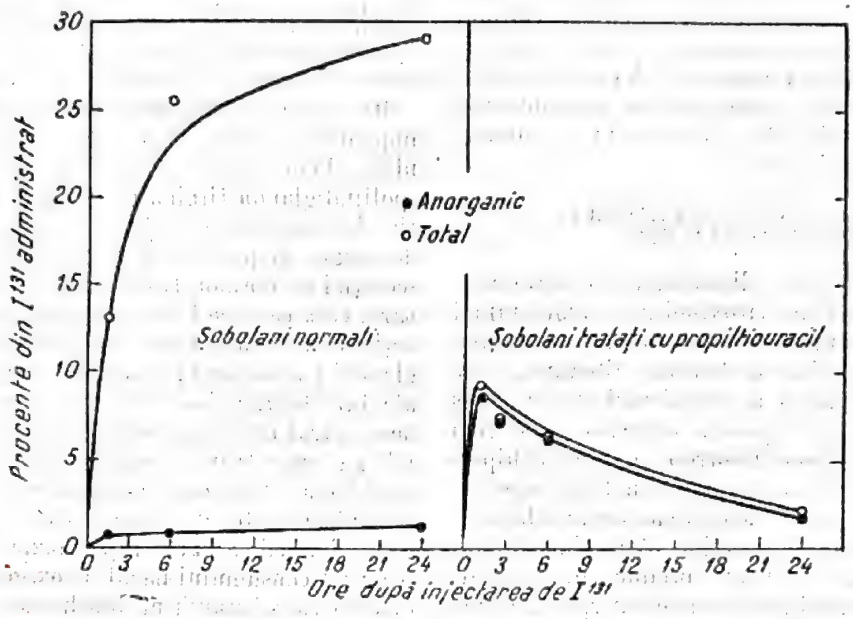


Fig. 84. — Captarea dozelor trasoare de iod radioactiv de către tiroida şobolanilor normali şi a celor trataţi cu propiltiouracil.

La şobolanii normali, ionul de iodură este captat de tiroidă şi încorporat repede în complexe organice (diiodotirozină, triiodotironină şi tiroxină), după cum reiese din diferenţa dintre iodul total şi cel anorganic. Mecanismul de sinteză al hormonului este atît de eficient, încît acumularea de iodură anorganică este mică şi în decurs de 24 de ore, pînă la 30% din doza trasoare de iodură radioactivă a fost încorporată în glandă sub formă de hormon tiroidian sau precursorii săi organici. Tiroida şobolanilor trataţi cu propiltiouracil îşi menţine capacitatea de a capta ionul de iodură. Cu toate acestea, medicamentul blochează iodarea tirozinei şi sinteza tiroxinei. Iodura anorganică atinge concentraţii mai mari decît în glanda şobolanilor normali, datorită hiperplaziei şi blocării sintezei hormonale. Cu toate acestea, în decurs de 24 de ore, majoritatea cantităţii a difuzat din glandă şi a fost excretată în urină. De notat cît de masivă este blocarea sintezei hormonului, fapt care reiese din valorile aproape identice ale iodurii totale şi ale iodurii anorganice. (După Taurog, Chaikoff şi Feller, 1947; prin amabilitatea redacţiei revistei *The Journal of Biological Chemistry.*)

Derivaţii de tiouree. În contrast cu tiocianatul şi alţi anioni, derivaţii de tiouree nu tulbură mecanismul prin care ionul de iodură este captat şi apoi concentrat în glanda tiroidă. S-a arătat astfel că, atît feliile de tiroidă, *in vitro*, cît şi glanda intactă, *in vivo*, îşi păstrează în întregime această funcţie în prezenţa substanţei guşogene. Cu toate acestea se poate demonstra că iodura, în timpul şederii în glandă, nu este încorporată în molecula de tirozină. După o scurtă perioadă, iodura captată părăseşte glanda şi este excretată de rinichi (Morton şi Chakoff, 1943; Astwood, 1944, 1949; VanderLaan şi Bissel, 1946; VanderLaan şi VanderLaan, 1947; Taurog şi alţii, 1947; Chaikoff şi Taurog, 1949; McGinty, 1949) (fig. 84).

Scanned with OKEN Scanner

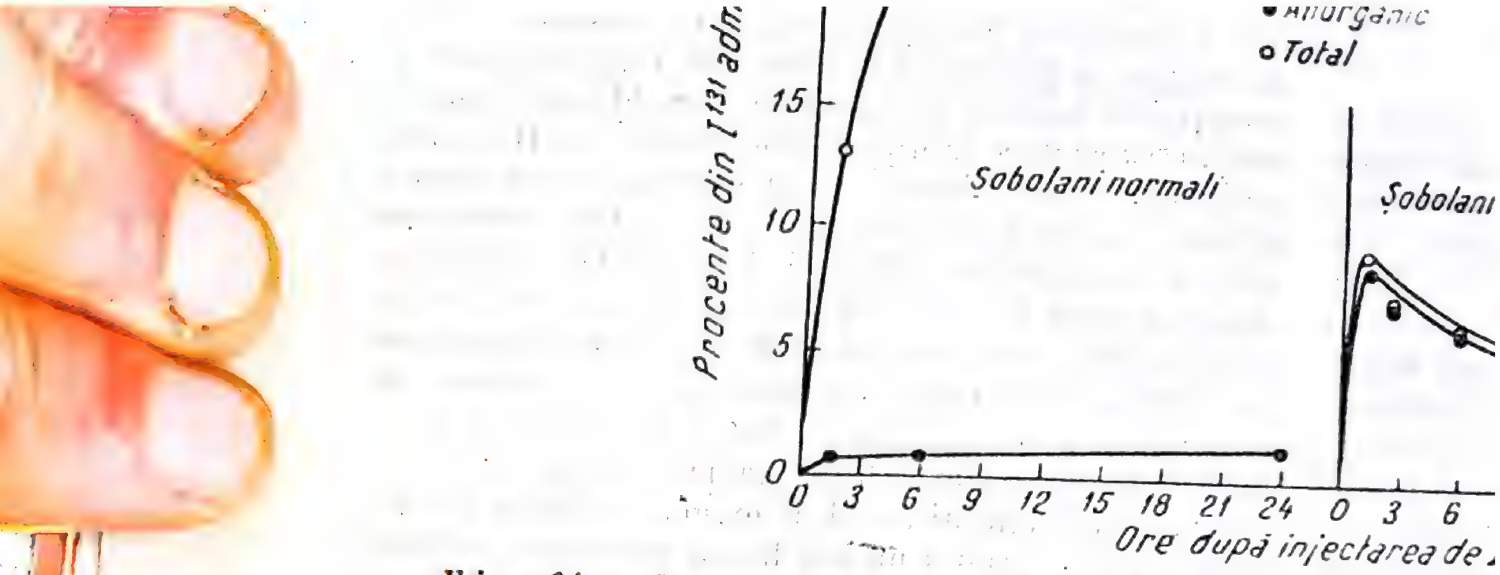


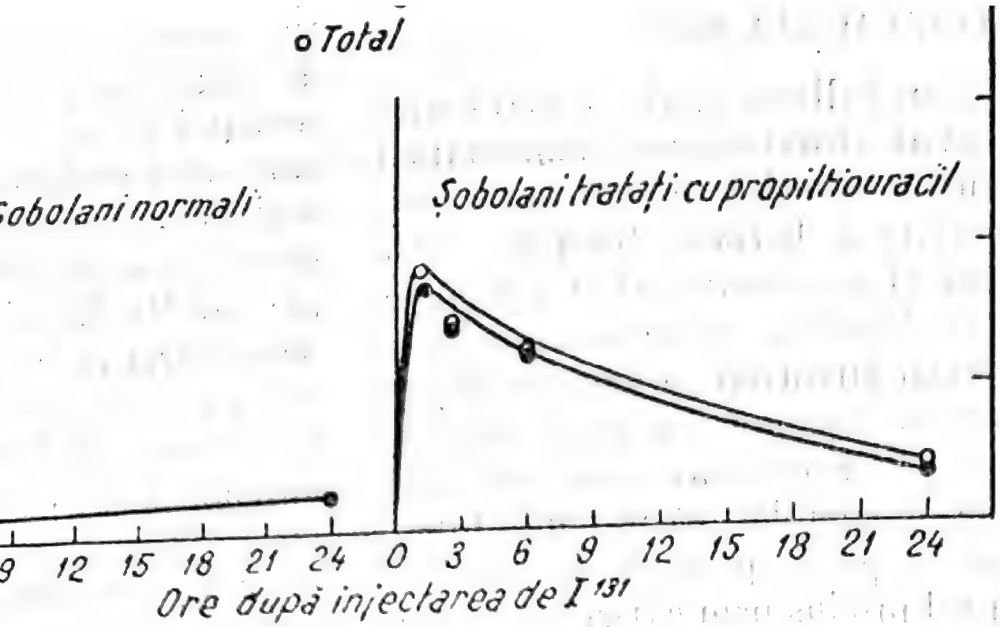
Fig. 84. — Captarea dozelor trasoare de iod radioactiv de către tir cu propiltiouracil.

La șobolanii normali, ionul de iodură este captat de tiroidă și încorporat repede în complexe organice (diiodotirozină, triiodotironină și tiroxină), după cum reiese din diferența dintre iodul total și cel anorganic. Mecanismul de sinteză al hormonului este atît de eficient, încît acumularea de iodură anorganică este mică și în decurs de 24 de ore, pînă la 30% din doza trasoare de iodură radioactivă a fost încorporată în glandă sub formă de hormon tiroidian sau precursorii săi organici. Tiroida șobolanilor tratați cu propiltiouracil își menține capacitatea de a capta ionul de iodură. Cu toate acestea, medicamentul blochează iod concentrații mai ziei și blocării si majoritatea canti cît de masivă est aproape identice Chaikoff și Feller *Biological Chemis*

este necunoscut. Ionii de tiocianat au multe din caracteristicile chimice ale ionilor de halogen. Comportarea lor în tiroidă diferă de cea a iodurilor prin faptul că glanda este incapabilă să concentreze ionul de tiocianat. Cu toate acestea, tiocianații pot să blocheze mecanismul prin care tiroida menține o concentrație mai crescută de iodură decît sîngele. Probabil că iodura blochează activitatea gușogenă a tiocianatului oferind glandei tiroide o concentrație suficient de mare de iodură circulantă pentru a permite sinteza tiroxinei chiar cînd eficiența mecanismului de captare este nulă.

Tiocianatul nu este utilizat clinic ca substanță antitiroidiană. Nu numai că ionul este toxic, dar chiar

Derivații
alți anioni,
prin care io
în glanda t
tiroidă, *in*
păstrează î
substanței g
stra că iodu
încorporată
oadă, iodura
de rinichi (
1949; Vand
VanderLaan
Taurog, 194



soare de iod radioactiv de către tiroida şobolanilor normali şi a celor trataţi cu propiltiouracil.

de tiroidă şi încorporat
ronină şi tiroxină), după
norganic. Mecanismul de
nularea de iodură anor-
0% din doza trasoare de
ormă de hormon tiroidian
ţi cu propiltiouracil îşi
oate acestea, medicamen-

tul blochează iodarea tirozinei şi sinteza tiroxinei. Iodura anorganică atinge concentraţii mai mari decît în glanda şobolanilor normali, datorită hiperplaziei şi blocării sintezei hormonale. Cu toate acestea, în decurs de 24 de ore, majoritatea cantităţii a difuzat din glandă şi a fost excretată în urină. De notat cît de masivă este blocarea sintezei hormonului, fapt care reiese din valorile aproape identice ale iodurii totale şi ale iodurii anorganice. (După Taurog, Chaikoff şi Feller, 1947; prin amabilitatea redacţiei revistei *The Journal of Biological Chemistry.)*

multe din carac-
gen. Comportarea
lor prin faptul că
e ionul de tiocia-
pot să blocheze
ne o concentraţie
Probabil că iodura
cianatului oferind
cient de mare de
sinteza tiroxinei
lui de captare

ca substanţă anti-
toxic, dar chiar

Derivaţii de tiouree. În contrast cu tiocianatul şi alţi anioni, derivaţii de tiouree nu tulbură mecanismul prin care ionul de iodură este captat şi apoi concentrat în glanda tiroidă. S-a arătat astfel că, atît feliile de tiroidă, *in vitro*, cît şi glanda intactă, *in vivo*, îşi păstrează în întregime această funcţie în prezenţa substanţei guşogene. Cu toate acestea se poate demonstra că iodura, în timpul şederii în glandă, nu este încorporată în molecula de tirozină. După o scurtă perioadă, iodura captată părăseşte glanda şi este excretată de rinichi (Morton şi Chakoff, 1943; Astwood, 1944, 1949; VanderLaan şi Bissel, 1946; VanderLaan şi VanderLaan, 1947; Taurog şi alţii, 1947; Chaikoff şi Taurog, 1949; McGinty, 1949) (fig. 84).

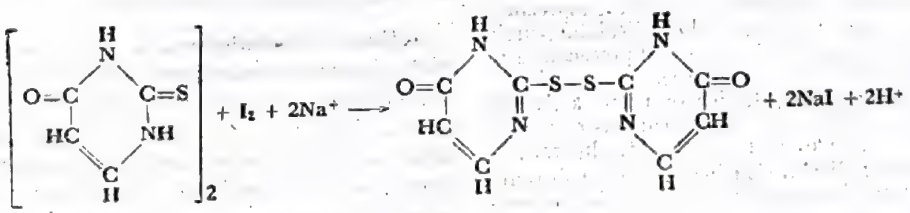
Scanned with OKEN Scanner

Modalitatea exactă prin care derivații tioureei împiedică sinteza hormonului tiroidian este necunoscută. Sînt 3 mecanisme posibile: 1) derivații tioureei pot să inhibeze sistemul enzimatic care efectuează oxidarea iodului ionic în iod elementar; 2) substanțele guşogene pot să intre în competiție cu iodura ca substrat pentru enzima oxidativă; 3) derivații de tiouree pot să intre repede în reacție cu iodul elemental format în tiroidă şi astfel să împiedice ca elementul să iodeze tirozina. Studiile controversate în acest domeniu au fost rezumate de Astwood (1949), Trotter (1949) şi Pitt-Rivers (1950); aici ele vor fi treeute în revistă pe scurt.

Cele 2 sisteme enzimatice oxidative, cel mai mult studiate pentru rolul lor în sinteza tiroxinei, sînt *citocrom-citocromoxidaza şi peroxidaza*. Intoxicarea primului sistem prin inhibitori bine cunoscuți, ca azida, sulfurile sau cianurile, blochează sinteza tiroxinei *in vitro* de către feliile de tiroidă (Schachner şi alții, 1943). Cu toate acestea, inhibiția poate foarte bine să fie rezultatul unui efect citotoxic nespecific. Mai mult, este departe de a fi concluzivă dovada că citocromoxidaza este inhibată de tiouree şi derivații săi (Astwood, 1949). În fine s-a arătat că dacă derivații tioureei ar fi inhibitori puternici ai citocromoxidazei, toxicitatea lor generală ar trebui să fie mult mai mare decît cea observată.

Dovada că peroxidaza este interesată în reacțiile oxidative care intervin în sinteza tiroxinei este mult mai convingătoare. Am arătat mai sus că în celulele tiroidei s-au descris granule fine, care dădeau reacțiile histochimice tipice pentru peroxidaze. Tioureea inhibează reacția de culoare (Dempsey, 1944; De Robertis şi Grasso, 1946). Cu toate acestea, Randall (1946) a arătat că reacțiile de culoare pot fi împiedicate prin însăşi oxidarea derivaților tioureei de către peroxidază; aceasta vine în sprijinul celui de-al doilea din cele 3 mecanisme enumerate mai sus. Această obiecție nu exclude rolul jucat de o peroxidază în sinteza tiroxinei, dar atribuie substanței guşogene o acțiune întrucîtva diferită decît cea de inhibiție directă a enzimei.

În fine este interesant faptul că toate substanțele guşogene cu tiouree reduc cu aviditate iodul elemental în ioni de iodură, după cum urmează:



Această reducere se produce mult mai rapid decît iodarea tirozinei şi va împiedica încorporarea iodului în complexe organice. Se apreciază că mulți tioli care reacționează puternic cu iodul, de exemplu glutationul şi acidul tioglicolic, nu tulbură funcția tiroidiană. Este necesar să subliniem că aceste substanțe inactive nu ajung să joace vreun rol important în celulele tiroidei.

Derivații acidului aminobenzoic. Acest grup de substanțe guşogene include sulfonamidele, anumiți derivați ai acidului paraaminobenzoic şi acidul paraaminosalicilic. Mecanismul lor de acțiune este necunoscut. Ca şi derivații tioureei, acești compuşi nu modifică captarea iodurii de către glanda tiroidă. Ei reacționează slab cu iodul elemental şi probabil că în acest fel nu tulbură sinteza tiroxinei. Ei nu influențează sistemul citocrom-citocromoxidază. Sulfonamidele sînt capabile să inhibeze peroxidaza, dar ele nu inhibează reacțiile peroxidazice în tiroidă (De Robertis şi Grasso, 1946). S-a emis ipoteza că asemănarea structurală dintre derivații acidului benzoic şi tirozină ar fi suficientă pentru a împiedica prin competiție inhibitoare iodarea tirozinei (Astwood, 1949).

Utilizarea clinică a sulfonamidelor nu este asociată cu vreo manifestare evidentă de activitate guşogenă. Cu toate acestea, un pacient care a luat ocazional acid paraaminosalicilic poate prezenta o hipertrofie marcată a tiroidei (Hamilton, 1953). Acțiunea guşogenă poate fi prevenită prin administrarea de tiroidă.

Relația dintre structură şi activitate. Au fost studiate multe sute de compuşi, în scopul de a găsi o substanță antitiroidiană puternic activă, netoxică şi capabilă de a defini relația dintre structură şi activitate (Astwood, 1943; Astwood şi alții, 1945; McGinty şi Bywater, 1945; Jensen şi Kjerulf-Jensen, 1945; Williams şi Frame, 1945; Williams şi Kay, 1947 etc.). Cei mai mulți au utilizat ca animale de experiență şobolanii şi puii de găină, dar s-a efectuat şi la om un studiu al activităților comparative ale unui mare număr de compuşi antitiroidieni (Stanley şi Astwood, 1947). Este greu de măsurat cantitativ activitatea lor, iar diferențele dintre specii sînt foarte mari. Prin urmare se vor discuta numai aspectele mari ale relațiilor dintre structură şi activitate. Detaliile trebuie căutate în publicațiile orginale.

Marea majoritate a substanțelor guşogene posedă radicalul tiourilen —NH—C=(S)—NH—. Cu toate acestea, activitatea antitiroidiană este păstrată şi de anumiți compuşi, în care un azot a fost înlocuit cu S sau cu O. Radicalul tiourilenic este activ cînd este încorporat, fie într-o moleculă aciclică, fie într-o structură cu inel heterociclic.

Compusul cel mai simplu care conține radicalul tiourilenic este tioureea. În comparație cu tiouracilul, tioureea este o substanță guşogenă care are numai o activitate moderată la şobolani. Activitatea este considerabil crescută dacă se substituie azotul cu alkil, cu condiția ca acesta din urmă să nu fie de un ordin mai mare decît grupul propil. La om, tioureea este tot atît de activă ca şi tiouracilul. Substituția alkilică nu măreşte activitatea. Cu toate acestea, acidul tiocarbamiltioglicolic, un compus care pleacă de la structura tiourilenică substituind un N printr-un S, este de 2,5 ori mai activ decît tioureea (tabelul 61).

Radicalul tiourilen a fost încorporat în numeroase structuri cu inel heterociclic, studiindu-se pe scară largă efectele substituţiilor în diferite inele active. Principala atenţie a fost îndreptată spre tiouracil şi derivaţii săi (tabelul 61). La şobolan, activitatea poate fi mult crescută prin substituirea de grupe alkil sau aril în poziţia 6. Activitatea este maximă cu substituentul propil şi scade cînd creşte lungimea lanţului lateral: astfel 6-benziltiouracilul este mult mai activ decît compusul înrudit. Această constatare nu este valabilă la om. Dintre diferiţii derivaţi substituiţi în poziţia 6 care au fost studiaţi, numai derivatul metil este mai activ decît tiouracilul. La ambele specii, activitatea este mult scăzută dacă se substituie mai degrabă grupe polare decît grupe nepolare.

Derivaţii imidazolici s-au dovedit a fi dintre cele mai active substanţe guşogene. La şobolan, 2-mercaptoimidazolul este de 2 ori mai activ decît tiouracilul, în timp ce la om, el este de 10 ori mai activ. La şobolani, mercaptoimidazolii substituiţi nu au o activitate mai mare; cu toate acestea, la om 1-metil-2-mercaptoimidazolul este de 100 de ori mai activ ca tiouracilul (Stanley şi Astwood, 1949).

2-Mercaptotioazolina şi 2-mercaptooxazolina reprezintă structuri ciclice în care un azot al radicalului ureic a fost înlocuit prin S şi respectiv O. Compusul precedent este mult mai activ decît tioracilul (tabelul 61).

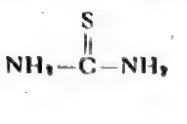
2-Aminotiazolul este o substanţă foarte puţin activă la şobolan, dar puternic activă la om. Acest compus este unic prin faptul că nu are atom de sulf în forma tio liberă.

Tiobarbitalul conţine radicalul tiourilen şi este o substanţă guşogenă destul de puternică (tabelul 61), care a fost experimentată în clinică. El este mult mai activ la şobolani decît tiouracilul. Activitatea depinde de substituenţii alkil în poziţia 5. Dintre diferiţii omologi studiaţi, compusul dietil este cel mai activ.

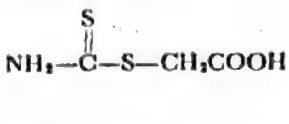
Lista de mai sus nu conţine toţi derivaţii ciclici ai tiourilenului, care posedă activitate antitiroidiană; de asemenea nu s-a abordat complexitatea relaţiilor dintre structură şi activitate, ale grupului. Trebuie să subliniem de asemenea diferenţa de răspuns la diferite specii. Atît tiouracilul, cît şi propiltiouracilul, au fost aleşi pentru a fi experimentaţi în clinică în urma activităţii lor relativ crescute la şobolan. Încercările la om au relevat însă compuşi mult mai activi. Cu toate acestea, substanţa cu cea mai intensă acţiune guşogenă nu s-a dovedit a fi totodată şi cea mai recomandabilă în terapeutică. De exemplu, propiltiouracilul a fost introdus iniţial în terapeutică, deoarece s-a crezut că este mult mai activ decît tiouracilul. Aceasta nu s-a dovedit a fi adevărat, dar compusul s-a dovedit a fi recomandabil din cauza incidenţei scăzute de reacţii nocive secundare, o proprietate care este greu de prevăzut din studiile întreprinse pe animal. Selecţia finală a celui mai bun medicament antitiroidian va depinde cu probabilitate de o largă experienţă clinică. De-abia după ce sute de pacienţi vor fi trataţi perioade lungi de timp se va putea face o apreciere clinică adecvată. Prin urmare, vor trece încă mulţi ani înainte de a se identiifca cel mai bun medicament antitiriodian.

Tabelul 61

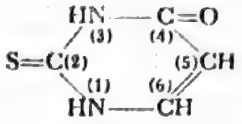
Structura şi activitatea antitiroidiană la om a principalilor derivaţi aciclici şi ciclici ai tioureei **



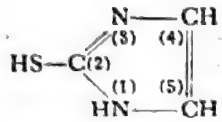
Tiouree (1)



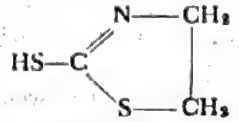
Acidul tiocarbamiltioglicolic (2,5)



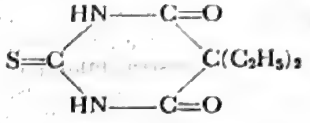
Tiouracil (1)
Derivatul 6-metil (2)
Derivatul 6-propil (0,75)



2-mercaptoimidazol (10)
Derivatul 1-metil (100)



2-mercaptotiazolină (2,5)



Tiobarbital (2)

* După datele lui Stanley şi Astwod.
** Cifrele din paranteză reprezintă activitatea antitiroidiană la om a unor substanţe, comparativ cu a tiouracilului.

Relaţiile dintre structură şi activitate în seria compuşilor antitiroidieni derivaţi din *aminobenzen* sînt greu de definit. Prezenţa unui grup amino la inelul aromatic este esenţială pentru activitate. Anumiţi compuşi diaminodifenil sînt mult mai activi la şobolani decît tioureea. Cu toate acestea, antitiroidienele aminobenzenice, cu excepţia acidului paraaminosalicilic, sînt practic inerte la om.

Acţiuni farmacologice. În afară de toxicitatea clinică, singura acţiune farmacologică importantă a substanţelor guşogene tiourilenice este de a împiedica formarea tiroxinei şi triiodotironinei. Aceasta duce la o serie de efecte secundare, în special modificări citologice în tiroidă şi hipofiză şi la tulburări fiziologice care caracterizează deficitul de hormon tiroidian.

Modificări citologice. Modificările citologice în tiroidă au fost studiate la multe specii. La şobolan se poate observa în decurs de 24 pînă la 48 de ore după începutul administrării regulate de substanţe guşogene, o scădere a cantităţii de coloid şi o creştere a înălţimii celulelor epiteliale. În curînd devine evidentă o hiperplazie difuză, care ajunge la maximum în decurs de 10 pînă la 15 zile. În această perioadă, activitatea mitotică este mult crescută (Astwood 1943; Williams şi alţii, 1944; Paschkis şi alţii, 1945). De asemenea este mult

Scanned with OKEN Scanner

crescută vascularizația glandei (Thomas, 1945). Dacă se continuă administrarea de substanțe antitiroidiene, hiperplazia persistă, dar scade activitatea mitotică. Glandele rămîn practic fără coloid.

Cînd se dau substanțe gușogene la șobolani timp de 1 an sau mai mult se poate observa o hiperplazie nodulară la circa 1/3 dintre animale (Laqueur, 1949). Administrînd simultan substanțe carcinogene (acetaminofluoren) și substanțe gușogene (alkiltiource) s-au produs neoplasme tiroidiene (Bielschowsky, 1945). În studiul citat, nici unul dintre compuși administrat singur nu produce tumori. Totuși s-a pretins că acetaminofluorenul singur poate produce tumori tiroidiene (Cox și alții, 1947). De o mai mare importanță este faptul că la șobolani administrarea prelungită de tiouree (20 de luni sau mai mult) este asociată cu dezvoltarea de adenoame maligne (Purvers și Griesbach, 1946, 1947).

După suspendarea gușogenelor, tiroida își recapătă rapid capacitatea de a sintetiza hormonul și de a stoca coloid conținînd tiroxină. Cu toate acestea, regresiunea completă a hiperplaziei necesită 30 de zile sau mai mult.

Multe din cercetările efectelor substanțelor gușogene asupra structurii tiroidelor umane extirpate chirurgical sînt complicate de procesul bolii fundamentale. Cu toate acestea, observațiile limitate pe care le posedăm privind acțiunea gușogenelor asupra tiroidei umane normale confirmă studiile pe animale în ceea ce privește pierderea de coloid și apariția hipertrofiei și hiperplaziei celulare (Doniach și Sharpey-Shafer, 1947). Observații similare au fost făcute și pe maimuțe *Rhesus* (Engle și Aranow, 1946).

Modificările citologice care apar în hipofiză ca rezultat al administrării de substanțe gușogene sînt asemănătoare cu cele produse după tiroidectomie. Ele constau în creșterea progresivă a procentajului celulelor bazofile (Henegar și Higgins, 1949).

Malcolm și colaboratorii (1949) au descris hiperplazia paratiroidelor la șobolanii tratați cu tiouracil și compuși asemănători. Hiperplazia paratiroidiană precoce este datorită hiperemiei regionale și nu se produce dacă se administrează concomitent gușogene și extracte tiroidiene. Cu toate acestea, dacă se continuă administrarea acestei combinații timp de 12 luni sau mai mult, paratiroidele devin evident hiperplastice, fără a fi însoțite de o mărire a tiroidei; concomitent apare distrucție osoasă. Nu se cunoaște mecanismul hiperplaziei paratiroidiene.

Administrînd doze subletale de gușogene s-au notat foarte puține modificări tisulare adiționale. La un număr de specii s-au descris modificări atrofice în cortexul suprarenal. La pisici dozele subacute toxice provoacă necroze ale zonei reticulare din cortexul suprarenal, degenerări grase moderate ale ficatului, atrofia tubilor seminiferi din testiculi, hiperplazia celulelor interstițiale testiculare și o hemosideroză moderată a ficatului și splinei (McClosky și alții, 1947).

Efectele combinate ale substanțelor gușogene și ale iodurii. O importantă acțiune a iodurii, care va fi discutată mai tîrziu în acest capitol, este de a promova involuția și stocarea de coloid în glandele tiroide hiperplastice. Substanțele gușogene nu tulbură această acțiune. În consecință, cînd se administrează împreună ambele tipuri de substanțe antitiroidiene se produce involuția glandei asociată cu depunerea de coloid care conține puțin hormon sau de loc. Formarea de hormon tiroidian este inhibată, dar glanda tiroidă este mult mai puțin hiperplastică decît dacă se utilizează numai substanțe gușogene.

În scopul de a obține acest efect dublu cu un singur compus s-au sintetizat derivați de tiouracil care conțin iod încorporat în moleculă. Un compus de acest tip este iotiouracilul (5-iodo-2-tiouracil). În organism, iotiouracilul liberează iodura, aceasta determinînd dubla acțiune a compusului. S-a pretins că, atît experimental, cît și la om, iotiouracilul este mult mai eficace decît asocierea de substanțe gușogene cu iodura. Această afirmație se bazează pe faptul că în timp ce ambele tipuri de terapeutici sînt eficace în ceea ce privește împiedicarea sintezei hormonului tiroid, glandele celor care au căpătat iotiouracilul prezintă mai puțină hipertrofie și hiperplazie decît acelea ale celor care au căpătat o terapie asociată. Concluzia este că iotiouracilul *per se* antagonizează într-un anumit mod acțiunea hormonului tireotrop (Barrett și alții, 1951; Catz și Star, 1953). Cu toate acestea, dovezile în sprijinul acestui punct de vedere sînt contradictorii și alții cred că acțiunea iotiouracilului nu reprezintă mai mult decît acțiunea unei slabe substanțe gușogene, plus cea a iodurii (Goldberg și Wolff, 1954).

Efectul asupra dezvoltării fetale. Această problemă este de importanță practică, deoarece uneori hipertiroidismul trebuie tratat în timpul sarcinii. Puii de șobolani născuți din șobolance tratate cu substanțe gușogene în timpul perioadei de gestație prezintă o ușoară hiperplazie tiroidiană, dar în rest sînt normali. Se crede că hiperplazia este datorită trecerii transplacentare a substanțelor gușogene și nu hormonului tireotrop matern. Creșterea nu este întîrziată dacă animalul tînăr este hrănit cu o dietă negușogenă. Cu toate acestea, dacă se continuă administrarea de substanțe gușogene în injecții sau dacă animalele sînt alăptate de mame care primesc substanțe gușogene, apare cretinismul (Hughes, 1944; Goldsmith și alții, 1945; Freiesleben și Kjerulf-Jensen, 1947). Datele clinice sînt puțin numeroase. În multe cazuri, terapia gușogenă pare să nu aibă un efect defavorabil asupra dezvoltării fetale și comportării ulterioare a copilului. Cu toate acestea există dovezi că pot apărea efecte nocive secundare. Cu siguranță că glanda fetală devine hiperplastică. Dacă sinteza hormonului tiroid la făt ar fi complet blocată, dezvoltarea embrionară ar depinde de transferul transplacentar de hormon, care este foarte strîns legat de proteinele plasmatice. S-ar părea deci că dacă trebuie să se administreze antitiroidiene în timpul

Scanned with OKEN Scanner

sarcinii, ele trebuie să fie aplicate în doze minime, raportate la îndeplinirea obiectivelor limitate (Eaton, 1945; Palmer, 1945; Carew, 1949; Bell, 1950; Elphinstone, 1953).

Preparate. Preparatele care vor fi descrise sînt substanţe guşogene utilizate curent. *Metimazol*, F.S.U., mai este cunoscut şi sub numele neoficial de *tapazol*. Este o pudră albă, cristalină, care se dizolvă repede în apă şi alcool. Este cea mai activă substanţă guşogenă şi se găseşte în farmacii în tablete de 5 şi 10 mg. *Metiltiouracilul*, F.S.U., mai este cunoscut şi sub numele neoficial de *metiacil*, *muracil* şi *timecil*. Este o pudră albă, cristalină, puţin solubilă în apă şi solvenţi organici, găsindu-se în farmacii sub formă de tablete de 50 mg. *Propiltiouracilul*, F.S.U., are proprietăţi fizice asemănătoare cu metiltiouracilul; tabletele conţin 25 şi 50 mg.

Iotiouracilul, M.N.N., este cunoscut sub numele neoficial de *itrumil*. El diferă de celelalte substanţe guşogene prin faptul că are un atom de iod încorporat în moleculă. De aceea, compusul posedă o activitate antitiroidiană combinată, cea a substanţei guşogene şi cea a iodurii. Iotiouracilul este o pudră cristalină, albă sau uşor galbenă, moderat solubilă în apă. Tabletele conţin 50 mg.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Toate substanţele guşogene descrise mai sus sînt repede absorbite de tractul gastro-intestinal şi sînt distribuite în toate ţesuturile corpului. Sînt puţine date valabile în ceea ce priveşte distribuţia selectivă. Cam 60% din doza de substanţă guşogenă administrată este distrusă în organism. Cantitatea rămasă apare în urină în decurs de 24 de ore, cea mai mare parte sub formă conjugată. Toate substanţele guşogene trec repede prin bariera placentară şi ating de asemenea o concentraţie crescută în lapte şi în canalele galactofore. Iotiouracilul este degradat în organism cu liberare de iodură. Cu toate acestea, circa 25% din substanţă este excretată nemodificată, iar cam 5% ca tiouracil.

Posologie şi cale de administrare. Propiltiouracilul şi compuşii asemănători sînt administraţi exclusiv pe cale orală. Doza variază în funcţie de individ şi de obiectivul terapiei, şi este discutată în legătură cu aplicările terapeutice. Trebuie subliniat că o terapeutică eficace cu guşogene pretinde menţinerea unui nivel adecvat constant în glanda tiroidă; altfel, hormonul tiroidian poate fi sintetizat. Pentru a realiza acest deziderat, medicamentele trebuie administrate la intervale de 8 ore. Dacă pacientul răspunde bine şi se poate reduce doza, doza totală zilnică va fi totuşi dată în 3 porţiuni egale. Numai în stadiul final, înainte de întreruperea medicaţiei, se poate prelungi intervalul dintre doze.

Toxicitate clinică. Substanţele antitiroidiene se deosebesc mult în ceea ce priveşte tendinţa lor de a provoca acţiuni toxice secundare. Este poate un noroc că tiouracilul, primul dintre substanţele guşogene care a căpătat o largă aplicare terapeutică, este unul dintre cei mai nocivi. Aceasta a atras atenţia medicilor asupra potenţialităţilor toxice ale acestor substanţe şi a furnizat o bază pentru evaluarea critică a utilizării substanţelor guşogene. Deşi tiouracilul a căzut în disgraţie în favoarea substituenţilor mai puţin toxici, toxicitatea lui clinică va fi discutată mai amănunţit, deoarece toate substanţele guşogene de tipul tiourilenului trebuie să fie suspectate că produc aceleaşi tipuri de reacţii toxice, deşi în măsură mai mică, pînă cînd o largă experienţă clinică va îndepărta suspiciunile.

Reacţiile toxice la tiouracil au fost apreciate timpuriu în cursul experimentării sale terapeutice şi în cîţiva ani au fost analizate multe sute de cazuri pentru a determina natura şi incidenţa efectelor toxice secundare (Van Winkle şi alţii, 1946; Williams şi alţii, 1946; Moore, 1946; Morton, 1947). Reacţia cea mai serioasă la tiouracil este agranulocitoza, a cărei incidenţă se apropie de 2%. Aproximativ 80% dintre cazuri apar în primele 3 luni de tratament, dar complicaţiile pot apărea în orice perioadă. Nu există nici o relaţie cu dozajul. Apariţia poate fi extrem de rapidă şi în genere nu poate fi surprinsă prin numărători periodice de leucocite. Mai degrabă trebuie prevenit pacientul pentru a anunţa orice semne sau simptome premonitorii.

Leucopenia apare la 5% dintre pacienţi. Şi în cazul ei incidenţa este mai mare în primele luni de tratament. Deşi în multe cazuri leucograma revine la normal, în ciuda continuării medicamentului, incidenţa agranulocitozei în acest grup este suficient de mare pentru a impune precauţii.

Febra medicamentoasă apare la 3% dintre bolnavii care primesc tiouracil. Reacţia poate fi severă. Ea apare de obicei în timpul primei luni de tratament. Incidenţa *reacţiilor* cutanate este de peste 3%. *Urticaria* este reacţia cea mai comună, dar poate să apară o mare varietate de *dermatoze*. Nu rar se întîlneşte mărirea *glandelor salivare* şi a *ganglionilor* cervicali. *Edemul* membrelor este frecvent. Alte reacţii toxice care apar mai puţin frecvent sînt *hepatita*, căderea părului, sau anormala lui *pigmentare* şi *pierderea simţului gustului*.

Propiltiouracilul, *metiltiouracilul*, *metimazolul* şi *iotiouracilul* pot produce reacţiile toxice descrise mai sus, inclusiv agranulocitoza. Cu toate acestea, în timp ce incidenţa totală a reacţiilor la tiouracil este de aproximativ 20%, cifra pentru celelalte substanţe guşogene este în jurul a 3—5%. Incidenţa agranulocitozei se apropie de 0,5%. Prin urmare, pacientul care face un tratament de durată cu medicamente din acest grup trebuie să fie foarte bine supravegheat.

Întrebuinţări terapeutice. Aplicările terapeutice ale substanţelor guşogene pot fi împărţite în 3 categorii principale: 1) tratamentul medical al semnelor şi simptomelor de hipertiroidism în boala Graves şi guşa toxică nodulară; 2) pregătirea preoperatorie a pacienţilor care vor fi supuşi în curînd intervenţiei chirurgicale tiroidiene şi 3) producerea de stări hipotiroidiene în tratamentul altor boli decît cele ale glandei tiroide. Discuţia care urmează se va referi în mare măsură la utilizarea propiltiouracilului.

Scanned with OKEN Scanner

Boala Graves. Înainte ca Astwood să fi introdus în 1943 tioureea și tiouracilul în tratamentul tireotoxicozei, tiroidectomia subtotală era procedeul de electie în boala Graves. Apariția substanțelor capabile să blocheze sinteza hormonului tiroidian și astfel să amelioreze semnele și simptomele hipertiroidismului a produs o creștere a entuziasmului pentru tratamentul medical al bolii. Acesta a fost însă curînd temperat cînd s-a constatat că tiouracilul, prima substanță gușogenă utilizată pe scară largă, era capabil să producă varietatea de efecte toxice secundare descrise mai sus. Într-adevăr, incidența deceselor după utilizarea de lungă durată a medicamentului a fost cam aceeași ca după tratamentul chirurgical. Acest fapt a determinat o analiză critică a rolului substanțelor gușogene în tratamentul bolii tiroidiene și în general oponenții lor depășeau în număr pe cei care o susțineau. Din fericire, cercetările farmacologice descrise mai sus au dus în curînd la obținerea de substanțe asemănătoare mai puțin toxice. Ca rezultat, tratamentul medical al bolii Graves a devenit un procedeu practic și relativ sigur. Avantajele și dezavantajele lui vor fi discutate mai jos.

Evoluția bolii. Administrarea unor cantități adecvate de substanțe antitiroidiene duce la întreruperea completă a sintezei hormonului tiroidian. Hormonul existent anterior în glandă sau în circulație este capabil să-și exercite acțiunile caracteristice pînă cînd este degradat metabolic sau excretat. Ulterior, curba tiroxinei prezintă un declin tipic. De obicei, glandele pacienților cu boala Graves sînt spoliate de hormon și nu este necesar decît să se reducă cantitățile excesive care există în circulație, pentru a ameliora semnele și simptomele. În consecință, dacă doza este suficientă pentru a suprima complet sinteza hormonului, metabolismul bazal scade la normal în decurs de 2 pînă la 4 săptămîni sau mai mult. Concomitent scade și concentrația plasmatică a iodului legat de proteine și se ameliorează semnele și simptomele de hipertiroidism. Trebuie să se accentueze însă că substanțele gușogene acționează numai în sensul că reduc concentrația hormonului circulant. Acțiunea hormonului tireotrop asupra glandei tiroide nu este cîtuși de puțin alterată și prin urmare hiperplazia persistă. Cu cît hiperplazia glandulară din boala Graves este mai accentuată înainte de începerea tratamentului, cu atît modificările de dimensiuni ale glandei sînt mai mici. Dovada că secreția hormonului tireotrop continuă este persistența exoftalmiei; din această cauză, efectul obținut nu este mai mare decît cel dat de alte forme de tratament.

Posologie. Indivizii variază în ceea ce privește susceptibilitatea și nevoile lor pentru substanțele gușogene. Prin urmare, dozajul trebuie să fie calculat pe răspunsul pacientului. Substanțele se administrează exclusiv pe cale orală. Deoarece obiectivul primar este de a suprima în mod continuu sinteza hormonului tiroidian, trebuie să se mențină un nivel eficace constant al medicamentului. Propiltiouracilul și congenerii săi sînt repede metabolizați și excretați. Deci este necesar să se împartă doza zilnică totală în 3 porțiuni egale care vor fi date la intervale de 8 ore. Doza inițială zilnică de propiltiouracil, metiltiouracil sau iotiouracil este de aproximativ 225 pînă la 330 mg. Medicația se continuă pînă se stabilește o stare eutiroidică. Doza este apoi redusă treptat, pînă se stabilește doza minimă de întreținere eficace. Unii indivizi continuă să aibă nevoie de cantități mari. Alții pot fi menținuți cu o singură doză zilnică de 25 mg. Unii indivizi pot avea nevoie de 900 mg zilnic. Metimazolul este mult mai puternic decît oricare din substanțele de mai sus, doza inițială totală zilnică fiind de 15 pînă la 30 mg. În cazuri refractare, doza poate fi mărită pînă la 100 mg. După ce s-a atins starea eutiroidică, dozajul este redus la un nivel eficace minim.

Remisiuni. Trebuie avut în vedere că boala Graves este caracterizată prin remisiuni și exacerbări spontane. Substanțele gușogene nu modifică factorii etiologici de bază care au inițiat tireotoxicoza, dar tratamentul adecvat cu această clasă de substanțe contribuie la posibilitatea remisiunii. După ce pacientul a fost tratat cu o doză minimă, timp de mai multe luni, tratamentul poate fi întrerupt. În aceste condiții, o anumită proporție dintre pacienți vor prezenta o recădere de obicei în cursul unei perioade de 6 luni. Cu toate acestea, în aproximativ 50% din cazuri remisiunea se va menține mai mulți ani sau poate indefinit. Recidivele sînt mult mai obișnuite la bărbați decît la femei și apar mai degrabă la cei care au avut inițial o tireotoxicoză severă cu tiroidă mare. Recidivele după tratamentul medical al bolii Graves sînt mult mai frecvente decît după tiroidectomia subtotală, probabil din cauză că nu a fost redusă cantitatea de țesut tiroid.

Dezavantaje și contraindicații. Dezavantajul principal al utilizării substanțelor gușogene este pericolul efectelor toxice secundare. Cu toate acestea, incidența reacțiilor letale produse de substanțele gușogene în utilizarea curentă este mai mică decît a tratamentului chirurgical efectuat de specialistul cel mai competent. Al doilea dezavantaj îl reprezintă necesitatea de a continua tratamentul un timp îndelungat, necesitatea urmăririi continue a bolnavului de către medici și a unei cooperări din partea pacientului. În unele cazuri, terapeutica trebuie să fie menținută indefinit.

Faptul că medicația gușogenă produce hiperplazia tiroidei a pus în discuție potențialul carcinogenetic al substanțelor antitiroidiene. Am discutat mai sus datele experimentale. Observațiile clinice pe multe mii de pacienți nu sprijină această ipoteză (Barr, 1948).

Sarcina nu pare să constituie o contraindicație absolută pentru utilizarea substanțelor antitiroidiene. Desigur că doza va trebui să fie cît mai scăzută posibil, pentru a menține pacientul într-o stare eutiroidică mai degrabă decît într-una hipotiroidică. Copilul de la o mamă sub tratament cu substanțe gușogene nu va fi dat unei doici.

Avantaje și indicații. Avantajul principal al tratamentului medical al bolii Graves cu substanțe gușogene este evitarea actului chirurgical și a complicațiilor lui. Este adevărat că pacientul hipertiroidian poate fi preparat așa de bine pentru actul chirurgical, încît exitusul este extrem de rar; cu toate acestea nu se poate neglija pericolul permanent de lezare a paratiroidelor sau a nervului recurent laringian. Un alt avantaj de primă importanță al substanțelor gușogene este natura reversibilă a acțiunilor lor. Sinteza hormonului tiroidian este întreruptă în urma acțiunii lor, dar suspendarea tratamentului restabilește întreaga funcție a glandei. Astfel remisiunea obținută prin utilizarea adecvată a substanțelor antitiroidiene este o remisiune adevărată pentru că bolnavul capătă o stare eutiroidică, menținîndu-și întreaga capacitate a țesutului tiroid pentru cerințe ulterioare. Din nefericire, așa cum am arătat înainte, păstrarea întregii capacități a țesutului tiroid determină totodată și apariția recăderilor.

În ciuda avantajelor tratamentului medical al bolii Graves, majoritatea specialiștilor pare să fie în favoarea tiroidectomiei subtotale ca procedeu de electie. Totuși, natura reversibilă a tratamentului cu substanțe gușogene face posibil să se temporizeze boala. Pacienții pot fi ținuți sub control medical, observînd o perioadă de timp progresul bolii. O proporție însemnată dintre bolnavi vor prezenta remisiuni și intervenția chirurgicală nu va mai fi necesară. Bolnavul tînăr cu un hipertiroidism mijlociu și cu o hiperplazie moderată este un candidat pentru o astfel de terapeutică de așteptare. Indivizii care continuă să aibă nevoie de doze mari de substanțe gușo-

Scanned with OKEN Scanner

gene pentru a controla supraproducţia lor de hormon, sînt cei mai indicaţi pentru o intervenţie chirurgicală timpurie.

Substanţele antitiroidiene reprezintă medicaţia de elecţie de exemplu la indivizi mai în vîrstă sau la cei cu forme nosologice complicate la care intervenţia chirurgicală comportă un risc. Tratamentul simptomatic cu substanţe guşogene este de obicei primul procedeu de încercat. Dacă acesta nu poate fi aplicat din cauza intoleranţei se poate utiliza ca o alternativă iodul radioactiv (vezi mai jos).

Guşa toxică nodulară. În multe clinici, guşa toxică nodulară este considerată ca o contraindicaţie pentru utilizarea prelungită a substanţelor antitiroidiene, din cauza pericolului modificărilor carcinomatoase în nodulii tiroidieni. Cu toate acestea, mulţi pacienţi cu guşă toxică nodulară au fost trataţi cu substanţe antitiroidiene. Totuşi ei trebuie să fie foarte bine selecţionaţi şi urmăriţi îndeaproape. Celelalte caracteristici ale tratamentului sînt esenţialmente aceleaşi ca pentru guşa toxică difuză.

Pregătirile preoperatorii. Una din cele mai importante contribuţii ale substanţelor guşogene a fost pregătirea preoperatorie a pacientului tireotoxic. Astfel este posibil ca aproape 100% dintre pacienţi să fie aduşi pe masa de operaţie într-o stare eutiroidică; ca urmare, mortalitatea operatorie pentru tireoidectomie a fost redusă aproape la zero în mîini experte. Substanţele guşogene sînt administrate în doze complete pînă ce metabolismul revine la normal, ceea ce poate necesita o lună sau mai mult. Dacă se utilizează numai substanţe guşogene, glanda devine hiperplastică, vasculară şi friabilă, prezentînd dificultăţi pentru chirurg. Acest inconvenient poate fi evitat administrînd doze convenţionale de iodură cu 10 zile înainte de operaţie. Cu toată prezenţa substanţei guşogene, iodul promovează involuţia glandei şi stocarea de coloid. Acest fenomen este discutat mult mai complet la acţiunile antitiroidiene ale iodurii. Ca o alternativă la terapeutica combinată se poate utiliza iotiouracilul.

Starea actuală. Situaţia substanţelor guşogene în terapeutică s-a schimbat continuu şi este greu de definit. Cu toate că aceste substanţe au fost utilizate pe scară largă începînd din 1943 nu există încă o părere unanimă în privinţa valorii lor terapeutice. Concordanţă există în general numai în ceea ce priveşte valoarea utilizării lor obişnuite, la pregătirea preoperatorie a pacienţilor pentru tiroidectomie. Dacă propiltiouracilul nu ar fi fost introdus la timp potrivit în terapeutică, tratamentul medical exclusiv al hipertiroidismului ar fi căzut în disgraţie. Actualmente, procedeul are mulţi adepţi, în special în cazurile selecţionate. Mai mult, sînt motive să credem că se vor face progrese în acest domeniu, că se vor găsi substanţe antitiroidiene cu toxicitate mai mică şi durată de acţiune mai lungă. Literatura în ceea ce priveşte aplicarea substanţelor guşogene este enormă. Cîteva publicaţii reprezentative care ilustrează dezvoltarea subiectului şi datele actuale în discuţie sînt cele ale lui Astwood (1943) şi apoi Moore şi colaboratorii (1944), Riker şi Wescoe (1945), Aranow şi colaboratorii (1946), Danowski şi colaboratorii (1946, 1948), Williams (1946), Williams şi colaboratorii (1947), Barr (1948), Frisk şi Lindgren (1948), Meulengracht şi Kjerulf-Jensen (1948), Taylor şi colaboratorii (1950), Rose şi Shorey (1951), Bartels (1952), McGavack (1953), Solomon şi colaboratorii (1953), Sturgis (1953) şi Thomas (1953).

Mixedemul terapeutic. În trecut, mixedemul produs prin tiroidectomie totală a fost recomandat ca un procedeu terapeutic în tratamentul sindromului anginos şi al insuficienţei cardiace congestive ireductibie (Rinzler, 1948). Scopul era de a reduce nevoia de oxigen a pacientului şi astfel să se micşoreze discrepanţa dintre circulaţia neadecvată şi nevoia de oxigen a ţesuturilor. Mai mult, se consideră că în absenţa hormonului tiroidian miocardul este mai puţin sensibil la adrenalină. Prin urmare, substanţele guşogene reprezintă o excelentă indicaţie pentru a încerca această formă de terapeutică. Graţie lor, mixedemul poate fi produs fără a recurge la procedeul radical de tiroidectomie totală. În plus, întrerupînd administrarea substanţei, revenirea este totdeauna posibilă.

Raab (1945), Reveno (1946), Ben-Ascher (1947) şi Waitzkin (1951) au prezentat comunicări în favoarea utilizării substanţelor guşogene în tratamentul anginei pectorale. Blumgart şi colaboratorii (1950) sînt pentru utilizarea iodului radioactiv. Scăderea metabolismului este însoţită de uşurarea durerii şi ameliorarea toleranţei la efort. Cu toate acestea, Di Palma şi McGovern (1946) relevă anumite dezavantaje, în special tendinţa pacientului, cu funcţie tiroidiană scăzută, de a reţine lichide, ceea ce duce la edem pulmonar, cu dispnee nocturnă şi de efort. Fără îndoială că tiroidectomia chimică, ca procedeu terapeutic, va fi mai studiată cu atît mai mult, cu cît actualmente sînt la dispoziţie substanţe antitiroidiene relativ netoxice.

IODURA

Iodura este cea mai veche substanţă antitiroidiană. Pînă în 1943 a fost singura substanţă utilizabilă în tratamentul medical al semnelor şi simptomelor de hipertiroidism. Cu toate acestea, ionul a fost utilizat discontinuu în cursul secolului al XIX-lea şi la începutul secolului al XX-lea pentru tratamentul guşei toxice şi numai după studiile fundamentale ale lui Neisser (1920), Loewy şi Zondeck (1921) şi Plummer (1923); această formă de terapeutică a căpătat o acceptare generală. Desigur că corpul medical cerea dovezi convingătoare de a accepta faptul că un element esenţial pentru sinteza hormonului tiroidian are de asemenea o valoare terapeutică în stările hipertiroidiene. Explicaţia acestui paradox mai trebuie încă cercetată.

Răspunsul bolii Graves la iodură. Răspunsul la iodură al pacientului cu boală Graves este deseori spectacular şi poate fi observat în primele 24 de ore de tratament. Metabolismul bazal scade aproape la fel ca după extirparea glandei; aceasta dovedeşte că a fost întreruptă eliberarea hormonului de către glandă. Efectul maxim se aşteaptă după 10—15 zile de administrare continuă; semnele şi simptomele hipertiroidismului se reduc (Means, 1948).

Modificările anatomice ale tiroidei datorite iodurii merită o menţiune specială. Hipertrofia şi hiperplazia sînt mult reduse, iar coloidul este repede restabilit. Dacă se dă iodură singură, conţinutul în tiroxină al coloidului rămîne normal. Fără îndoială că acţiunea primară este de a creşte stocarea de hormon şi prin aceasta reduce cantitatea pusă în libertate în circulaţie.

Din păcate, terapia cu iodură nu amendează complet semnele şi simptomele hipertiroidismului din boala Graves. Unii cercetători cred că boala scapă devreme de sub influenţa iodurii şi că simptomele recidivate

Scanned with OKEN Scanner

pot fi chiar mai intense. Totuşi, Means (1948) este de părere că ionul continuă să fie eficace, suprimînd parţial şi nu complet tireotoxicoza. După teoria lui, exacerbarea înregistrată în timpul tratamentului cu iodură reprezintă modificări spontane în evoluţia de bază a bolii.

Mecanism de acţiune. Ionul de iodură nu exercită nici un efect asupra acţiunii periferice a hormonului tiroidian. De exemplu, tireotoxicoza produsă prin administrare de mari cantităţi de hormon tiroidian nu este influenţată de ion. Acest fapt pledează pentru o acţiune directă asupra glandei tiroide. S-au propus multe teorii care să explice natura acestei acţiuni, dar pînă în prezent nici una nu a fost dovedită. Teoriile mai vechi au fost revăzute de Rawson şi colaboratorii (1945).

S-a demonstrat că o concentraţie crescută de iodură în glanda tiroidă blochează sinteza diiodotirozinei şi tiroxinei. Un timp s-a crezut că acesta este mecanismul acţiunii iodurii în boala Graves. Cu toate acestea, suprimarea sintezei tiroxinei este o acţiune tipică substanţelor guşogene şi se ştie că iodura promovează stocajul de coloid şi involuţia tiroidei mai degrabă decît hiperplazia ei. În ultimul timp s-a arătat că efectul iodurii de a suprima sinteza tiroxinei este trecător şi că funcţia normală revine în 24 pînă la 48 de ore chiar dacă se menţine continuu o concentraţie crescută de iodură (Wolff şi alţii, 1949).

O contribuţie însemnată la înţelegerea mecanismului de acţiune al iodurii în boala Graves a fost adusă de Rawson şi colaboratorii (1945). Ei au efectuat biopsii din glandele pacienţilor trataţi întîi cu tiouracil, iodură sau ambele şi apoi tiroidectomizaţi. Ei au demonstrat că deşi sinteza hormonului era suprimată de substanţele guşogene, iodura era capabilă să producă involuţia glandei tiroide şi depunerea de coloid. Desigur, coloidul depus conţinea foarte puţină tiroxină.

Pare probabil că efectul terapeutic al iodurii rezultă din această capacitate de a provoca stocarea de coloid şi involuţia glandei. Cu toate acestea rămîne încă de explicat mecanismul de bază al acestei acţiuni. Am prezentat mai sus teoria după care liberarea hormonului din coloid este efectuată de o enzimă proteolitică. De Robertis şi Nowinski (1946) au prezentat dovezi că *iodul elemental* inhibează această enzimă proteolitică şi ei cred că în modul acesta se efectuează stocarea de coloid. Totuşi, faptul nu este compatibil cu eficacitatea cunoscută a medicaţiei iodate de a produce stocaj chiar în prezenţa tiouracilului. Probabil că substanţele guşogene nu permit prezenţa de cantităţi mari de iod elemental în glandă.

Acţiunile iodurii care produce în boala Graves involuţia şi stocarea de coloid sînt diametral opuse acţiunilor hormonului tireotrop, care liberează coloid şi produce hiperplazie. Prin urmare, ipoteza că iodura tulbură într-un anumit mod acţiunea hormonului tireotrop este interesantă. Este cunoscut că administrarea de iodură poate să antagonizeze la animale efectele administrării de hormon tireotrop (Friedgood 1936). Mai mult, Rawson şi colaboratorii (1945) arată că deoarece iodura poate produce chiar involuţia unei glande tiroide care nu sintetizează hormon, este raţional de a atribui involuţia acţiunii iodurii asupra hormonului tireotrop sau asupra hipofizei anterioare. Nu este imposibil ca iodura să acţioneze scăzînd activitatea secretorie a hipofizei anterioare. McClendon şi colaboratorii (1948) au demonstrat că hrănind pui de găină cu o soluţie Lugol, glandele hipofizare au un conţinut supranormal de iod. Nici una din aceste teorii nu explică însă de ce glanda tiroidă normală, care este sub influenţa tropică constantă a hipofizei anterioare, nu este influenţată de iodură. Administrarea de iodură este un mijloc eficace de diagnostic diferenţial al formelor mijlocii ale bolii Graves.

Posologie. Dozarea sau forma sub care este administrată iodura au puţine legături cu efectul obţinut, cu condiţia să nu se dea mai puţin decît doza minimă eficace, respectiv 6 mg pe zi. Depăşirea acestei doze nu provoacă un răspuns mai mare (Thompson şi alţii, 1930; Thompson şi Means, 1932). Preparatele cele mai convenabile sînt soluţia Lugol şi soluţia saturată de iodură de sodiu sau potasiu; se pot da de 3 ori pe zi, 0,3 ml din oricare dintre aceste preparate, doză care este superioară minimului necesar. Soluţia Lugol conţine iod elemental, dar înainte de a fi absorbit acesta este transformat în iodură.

Indicaţii terapeutice. Indicaţia principală a iodurii în tratamentul tireotoxicozei este pregătirea preoperatorie a bolnavului pentru tiroidectomie. Înainte de descoperirea substanţelor guşogene, administrarea de iodură era singura măsură recomandată pentru a scădea metabolismul bazal înainte de intervenţie. Cu toate că era eficace la majoritatea indivizilor, uneori dădea greş. Apariţia tiouracilului a oferit un procedeu mult mai sigur pentru obţinerea unei stări eutiroidice înainte de operaţie. Totuşi, administrarea exclusivă de substanţe guşogene duce la formarea unei glande hiperplastice vasculare şi friabile. Cînd s-a demonstrat că substanţele guşogene nu tulbură acţiunea iodurii de a provoca involuţia tiroidei, s-a ajuns la o terapeutică asociată preoperatorie ideală, cu rezultatul că actualmente tiroidectomia subtotală se efectuează cu un risc chirurgical neglijabil. Totuşi, acţiunile toxice secundare ale tiouracilului au descurajat administrarea sa în mod obişnuit preoperator. Cu apariţia propiltiouracilului, mai puţin toxic, utilizarea asociată a substanţelor guşogene şi a iodurii a devenit procedeul acceptat pentru pregătirea preoperatorie

Scanned with OKEN Scanner

a pacientului tireotoxic. Tratamentul trebuie început cu substanţa guşogenă, pentru a bloca sinteza tiroxinei. Se recomandă doze terapeutice eficace. Cînd metabolismul bazal se apropie de normal şi semnele şi simptomele de hipertiroidism au diminuat, iodul poate fi adăugat la tratament cu 10 zile înainte de operaţie.

Este important ca substanţa guşogenă să fie administrată înainte de iodură. În caz contrar, tratamentul cu iodură va produce depozitarea de coloid activ în glandă, care va fi ulterior pus în libertate şi astfel va fi nevoie de o perioadă mai lungă de timp pentru a atinge un metabolism bazal normal. Cînd se utilizează atît substanţa guşogenă, cît şi iodura, este nevoie de o perioadă mai lungă de timp pentru a prepara pacientul, decît atunci cînd se utilizează numai iodura; în forma severă a bolii Graves sînt necesare 6 săptămîni sau mai mult. Totuşi, dacă se poate consacra suficient timp şi efort, pacientul poate fi aproape totdeauna adus în serviciul chirurgical într-o stare eutiroidică. De obicei, pacientul poate fi lăsat ambulatoriu în timpul perioadei preoperatorii, în afară de cazul cînd există complicaţii serioase, ca insuficienţă cardiacă congestivă sau crize tiroidiene.

Utilizarea concomitentă a iodurii şi a substanţelor guşogene în tratamentul medical al hipertiroidismului a fost recomandată în credinţa că efectele lor sînt aditive. Totuşi, în realitate terapia cu iodură nu măreşte eficienţa substanţelor guşogene în blocarea sintezei hormonului tiroidian, iar terapia asociată reprezintă o complicaţie care nu este necesară.

IODUL RADIOACTIV

Acţiunile biologice ale variatelor tipuri de radiaţii ionizante, ca şi proprietăţile farmacologic ale izotopilor radioactivi cu valoare terapeutică, sînt discutate în capitolul 61. Iodul radioactiv va fi considerat aparte în acest capitol, deoarece izotopul este utilizat aproape în exclusivitate în studiul funcţiei tiroide şi în tratamentul tulburărilor tiroidiene. În cursul acestui capitol vor fi făcute referinţe incidentale la utilizarea iodului radioactiv în cercetările fundamentale asupra metabolismului hormonului tiroidian. Cele ce urmează vor fi axate în mare măsură pe aplicarea iodului radioactiv în diagnosticul diferenţial şi tratamentul bolilor tiroidei.

Iodul radioactiv a fost pus la dispoziţia cercetărilor medicale începînd din 1938. Primele studii au folosit aproape în exclusivitate I^{130} care are o perioadă de înjumătăţire de 12,6 ore. Izotopul era accesibil numai unui mic grup de cercetători, care aveau acces la o sursă de aprovizionare de la un ciclotron. Cu toate acestea, informaţiile obţinute din aceste studii de pionerat au definit în mod clar utilitatea iodului radioactiv în medicină. În 1946, Comisia pentru energia atomică a S.U.A. a pus la dispoziţia cercetătorilor I^{131}, un produs al pilei atomice. Imediat au fost iniţiate numeroase studii şi, în cîţiva ani, I^{131} a devenit o armă valoroasă în arsenalul terapeutic al endocrinologului pentru tratamentul tulburărilor tiroidiene. Într-adevăr se poate afirma că iodul radioactiv este de departe cel mai valoros dintre izotopii utilizaţi în terapeutică, datorită combinaţiei unice de proprietăţi fizice şi biochimice ale izotopului.

Proprietăţi fizice şi chimice. Iodul are mai mulţi izotopi radioactivi. Datorită accesibilităţii şi proprietăţilor sale, I^{131} este cel utilizat în scopuri biologice. Izotopul are un timp de înjumătăţire de 8 zile. Peste 99% din energia sa radiantă este cheltuită în decurs de 56 de zile. Ca şi la alţi izotopi radioactivi, comportarea chimică este identică cu cea a prototipului său stabil.

I^{131} emite, atît raze β, cît şi γ (vezi capitolul 61). Razele β au o penetraţie tisulară de numai 2,5 mm şi reprezintă radiaţiile ionizante care sînt răspunzătoare de cea mai mare parte a acţiunii distructive a izotopului asupra celulelor. Razele γ care au viteză şi penetrabilitate mari scapă în cea mai mare parte din organism şi contribuie puţin la efectul terapeutic. Totuşi, ele reprezintă un mijloc precis pentru măsurarea cantităţii de izotop care a fost reţinută de glanda tiroidă, fapt important pentru reglarea dozajului şi care este aplicat şi în anumite procedee diagnostice.

I^{131} poate fi obţinut sub formă pură: tot iodul este radioactiv. Trasorii sau dozele terapeutice constau numai dintr-o fracţiune de microgram; de exemplu, o doză terapeutică mijlocie de I^{131} (4 milicurie) conţine cam 0,03 micrograme de iod. Dozele trasoare, utilizate pentru scopuri diagnostice, sînt mult mai mici. Cînd se administrează cantităţi atît de mici de iod, captarea lui de către glanda tiroidă este maximă, iar pierderea prin urină minimă.

Factorii care influenţează distribuţia şi excreţia. Iodul radioactiv urmează acelaşi drum în organism ca şi izotopul lui stabil. Dieta normală conţine cantităţi foarte mici de iod; o proporţie însemnată din aportul zilnic este utilizată pentru sinteza hormonului tiroid. Dacă se ingerează cantităţi mari de iod sub formă de săruri de iod sau de alimente bogate în iod, numai o foarte mică proporţie este reţinută de către tiroidă; cantitatea cea mai mare este excretată prin rinichi în decurs de 24—48 de ore. Prin urmare, distribuţia şi excreţia iodului radioactiv vor fi influenţate de aportul total de iod. Precum s-a menţionat mai sus, chiar o fracţiune dintr-un microgram de I^{131} posedă o energie radiantă suficientă scopurilor diagnostice şi terapeutice. Astfel, dacă un pacient este menţinut la o dietă normală, o proporţie însemnată din doza terapeutică de

Scanned with OKEN Scanner

I^{131} va fi reţinută de glanda tiroidă. Cantitatea reţinută este influenţată în primul rînd de aviditatea glandei tiroide pentru iod.

Cantitatea de I^{131} reţinută de glanda tiroidă poate fi determinată prin măsurarea radiaţiei γ emisă de glandă. La 24 de ore după administrarea unei doze trasoare de I^{131} (15 pînă la 25 de microcurie), tiroida unui individ normal reţine 15 pînă la 30% din izotopul administrat. În guşile toxice nodulare şi difuze, media valorilor reţinute este de circa 50 şi respectiv 65%. Pe de altă parte, glanda unui individ cu hipotiroidism reţine numai un mic procent (Werner şi alţii, 1948, 1949).

Fracţiunea dintr-o doză trasoare de I^{131} excretată prin urină se află în relaţie reciprocă cu cea reţinută în glandă. Individul normal excretă în medie 65% prin urină, cea mai mare parte din ea apărînd în decurs de 24 de ore. În contrast, pacienţii hipotiroidieni excretă 85 pînă la 90%, iar hipertiroidienii numai 5% (Heating şi alţii, 1947; McArthur şi alţii, 1948; Werner şi alţii, 1948, 1949; Raben şi Astwood, 1949).

Efectele asupra glandei tiroide. Ca şi iodul stabil, I^{131} este captat rapid şi eficient de către tiroidă, încorporat în molecula de tiroxină şi depozitat în coloidul foliculului, de unde este liberat într-un ritm lent. Astfel, razele β cu proprietăţi distructive iau naştere în interiorul foliculului şi acţionează aproape exclusiv asupra celulelor parenchimatoase tiroidiene, influenţînd puţin sau de loc ţesuturile înconjurătoare. Efectele radiaţiei depind de dozaj. Cînd se administrează doze mici trasoare de I^{131}, funcţia tiroidei nu este tulburată. Cînd cantităţi mari de iod radioactiv ajung la glandă se observă acţiunile citotoxice caracteristice radiaţiei ionizante. Picnoza şi necroza celulelor foliculare sînt urmate de dispariţia coloidului şi fibroza glandei. Cu doze bine selecţionate de I^{131} este posibil de a distruge complet glanda tiroidă, fără a produce leziuni importante ţesuturilor adiacente. După doze mai mici, unii dintre foliculi, de obicei cei de la periferia glandei, îşi păstrează funcţia. Dozele excesiv de mari pot să lezeze structurile înconjurătoare, ca traheea, timusul şi paratiroidele. Descrieri detaliate ale modificărilor citologice din tiroida umană după administrarea de I^{131} au fost prezentate de Freedberg şi colaboratorii (1952), şi de către Dobyns şi colaboratorii (1953).

Preparate. *Soluţia de iodură de sodiu radioactivă* (I^{131}), F.S.U., este o soluţie care conţine I^{131} utilizabil, atît pentru administrarea orală, cît şi intravenoasă. Elementul radioactiv provine sub formă de iodură de sodiu (mai puţin de 5% iodată) din produşii de fisiune ai uraniului, astfel că el este esenţialmente fără purtător. Alte forme chimice de radioactivitate sînt absente. El este de obicei pus la dispoziţie în următoarele concentraţii: 250 microcurie în 10 ml; 1 000 microcurie în 40 ml; 5 pînă la 15 milicurie în 10 ml; 15 pînă la 40 milicurie în 20 ml; 40 pînă la 100 milicurie în 30 ml. Pe etichetă se scrie: activitatea la ora şi data anumită; numele şi cantitatea substanţei adăugate pentru conservare, colorare sau stabilizare, calea de administrare (orală sau intravenoasă), utilizarea în scop diagnostic sau terapeutic şi dozajul recomandat.

Indicaţii terapeutice. Iodul radioactiv este util în tratamentul hipertiroidismului şi al neoplasmului tiroidian, ca şi în diagnosticul tulburărilor funcţiei tiroidiene.

Guşa toxică difuză. În scurt timp, iodul radioactiv s-a dovedit de mare utilitate în tratamentul guşei toxice difuze. Pe măsură ce s-a cîştigat experienţă, radiaţia internă s-a dovedit a fi procedeul de elecţie pentru această afecţiune. I^{131} a fost utilizat cu succes în cercetările originale asupra tratamentului bolii Graves cu radiaţii endogene (Hertz şi Roberts, 1946; Chapman şi Evans, 1946). În toate cercetările ulterioare s-a utilizat I^{131} şi discuţia va fi limitată la utilizarea acestui izotop.

Posologie şi tehnică. I^{131} este administrat pe cale orală, dizolvat în jumătate pahar de apă. Cantitatea administrată este aşa de mică, încît nu poate fi detectată prin gust sau miros. Doza eficace de I^{131} diferă de la bolnav la bolnav. Ea depinde în primul rînd de dimensiunile tiroidei, de captarea iodului de către glandă şi de ritmul liberării iodului radioactiv din glandă după depunerea lui în coloid. Pentru a determina, în măsura în care este posibil, aceste variabile, mulţi cercetători administrează o doză trasoare de I^{131} (aproximativ 25 microcurie) şi calculează captarea iodului de către glandă. Se apreciază greutatea glandei. Din aceste date se determină doza de izotop necesară pentru a asigura captarea unui număr dat de microcurie de I^{131} pe gram de ţesut tiroidian. Chiar dacă dozajul este controlat în acest mod este greu de prezis răspunsul unui individ la o cantitate dată de izotop. Mai mult, procedee utilizate în diferite laboratoare pentru a standardiza radioactivitatea sînt atît de diferite, încît se produc mari discrepanţe în exprimarea activităţii. De aceea, doza optimă de I^{131}, exprimată în microcurie captate pe gram de ţesut tiroid, variază de la laborator la laborator, între 100 şi 250 microcurie.

S-a dovedit că I^{131} poate fi utilizat în practică fără pericol în tratamentul bolii Graves, chiar fără a recurge la procedee de măsurare a radioactivităţii şi a captării de iod. Se acceptă standardul de activitate Oak Ridge şi se administrează o doză moderată de I^{131}. Doza este determinată din nou de dimensiunile tiroidei şi de severitatea hipertiroidismului. În medie, ea este cam de 4 milicurie. Pacientul este reexaminat clinic după 2 luni şi se determină doza necesară pentru tratamentul ulterior.

Evoluţia bolii. Evoluţia bolii Graves la un pacient care a căpătat o doză optimă de I^{131} este caracterizată printr-o ameliorare progresivă şi puţine reacţii nocive secundare. În primele 10 zile pot exista o uşoară indurare a glandei, o uşoară exacerbare a simptomelor şi o creştere decelabilă a iodului legat de proteinele din ser. După această perioadă, semnele şi simptomele hipertiroidismului scad treptat de-a lungul unei perioade de 2 pînă la 3 luni. Dacă doza a fost prea mare, poate apărea mixedemul, dar acesta este adesea numai temporar. Dacă tratamentul a fost nepotrivit, în decurs de 2 luni apare necesitatea unui tratament ulterior.

Scanned with OKEN Scanner

Avantaje. Avantajele pe care le oferă iodul radioactiv în tratamentul bolii Graves sînt numeroase. Nu a fost comunicat nici un deces ca rezultat direct al utilizării izotopului şi o astfel de eventualitate poate apărea numai după o grosolană greşeală de calculare a dozei. Nici un alt ţesut în afară de tiroidă nu este expus la suficiente radiaţii ionizante pentru a fi lezat. Aceasta se aplică, nu numai organelor îndepărtate, ca rinichii şi gonadele, dar chiar şi structurilor adiacente tiroidei, ca glandele paratiroide şi nervul recurent laringian. Pacientul este ferit de tensiunea emoţională, traumatismul şi desfigurarea cosmetică a procedeului chirurgical. Incidenţa exoftalmiei progresive pare să fie mai mică decît după extirparea chirurgicală a glandei. În fine, costul este redus, nu este nevoie de spitalizare şi pacientul poate rămîne ambulatoriu în timpul întregului tratament.

Dezavantaje. Dezavantajul principal al utilizării iodului radioactiv rezidă în faptul că nu cunoaştem factorul de potenţialitate carcinogenetică a acestui mod terapeutic. Judecînd pe baza experienţei tratamentului guşei toxice cu raze X este puţin probabil ca tratamentul cu iod radioactiv să producă modificări neoplazice tardive. Experienţa de pînă acum confirmă această impresie. Cu toate acestea, înainte de a obţine un răspuns definitiv este necesar să urmărim timp îndelungat un mare număr de pacienţi. Problema dozajului este de asemenea greu de rezolvat. Chiar dacă sînt elaborate procedee care să aprecieze retenţia de iod şi dimensiunile glandei, un anumit procent de bolnavi vor fi sub- sau supratrataţi. Mixedemul prin supradozaj poate fi controlat cu terapie tiroidiană. Subdozajul necesită administrarea de cantităţi adiţionale de izotop. Cu toate că aproape 100% dintre pacienţi

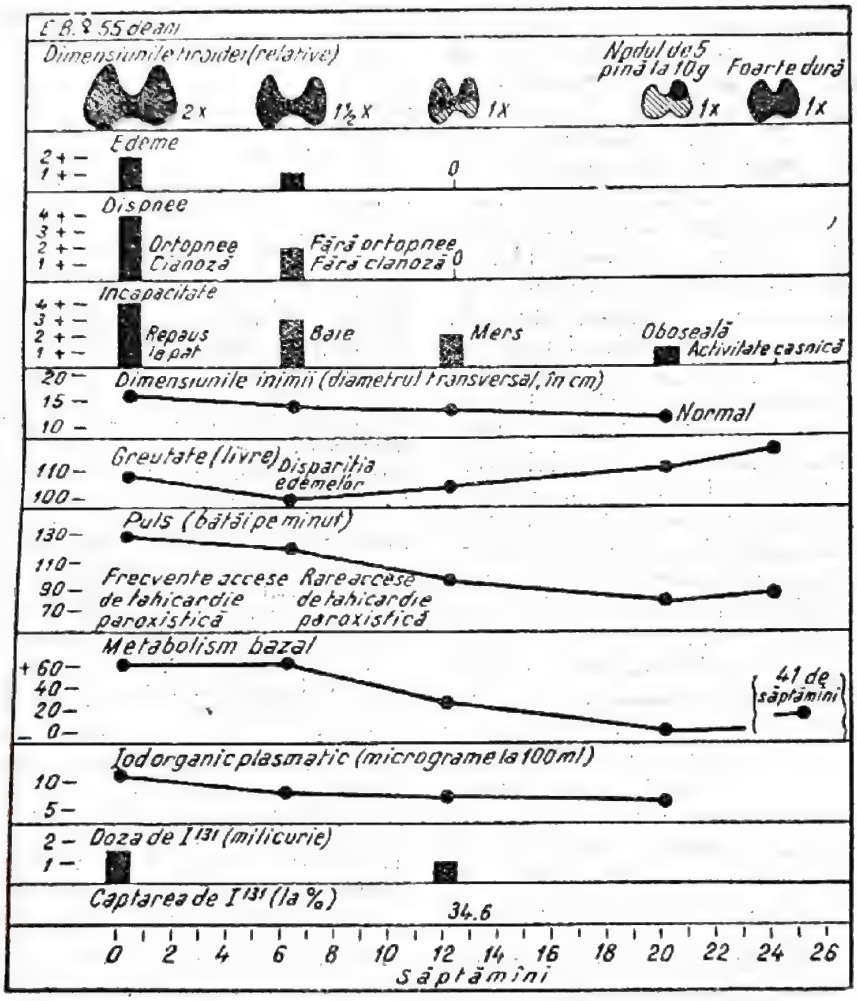


Fig. 85. — Tratamentul cu I^{131} al tireotoxicozei complicate cu insuficienţă cardiacă congestivă.

Bolnava era o femeie de 55 de ani, casnică, suferind de tireotoxicoză complicată cu insuficienţă cardiacă care nu a fost ameliorată de terapia digitalică. Digitala (0,1 g zilnic) a fost administrată timp de mai multe săptămîni înainte şi în primele 12 săptămîni ale perioadei înscrise în figură. Tiouracilul a fost administrat 2 zile, dar a fost întrerupt din cauza leucopeniei. Bolnava a fost considerată prea slabă pentru a risca o operaţie şi prin urmare i s-a dat I^{131} în cantitate de 1,5 şi 1 milicurie la timpul indicat. Nu a fost efectuat un studiu preliminar al captării dozei trasoare de I^{131} din cauză că starea generală a bolnavei era prea alterată. Probabil că ar fi arătat o captare crescută. Din figură reies condiţiile precare în care se găsea bolnava la începutul tratamentului şi ameliorarea progresivă a semnelor şi simptomelor de tireotoxicoză, ca şi a insuficienţei cardiace. Digitala a fost întreruptă la administrarea celei de a doua doze de I^{131} şi nu a mai fost necesară ulterior. Suprafeţele negre şi cele haşurate din interiorul glandei tiroide reprezintă porţiunile de consistenţă fermă sau moale la palpare (după Prinzmetal, Agress, Bergman şi Simkin, 1949, prin amabilitatea redacţiei revistei *Journal of the American Medical Association*).

Scanned with OKEN Scanner

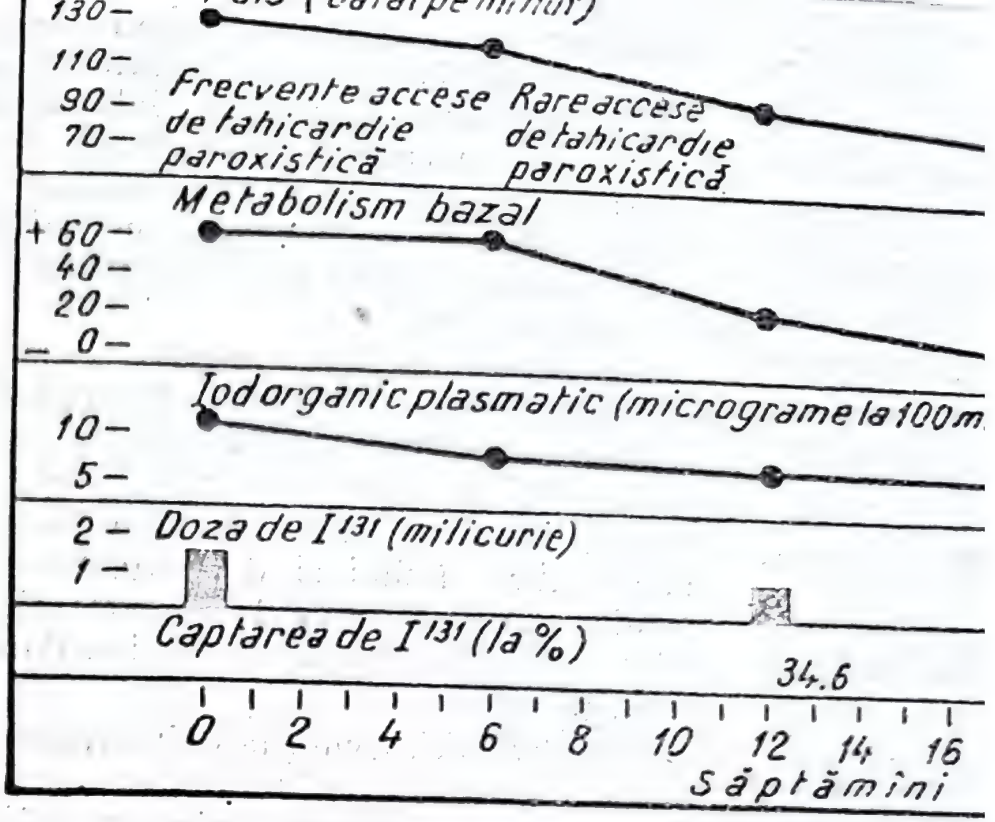
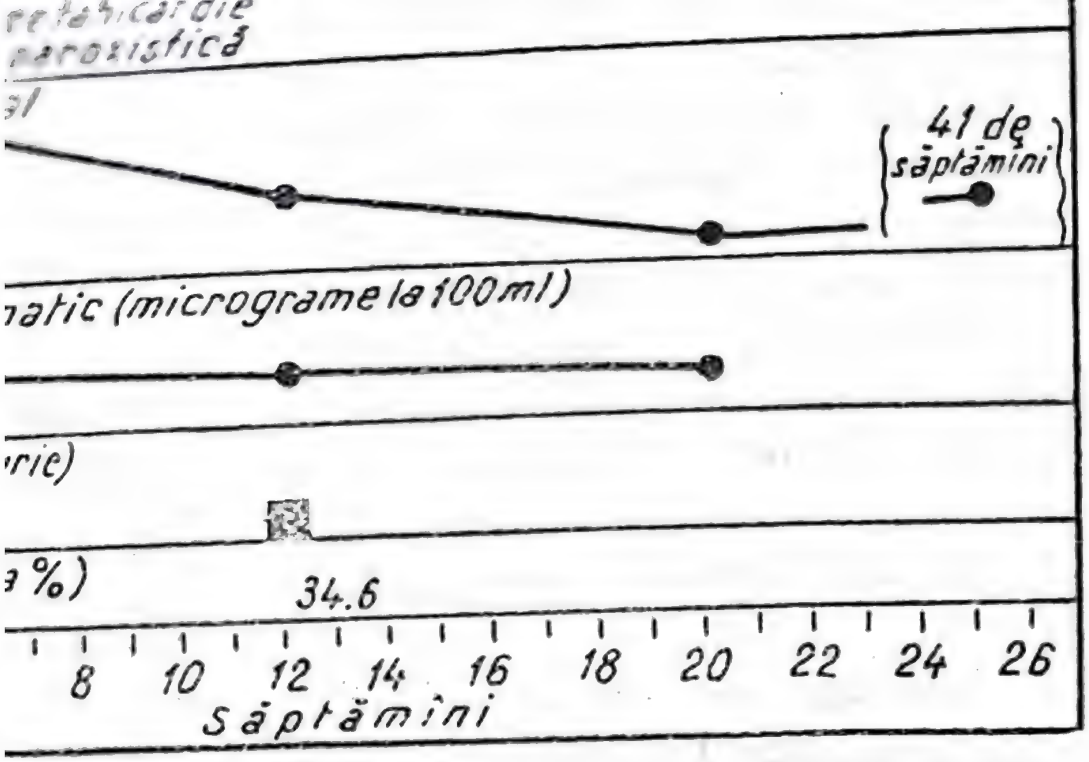


Fig. 85. — Tratamentul cu I^{131} al tireotoxicozei complicate

Bolnava era o femeie de 55 de ani, casnică, suferind de tireotoxicoză complicată cu insuficiență cardiacă care nu a fost ameliorată de terapia digitalică. Digitala (0,1 g zilnic) a fost administrată timp de mai multe săptămîni înainte și în primele 12 săptămîni ale perioadei înscrise în figură. Tiouracilul a fost administrat 2 zile, dar a fost întrerupt din cauza leucopeniei. Bolnava a fost considerată prea slabă pentru a risca o operație și prin urmare i s-a dat I^{131} în cantitate de 1,5 și 1 milicurie la timpul indicat. Nu a fost efectuat un studiu preliminar al captării dozei trasoare de I^{131} din cauză că starea generală a bolnavei

Din figură reies
mentului și am
ca și a insuficie
de a doua doze
și cele hașurate
stență fermă sa
kin, 1949, prin
dical Associatio



tireotoxicozei complicate cu insuficiență cardiacă congestivă.

otoxicoză com-
apia digitalică.
săptămîni îna-
. Tiouracilul a
ici. Bolnava a
mare i s-a dat
ost efectuat un
că starea gene-

rală a bolnavei era prea alterată. Probabil că ar fi arătat o captare crescută. Din figură reies condițiile precare în care se găsea bolnava la începutul tratamentului și ameliorarea progresivă a semnelor și simptomelor de tireotoxicoză, ca și a insuficienței cardiace. Digitala a fost întreruptă la administrarea celei de a doua doze de I^{131} și nu a mai fost necesară ulterior. Suprafețele negre și cele haşurate din interiorul glandei tiroide reprezintă porțiunile de consistență fermă sau moale la palpare (după Prinzmetal, Agress, Bergman și Simkin, 1949, prin amabilitatea redacției revistei *Journal of the American Medical Association*).

Scanned with OKEN Scanner

pot fi controlaţi, pot să treacă multe luni înainte ca simptomele să fie ameliorate. În fine, în prezent, terapia cu iod radioactiv este limitată la acele instituţii care au posibilitatea şi utilajul tehnic necesar pentru măsurarea radiaţiilor ionizante şi pentru manipularea fără pericol a izotopilor radioactivi. După ce se va fi cîştigat experienţă, I^{131} va putea fi utilizat într-o măsură mult mai largă şi în condiţii de control mult mai puţin rigide.

Indicaţii. În prezent, indicaţia principală a iodului radioactiv o reprezintă tratamentul bolnavilor cu guşă toxică severă, la care intervenţia chirurgicală este riscantă. Rezultatele sînt încurajatoare, după cum reiese din fig. 85. Izotopul este de asemenea indicat în tratamentul recidivelor de tireotoxicoză după tiroidectomie. Alte indicaţii sînt greu de definit. Desigur că avantajele I^{131}, enumerate mai sus, nu trebuie să fie neglijate şi mulţi pacienţi care nu intrau în categoriile amintite au fost trataţi cu succes cu izotopi. Uneori, acesta se dovedeşte a fi tratamentul de elecţie. Cu toate acestea, în prezent, terapeuţii conservatori recomandă utilizarea I^{131} numai la indivizi mai în vîrstă şi în cazurile la care intervenţia chirurgicală este riscantă.

Contraindicaţii. La bolnavii cu guşă toxică difuză nu există contraindicaţii absolute pentru tratamentul cu I^{131}. Cu toate acestea, unii cercetători ezită să trateze indivizi tineri cu I^{131}, din cauza posibilităţii unei degenerări neoplazice tardive. Sarcina în primele luni nu este o contraindicaţie pentru utilizarea izotopului, deoarece tiroida fetală nu colectează iodul înainte de luna a patra. Într-un singur caz, tratat în timpul lunii a şasea de sarcină, procedeul nu a determinat nici un efect decelabil asupra fătului (Chapman şi alţii, 1948).

Guşa toxică nodulară. Mulţi specialişti în bolile tiroidei cred că iodul radioactiv nu trebuie să fie utilizat în tratamentul guşii nodulare. După experienţa limitată a lui Crile şi colaboratorii (1949), se pare că la bolnavii mai în vîrstă, cu guşă nodulară, este nevoie de doze mai mari decît în tratamentul bolii Graves (în medie 15,4 milicurie) şi trebuie ca bolnavul să fie ţinut sub control o perioadă mai lungă de timp.

Cancerul tiroidian metastatic. I^{131} are aplicaţii limitate în tratamentul cancerului tiroidian metastatic. Cancerul care este limitat la gît, chiar cînd sînt prezente metastaze extinse în ganglionii limfatici, trebuie să fie tratat radical, chirurgical (Trunnell, 1949). Din nefericire, multe dintre metastazele la distanţă au o capacitate scăzută de captare a iodului (Rawson, 1949). Acest fapt reduce cantitatea de radiaţii ionizante care ar putea fi liberate selectiv celulelor maligne şi măreşte expunerea celorlalte organe. Prin urmare, trebuie făcută orice încercare de a creşte capacitatea de captare a iodului de către leziunile metastatice. Următoarele procedee s-au dovedit eficace: 1) îndepărtarea chirurgicală a glandei tiroide sau distrugerea ei cu I^{131}; 2) administrarea de hormon tireotrop relativ pur, în doze de 30 mg zilnic; 3) tratamentul cu substanţe guşogene şi încetarea lui imediat înainte de începerea tratamentului cu izotop (Seidlin şi alţii, 1948; Trunnell şi alţii, 1949; Rall şi alţii, 1951). Succesul acestor procedee arată că metastazele nu sînt complet autonome şi că pot fi influenţate prin mecanisme fiziologice normale.

Înainte de a administra dozele terapeutice de I^{131} este esenţial să apreciem greutatea metastazelor şi capacitatea lor de captare a iodului. Pentru a obţine efectul citotoxic este nevoie de aproximativ 250 de microcurie de I^{131} pe gramul de tumoare. Tumorile mari, care au o capacitate scăzută de captare a iodului, necesită uneori 315 milicurie de I^{131} *per dosis* şi o doză totală mult mai mare decît această cantitate (Trunnell, 1949; Trunnell şi alţii, 1949).

Rezultatele cu I^{131} nu au fost strălucite. Totuşi, la pacienţii ale căror metastaze aveau o capacitate mare de concentraţie a iodului, s-a obţinut regresiunea tumorii, scăderea durerii, ameliorarea apetitului şi o „stare de bine general" (Dobyns şi Maloof, 1951; Seidlin, 1952; Rawson şi alţii, 1953). Din nefericire, dozele necesare au fost suficiente pentru a exercita acţiuni toxice. Printre acestea sînt suprimarea menstrelor şi diferite grade de inhibiţie medulară.

Utilizări în scop diagnostic. Apariţia I^{131} a pus la dispoziţia endocrinologilor un nou procedeu pentru diagnosticul mixedemului şi al hipertiroidismului. Se măsoară cantitatea de I^{131} captată de tiroidă din doza-trasoare şi excreţia urinară a izotopului la indivizii cu o funcţie tiroidiană anormală; aspectele caracteristice au fost deja descrise (Raben şi Astwood, 1949). Rezultatele acestor măsurători au deseori o mare importanţă diagnostică, dacă sînt corelate cu metabolismul bazal şi concentraţia iodului plasmatic legat de proteine. De exemplu, în acest mod pot fi uneori decelate în clinică cazuri necunoscute de feocromocitom. Cu toate că aceşti bolnavi prezintă multe din semnele de hipertiroidism, concentraţia iodului legat de proteine, ca şi metabolismul dozelor-trasoare de I^{131}, sînt normale. De asemenea, hipertiroidismul datorit ingestiei de cantităţi excesive de hormon tiroidian *(tireotoxicosis factitia)* poate fi decelat pe baza existenţei concomitente a unui metabolism bazal crescut, a unei concentraţii crescute a iodului legat de proteine, a unei captări glandulare scăzute şi excreţii urinare crescute a dozei-trasoare de I^{131}. Aceste 2 exemple dovedesc contribuţia pe care izotopul o poate aduce la soluţionarea problemelor dificile de diagnostic diferenţial.

BIBLIOGRAFIE

Aranow, H., Jr., Elliott, R. H. E., Jr., Frantz, V. K., Melcher, G. W., Jr., S. C. Werner. Thiouracil in the treatment of thyrotoxicosis. *Ann. Surg.*, 1946, **124**, 167—179.

Asper, S. P., Jr., Selenkow, H. A., C. A. Plamondon. A comparison of the metabolic activities of 3,5 3-'L-triiodothyronine and L-thyroxine in myxedema. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1953, **93**, 164—198.

Astwood, E. B. The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1943, **78**, 79—89.

———. Thiouracil treatment in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol.*, 1944, **4**, 229—248.

———. Chemotherapy of hyperthyroidism. *Harvey Lect.*, 1944—1945, **40**, 195—235.

———. Mechanisms of action of various antithyroid compounds. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1949, **50**, 419—443.

———. The natural occurrence of antithyroid compounds as a cause of simple goiter. *Ann. Int. Med.*, 1949, **30**, 1087—1103.

Astwood, E. B., Bissell, A., A. M. Hughes. Further studies on the chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. *Endocrinology*, 1945, **37**, 456—481.

Barr, D. P. Critical evaluation of thiouracil and the newer related compounds in the treatment of thyroid disease. *Bull. New York Acad. Med.*, 1948, **24**, 287—299.

Barret, H. W., Gassner, F. X., K. Dittmer. Antithyroid, activity of 5-halogeno-2-thiouracils. *Endocrinology*, 1951 **48**, 189—196.

Scanned with OKEN Scanner

by the thyroid gland of the rat with radioactive iodine as indicator. *Endocrinology*, 1944, **34**, 265—266.

Freedberg, A. S., Kurland, G. S., H. L. Blumgart. The pathologic effects of I^{131} on the normal thyroid gland of man. *J. Clin. Endocrinol.*, 1952, **12**, 1315—1348.

Freiesleben, E., K. Kjerulf-Jensen. The effects of thiouracil derivatives on fetuses and infants. *J. Clin. Endocrinol.*, 1947, **7**, 47—51.

Frieden, E., R. J. Winzler. The thyroxine-like activity of compounds structurally related to thyroxine. *J. Biol. Chem.*, 1948, **176**, 155—163.

Friedgood, H. B. Similarity of the iodine remission in experimental anterior hypophyseal hyperthyroidism, the hyperthyroidism of acromegaly and that of exophthalmic goiter. *Endocrinology*, 1936, **20**, 526—535.

Frisk, A. R., I. Lindgren. Methylthiouracil in the treatment of congestive heart failure and angina pectoris. Results of prolonged treatment. *Acta med. Scandinav.*, 1948, **132**, 69—90.

Gley, E. Sur les effets de l'extirpation du corps thyroide, *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1891, **43**, 551—554.

Godley, Ann F., J. B. Stanbury. Preliminary experience in the treatment of hyperthyroidism with potassium perchlorate. *J. Clin. Endocrinol.*, 1954, **14**, 70—78.

Goldberg, R. C., J. Wolff. Evalution of the antithyroid activity of 5-iodo-2-thiouracil. *Endocrinology*, 1954, **54**, 181—195.

Goldsmith, E. D., Gordon, A. S., H. A. Charipper. An analysis of the effects of continued thiourea treatment in pregnancy and on the development of the offspring in the rat. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1945, **49**, 197—206.

Green, D. E., Loomis, W. F., V. H. Auerbach. Studies on the cyclophorase system. I. The complete oxidation of pyruvic acid to carbon dioxide and water. *J. Biol. Chem.*, 1948, **172**, 389—403.

Greenwald, I. Is endemic goiter due to a lack of iodine? *J. Clin. Endocrinol.*, 1946, **6**, 708—741.

Greer, M. A. Nutrition and goiter. *Physiol. Rev.*, 1950, **30**, 513—548.

Griesbach, W. E. Studies on experimental goitre; changes in anterior pituitary of rat, produced by Brassica seed diet. *Brit. J. Exper. Path.*, 1941, **22**, 249—254.

Griesbach, W. E., Krennedy, T. H., H. D. Purves. Studies on experimental goitre; effect of goitrogenic diet on hypophysectomized rats. *Brit. J. Exper. Path.*, 1941, **22**, 249—254.

———. The physiological activities of the stereoisomers of thyroxine. *Endocrinology*, 1949, **44**, 445—448.

Gross, J., C. P. Leblond. Distribution of a large dose of thyroxine labeled with radioidine in the organs and tissues of rats. *J. Biol. Chem.*, 1947, **171**, 309—320.

———. Metabolites of thyroxine. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1951, **76**, 686—689.

Gross, J., Rosalind Pitt-Rivers. Identification of 3:5:3'-L-triiodothyronine in human plasma. *Lancet*, 1952, **1**, 439—441.

———. 3:5:3'-Triiodothyronine. 1. Isolation from thyroid gland and synthesis. *Biochem. J.*, 1953, **4**, 645—652. 2. Physiological activity. *Ibid.*, 1953, **4**, 652—657.

Hamilton, R. R. Effect of P.A.S. on the thyroid gland. *Brit. M. J.*, 1953, **1**, 29—30.

Hamolsky, M. W., Freedberg, A. S., Kurland, G. S., L. Wolsky. The exchangeable thyroid hormonal pool. I, Its magnitude and rate of turnover in various thyroid states in man. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 453—457.

Harington, C. R. Chemistry of thyroxine; isolation of thyroxine from thyroid gland. *Biochem. J.*, 1926, **20**, 293—299.

———. Thyroxine; its biosynthesis and its immunochemistry *Proc. Roy. Soc., London, s.B*, 1944, **132**, 223—238.

Harington, C. R., G. Barger. Thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem. J.*, 1927, **21**, 169—183.

Henegar, G. C., G. M. Higgins. The pituitary gland of rats with experimental goiter. *Am. J. M. Sc.*, 1949, **218**, 251—259.

Hertz, S., A. Roberts. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology. VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *J. Am. M. A.*, 1946, **131**, 81—86.

Hughes, A. M. Cretinism in rats induced by thiouracil. *Endocrinology*, 1944, **34**, 69—76.

Jensen, K. A., K. Kjerulf-Jensen. On the relation between goitrogenic effect and chemical constitution. *Acta, pharmacol. et toxicol.*, 1945, **1**, 280—306.

Johnson, P. C., W. H. Beierwaltes. The urinary and fecal excretion of I^{131} from labeled sodium-L-thyroxine in various thyroid states and in euthyroids with „bile fistulas." *J. Lab. & Clin. Med.*, 1953, **41**, 676—683.

Keating, F. R., Jr., Power, M. H., Berkson, J., S. F. Haines. Urinary excretion of radioiodine in various thyroid states. *J. Clin. Investigation*, 1947, **26**, 1138—1151.

Kendall, E. C. The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid; its chemical nature and physiological activity. *Tr. A. Am. Physicians*, 1915, **30**, 420—449.

Kennedy, T. H. Thio-ureas as goitrogenic substances. *Nature*, 1942, **150**, 233—234.

Laqueur, G. L. Nodular hyperplasia of thyroid glands induced by thiouracil. *Cancer Research*, 1949, **9**, 247—255.

Larson, F. C., Deiss, W. P., E. C. Albright. Radiochromatographic identification of thyroxin in an alpha globulin fraction of serum separated by starch zone electrophoresis. *J. Clin. Investigation*, 1954, **33**, 230—234.

Leblond, C. P., B. Grad. Thyroxine-like activity of chloro- and bromo-thyronine derivatiess. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1948, **94**, 125—129.

Lerman, J. Iodine components of blood. Circulating thyroglobulin in normal persons and in persons with thyroid disease. *J. Clin. Investigation*, 1940, **19**, 555—560.

Lerman, J., C. R. Harington. The physiologic activity of tetrabromthyronine and tetrachlorthyronine. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 1099—1106.

Loewy, A., Zondeck, H. Morbus Basedowii and Jodtherapie. Klinische und gasanalytische Beobachtungen. *Deutsche med. Wchnschr.*, 1921, **47**, 1387—1389.

McArthur, J. W., Rawson, R. W., Fluharty, R. G., J. H. Means. The urinary excretion of radioactive iodine as an aid in the diagnosis of hyperthyroidism. *Ann. Int. Med.*, 1948, **29**, 229—237.

McClendon, J. F., Foster, W. C., J. W. Cavett. An attempt to explain the anomalous action of Lugol's solution in exophthalmic goiter. *Endocrinology*, 1948, **42**, 168—173.

McClosky, W. T., Lillie, R. D., M. I. Smith. The chronic toxicity and pathology of thiouracil in cats. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **89**, 125—130.

McGavack, T. H. The current treatment of hyperthyroidism. *M. Clin. North America*, 1953, **37**, 695—713.

McGinty, D. A. Iodine absorption and utilization under the influence of certain goitrogens. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1949, **50**, 403—418.

McGinty, D. A., W. G. Bywater. Antithyroid studies; goitrogenic activity of some thioureas, pyrimidines and miscellaneous compounds. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1945, **84**, 342—357.

Scanned with OKEN Scanner

Richards, C. E., Brady, R. O., D. S. Riggs. Thyroid hormone-like properties of tetrabromthyronine and tetrachlorthyronine. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 1107—1221.

Richter, C. P., K. H. Clisby. Toxic effects of bittertasting phenylthiocarbamide. *Arch. Path.*, 1942, **33**, 46—57.

Riggs, D. S., Lavietes, P. H., E. B. Man. Investigations on the nature of blood iodine. *J. Biol. Chem.*, 1942, **143**, 363—372.

Riggs, D. S., Man, E. B., A. W. Winkler. Serum iodine of euthyroid subjects treated whit desiccated thyroid. *J. Clin. Investigation*, 1945, **24**, 722—731.

Riker, W. F., W. C. Wescoe. The pharmacology and therapeutic application of anti-thyroid compounds. *Am. J. M. Sc.*, 1945, **210**, 665—680.

Rinzler, S. H. Cardiac pain. Present status of its mechanism and therapy. *Am. J. Med.*, 1948, **5**, 736—748.

Roche, J., Lissitzky, S., R. Michel. Sur la triiodothyronine, produit intermédiaire de la transformation de la diiodothyronine en thyroxine. *Compt. rend. Acad. sc.*, 1952, **234**, 997—998.

———. Sur la présence de triiodothyronine dans la thyroglobuline. *Ibid.*, 1952, **234**, 1228—1230.

Rose, E., Jeannette M. Shorey. Late results in the treatment of thyrotoxicosis with goitrogenic compounds. *J. Clin. Endocrinol.*, 1951, **11**, 597—601.

Rundle, F. F., E. E. Pochin. The orbital tissues in thyrotoxicosis: a quantitative analysis relating to exophthalmos *Clin. Sc.*, 1944, **5**, 51—74.

Salter, W. T. Fluctuations in body iodine. *Physiol. Rev.*, 1940, **20**, 345—376.

———. The metabolic circuit of the thyroid hormone. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1949, **50**, 358—376.

Salter, W. T., Bassett, A. M., T. S. Sappington. Protein-bound iodine in blood. VI. Its relation to thyroid function in 100 clinical cases. *Am. J. M. Sc.*, 1941, **202**, 527—542.

Salter, W. T., M. W. Johnston. Tracing the thyroid hormone in peripheral tissues. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 911—933.

Schachner, H., Franklin, A. L., I. L. Chaikoff. The effect of cytochrome oxidase inhibitors on the formation in vitro of thyroxine and diiodotyrosine by thyroid tissue with radioactive iodine as indicator. *J. Biol. Chem.*, 1943, **151**, 191—199.

Seidlin, S. M. Radioiodine in the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *M. Clin. North America*, 1952, **36**, 663—680.

Seidlin, S. M., Oshry, E., A. A. Yalow. Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma: a preliminary report. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 423—432.

Simmonds, M. Ueber Hypophyssichwund mit todlichem Ausgang. *Deutsche med. Wchnschr.*, 1914, **40**, 322—323.

Smelser, G. K. Water and fat content of orbital tissues of guinea pigs with experimental exophthalmos produced by extracts of the anterior pituitary gland. *Am. J. Physiol.*, 1943, **140**, 308—315.

Smith, P. E., I. P. Smith. The repair and activation of the thyroid in the hypophysectomized tadpole by the parenteral administration of fresh anterior lobe of the bovine hypophysis. *J. M. Research*, 1922, **43**, 267—283.

Solomon, D. H., Beck, J. C., VanderLaan, W. P., E. B. Astwood. Prognosis of the hyperthyroidism treated by antithyroid drugs. *J. Am. M. A.*, 1953, **152**, 201—205.

Stanley, M. M., E. B. Astwood. Determination of the relative activities of antithyroid compounds in man using radioactive iodine. *Endocrinology*, 1947, **41**, 66—84.

———. The accumulation of radioactive iodide by the thyroid gland in normal and thyrotoxic subjects and the effect of thiocyanate on its discharge. *Ibid.*, 1948, **42**, 107—123.

———. 1-Methyl-2-mercaptoimidazole: antithyroid compound highly active in man. *Endocrinology*, 1949, **44**, 588—589.

Starr, P., Ruth Liebhold-Schueck. A theory of thyroid hormone action derived from the differences in the effect of sodium levo-thyroxine, sodium dextrothyroxine, tri-iodothyronine, and potassium iodide on the uptake of radioactive iodine by the thyroid gland of normal human subjects. *Tr. A. Am. Physicians*, 1953, **46**, 97—113.

Sturgis, C. C. Choice of management in patients with thyrotoxicosis. *Bull. New York Acad. Med.*, 1953, **29**, 537—550.

Swenson, R. E., G. M. Curtis. The increased protein-bound blood iodine in patients with hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 934—955.

Taggart, J. V., R. P. Forster. Renal tubular transport: effect of 2,4 dinitrophenol and related compounds on phenol red transport in the isolated tubules of the flounder. *Am. J. Physiol.*, 1950, **161**, 167—172.

Taurog, A., I. L. Chaikoff. The nature of the circulating thyroid hormone. *J. Biol. Chem.*, 1948, **176**, 639—656.

Taurog, A., Chaikoff, I. L., D. D. Feller. The mechanism of iodine concentration by the thyroid gland: its non-organic iodine-binding capacity in the normal and propylthiouracil-treated rat. *J. Biol. Chem.*, 1947, **171**, 189—201.

Taylor, N., Large, A., P. Noth. Propylthiouracil in thyrotoxicosis; alternate cases treated medically and surgically. *Am. J. M. Sc.*, 1950, **220**, 362—372.

Thomas, H. M., Jr. Exophthalmos in light of current antithyrod therapy. *Am. J. Med.*, 1951, **11**, 581—587.

———. The treatment of hyperthyroidism. Medical or surgical. *New England J. Med.*, 1953, **248**, 760—763.

Thomas, O. L. The vascular bed in normal and thiourea activated thyroid of the rat. *Anat. Rec.*, 1945, **93**, 23—45.

Thompson, W. O., J. H. Means. A comparison of exophthalmic goiter in Boston and Chicago with special reference to iodine reaction. *J. Am. M. A.*, 1932, **99**, 1483—1489.

Thompson, W. O., Thompson, P. K., Brailey, A. G., A. C. Cohen. Prolonged treatment of exophthalmic goiter by iodine alone. *Arch. Int. Med.*, 1930, **45**, 481—502.

Trotter, W. R. Some recent developments in the pharmacology of the anti-thyroid compounds. *J. Pharm. & Pharmacol.*, 1949, **1**, 65—77.

Trunnell, J. B. The treatment of human thyroid disease with radioactive iodine. *Tr. New York Acad. Sc.*, 1949, **2**, 195—201.

Trunnel, J. B., Marinelli, L. D., Duffy, B. D., Hill, R., Peacock, W., R. W. Rawson. The treatment of metastatic thyroid cancer with radioactive iodine: credits and debits. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 1138—1152.

VanderLaan, W. P., A. Bissell. Effects of propylthiouracil and of potassium thiocyanate on the uptake of iodine the by thyroid gland of the rat. *Endocrinology*, 1946, **39**, 157—160.

VanderLaan, J. E., W. P. VanderLaan. The iodide concentrating mechanism of the rat thyroid and its inhibition by thiocyanate. *Endocrinology*, 1947, **40**, 403—416.

Van Winkle, W., Jr., Hardy, S. M., Hazel, G. R., Hines, D. C., Newcomer, H. S., Sharp, E. A., W. N. Sisk. Clinical toxicity of thiouracil; survey of 5,745 cases. *J. Am. M. A.*, 1946, **130**, 343—347.

Scanned with OKEN Scanner

Waitzkin, L. Treatment of angina pectoris with propylthiouracil. *Ann. Int. Med.*, 1951, **34**, 1107—1125.
Webster, B., A. M. Chesney. Endemic goitre in rabbits; effect of administration of iodine. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1928, **43**, 291—308.
Webster, B., Clawson, T. A., A. M. Chesney. Endemic goitre in rabbits; heat production in goitrous and non-goitrous animals. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1928, **43**, 278—290.
Werner, S. C., Quimby, E. H., C. Schmidt. The clinical use of radioactive iodine. *Bull. New York Acad. Med.*, 1948, **24**, 549—560.
———. The use of tracer doses of radioactive iodine, I^{131} in the study of normal and disordered thyroid function in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 342—354.
Wilkinson, J. H. The biological action of substances related to thyroxine. 5. The relation between some of the physicochemical properties of a series of 4-hydroxy-3:5-diiodobenzoates and their thyroxine-inhibitors actions. *Biochem. J.*, 1953, **54**, 485—490.
Wilkinson, J. H., Sprott, W. E., N. F. Maclagan. The biological action of substances related to thyroxine. 4. The thyroxine-inhibitory properties of a series of 4-hydroxy-3:5-diiodobenzoates of glycols. *Biochem. J.*, 1953, **54**, 16—21.
Williams, R. H. Thiouracil treatment of thyrotoxicosis. I. The results of prolonged treatment. *J. Clin. Endocrinol.*, 1946, **6**, 1—22.
Williams, R. H., Asper, S. P., Jr., Rogers, W. F., Jr., Myers, J. D., C. W. Lloyd. Persistance of remisions of thyrotoxicosis after cessation of thiouracil therapy. *New England J. Med.*, 1947, **236**, 737—741.
Williams, R. H., Clute, H., Anglem, T. J., F. R. Kenney. Thiouracil treatment of thyrotoxicosis. II. Toxic reactions. *J. Clin. Endocrinol.*, 1946, **6**, 23—51.
Williams, R. H., E. G. Frame. Comparison of antithyroid action of thioureas and allied substances. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1945, **77**, 314—328.
Williams, R. H., G. A. Kay. Thiouracils and thioureas. Comparisons of the absorption, distribution, destruction and excretion. *Arch. Int. Med.*, 1947, **80**, 37—52.
Williams, R. H., Kay, G. A., B. J. Jandorf. Thiouracil, its absorption, distribution, and excretion. *J. Clin. Investigations*, 1944, **23**, 613—627.
Williams, R. H., J. L. Whittenberger. Effect of thyroid hormone in tissue respiration. *Am. J. M. Sc.*, 1947, **214**, 193—201.
Winkler, A. W., Criscuolo, J., P. H. Lavietes. Tolerance to oral thyroid and reactions to intravenous thyroxine in subjects without myxedema. *J. Clin. Investigation*, 1943, **22**, 531—544.
Winkler, A. W., Riggs, D. S., E. B. Man. Serum iodine in hypothyroidism before and during thyroid therapy. *J. Clin. Investigation*, 1945, **24**, 732—741.
Winkler, A. W., Riggs, D. S. Thompson, K. W., E. B. Man. Serum iodine in hyperthyroidism, with particular reference to the effects of subtotal thyroidectomy. *J. Clin. Investigation*, 1946, **25**, 404—412.
Wolff, J., Chaikoff, I. L., Goldberg, R. C., J. R. Meier. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on inorganic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology*, 1949, **45**, 504—513.
Wolff, J., Chaikoff, I. L., Taurog, A., L. Rubin. The disturbance in iodine metabolism produced by thiocyanate: the mechanism of its goitrogenic action with radioactive iodine as indicator. *Endocrinology*, 1946, **39**, 140—148.
Woolley, D. W. Structural analogues antagonistic to thyroxin. *J. Biol. Chem.*, 1946, **164**, 11—17.
Wyngaarden, J. B., Stanbury, J. B., Betty Rapp. The effects of iodide, perchlorate, thiocyanate, and nitrate administration upon the iodide concentrating mechanism of the rat thyroid. *Endocrinology*, 1953, **52**, 568—574.

Monografii şi referate generale

Barker, S. B. Mechanism of action of thyroid hormone. *Physiol. Rev.*, 1951, **31**, 205—243.
Harington, C. R. The thyroid gland; its chemistry and physiology. Oxford University Press, London, 1933.
Means, J. H. The thyroid and its diseases. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1948.
Pitt-Rivers, Rosalind. Mode of action of antithyroid compounds *Physiol. Rev.*, 1950, **30**, 194—205.
Riggs, D. S. Quantitative aspects of iodine metabolism *Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 284—370.
Roche, J., R. Michel. Thyroid hormones and iodine metabolism. *Ann. Rev. Biochem.*, 1954, **23**, 481—500.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 66

PARATIROIDA

Istoric. Primele extirpări ale glandelor paratiroide au fost efectuate în mod întîmplător, o dată cu tiroidectomia. Simptomele care au rezultat au fost atribuite pierderii de țesut tiroidian. Raynard (1834—1835) a fost probabil primul cercetător care a semnalat efectul letal al tiroidectomiei experimentale, cu îndepărtarea fără știință a paratiroidelor; el a observat că în timp ce cîinii mai bătrîni supraviețuiau tiroidectomiei, cățelușii sucombau la cîteva zile după operație. Cercetătorii ulteriori au descris în detaliu fără să recunoască însă cauza, simptomele cunoscute actualmente ca fiind produse de paratiroidectomie.

Cu toate că existența unor corpi galbeni glandulari atașați tiroidei fusese semnalată mai de mult, descoperirea glandelor paratiroide este de obicei atribuită lui Sanderstrom (1880), care a publicat un studiu anatomic, ce a avut un răsunet mic printre fiziologi. Glandele au fost redescoperite în 1891, de Gley, care a determinat efectele extirpării lor. În studiile lui Gley și în cele de după el, simptomele paratiroidectomiei variau atît de mult de la specie la specie, încît importanța organului nu a fost recunoscută, iar controversele, dacă ele sînt sau nu esențiale pentru viață, au continuat. Descoperirea paratiroidelor interne și accesorii a explicat discordanțele dintre rezultatele experimentale și a netezit drumul pentru lămurirea importantului rol fiziologic jucat de această glandă endocrină.

MacCallum și Voegtlin (1909) sînt primii care au notat efectul paratiroidectomiei asupra concentrației calciului seric. Cum Howell (1899) și Loeb (1901) stabiliseră importanța fiziologică a ionului de calciu, relația dintre scăderea calcemiei și simptomele paratireoprive a fost acceptată curînd și rolul funcțional al paratiroidelor a început să se contureze. După diferite încercări s-a reușit să se obțină extracte glandulare active (Berman, 1924; Hanson, 1925; Collip, 1925). S-a demonstrat curînd că extractele active pot să înlăture tetania hipocalcemică la animalele paratiroidectomizate și să crească calciul plasmatic la animalele normale. În felul acesta, relațiile dintre anumite tulburări clinice și hiperfuncția paratiroidelor au devenit evidente.

În timp ce cercetătorii din Statele Unite, Canada și Anglia au utilizat metoda fiziologică pentru a rezolva problema funcției glandelor paratiroide, anatomopatologii germani și austrieci au asociat modificările scheletului din osteita fibrochistică cu prezența tumorilor paratiroidiene. Făcînd istoricul problemei, Albright (1948) arată cum aceste 2 moduri de cercetare diferită au ajuns pînă la urmă la aceeași concluzie. El spune: „astfel, pe continent, boala a fost disecată și analizată bucată cu bucată, fără a profita de avantajul determinărilor chimice; în America, elementele ei au fost îmbinate de un grup de oameni, dintre care aproape nici unul nu văzuse vreodată o celulă paratiroidiană la microscop. Toate acestea dovedesc că există 2 moduri de a omorî o pisică (vezi fig. 8)". Figura din articolul lui Albright a fost omisă de aici, în speranța că curiozitatea va duce cititorul la o scurtă incursiune în istoria medicinei.

Chimie. Se știe relativ puțin despre structura chimică a hormonului paratiroidian, căci chiar cele mai purificate preparate sînt încă imperfecte din punct de vedere chimic. Datele care există arată că hormonul este o proteină. El dă reacțiile caracteristice proteinelor, nu dializează și își pierde activitatea prin hidroliză cu acid sau hidrați sau prin digestie cu enzime proteolitice. Dacă principiul activ este supus unei hidrolize lente cu acid diluat, creșterea grupărilor aminice libere merge paralel cu scăderea activității hormonale. Tratarea cu hidrați slabi liberează amoniac și reduce în mod evident activitatea (Tweedy și alții, 1936). Acetilarea grupărilor aminice libere suprimă de asemenea activitatea (Wood și Ross, 1942). Preparatele purificate conțin cam 300 u. F.S.U. pentru 1 mg azot. Ele nu sînt omogene. Activitatea pare să fie legată de o moleculă proteică cu o greutate moleculară de 20 000—80 000 (Ross și Wood, 1942; L'Hereux și alții, 1947).

Acțiune fiziologică și mecanism de acțiune. Funcția primară a glandei paratiroide este de a participa la mecanismele care mențin constanța concentrației ionului de calciu în lichidul extracelular. Aceste mecanisme includ absorbția calciului din tractul gastro-intestinal, depunerea calciului în oase și mobilizarea lui de acolo, ca și excreția ionului prin urină și probabil și prin fecale (vezi capitolul 33). Contribuția particulară glandei paratiroide este de a favoriza mobilizarea calciului din oase. Activitatea secretoare a paratiroidei pare a fi controlată direct de către concentrația calciului ionizat din circulație. Stimulul specific pentru secreție este hipocalcemia. Cu toate că s-au efectuat numeroase cercetări asupra relației funcționale din-

tre hipofiza anterioară şi glandele paratiroide (Törnbolm, 1949), sînt puţine dovezi că activitatea paratiroidiană este mediată de un hormon trop.

Există 2 teorii majore, care explică mecanismul prin care hormonul paratiroidian favorizează liberarea calciului din ţesutul osos şi astfel îi creşte concentraţia în lichidul extracelular. Prima susţine că acţiunea primară a hormonului este de a favoriza excreţia renală de fosfat, producînd astfel o hipofosfatemie. Scăderea concentraţiei ionului fosfat în lichidul extracelular permite dizolvarea unor cantităţi mai mari de Ca^{++} şi astfel este favorizată mobilizarea ionului din depozitele sale. A doua teorie susţine că hormonul acţionează direct asupra ţesutului osos, provocînd disoluţia lui, iar calciul este mobilizat independent de orice modificare a metabolismului fosforului. Această controversă este destul de importantă pentru a justifica o scurtă trecere în revistă a literaturii de specialitate. O analiză mai amplă şi critică a numeroaselor cercetări contradictorii în acest domeniu poate fi găsită în lucrarea lui Bartter (1954).

Albright şi colaboratorii săi, care au adus cele mai multe contribuţii la relaţiile dintre tulburările clinice ale funcţiei paratiroidiene şi metabolismul calciului, susţin că hormonul paratiroidian provoacă 4 modificări metabolice cardinale. În ordinea apariţiei lor, acestea sînt: hiperfosfaturia, hiperfosfatemia, hipercalcemia şi hipercalciuria. După paratiroidectomie, modificările se produc în sens invers, dar apar în aceeaşi ordine. Albright crede că acţiunea primară a hormonului paratiroidian se exercită asupra metabolismului fosforului sau, mai precis, asupra excreţiei renale a fosfatului. Modificările care rezultă în ceea ce priveşte nivelul sanguin al fosfatului ar altera ritmul depunerii calciului în oase, ca şi pe cel al mobilizării lui de acolo (Albright şi Reifenstein, 1948).

Relaţia dintre paratiroidă şi rinichi. Dacă acţiunea primară a hormonului paratiroidian ar fi de a promova excreţia renală a fosfatului, s-ar putea demonstra uşor că la animalele nefrectomizate calciul nu poate fi mobilizat. Mai mult, cu tehnicile moderate de investigaţie a funcţiei renale ar fi posibil să se demonstreze în mod precis efectele hormonului paratiroidian asupra excreţiei renale a fosfatului. Din nefericire, studiile asupra acestei probleme importante sînt în total dezacord. De exemplu, Harrison (1941) pretinde că hormonul paratiroidian favorizează excreţia renală a fosfatului, scăzîndu-i reabsorbţia tubulară. Cu toate acestea, Jahan şi Pitts (1948) nu au observat nici o modificare, indusă hormonal, în ceea ce priveşte reabsorbţia şi excreţia ionului la încercări diferite cu fosfat. În ambele cercetări, modificările au fost măsurate la 14 ore sau mai mult după administrarea hormonului, cînd nivelul calciului plasmatic era maxim.

O altă problemă disputată a fost dacă nefrectomia modifică proprietatea hormonului paratiroidian de a produce hipercalcemie. De exemplu, Neufeld şi Collip (1942) susţin că ligatura ureterelor, nefrectomia sau menţinerea nivelului fosfatemiei prin perfuzie de fosfaţi împiedică ridicarea calcemiei în urma administrării hormonului paratiroidian. Rezultate asemănătoare au fost obţinute şi de Tweedy şi colaboratorii (1937). Pe de altă parte, Ellsworth şi Futcher (1935) au obţinut o creştere caracteristică a calcemiei la cîinii nefrectomizaţi care au primit hormon, în ciuda hiperfosfatemiei concomitente. Mai mult, Monahan şi Freeman (1944) au observat că în timp ce la cîinii nefrectomizaţi nivelul calcemiei era menţinut la valori normale, el atingea repede valori scăzute la cîinii nefrectomizaţi şi paratiroidectomizaţi. Pentru ei, acest fapt dovedea că rinichiul nu era interesat în mecanismul prin care hormonul paratiroidian mobiliza calciul. Totuşi, rinichiul participă cu siguranţă la această reacţie, aşa cum reiese în mod clar din studiul lui Tweedy şi colaboratorii (1947) asupra efectelor hormonului paratiroidian în distribuţia şi excreţia fosforului radioactiv injectat. După paratiroidectomie, excreţia fosforului marcat scade rapid, iar distribuţia tisulară este aceeaşi ca la un animal nefrectomizat, cu glande paratiroide intacte. Administrarea hormonului paratiroidian la animalul paratiroidectomizat duce la o excreţie promptă a fosfatului şi la o scădere a concentraţiei tisulare a elementului marcat. Cu toate acestea, la animelele nefrectomizate, administrarea hormonului nu determină nici o modificare a reţenţiei sau a distribuţiei fosforului.

Studiile acţiunii hormonului paratiroidian asupra oaselor la animalele nefrectomizate sînt mai concordante. Toate arată că, în absenţa funcţiei renale, se poate provoca repede, prin injecţii cu hormon, o osteită fibroasă caracteristică (Collip şi alţii, 1934; Selye, 1942; Ingalls şi alţii, 1943). Mai mult, McLean şi Bloom (1941) au observat, într-un studiu histologic al efectelor hormonului paratiroidian asupra oaselor căţeluşilor, că, atît matricea organică, cît şi sărurile oaselor, sînt reabsorbite simultan. Ei subliniază că, în cazul în care osul ar fi fost decalcificat cel dîntîi, prin simpla dizolvare a sărurilor în umorile tisulare, reabsorbţia osteoclastică a matricei organice s-ar fi produs mai tîrziu şi nu simultan.

Este desigur imposibil a face, din datele discordante prezentate mai sus, o expunere apodictică asupra mecanismului de acţiune a hormonului paratiroidian. Mulţi cercetători sînt de acord că hormonul poate mobiliza direct calciul din os, probabil printr-o acţiune directă asupra osteoclaştilor. Este de asemenea evident că hormonul este capabil, cel puţin la anumite specii, inclusiv omul, să favorizeze excreţia renală a fosfatului. Este greu de apreciat rolul fosfaturiei şi al hipofosfatemiei în producerea hipercalcemiei. Judecînd teleologic, în cazurile în care calciul este mobilizat din os ar trebui să se micşoreze concentraţia fosfatului din lichidele din organism, pentru a micşora posibilitatea calcificărilor metastatice în ţesuturile moi.

Hipoparatiroidismul. Extirparea sau hipofuncţia paratiroidelor produce un sindrom caracteristic. Simptomele sînt datorite modificărilor chimice sanguine, care au fost descrise mai sus şi care sînt rezultatul direct al hipocalcemiei. După îndepărtatea paratiroidelor, cîinii îşi pierd mai întîi în mod progresiv pofta de mîncare, iar alimentele administrate prin sondă gastrică sînt vomitate. Apar mici contracţii fibrilare ale muşchilor, care în curînd devin mai ample. Animalul are un mers stîngaci, caracteristic. Tulburările neuromusculare devin din ce în ce mai accentuate şi se termină în convulsii, care pot să apară în succesiuni rapide sau la interval de mai multe zile. În timpul convulsiilor, temperatura corpului este de obicei mult crescută, iar respiraţia este rapidă şi superficială.

Scanned with OKEN Scanner

Moartea urmează insuficienței respiratorii, care este probabil rezultatul spasmului mușchilor laringelui și ai diafragmului.

Hipoparatiroidismul clinic. Tetania determinată de o scădere a calcemiei este întîlnită deseori în clinică. Cauzele fundamentale care produc tulburările metabolismului calciului sînt prezentate la farmacologia calciului. Hipoparatiroidismul este numai una din numeroasele cauze și apare relativ rar. Sindromul de deficiență apare cel mai des după intervenții chirurgicale, fie pe glanda tiroidă, fie chiar pe paratiroidă. Mult mai puțin frecvent, cauza este o boală a paratiroidelor. Au fost comunicate rare cazuri de pseudoparatiroidism (Albright și alții, 1942). În acest sindrom, funcția glandulară pare să fie normală, dar țesuturile sînt refractare la acțiunea hormonului.

Dacă hipofuncția paratiroidiană nu este prea mare, poate să existe mult timp o stare de *tetanie latentă*. Diagnosticul tetaniei latente poate fi stabilit prin determinarea sensibilității nervilor periferici la stimularea mecanică sau electrică și raportînd orice tulburare observată la hipocalcemie. Primul dintre simptomele *tetaniei manifeste* sînt parestezиile extremităților. Acestea sînt urmate de spasme musculare, care deseori iau forma spasmului carpo-pedalic sau a laringospasmului. Uneori apar convulsii generalizate și alte manifestări centrale (Sugar, 1953). Este foarte probabil că și musculatura netedă este afectată. De exemplu, hipocalcemia poate fi urmată de spasme ale mușchiului ciliar, ale irisului, esofagului, intestinului, vezicii urinare și bronhiilor. O tahicardie accentuată indică participarea cardiacă. În mod obișnuit se observă și spasme vasculare la degete. În *tetania cronică* se întîlnesc frecvent modificări ectodermice, constînd din pierderea părului, unghii cu striații și friabile, defecte ale smaltului dentar și cataracte. Detalii asupra semnelor și simptomelor deficienței paratiroidiene pot fi găsite în publicațiile lui Emerson și colaboratorii (1941), Cutting și colaboratorii (1942), Learner și Brown (1943), Rose (1943), MacBryde (1944), Levy (1947), Lyle (1948), Albright și Reifenstein (1948), Berezin și Stein (1948) și alții.

Hiperparatiroidismul. Hiperparatiroidismul este produs, fie de hiperfuncția paratiroidiană, fie prin injecții cu extracte paratiroidiene. Dacă la un animal de experiență se injectează o singură doză mare de extract, se produc modificări caracteristice ale compoziției chimice a sîngelui. Concentrația calciului ionizat plasmatic crește mult, atingînd în 12—18 ore valori de 18—20 mg%. Aceasta este însoțită de o scădere variabilă a concentrației fosforului plasmatic. Modificările sanguine sînt asociate cu o diureză marcată. Inițial sînt excretate în exces în urină clorurile și fosfații; ulterior sînt eliminate mari cantități de calciu. Ca o consecință, excreția calciului și a fosfatului cresc mult peste normal, echilibrul acestor ioni devenind negativ.

Dacă la animale se fac injecții repetate cu extract paratiroidian, apar simptome de intoxicație. Concentrația calciului sanguin crește la 20 mg%, dar — după ce a atins maximul — scade încet, în ciuda repetării injecției cu hormon. Inițial se produce diureză; urina conține cantități mari de calciu și fosfați. Diureza însă scade brusc și este urmată de oligurie și anurie. Animalele prezintă anorexie, vărsături, diaree, atonie musculară și mor în comă uremică. Insuficiența bruscă a funcției renale este, după toate probabilitățile, rezultatul anhidremiei severe, produsă prin diureză, vărsături și diaree.

Administrarea extractului paratiroidian un timp îndelungat, la animalele de experiență, produce o tulburare marcată a metabolismului calciului, care se manifestă la nivelul oaselor și al țesuturilor moi. Oasele se decalcifică și apar chisturi osoase, deformări și fracturi spontane. Calciul mobilizat din oase este precipitat în țesuturile moi. Calcificări metastatice se observă în special în rinichi, în peretele stomacului și în bronhii, în țesutul conjunctiv interstițial, în miocard și în tunica medie a arterelor mai mici.

Hiperparatiroidismul clinic. Hiperfuncția paratiroidelor duce la o boală cunoscută sub numele de *osteita fibroasă generalizată sau boala von Recklinghausen.* Sindromul clinic este asociat cu hiperplazia primară a glandei sau prezența unor adenoame funcționale. Contribuțiile importante ale lui Albright și ale colaboratorilor săi au definit criteriile de diagnostic ale hiperparatiroidismului incipient. De mare importanță a fost demonstrația că boala nu trebuie să fie însoțită în mod obligatoriu de modificări osoase, așa cum se va arăta mai jos. Ca urmare, clinicienii trebuie să utilizeze toate mijloacele de diagnostic, pentru a decela cazurile suspecte de tulburări ale funcției paratiroidiene. Ca rezultat, diagnosticul de hiperparatiroidism a devenit mult mai frecvent decît în anii precedenți și astfel intervenția chirurgicală poate fi practicată înainte ca oasele sau rinichiul să fi suferit leziuni ireparabile.

Relațiile dintre hormonul paratiroidian și metabolismul calciului și al fosforului sînt mai evidente în hiperparatiroidismul clinic. Ca rezultat al mobilizării excesive a calciului și al excreției urinare crescute a calciului și fosfatului se pot observa semne și *simptome de resorbție osoasă, tulburări ale tractului urinar, hipercalcemie și, probabil, scăderea funcției hematopoetice* (Albright și Reifenstein, 1948).

Numai o treime din cazurile de hiperparatiroidism sînt însoțite de o osteită fibroasă generalizată avansată.

Scanned with OKEN Scanner

O altă treime prezintă grade mici de decalcificare. Restul cazurilor nu prezintă tulburări scheletale. În ultimul grup menţionat, aportul de calciu este suficient pentru a menţine echilibrul ionului. Durerile în oase şi articulaţii sînt simptome de decalcificare incipientă.

Hiperparatiroidismul necomplicat este invariabil asociat cu hipercalciurie şi hiperfosfatemie şi se însoţeşte uneori de poliurie şi polidipsie. Excreţia unor cantităţi excesive de calciu şi fosfaţi are drept urmare o mare incidenţă a calculilor renali, care sînt deseori cauza simptomelor actuale ale hiperparatiroidismului. O complicaţie mult mai severă este depunerea calciului în tubii renali (nefrocalcinoză), care poate progresa pînă la stadiul de insuficienţă renală gravă. Este bine să avem prezent în minte că insuficienţa renală secundară nefrocalcinozei sau sechelelor de urolitiază poate să mascheze unele dintre tulburările clinice cardinale din hiperparatiroidism, în special hiperfosfaturia, hipercalciuria şi hipofosfatemia.

Hipercalcemia, prin ea însăşi poate fi cauza unora dintre semnele şi simptomele hiperparatiroidismului. Printre acestea sînt hipotonicitatea musculară, cu slăbirea generală a musculaturii scheletului şi disfuncţii ale musculaturii netede, ducînd la constipaţie, flatulenţă, anorexie, greţuri şi vărsături. Uneori se observă dereglări cardiace.

Cazurile avansate de osteită fibroasă generalizată pot fi asociate cu anemie şi leucopenie.

Tratamentul. În afară de îndepărtarea chirurgicală a glandei, nu există alt tratament eficace al hiperparatiroidismului. Cu toate că este posibil să se menţină bolnavul într-un echilibru calcic prin administrarea de săruri de calciu şi astfel să se prevină apariţia leziunilor osoase, totuşi pericolul lezării renale contraindică acest tratament. Mai mult, el nu ameliorează semnele şi simptomele supărătoare, care sînt rezultatul direct al creşterii calcemiei. În intervalul dintre momentul punerii diagnosticului şi operaţie, bolnavul trebuie ţinut la o dietă săracă în calciu şi el va primi cantităţi mari de lichide. Intervenţia reuşită poate să aducă bolnavul într-un stadiu de izoparatiroidism şi să amelioreze toate semnele şi simptomele bolii, cu condiţia ca tratamentul să fie făcut înainte de instalarea modificărilor degenerative renale şi ale scheletului.

În afară de importanta monografie a lui Albright şi Reifenstein (1948), discuţii asupra hiperparatiroidismului se găsesc în lucrările lui Alexander şi colaboratorii (1944), Cope (1944), Cook şi Keating (1945), Flink (1945), Keating (1945), McClure şi Lam (1945), Royster şi Riegel (1946), Rogers şi Keating (1947), Schneider şi colaboratorii (1947), Burk (1948), Burns şi Whitehead (1948), Stephenson şi McNamara (1948) şi alţii.

Preparate, testare biologică şi standardizare. *Extractul de paratiroidă injectabil (soluţie de paratiroidă, extract de paratiroidă)*, F.S.U., este preparatul oficial disponibil. Testările biologice prin care i se determină activitatea sînt efectuate pe cîini maturi sănătoşi. O unitate de hormon este 1/100 din cantitatea necesară pentru a creşte concentraţia calciului seric cu 1 mg%, în decurs de 16 pînă la 18 ore după injecţia subcutanată. Preparatele conţin aproximativ 100 de unităţi pe mililitru.

Absorbţie, metabolism intermediar, excreţie. Soluţia de paratiroidă trebuie administrată parenteral, deoarece principiul activ este distrus de enzimele proteolitice. Calea obişnuită de administrare este cea subcutanată, dar în urgenţe se poate obţine un răspuns mai rapid prin injecţii intravenoase. Nu se cunoaşte metabolismul hormonului, dar durata lui de acţiune este destul de lungă. Efectul maxim este la aproximativ 18 ore după o singură injecţie, pentru a dispărea după 36 de ore. Deci, cînd hormonul este utilizat pentru a obţine un efect susţinut, nu va fi injectat mai mult de o dată pe zi sau la două zile. Totuşi, preparatele de hormon paratiroidian nu sînt recomandabile pentru un tratament prelungit, din cauză că în cîteva săptămîni apare obişnuinţa la acţiunea lor. Probabil că aceasta se datoreşte formării antihormonului.

Indicaţii terapeutice. Hormonul paratiroidian trebuie utilizat cu prudenţă şi după o bună cunoaştere a mecanismului lui de acţiune, a indicaţiilor şi a contraindicaţiilor lui. Terapia cu hormon nu este lipsită de pericol; în consecinţă, bolnavul trebuie supravegheat îndeaproape, urmărind concentraţia calciului şi a fosforului plasmatic. Pentru aceasta se recomandă spitalizarea. Este important să se reţină că multe tulburări ale metabolismului calciului nu sînt produse de o funcţie paratiroidiană anormală şi că ele cedează repede la o dietă adecvată şi la alte măsuri terapeutice.

Singura utilizare importantă a hormonului paratiroidian este în tratamentul precoce al *tetaniei manifeste din hipoparatiroidism.* Din cauză că instalarea acţiunii hormonului este lentă, este necesar, de regulă să se administreze calciu intravenos, pentru a obţine o ameliorare imediată. Concomitent se administrează subcutanat, intramuscular sau intravenos 0,5—1 ml (50—100 de unităţi) soluţie de paratiroidă. Efectul hormonului va deveni evident atunci cînd cel al calciului injectat va începe să scadă. O dată ce tetania a fost îndepărtată, se vor face toate eforturile pentru a preveni reapariţia ei, administrînd o dietă terapeutică şi dihidrotahisterol sau vitamină D. Aşa cum s-a menţionat, modificările sanguine determinate de hipoparatiroidism constau în scăderea calcemiei şi creşterea fosfatului plasmatic. Prin urmare, terapeutica va căuta să realizeze o dietă săracă în fosfaţi şi bogată în calciu. Aceasta înseamnă o dietă bogată în fructe, vegetale, grăsimi şi glucide, şi săracă în carne, ţesuturi glandulare, nuci, brînză, lapte şi gălbenuş de ou. În plus se dau preparate de calciu *per os.* Acest aspect al tratamentului a fost discutat pe larg de către Shelling (1935). Utilizarea dihidrotahisterolului

Scanned with OKEN Scanner

şi a vitaminei D în tratamentul hipoparatiroidismului este discutată pe larg în altă parte (capitolul 74).

Tetania manifestă, produsă de tulburări ale metabolismului calciului, dar fără alterări ale funcţiei paratiroidiene, nu trebuie tratată cu hormon paratiroidian. *Tetania infantilă* asociată cu rahitism răspunde bine la tratamentul cu calciu şi vitamină D. Cu toate că extractul paratiroidian ameliorează simptomele tetaniei hipocalcemice, el acţionează mobilizînd calciul din oase şi agravînd astfel deficitul scheletic în acest element. Aceeaşi restricţie se aplică la utilizarea hormonului în tratamentul tetaniei manifeste, asociată cu *osteomalacie*, *boală celiacă şi sprue*. De asemenea, hormonul nu este indicat în *tetania gastrică*, afecţiune care se tratează mai raţional prin administrarea de calciu şi săruri formatoare de acizi, pentru a corecta tulburarea echilibrului acido-bazic, produsă de vărsături prelungite. Cazurile întîmplătoare de tetanie manifestă din cursul *sarcinii* şi al *perioadei de lactaţie* sînt de asemenea mai bine tratate cu calciu parenteral şi dietă.

Nu există nici o raţiune pentru a utiliza extractul paratiroidian în stările caracterizate prin hiperexcitabilitatea sistemului nervos, dar care nu se însoţesc de tulburări ale metabolismului calciului. Exceptînd cazurile în care există o hipocalcemie indiscutabilă, utilizarea hormonului paratiroidian în epilepsie şi eclampsie este contrară tuturor principiilor unei terapeutici corecte.

Hormonul paratiroidian a avut o oarecare vogă în tratamentul hemoragiilor, din cauza rolului important pe care-l joacă calciul în coagularea sanguină. Rezultate bune au fost obţinute în tratamentul hemoragiilor din colita ulceroasă cronică, tuberculoza pulmonară, menoragii, fibromul uterin, postamigdalectomie, dar astăzi hormonul este rareori utilizat în acest scop. Hormonul paratiroidian nu s-a dovedit a fi deosebit de eficace în tratamentul hemofiliei, al purpurei hemoragice şi al hemoragiilor nou-născutului. Cele mai bune rezultate au fost obţinute în cazurile în care tratamentul produce numai o uşoară creştere a calcemiei şi evită hipercalcemia marcată. După Shelling (1935), dacă hemostaza nu este realizată prin 3 sau 4 injecţii cu 15—30 de unităţi, continuarea tratamentului cu hormon paratiroidian este de obicei inutilă.

BIBLIOGRAFIE

Albright, F. A page out of the history of hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 637—657.

Albright, F., Burnett, C. H., Smith, P. H., W. Parson. Pseudohypoparathyroidism—an example of „Seabright-bantam syndrome." *Endocrinology*, 1942, **30**, 922—932.

Albright, F., Sulkowitch, H. W., Esther Bloomberg. Hyperparathyroidism due to idiopathic hypertrophy (hyperplasia?) of parathyroid tissue. *Arch. Int. Med.*, 1938, **62**, 199—215.

Alexander, H. B., Kepler, E. J., Pemberton, J. de J., A. C. Broders. Functional parathyroid tumors and hyperparathyroidism. *Am. J. Surg.*, 1944, **65**, 157—188.

Berezin, S. W., J. D. Stein. Idiopathic hypoparathyroidism. *J. Pediat.*, 1948, **33**, 346—351.

Berman, L. A criystalline substance from the parathyroid glands that influences the calcium content of the blood. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1924, **21**, 465.

Burk, L. B. Jr. Hyperparathyroidism. An analysis of ten cases with special reference to earlier diagnosis. *Am. J. Surg.*, 1948, **76**, 404—411.

Burns, E., C. M. Whitehead. Renal complications of hyperparathyroidism. *J. Urol.*, 1948, **59**, 664—673.

Collip, J. B. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J. Biol. Chem.*, 1925, **63**, 395—438.

Collip, J. B., Pugsley, L. I., Selye, H., D. L. Thompson. Observations concerning the mechanism of parathyroid hormone action. *Brit. J. Exper. Path.*, 1934, **15**, 335—336.

Cook, E. N., F. R. Keating, Jr. Renal calculi associated with hyperparathyroidism. *J. Urol.*, 1945, **54**, 525—530.

Cope, O. The endocrine aspects of enlargement of the parathyroid glands. *Surgery*, 1944, **16**, 273—288.

Cutting, W. C., Wells, R. W., W. C. Carnes. The treatment of hypoparathyroidism. *Stanford M. Bull.*, 1942, **1**, 61—69.

Ellsworth, R., P. H., Futcher. The effect of parathyroid extract upon the serum calcium of nephrectomized dogs. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1935, **57**, 91—98.

Emerson, K., Jr., Walsh, F. B., J. E. Howard. Idiopathic hypoparathyroidism; a report of 2 cases. *Ann. Int. Med.*, 1941, **14**, 1256—1270.

Flink, E. B. Hyperparathyroidism. *M. Clin. North America*, 1945, **29**, 389—404.

Gley, M. E. Sur les effets de l'extirpation du corps thyroide. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1891, **43**, 551—554; 567.

Hanson, A. M. The hormone of the parathyroid gland. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1925, **22**, 560—561.

Harrison, H. E., H. C. Harrison. The renal excretion of inorganic phosphate in relation to the action of vitamin D and parathyroid hormone. *J. Clin. Investigation*, 1941, **20**, 47—55.

Howell, W. H. On the relation of the blood to the automaticity and sequence of the heartbeat. *Am. J. Physiol.*, 1899, **2**, 47—81.

Ingalls, T. H., Donalson, G., F. Albright. The locus of action of the parathyroid hormone: experimental studies with parathyroid extract on normal and nephrectomized rats. *J. Clin. Investigation*, 1943, **22**, 603—608.

Jahan, I., R. F. Pitts. Effect of parathyroid on renal tubular reabsorption of phosphate and calcium. *Am. J. Physiol.*, 1948, **155**, 42—49.

Keating, F. R., Jr. The diagnosis of hyperparathyroidism. *M. Clin. North America*, 1945, **29**, 1019—1035.

Learner, N., C. L. Brown. Ectodermal disorders on chronic hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol.*, 1943, **2**, 261—264.

Levy, H. A. Unusual clinical manifestations of chronic hypoparathyroidism. *M. Clin. North America*, 1947, **31**, 243—253.

L'Heureux, M. V., Tepperman, H. M., A. E. Wilhelmi. A new preparation of the parathyroid hormone. *J. Biol. Chem.*, 1947, **168**, 167—176.

Loeb, J. On an apparently new form of muscular irritability (contact irritability?) produced by solutions of salts (preferably sodium salts) whose anions are liable to form insoluble calcium compounds. *Am. J. Physiol.*, 1901, **5**, 362—373.

Lyle, D. J. The ocular syndrome of cataract and papilledema in the manifest form of parathyroid deficiency. *Am. J. Ophth.*, 1948, **31**, 580—584.

MacBryde, C. M. Parathyroid tetany. *Surgery*, 1944, **16**, 804—810.

MacCallum, S. G., C. Voegtlin. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J. Exper. Med.*, 1909, **11**, 118—151.

Dup. 188589

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 67

HORMONII HIPOFIZEI ANTERIOARE ŞI DE TIP ANTEHIPOFIZAR

Hipofiza anterioară ocupă o poziţie unică printre glandele endocrine, fiind sediul de formare a numeroşi hormoni, fiecare dintre ei exercitînd o acţiune aparte, caracteristică. Chimiştii au izolat 6 fracţiuni din ţesutul hipofizar, fiecare dintre ele posedînd un mare grad de specificitate biologică; aceste fracţiuni par să fie proteine sau asemănătoare proteinelor. Hormonii hipofizei anterioare pot fi împărţiţi în 2 grupe: hormoni cu acţiune somatică şi hormoni care-şi exercită efectele indirect, reglînd activitatea secretoare a altor glande endocrine. În prima categorie intră hormonul de creştere, care are o acţiune somatică directă, generalizată, şi hormonul lactogen, care are o acţiune directă şi specifică asupra ţesutului mamar, producînd secreţia lactată. Din a doua categorie fac parte hormonii tireotropi, adrenocorticotropi şi gonadotropi, care-şi exercită acţiunea asupra celulelor organismului, prin intermediul secreţiilor tiroidei, al cortexului suprarenal şi, respectiv, al gonadelor.

Faptul că o singură glandă endocrină secretă 6 hormoni, posedînd activităţi foarte diferite, complică enorm lămurirea funcţiilor lor fiziologice. De exemplu, extirparea glandei duce la tulburări fiziologice atît de diverse, încît este greu de determinat care dintre cei 6 hormoni este răspunzător pentru vreo componentă luată separat din sindromul deficienţei. Totuşi, chimiştii au făcut ca să se depăşească această dificultate. De cînd au devenit disponibili hormonii hipofizari purificaţi, acţiunile lor specifice pot fi definite într-un mod destul de precis. Cu toate că mai rămîn multe de îndeplinit, actualmente este posibil să se atribuie fiecăruia dintre hormonii hipofizari cunoscuţi anumite roluri fiziologice. Problema este însă complicată, datorită numeroaselor situaţii în care acţiunile hormonilor asupra funcţiilor metabolice şi secretoare se intrică. De exemplu, controlul hormonal al metabolismului glucidic este reglat de secreţia mai multor glande endocrine. La fel, secreţia de estrogeni şi progesteron este rezultatul răspunsului ovarelor la un număr de influenţe hormonale. Astfel, multe din problemele complexe ale fiziologiei hipofizare sînt încă departe de a fi rezolvate.

Cu toate că hormonii hipofizei anterioare sînt de mare importanţă fiziologică, aplicările lor terapeutice sînt limitate din mai multe motive. De abia în ultimii ani au fost puse la dispoziţie preparate relativ purificate. Astfel de preparate sînt foarte costisitoare şi furnizarea lor este limitată. Mai mult, insuficienţa hipofizei anterioare este o entitate clinică relativ rară. Cu toate acestea, expunerea fiziologiei hipofizei anterioare şi a farmacologiei preparatelor de glandă este justificată de motive puternice. O adîncă înţelegere a acţiunilor şi a limitelor de folosinţă a preparatelor de hipofiză anterioară existente este esenţială pentru utilizarea lor raţională. De asemenea este important să se ştie că terapia cu anumiţi hormoni de origine extrahipofizară influenţează considerabil funcţiile hipofizei anterioare.

HORMONUL DE CREŞTERE

Istoric. Probabil că hormonul de creştere este secretat de către celulele acidofile din hipofiza anterioară. Existenţa lui a fost bănuită de mult timp, datorită observaţiilor clinice. Minkowski (1887) asocia acromegalia cu hiperfuncţia lobului anterior al hipofizei, iar Paltauf asocia nanismul cu o tulburare a glandei. Dezvoltarea unor tehnici neurochirurgicale adecvate a făcut posibil studiul experimental al funcţiei hipofizei. Aschner (1909) a demonstrat, la cîine, că hipofizectomia duce la nanism. Ulterior mulţi cercetători au confirmat această lucrare originală. De abia în 1921, Evans şi Long au demonstrat experimental efectul injectării extractului hipofizar asupra creşterii. Aceşti cercetători au produs şobolani giganţi, administrînd extracte din hipofiza anterioară. Ulterior, aceeaşi observaţie a fost făcută şi la alte specii.

Chimie. Li şi colaboratorii (1945) au izolat pentru prima oară hormonul de creştere într-o formă amorfă, „pură", şi i-au descris proprietăţile (Li şi alţii, 1948). Este o proteină cu o greutate moleculară de aproximativ

44 000 şi un punct izoelectric la pH 6,85. Nu prezintă nimic deosebit în ceea ce priveşte componenţa ei amino-acidică. Activitatea ei este distrusă de către enzimele proteolitice, de căldură, prin acetilarea grupărilor aminice libere sau prin iodarea fracţiunilor tirozinice din moleculă. O metodă relativ simplă pentru izolarea sub formă cristalină a hormonului de creştere antehipofizar a fost pusă la punct de Wilhelmi şi colaboratorii (1948). Proprietăţile hormonului cristalizat sînt similare cu cele ale preparatului amorf, descris de Li şi colaboratorii (Smith şi alţii, 1949).

Acţiuni fiziologice. Aşa cum o arată numele, acţiunea primară a hormonului de creştere este de a determina o creştere a scheletului, viscerelor şi a organismului în general. În lipsa lui, creşterea încetează. Cînd este dat în exces, apare gigantismul. La anumite specii, ca de exemplu şobolanul, la care cartilajul epifizelor nu se osifică, este practic posibil să se provoace o creştere normală, proporţionată, în cursul întregii vieţi; la alte specii, creşterea normală, proporţionată este posibilă numai înainte de a se fi atins maturitatea sexuală. Cînd se administrează hormonul de creştere după ce epifizele s-au osificat, se produce o creştere disproporţionată a masei ţesuturilor moi. Modificările morfologice care se produc la şobolan, ca răspuns la administrarea hormonului de creştere, au fost descrise cu multe detalii (Becks şi alţii, 1948, 1949; Evans şi alţii, 1948, 1949; Li şi alţii, 1949).

Efectele metabolice. Un hormon care poate favoriza creşterea ţesutului osos şi a ţesuturilor moi trebuie desigur să acţioneze asupra proceselor metabolice fundamentale. Graţie preparării hormonului de creştere sub formă pură, aceste acţiuni sînt lămurite treptat, treptat.

Metabolismul proteic. Cercetarea experimentală pe animal ne furnizează dovezi convingătoare că hormonul de creştere măreşte metabolismul şi scade catabolismul proteic. Vom prezenta pe scurt cîteva dintre cercetările cele mai importante. Efectul asupra metabolismului proteic rezultă din faptul că, la animalele hrănite normal, hormonul de creştere provoacă o creştere generală a organismului şi o retenţie de azot (Gordon şi alţii, 1948). De asemenea, acţiunea anabolică poate fi demonstrată şi prin experimente acute. De exemplu, la şobolanii nefrectomizaţi, cărora li se dă hidrolizat de cazeină, injectarea hormonului de creştere scade în mod evident ritmul formării ureei. Probabil, constituenţii azotaţi, care nu sînt catabolizaţi în uree, sînt deviaţi, pentru a forma proteine intracelulare (Russell şi Cappiello, 1949). Scăderea catabolismului proteic este uşor de demonstrat la animalele în inaniţie, la care administrarea hormonului scade excreţia urinară a azotului (Whitney şi alţii, 1948), ca şi cantitatea de azot pierdută din ficat şi din muşchi (Szego şi White, 1949). Nu se cunoaşte mecanismul fundamental prin care hormonul de creştere favorizează formarea proteinelor tisulare din azotul disponibil şi cruţă rezervele proteice în cursul inaniţiei.

Metabolismul grăsimilor. Cînd se administrează hormon de creştere la animalele în inaniţie, mari cantităţi din grăsimile organismului sînt mobilizate în ficat (Szego şi White, 1949). Hormonul este capabil să producă cetonemie la şobolanii în inaniţie (Benett şi alţii, 1948) şi cetonurie la şobolanii diabetici. De asemenea, grăsimea totală este redusă la şobolani, după ce au căpătat un timp mai îndelungat hormon de creştere.

Actualmente nu se poate spune dacă hormonul de creştere exercită o acţiune specifică şi directă asupra metabolismului grăsimilor sau nu. Dacă acţiunea primară a hormonului este de a reduce catabolismul proteic, devine necesar să se mobilizeze şi să se utilizeze o cantitate mai mare de grăsimi, pentru a satisface nevoile energetice. De altfel şi alţi hormoni antehipofizari, ca de exemplu hormonul adrenocorticotrop, exercită o acţiune cetogenică. Desigur, mai sînt necesare încă multe studii, înainte de a se lămuri complet rolul adenohipofizei în metabolismul grăsimilor. Cu toate acestea, avînd în vedere efectul considerabil al hormonului de creştere purificat asupra metabolismului grăsimilor, nu pare necesar să se considere că în hipofiza anterioară există separat un hormon cetogenic specific, aşa cum s-a făcut în trecut.

Metabolismul glucidic. Controlul hormonal al metabolismului glucidic reprezintă una dintre cele mai complexe probleme din biochimie. Se ştie de mult timp că hipofiza anterioară joacă un rol important în acest proces. Anumite acţiuni ale hipofizei anterioare asupra metabolismului glucidic sînt mediate de glandele dependente, în special de tiroidă şi de cortexul suprarenal. Alte acţiuni sînt datorite efectului direct asupra ţesuturilor. În cele ce urmează dăm cîteva exemple bine cunoscute de tulburări ale metabolismului glucidic, apărute la animalele hipofizectomizate sau produse prin injectarea de extract antehipofizar: 1) Animalele hipofizectomizate utilizează glucidele într-un ritm mai accelerat şi, dacă sînt supuse inaniţiei, ele consumă rapid rezervele de glicogen din ficat şi muşchi; acest efect poate fi antagonizat prin extract de hipofiză anterioară. 2) Îndepărtarea hipofizei anterioare măreşte mult sensibilitatea animalului la insulină; injectarea de extract de hipofiză anterioară aboleşte această sensibilitate crescută; injectarea de extracte de hipofiză anterioară la animalele normale duce la o hiposensibilitate la insulină. 3) Extirparea hipofizei anterioare la un animal pancreatectomizat reduce mult gravitatea diabetului existent. 4) Injectarea extractelor antehipofizare la anumite specii, în special la pisici şi cîini, duce la hiperglicemie şi glicozurie; injectarea unor mari cantităţi poate produce un diabet zaharat permanent.

În trecut era greu de determinat contribuţia relativă a fiecăruia dintre hormonii adenohipofizei la alterările metabolismului glucidic. Mai ales erau greu de deosebit efectele hormonului de creştere de cele ale hormonului adrenocorticotrop. O dată cu punerea la dispoziţie a hormonilor hipofizari purificaţi, a devenit evident faptul că, atît hormonul de creştere, cît şi hormonul adrenocorticotrop, pot influenţa direct şi independent metabolismul glucidic. De exemplu, injectarea hormonului de creştere purificat creşte nivelul glicemiei şi scade toleranţa la glucoză la animalele normale, creşte severitatea diabetului, atît la animalele de experienţă, cît şi la om, antagonizează acţiunea insulinei injectate, iar cînd este administrat în cantităţi mari produce la animale un diabet permanent (Campbell şi alţii, 1950, 1953, 1954; de Bodo şi alţii, 1950; de Bodo şi Sinkoff, 1953; Lockett şi alţii, 1953; Kinsell şi alţii, 1953; Shorr şi alţii, 1953; Young, 1953).

Nu este cunoscut mecanismul prin care hormonul de creştere influenţează metabolismul glucidic. Observaţiile de mai sus indică existenţa unui antagonism între acţiunile unui hormon din hipofiza anterioară, probabil cel de creştere, şi

Scanned with OKEN Scanner

cele ale insulinei. Există anumite dovezi că această acțiune antagonică s-ar exercita asupra enzimei denumite hexokinază. Nu discutăm detaliat aici efectele hormonului de creștere asupra metabolismului glucidic; acest subiect va fi prezentat amănunțit, o dată cu mecanismul de acțiune al insulinei (cap. 70).

Metabolismul mineral. Efectele hormonului de creștere asupra metabolismului mineral nu au fost încă studiate în amănunt. Totuși au fost efectuate cîteva cercetări asupra anumitor aspecte legate de creșterea oaselor. De exemplu s-a demonstrat că activitatea fosfatazei alcaline din tibie, care este scăzută la șobolanii hipofizectomizați, poate fi crescută la valori supranormale prin injectarea de hormon de creștere (Mathies și Gaelber, 1949). Activitatea fosfatazei alcaline (Li și Evans, 1948) și concentrația fosforului anorganic în plasmă (Li și alții, 1948) sînt de asemenea crescute prin administrarea hormonului de creștere.

Efectele asupra sistemelor enzimatice. Este logic să se admită că efectele hormonului de creștere sînt mediate de sistemele enzimatice interesate în procesele fundamentale ale creșterii și ale metabolismului intermediar. Au fost menționate deja efectele posibile asupra hexokinazei și asupra fosfatazei alcaline din oase și plasmă. Nu au fost cercetate deocamdată decît cîteva sisteme enzimatice. După administrarea hormonului de creștere, activitățile *d*-aminoacidoxidazei din ficat și rinichi și a succindehidrogenazei din ficat, rinichi și mușchi rămîn constante, cu toată creșterea marcată a țesuturilor. Acest fapt arată că sinteza acestor enzime este direct proporțională cu creșterea tisulară (Gaebler și alții, 1949). Fosfataza acidă din țesuturi nu este influențată de hipofizectomie, dar crește în schimb activitatea fosfatazei alcaline din ficat și scade cea din mușchi. Hormonul de creștere o aduce pe ultima la normal și o reduce pe prima la normal. La animalele normale, hormonul de creștere exercită un efect mic asupra activității fosfatazei alcaline din rinichi și ficat (Mathies și alții, 1949).

Funcția renală. White și colaboratorii (1949, 1951) au demonstrat efectele remarcabile ale hormonului de creștere purificat asupra funcției renale la cîini. La animalele normale, injecția zilnică cu 0,5 mg hormon/kilocorp este însoțită de o creștere cu aproape 100% a filtrării glomerulare și a capacității tubulare maxime de transfer pentru acidul paraaminohipuric. La animalele hipofizectomizate, funcția renală scăzută este readusă la nivelul normal. Aceasta nu poate fi îndeplinită de către hormonii gonadotropi, adrenocorticotropi sau tireotropi. Pînă în prezent, nu există nici o aplicare practică a acestui efect al hormonului de creștere asupra funcției renale.

Hiposecreția hormonului de creștere. Deficiența hormonului de creștere în timpul perioadei de dezvoltare somatică provoacă o boală numită *nanism hipofizar*. Deficiența poate fi asociată cu o absență congenitală a celulelor acidofile din hipofiză sau poate fi datorită unei leziuni distructive a glandei. Simptomele și semnele nanismului hipofizar variază considerabil, în funcție de vîrsta la care se instalează hipofuncția. Dacă ea apare tîrziu, în a doua decadă, modificările fizice sînt mai puțin evidente; o tulburare hipofizară congenitală oprește însă în mod spectacular creșterea și dezvoltarea. În nanismul hipofizar, corpul este mic, dar bine proporționat. Trăsăturile feței sînt mici. Organele interne sînt, proporțional, chiar mai mici decît organismul. Dentiția este mult întîrziată. De obicei nu are loc o dezvoltare sexuală; chiar la piticii adulți, organele genitale sînt nedezvoltate, vocea are o tonalitate înaltă și este ca de copil, iar părul axilar și pubian este absent. Inteligența poate fi normală. Dacă secreția hormonilor gonadotropi nu este interesată, dezvoltarea sexuală poate avea loc. Astfel de pitici pot procrea și urmașii lor pot fi normali.

Insuficiența hipofizară (boala Simmonds). Acest sindrom este discutat aici în legătură cu hormonul de creștere, cu toate că el se caracterizează printr-o deficiență a tuturor hormonilor din hipofiza anterioară. Insuficiența hipofizară este o boală rară, determinată de un proces distructiv, care interesează hipofiza anterioară. Este mult mai frecventă la femei și se instalează deseori după o naștere. Simmonds, care a descris primul această boală, în 1914, a atribuit respectiva concomitență faptului că hipofiza anterioară este probabil lezată în timpul perioadei *post partum*. Simptomatologia bogată este datorită faptului că multe glande endocrine sînt afectate prin hipofuncția hipofizei. Pierderea în greutate poate fi considerabilă; apare microsplanhnia; pielea devine ridată, gălbuie și uscată; părul axilar și pubian cade; dinții se cariază și cad; brațele se atrofiază; metabolismul bazal scade; apare o hipotermie pronunțată; funcția sexuală este absentă; există o severă apatie mintală. Tratamentul este discutat mai jos. Trăsăturile clinice ale insuficienței hipofizare au fost trecute în revistă de către Perkins și Rynearson (1952).

Hipersecreția hormonului de creștere. Hipersecreția hormonului de creștere este produsă probabil de creșterea activității secretoare a celulelor acidofile din hipofiza anterioară. Glanda este de obicei mărită, datorită hiperplaziei marcate a celulelor acidofile. Sindromul clinic depinde de momentul apariției; înainte sau după încetarea creșterii normale.

Acromegalia. Dacă hiperplazia acidofilă apare după ce creșterea a încetat, cele mai marcate modificări se observă la schelet; toate oasele sînt afectate. Oasele lungi cresc într-o oarecare măsură în lungime, dar mai ales în diametru, iar oasele late cresc în grosime. Mîinile devin mari și groase, iar degetele, umflate. Picioarele cresc de asemenea mult în dimensiuni. Sinusurile paranazale și vertebrele sînt mult mărite, iar toate cartilajele se calcifică. Mandibula se mărește și dă acromegalului un aspect caracteristic, de „obraji scobiți". Creșterea mandibulară poate fi atît de mare, încît suprapunerea arcadelor dentare poate deveni defectuoasă. Creșterea excesivă nu se limitează numai la schelet. Limba devine supărător de mare, producîndu-se și o splanhnomegalie importantă. De asemenea este tulburată și funcția altor glande endocrine. Tiroida și suprarenalele sînt mărite într-o anumită măsură. Aceasta poate fi rezultatul creșterii secreției de hormoni tropi specifici sau poate fi pur și simplu expresia

Scanned with OKEN Scanner

unei creşteri generale excesive. Metabolismul glucidic este tulburat, după cum o arată marea incidenţă a glicozuriei şi reducerea toleranţei la glucoză la indivizii acromegalici. Alte simptome obişnuite sînt cefaleea şi tulburările vizuale. Funcţia sexuală este mult lezată, iar metabolismul bazal este crescut.

Gigantismul hipofizar. Această boală diferă de acromegalie prin aceea că hiperfuncţia hipofizei anterioare coincide cu perioada de creştere normală, prepubertară. Ca urmare, creşterea este mult mai proporţională. De exemplu, viscerele abdominale sînt mari, dar nu disproporţionate faţă de restul corpului. Creşterea scheletului este atît de mare, încît se poate ajunge la o înălţime de peste 8 picioare (2,43 m).

Tratament. Atît în acromegalie, cît şi în gigantism, tratamentul este, fie razele roentgen (iradierea hipofizei), fie îndepărtarea chirurgicală a unei porţiuni din ţesutul hiperplastic. Oricare dintre procedee poate opri cu succes progresiunea bolii. Dacă hiperplazia hipofizei a dat naştere unei tumori suficient de mari pentru a provoca simptome marcate de compresiune, intervenţia chirurgicală este de obicei necesară. Kinsell şi colaboratorii (1948), sprijinindu-se pe cercetări metabolice riguroase, susţin că administrarea estrogenilor la femeie şi a androgenilor la bărbaţi reduce la normal secreţia hormonului de creştere la acromegali. Pe de altă parte, însă, este posibil ca hormonii sexuali să stimuleze o creştere ulterioară a tumorii (Hurxthal şi alţii, 1949).

Absorbţie şi cale de administrare. Hormonul de creştere este repede absorbit după administrarea parenterală. Hormonul este lipsit de efect dacă este administrat *per os*, pentru că este distrus în tubul digestiv.

Preparate şi testare biologică. Preparatele de hormon de creştere nu sînt oficiale şi nu au fost acceptate pentru a fi incluse în M.N.N. Totuşi, în farmacii se găsesc mai multe preparate. Acestea posedă, pe lîngă activitatea hormonului de creştere, o apreciabilă activitate tireotropă. Testarea lor nu vizează decît efectul de creştere a şobolanilor; prin urmare nu se poate anticipa importanţa acţiunii lor clinice secundare. Mai mult, nu există o unitate-standard de activitate. Medicul trebuie să accepte doza recomandată sau să determine clinic cantitatea pe care trebuie să o utilizeze. Preparatele care conţin hormonul de creştere sînt *antuitrin-growth*, *growth-complex* şi *phykentron*.

Indicaţii terapeutice. Din punct de vedere teoretic, *nanismul hipofizar* ar trebui să răspundă la administrarea hormonului de creştere; preparatele disponibile nu sînt însă adecvate pentru un tratament de substituţie. Conţinutul lor în alţi hormoni tropici provoacă reacţii secundare nocive. Progresul chimiei în acest domeniu ar putea să ducă la o formă practică de terapie. Totuşi experienţele clinice cu preparatele purificate de hormon de creştere nu au demonstrat vreun efect, măsurat prin creştere sau echilibru azotat, în nanismul hipofizar (Bennett şi alţii, 1950; Lewis şi alţii, 1950). De aceea s-a recurs la capacitatea androgenilor de a favoriza creşterea şi retenţia azotată, administrarea androgenilor fiind tratamentul preferenţial, atît în nanismul masculin cît şi în cel feminin (cap. 69).

În tratamentul *bolii Simmonds*, din punct de vedere teoretic, este de dorit un preparat care să conţină toţi hormonii hipofizei anterioare, în proporţii adecvate, dar un astfel de preparat nu există. Prin urmare, terapeutica este centrată pe substituirea hormonilor glandelor satelite, care au devenit atrofice, datorită insuficienţei hipofizare (Perkins şi Rynearson, 1952). Se administrează aşadar cantităţi adecvate de estrogeni sau androgeni, adrenocorticosteroizi şi hormon tiroidian. Pacientul cu boala Simmonds este foarte sensibil la tiroidă, probabil din cauza multiplelor sale deficienţe. De exemplu, la un astfel de individ se poate declanşa o criză addisoniană, dacă hipofuncţia tiroidiană este corectată fără un tratament adecvat al insuficienţei suprarenale.

HORMONII GONADOTROPI

Relaţia funcţională dintre hipofiza anterioară şi gonade a fost identificată ca urmare a primelor experienţe pe animale hipofizectomizate. Growe, Cushing şi Homans (1910) au comunicat pierderea activităţii gonadice la cîine, după extirparea hipofizei. Evans şi Long (1921), în experienţele citate, au produs gigantism la şobolan, prin injectare de extracte de hipofiză anterioară, şi au observat excesiva luteinizare a ovarelor. Cercetări ulterioare au dovedit rolul hipofizei în iniţierea pubertăţii şi în reglarea activităţii glandelor sexuale.

Terminologie. Cele 2 sedii de formare a hormonului gonadotrop sînt adenohipofiza şi ţesutul corionic placentar. Hormonii gonadotropi diferă în ceea ce priveşte acţiunile lor fiziologice şi constituţia chimică. Înainte de a aborda aceşti hormoni, este necesar să-i identificăm şi să clarificăm terminologia confuză existentă.

La om, adenohipofiza secretă în mod sigur două, probabil trei gonadotropine. Acestea sînt *hormonul de stimulare foliculară* (HSF), *hormonul de stimulare a celulelor interstiţiale* (HSCI) şi, probabil, *hormonul luteotrop*. Primii doi hormoni vor fi desemnaţi aici prin iniţialele din paranteze. Pentru a desemna HSF s-au utilizat şi alte nume, ca tilachentrin, gonadotropină I, hormon gametogenic şi hormon gametokinetic; pentru a desemna HSCI s-au mai utilizat şi termenii: hormon luteinizant (HL), metachentrin şi gonado-

Scanned with OKEN Scanner

tropină II. Hormonul luteotrop este probabil identic cu hormonul lactogen (pag. 1312), care este de asemenea cunoscut sub numele de prolactină, galactină şi mamotropină.

Hormonii gonadotropi placentari se obţin de obicei din ser sau urină; 2 dintre ei au importanţă farmacologică. Unul este obţinut din serul iepelor însărcinate şi este denumit *gonadotropina serică a iepei însărcinate*; celălalt este izolat din urina femeii însărcinate şi se numeşte *gonadotropina corionică umană*.

Chimie. Toţi hormonii gonodotropi sînt proteine, dar există deosebiri semnificative în ceea ce priveşte constituţia diferitelor gonadotropine; în consecinţă, vor fi discutate separat. Subiectul a fost trecut în revistă de White (1946, 1949) şi Li (1949).

HSF. Cu toate că de mulţi ani există preparate bine purificate (Fevold şi alţii, 1940), HSF a fost izolat de abia de curînd într-o formă omogenă, de către Li şi colaboratorii (Li, 1949; Li şi alţii, 1949). Sursa de hormon pur a lui Li este glanda hipofizară a oii. Din punct de vedere chimic, compusul este o glicoproteină care conţine 1,3% hexoză şi 0,6% glucozamină. Punctul ei izoelectric este la pH 4,5, iar greutatea moleculară este de aproximativ 70 000. Din studiile anterioare asupra HSF se ştie că activitatea lui este distrusă prin digestie extensivă cu tripsină (Chow şi alţii, 1942) şi de către ptialină şi takadiastaze (McShan şi Meyer, 1940). Ultima observaţie arată că partea glucidică din moleculă joacă un important rol în activitatea biologică. Recent, van Dyke şi colaboratorii (1950) au izolat HSF relativ pur din glandele de porc. Din punct de vedere chimic, preparatul este asemănător cu cel obţinut de la oaie, dar nu este asemănător cu acesta în ceea ce priveşte proprietăţile antigenice.

HSCI. Un prepărat pur de HSCI a fost obţinut din hipofiza de porc (Shedlovsky şi alţii, 1940; Chow şi alţii, 1942) şi de oaie (Li şi alţii, 1940, 1942). Cu toate că ambele preparate sînt glicoproteine, ele diferă mult, în ceea ce priveşte compoziţia chimică, din punct de vedere antigenic. HSCI de porc are o greutate moleculară de 100 000 şi un punct izoelectric la pH 7,45; HSCI de oaie are o greutate moleculară de 40 000 şi un punct izoelectric la pH 4,6. Activitatea HSCI este distrusă prin digestie triptică şi peptică, prin acetilarea grupărilor aminice libere şi prin reducerea legăturii S—S.

Luteotropina. Luteotropina (prolactina) a fost izolată ca o proteină pură, cristalină (White şi alţii, 1937, 1942). Proprietăţile chimice şi fizice ale preparatelor din hipofiza de porc, oaie şi bou par să fie identice, cu excepţia faptului că hormonul de bou este ceva mai puţin solubil. Punctul izoelectric al luteotropinei este în jurul unui pH de 5,7, iar greutatea moleculară este de circa 32 000. Compoziţia sa aminoacidică a fost stabilită. Activitatea este distrusă de căldură, digestia cu pepsină sau tripsină, acetilarea grupărilor aminice libere, iodarea fracţiunii tirozinice sau reducerea grupărilor disulfidice (White, 1949).

Gonadotropina serică a iepei însărcinate. Acest hormon a fost izolat într-o formă foarte activă (Rimington şi Rowlands, 1944), dar preparatele nu prezintă puritate chimică. Hormonul este o glicoproteină care conţine cam 16% galactoză şi 8% hexozamină. Punctul izoelectric este la pH 2,6. Activitatea este distrusă prin căldură, pierderea grupărilor aminice libere, reducerea legăturilor disulfidice sau digestia cu enzime proteolitice sau cu enzime care îndepărtează grupul glucidic.

Gonadotropina corionică umană. Această gonadotropină a fost izolată în formă pură (Gurin şi alţii, 1940; Lundgren şi alţii, 1942). Este o glicoproteină care conţine cam 10% galactoză şi 5% hexozamină. Punctul ei izoelectric este la pH 3,2, iar greutatea moleculară este de aproximativ 100 000. Ea este inactivată de tripsină şi de enzimele care desfac glucidele. Totuşi, după digestia peptică, anumite fragmente peptidice îşi mai păstrează activitatea (Li, 1949). Activitatea este pierdută prin iodarea sau acetilarea fracţiunilor tirozinice. Grupările aminice libere nu par a fi esenţiale pentru efectele biologice. Hormonul nu conţine legături disulfidice şi nu este inactivat de către agenţii reductori.

Acţiuni fiziologice. Hormonii gonadotropi produc în gonade anumite modificări structurale şi secretoare. Cei 5 hormoni descrişi mai sus au acţiuni deosebite, care diferă într-o oarecare măsură de la specie la specie. Deşi multe din cercetările care au stabilit proprietăţile individuale ale hormonilor de origine hipofizară au fost făcute pe animale de experienţă, se crede că efectele lor tropice asupra gonadelor umane sînt esenţialmente aceleaşi. Trebuie totuşi să se determine cu precizie, prin cercetări clinice, acţiunile gonadotropinelor pure la om.

Acţiunile gonadotropinelor asupra ovarelor. HSF iniţiază ciclul de procese care se produc în ovar. Sub influenţa lui, foliculul lui de Graaf creşte şi se maturează. Totuşi, în absenţa altor hormoni tropi, foliculul se maturează şi apoi devine atretic; ovulaţia şi luteinizarea nu se mai instalează. Celulele interstiţiale nu sînt stimulate şi foliculul nu secretă estrogeni (Greep şi alţii, 1942). Cînd se administrează la animale hipofizectomizate numai HSCI, acesta stimulează celulele interstiţiale din ovar şi se formează corpi pseudoluteinici. De asemenea, nu se produce nici o secreţie de hormoni ovarieni. Cu toate acestea, în mod normal, stimularea ovarului, iniţiată la început de către HSF, este mărită ulterior de secreţia de HSCI. Sub influenţa celor 2 hormoni, foliculii de Graaf se maturează, creşterea celulelor interstiţiale este stimulată, se secretă estrogeni, se produce ovulaţia şi se formează corpul galben. În absenţa *hormonului luteotrop*, corpul galben nu secretă progesteron şi regresează rapid. Prezenţa lui iniţiază şi menţine activitatea secretoare a corpului galben (Astwood şi Fevold, 1939, Astwood, 1941). Nu se ştie dacă luteotropina stimulează corpul galben ca să secrete estrogeni. De asemenea trebuie să menţionăm că în timp ce este probabil că un hormon trop menţine activitatea secretoare a corpului galben uman în timpul fazei luteale a ciclului menstrual, necesitatea unui astfel de hormon la primate nu a fost dovedită.

Gonadotropina corionică umană şi gonadotropina din serul iepelor însărcinate exercită acţiuni diferite asupra ovarului. Gonadotropina corionică umană prezintă o foarte slabă activitate HSF şi mai degrabă exercită activitatea tipică HSCI şi luteotropinei. Cînd este administrată la şobolani hipofizectomizaţi, nu

Scanned with OKEN Scanner

provoacă creştere şi maturare foliculară, ci mai degrabă produce hipertrofia celulelor interstiţiale, iar ovarul nu secretă hormon (Levin, 1944). Cînd este dată în combinaţie cu HSF, se observă efectele tipice ale administrării combinate de HSF şi HSCI (Simpson şi alţii, 1951). Au fost efectuate studii aprofundate în ce priveşte efectele gonadotropinei corionice umane asupra ovarului primatelor. Hormonul, cu toate că nu sprijină creşterea foliculară, are totuşi un efect marcat asupra corpului galben. Astfel, la maimuţele femele şi la femei este capabil să prelungească faza luteală a ciclului menstrual şi să crească cantitatea de pregnandiol excretată (Browne şi Venning, 1938; Hisaw, 1944; Brown şi Bradbury, 1947). La femei sînt necesare doze mari pentru a produce acest efect, ceea ce este în concordanţă cu cantităţile mari de gonadotropină corionică care sînt secretate de placentă la începutul sarcinii. Efectul hormonului gonadotrop corionic uman asupra corpului galben este asemănător în multe privinţe cu cel al luteotropinei. De fapt, acţiunea primului hormon poate fi mai bine descrisă ca luteotropă, iar funcţia fiziologică a hormonului pare să fie menţinerea unui corp galben secretor activ, pînă ce placenta este capabilă să sintetizeze şi să secrete hormoni sexuali. Totuşi, Hisaw (1944) a observat o interesantă diferenţă între acţiunea hormonului luteotrop din hipofiza anterioară şi cel placentar. Luteotropina hipofizei anterioare, chiar cînd este injectată continuu, nu poate menţine un corp galben funcţional la maimuţe, decît scurta perioadă care corespunde fazei luteale a ciclului menstrual normal; gonadotropina corionică umană poate menţine viaţa corpului galben, aşa cum s-a arătat mai sus.

Acţiunea gonadotropinei din serul de iapă însărcinată asupra ovarului este cu totul diferită de cea a gonadotropinei corionice umane. Ea are o puternică activitate de tip HSF şi provoacă o marcată creştere foliculară şi maturaţie la şobolanii hipofizectomizaţi. Ea provoacă, de asemenea, luteinizarea celulelor tecale. Acţiunile ei asupra ovarului uman sînt mult mai greu de definit, din cauza contribuţiei necunoscute pe care o are secreţia endogenă de gonadotropină hipofizară a gazdei. Majoritatea cercetătorilor sînt de acord că preparatul nu poate provoca în mod regulat maturaţia şi ovulaţia. Totuşi, el stimulează în mod evident componentele granuloase şi tecale ale foliculilor care se maturează (Wolfe şi Neigus, 1948).

Acţiunile gonadotropinelor asupra testiculilor. Acţiunile gonadotropinelor hipofizare asupra testiculilor au fost demonstrate în mod clar la şobolanii imaturi hipofizectomizaţi. După hipofizectomie, spermatogeneza încetează. Mai mult, celulele interstiţiale se atrofiază şi nu mai secretă testosteron. În consecinţă organele care sînt stimulate de androgeni se atrofiază de asemenea. HSF este spermatogenetic şi acţionează cu exclusivitate asupra tubilor seminiferi. HSCI stimulează celulele interstiţiale din testiculi şi provoacă secreţia de androgen. La rîndul lui, hormonul androgen poate menţine troficitatea tubilor seminiferi şi poate stimula organele sexuale secundare. Astfel se pare că hormonul hipofizar este suficient ca să corecteze deficienţa gonadică la şobolanul mascul hipofizectomizat (Greep şi alţii, 1942). Hooker (1948) a prezentat dovada că, la taur, HSF este răspunzător de modificările metamorfice primare în celulele Leydig, în timp ce HSCI stimulează activitatea lor secretoare. Hormonul luteotrop nu exercită nici un efect semnificativ asupra testiculilor şobolanilor hipofizectomizaţi (Greep şi alţii, 1942).

Acţiunile gonadotropinei placentare asupra testiculilor umani nu au fost complet elucidate (Heller şi Nelson, 1948). Cînd se administrează hormon gonadotrop corionic uman la eunucoizii hipogonadotropi, apar modificări histologice în celulele interstiţiale şi secreţie de androgeni. Cu toată secreţia de androgeni, celulele germinale nu se maturează. Spermatogeneza se produce dacă se administrează simultan HSF. În consecinţă se pare că bărbatul, pentru a-şi menţine o funcţie testiculară adecvată, are nevoie de HSF şi de un hormon de stimulare a celulelor interstiţiale. Nu au fost încă bine determinate acţiunile gonadotropinei serice a iepei însărcinate asupra testiculului uman. Efectele hormonilor gonadotropi asupra gonadelor umane sînt rezumate în tabelul 62.

Tabelul 62

Concepţiile actuale despre efectele gonadotropinelor endogene asupra gonadelor umane

Hormonul trop	Organul sau celula efectoare	Răspunsul
HSF	Foliculul ovarian primordial	Creşterea şi maturarea foliculară
HSCI	Foliculul de Graaf matur	Secreţia de estrogen şi ovulaţia
HSCI	Foliculul rupt	Formarea corpului galben
Hormonul luteotrop	Corpul galben	Secreţia de progesteron
Gonadotropina corionică	Corpul galben	Menţinerea secreţiei de progesteron la ceputul sarcinii
HSF	Tubii seminiferi	Spermatogeneza
HSCI	Celulele interstiţiale (Leydig) testiculare	Morfogeneza şi secreţia de androgen
Gonadotropina corionică (exogenă)	Celulele interstiţiale (Leydig) testiculare	Morfogeneza şi secreţia de androgen

Scanned with OKEN Scanner

Hiposecreţia hormonilor gonadotropi. Hiposecreţia de hormoni gonadotropi este o caracteristică importantă a tuturor stărilor de panhipopituitarism. Două din aceste sindroame, nanismul hipofizar şi boala Simmonds, au fost discutate la hormonul de creştere. *Sindromul Fröhlich* este un alt tip de deficienţă hipofizară multiplă, pe care îl vom discuta aici, deoarece dezvoltarea insuficientă sau regresiunea glandelor sexuale constituie o caracteristică importantă a bolii.

Adevăratul sindrom Fröhlich este asociat cu un adenom cromofob al hipofizei anterioare sau cu o tumoare hipofizară. Cu toate că multe din tulburările metabolice existente în această boală pot fi atribuite direct secreţiei insuficiente a mai multor hormoni hipofizari, se crede că la geneza simptomelor mai poate contribui şi presiunea exercitată pe centrii hipotalamici învecinaţi. Sindromul Fröhlich poate fi recunoscut după triada clinică caracteristică: obezitate, hipoplazie genitală şi dezvoltare scheletală defectuoasă. Distribuţia grăsimii este caracteristică, fiind depusă selectiv pe fese, abdomenul inferior şi pe coapse. În forma juvenilă a bolii, organele genitale nu se mai dezvoltă şi nici caracterele sexuale secundare. La adult, organele sexuale prezintă modificări regresive. La tineri, oasele — în special cele lungi — nu mai cresc, iar la bărbaţi structura scheletului este de tip feminin. Se notează de asemenea o toleranţă crescută la glucoză şi o necesitate imperioasă pentru dulciuri. Poliuria şi polidipsia sînt frecvente. Datorită presiunii exercitate de tumoare pot rezulta tulburări neurologice şi mintale.

Tipurile mai oculte de hiposecreţie a gonadotropinelor prezintă unele din cele mai grele probleme în endocrinologie. *Pubertatea întîrziată* este descoperită întîlnită la copiii obezi şi trebuie deosebită de adevăratul sindrom Fröhlich, care este rar. Multe cazuri de pubertate întîrziată răspund la un regim alimentar adecvat şi la alte măsuri terapeutice adiacente. Totuşi, în unele cazuri, hipogonadismul persistă şi se pune problema dacă este vorba de o deficienţă hipofizară sau de una gonadală. La această chestiune se poate răspunde numai prin investigaţii meticuloase de laborator, care includ măsurarea gonadotropinelor urinare, biopsii testiculare şi endometriale etc. Discutarea acestei importante probleme endocrinologice depăşeşte scopul acestui text (McCullagh, 1948; Heller şi Nelson, 1948).

Hipersecreţia hormonilor gonadotropi. Experimental, hormonii gonadotropi pot produce maturitate sexuală la animalele nemature. În mod asemănător, la om, precocitatea sexuală poate fi rezultatul unei hipersecreţii prepuberale a gonadotropinelor hipofizare. Ea poate fi idiopatică sau asociată cu o leziune a sistemului nervos central, în special a hipotalamusului. Precocitatea sexuală mai poate fi consecinţa unei tumori gonadice sau a secreţiei aberante a cortexului suprarenal. Problema dezvoltării sexuale precoce a fost referată de Seckel (1946).

Ca şi în cazul altor hormoni tropi, şi la hormonii gonadotropi există o relaţie între ritmul secreţiei lor şi cel al secreţiei organelor efectoare, gonadele. Faptul devine mai evident în timpul menopauzei sau după castrare, la ambele sexe. În astfel de circumstanţe, scăderea nivelului hormonilor sexuali circulanţi duce la o creştere marcată a gonadotropinelor hipofizare, în special HSF, care este detectată prin creşterea concentraţiei lor în urină.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Hormonii gonadotropi sînt distruşi în mare parte de enzimele digestive ale tractului gastro-intestinal şi de aceea trebuie administraţi parenteral. După injecţia subcutanată sau intramusculară, absorbţia este adecvată.

Cercetările asupra metabolismului şi excreţiei gonadotropinelor au fost handicapate de dificultăţile şi erorile testărilor biologice. Comunicările izolate din literatură se ocupă mai ales de metabolismul şi excreţia gonadotropinei corionice umane, la animalele de experienţă (Zondek şi Sulman, 1945). Pe scurt, ele arată că o mică parte din hormon este excretată şi că cea mai mare parte este rapid distrusă, probabil de sistemul reticulo-endotelial. Gonadotropina serică a iepei însărcinate nu este excretată prin rinichi, probabil din cauza mărimii moleculare. Ea pare să fie mult mai încet inactivată decît gonadotropina corionică umană.

Cercetările asupra metabolismului şi excreţiei gonadotropinelor la om se limitează la gonadotropina corionică umană; rezultatele obţinute sînt în dezacord. După o singură injecţie intramusculară, cu 10 000 unităţi internaţionale, la o femeie adultă normală, hormonul apare în urină după 6 ore, excreţia continuînd 4 pînă la 5 zile. În timpul acestei perioade, în urină poate fi detectată cam 50% din cantitatea administrată (Bradbury şi Brown, 1948). După o singură injecţie de 4 000 pînă la 6 000 de unităţi, hormonul este excretat în urină în cantităţi decelabile la cei mai mulţi indivizi; excreţia poate continua mai multe zile (Loyd şi alţii, 1949). Deşi în experienţele de mai sus hormonul nu a putut fi recuperat integral cantitativ din urină, nu s-a conchis că ar fi avut loc o distrugere importantă a acestuia, deoarece se poate să se fi excretat cantităţi apreciabile de hormon, în concentraţii mult prea mici pentru a putea fi decelate prin tehnicile biologice curente. Mai mult, cercetările de mai sus demonstrează că hormonul activ este prezent în organism, multe zile, după o singură doză administrată.

O concepţie complet diferită asupra metabolismului gonadotropinei corionice umane a rezultat din experienţele lui Johnson şi colaboratorii (1950), care au studiat comportarea renală şi extrarenală a hormonului

Scanned with OKEN Scanner

în perioada imediat *post partum*. Ei au măsurat concentraţia plasmatică a gonadotropinei corionice în timpul expulziei placentei şi au calculat cantitatea totală prezentă în circulaţie. Numai 5,8% din hormonul circulant, care era prezent în momentul expulziei placentei, a putut fi recuperat ulterior din urină. Mai mult, hormonul dispărea din circulaţie în decurs de 9 ore. Desigur că mai sînt necesare cercetări în acest sector important.

Testări biologice şi standardizare. Acest domeniu este plin de confuzii şi nu merită decît o scurtă prezentare. El a fost referat de către Thayer (1946). S-au utilizat multe teste pentru determinarea activităţii gonadotrope. Ele sînt efectuate în general pe şobolanii imaturi şi măsoară creşterea greutăţii ovarului sau uterului, modificările histologice în ovar, uter sau vagin, modificările în greutate ale veziculelor seminale sau ale prostatei etc. Desigur că alegerea testului va fi în funcţie de tipul preparatului care trebuie testat. De exemplu, administrarea de HSF pur nu va produce secreţie de estrogen sau androgen şi prin urmare nu se va observa nici un efect asupra uterului, vaginului sau prostatei. Cînd se testează un preparat care conţine mai multe tipuri de gonadotropine, este extrem de dificil să se determine cantităţile relative ale fiecărei gonadotropine, din cauză că acţiunea unei gonadotropine influenţează foarte mult răspunsul la celelalte.

Testarea hormonilor gonadotropi corionici beneficiază de un oarecare grad de ordine. Pentru hormonul gonadotrop corionic uman s-a preparat un standard internaţional dintr-un amestec de 6 preparate, iar *unitatea internaţională* a fost definită ca activitatea specifică gonadotropă a 0,1 mg din acest standard. Cele mai multe preparate de gonadotropină corionică umană sînt standardizate în unităţi internaţionale, astfel încît dozajul poate fi exprimat cu un oarecare grad de precizie. Există de asemenea un standard internaţional pentru gonadotropina serică a iepei însărcinate; o *unitate internaţională* reprezintă activitatea gonadotropă a 0,25 mg din standard.

Testarea hormonului luteotrop din hipofiză se bazează pe presupunerea că este identic cu hormonul lactogen; activitatea lui este măsurată prin capacitatea de a produce modificări proliferative şi hipertrofice în guşa porumbeilor tineri. S-a preparat un standard internaţional şi o *unitate internaţională* reprezintă activitatea a 0,1 mg din standard. Nu există standarduri internaţionale pentru HSF şi HSCI. Activitatea lor este exprimată în diferite unităţi, şobolan sau şoarece. Este greu de găsit un factor comun pentru determinarea activităţii preparatelor neoficiale.

Preparate. Nu există preparate oficiale de hormoni gonadotropi. Singurul produs acceptat de M.N.N. este *gonadotropina corionică*, care este obţinută din urina femeilor însărcinate. Preparatele se găsesc de obicei sub formă de pulbere, în fiole, conţinînd de la 500 pînă la 10 000 unităţi internaţionale. Denumirile gonadotropinei corionice sînt *coriogonin*, *folutein*, *corotrin*, *coranid*, *antuitrin-S*, *apestrin* etc. Pentru cea mai mare parte dintre ele, numele nu dă informaţii asupra tipului sau a sursei gonadotropinei.

În farmacii există numai cîteva preparate gonadotrope de origine hipofizară. Ele se găsesc sub diferite denumiri (de exemplu: *gonadofizen*, *gonadotrop*, *factor gonadotropic*) şi conţin HSF parţial purificat sau un amestec din HSF şi HSCI. Nu există o uniformitate în metoda de testare sau în tipizarea unităţii active utilizate. Hormonul luteotrop al hipofizei anterioare este difuzat ca *luteotropin sau prolactin*. Activitatea lui este determinată pe guşa porumbelului şi exprimată în unităţi internaţionale. Preparatele există de obicei sub formă de pulbere, în fiole conţinînd 100 sau 1 000 de unităţi internaţionale.

Gonadotropina serică a iepei însărcinate se găseşte de asemenea în farmacii. Produsele poartă diferite denumiri, ca *anteron*, *antex* şi *gonadogen*, care nu ne dau nici o informaţie asupra sursei produsului. Nu există uniformitate în metoda de testare, dar activitatea este exprimată de obicei în unităţi internaţionale.

Formarea de antihormoni. Toţi hormonii gonadotropi par să fie capabili să determine formarea anticorpilor la specii heterologe. Astfel, dintre variatele tipuri de gonadotropine care au fost discutate, numai gonadotropina corionică umană nu este antigenică la om. Antigenitatea gonadotropinelor determină producerea de antihormoni, care pot atinge uneori un titru suficient de mare pentru a împiedica un răspuns terapeutic la hormonul injectat. În plus, multe preparate neoficiale de gonadotropine conţin impurităţi proteice. Acestea induc formarea altor anticorpi, care determină fenomene de hipersensibilitate.

Antigenitatea fiecărei gonadotropine variază foarte mult, fiind dependentă de sursă, modul de preparare, gradul de puritate, calea de administrare şi capacitatea persoanei care o primeşte de a forma anticorpi. Doza şi frecvenţa administrărilor sînt de asemenea determinante pentru rapiditatea cu care se formează anticorpii. Există prea puţine date pentru a stabili antigenitatea fiecărui tip de gonadotropine la om. Totuşi se pare că gonadotropina serică a iepei însărcinate este antigenul cel mai activ din grup.

De regulă, antihormonii formaţi sînt specifici antigenului utilizat. De exemplu, un individ cu antihormoni pentru gonadotropina serică a iepei însărcinate răspunde normal la gonadotropinele hipofizare de porc sau de oaie. Totuşi, cînd se obţin titruri foarte

Scanned with OKEN Scanner

ridicate de anticorpi, în urma administrării unor doze mari de gonadotropină puternic antigenică, se pot produce antihormoni, care nu sînt specifici speciei. Maddock (1949) a injectat doze mari de HSP de oaie la un grup de bărbaţi sterili. În cîteva luni, cantitatea de antihormoni din plasma lor era suficientă pentru a neutraliza o cantitate de 50—200 de ori mai mare decît doza zilnică de hormon de oaie administrat. În plus, antihormonii nu erau specifici speciei şi inactivau gonadotropina corionică umană şi gonodotropina din urina oamenilor castraţi. S-a putut demonstra chiar că micile cantităţi de gonadotropină hipofizară endogenă produse de către pacient erau de asemenea inactivate de către antihormon.

Formarea antihormonilor la gonadotropinele heterologe are o importanţă clinică şi se pare că este răspunzătoare de multe insuccese terapeutice survenite cu acest grup de agenţi. Pentru a reduce incidenţa sau intensitatea producerii de antihormon s-au făcut diferite recomandări, care trebuie respectate cînd se administrează gonadotropină corionică; injecţiile zilnice trebuie evitate; hormonul trebuie administrat numai timp de 2 săptămîni în fiecare lună, fiind necesare perioade frecvente de repaus, cu o durată de 6 săptămîni sau mai mult. Dacă este posibil, se va urmări la pacient titrul antihormonului. Medicul va fi atent în mod permanent la reacţiile anafilactice, de tipul reacţiilor cutanate, astmului şi, mai rar, şocului anafilactic grav.

Voluminoasa literatură asupra antihormonilor a fost sintetizată de către Thompson (1941) şi Leathem (1949).

Indicaţii terapeutice. Atît hormonii gonadotropi din hipofiza anterioară, cît şi cei de origine corionică, au fost utilizaţi pe scară largă în terapeutica multor boli. În multe cazuri, însă, utilizarea acestor preparate nu este justificată. S-au publicat numeroase comunicări care relevă succesul hormonoterapiei; ele însă nu sînt discutate critic şi endocrinologii cu experienţă le privesc cu rezervă.

Hormonul gonadotrop uman este utilizat mult în *criptorhidie*. Din această cauză, produsele sînt acceptate pentru a fi incluse în M.N.N. Observaţiile lui Engle (1932), că gonadotropina corionică provoacă coborîrea testiculilor la maimuţele nemature, a constituit baza experimentală pentru aplicarea ei în terapeutică. Se crede, în general, că mecanismul de acţiune se sprijină pe liberarea de androgen din testiculii bolnavului.

Cu toate că hormonul gonadotrop corionic joacă un rol de prim plan în tratamentul criptorhidiei, indicaţiile şi limitele tratamentului hormonal trebuie apreciate cu grijă. Incapacitatea testiculilor de a coborî poate fi datorită unei tulburări hormonale sau unei obstrucţii anatomice. În ultimul caz, terapeutica hormonală este ineficace; în primul caz, coborîrea se produce de obicei în mod spontan, o dată cu pubertatea. Totuşi, hormonul are un rol de mare importanţă în tratamentul criptorhidiei din următoarele motive: 1) gonadotropina corionică are mare valoare diagnostică, pentru a depista acele cazuri care necesită o intervenţie chirurgicală; 2) mulţi specialişti cu autoritate cred că nu este recomandabil ca testiculii să rămînă în cavitatea peritoneală toată perioada prepuberală. Cu ajutorul hormonului, coborîrea testiculilor este realizată, în cazurile necomplicate, la o vîrstă timpurie, iar tratamentul chirurgical poate fi instituit precoce, dacă tratamentul hormonal este ineficient; 3) dacă operaţia este necesară, terapia hormonală anterior administrată facilitează procedeul operator, alungind cordonul şi lărgind canalul inghinal; de aceea, unii chirurgi utilizează hormonul în timpul perioadei postoperatorii.

În ce priveşte momentul optim de instituire a tratamentului, opiniile sînt divergente. Unii recomandă tratamentul într-un stadiu precoce (în jurul a 8 ani), pentru a evita instalarea modificărilor degenerative în testiculii anormal situaţi. Alţii recomandă terapia mai tîrziu, în perioada prepuberală, pentru a aştepta eventuala coborîre spontană. Singurul avantaj al acestui procedeu este că evită o stimulare testiculară (moderată) care s-ar produce în timpul copilăriei. Posologia variază foarte mult. În mod obişnuit, tratamentul începe cu o injecţie intramusculară de 100 de unităţi internaţionale, de 2 ori pe săptămînă. Cantitatea pe doză creşte cu 100 de unităţi în fiecare săptămînă, pînă se ajunge la 500 de unităţi, de 2 ori pe săptămînă. Dacă nu se obţine nici un rezultat, după o doză totală de 6 000 de unităţi, se recomandă intervenţia chirurgicală.

La femeie, hormonii gonadotropi au fost utilizaţi în tratamentul tuturor tipurilor de *deficienţe gonadice* şi *tulburări menstruale*. De cele mai multe ori au fost administraţi în mod empiric, cu puţin discernămînt la alegerea preparatului, în tratamentul unor afecţiuni foarte variate, ca hipoplazie genitală, pubertate întîrziată, sterilitate, amenoree, dismenoree, menoragie etc. Dacă luăm în considerare interrelaţia foarte strînsă dintre hipofiză şi hormonii gonadali în desfăşurarea ciclului menstrual, este clar că terapia cu hormoni gonadotropi va da greş în multe cazuri.

Un interes considerabil a prezentat posibilitatea de a utiliza gonadotropinele în tratamentul *sterilităţii* feminine, datorită *ciclului anovular*. În multe cazuri pot apărea cicluri ovulare şi spontan, espectativa fiind de recomandat. În alte cazuri, tulburarea poate fi corectată prin terapie indirectă, ca ameliorarea nutriţiei şi a stării de sănătate generală a pacientei sau prin administrare de tiroidă. Gonadotropinele trebuie utilizate numai ca ultimă resursă. Observaţiile cele mai optimiste asupra acestui mod de tratament sînt cele ale lui Hamblen şi Davis (1945). În mod obişnuit se foloseşte gonadotropina serică a iepei însărcinate şi apoi gonadotropina corionică umană. De obicei se prescriu injecţii intramusculare zilnice cu 500 de unităţi internaţionale din serul iepei însărcinate, începînd de la a cincea zi a ciclului pînă în ziua a paisprezecea. Aceasta este urmată de injectarea zilnică a 500 de unităţi internaţionale de gonadotropină corionică umană, de la a 15-a la a 24-a zi. Din cauza formării antihormonilor, această terapie va fi rezervată încercărilor de a produce concepţia şi nu trebuie să fie repetată prea des.

Gonadotropinele pot fi utile în tratamentul *eunucoidismului hipogonadotrop*. Gonadotropina corionică umană este preparatul de elecţie pentru a stimula activitatea celulelor interstiţiale. Pentru a fi eficace trebuie utilizată în doze mari (750 pînă la 1 500 de unităţi internaţionale zilnic), în perioade cu o durată de 3 luni, alternînd cu perioade de repaus de 3 luni. Tratamentul este costisitor, dar se pretinde că el provoacă deseori reîntoarecerea la o activitate spontană a hipofizei, astfel că terapia poate fi întreruptă (Heller şi

Scanned with OKEN Scanner

Nelson, 1948). Din nefericire, gonadotropina corionică nu provoacă spermatogeneza şi nu există nici un preparat bine purificat şi neantigenic de HSF pentru a putea menţine această importantă funcţie testiculară.

HORMONUL LACTOGEN

Unul din subiectele cele mai controversate din endocrinologie este cel al controlului hormonal al lactaţiei. Mai mult, nici un organ nu pare să fie organul terminal al unui număr mai mare de hormoni decît glandele mamare. Nu este scopul acestui text de a discuta controlul hormonal al lactaţiei. Lucrări excelente au fost prezentate de către Folley şi Malpress (1948) şi Petersen (1948).

Nu este nici o îndoială că hormonii hipofizei anterioare joacă un rol important în dezvoltarea mamelei de lactaţie. Hormonii gonadotropi produc secreţie de estrogen şi progesteron, hormoni esenţiali pentru dezvoltarea ţesutului glandular şi canalicular al sînilor. Totuşi, pentru iniţierea şi menţinerea lactaţiei este necesară secreţia adenohipofizară a unui hormon lactogen specific. Astfel, la animale se poate demonstra că după hipofizectomie lactaţia încetează şi că funcţia glandelor mamare poate fi restabilită prin administrare de hormon lactogen purificat, împreună cu anumiţi hormoni de susţinere, în special steroizii adrenocorticali.

Nu se cunoaşte precis care este stimulul care produce secreţia de hormon lactogen după naştere. Se crede că ar fi scăderea bruscă a concentraţiei estrogenilor circulanţi. Acest fapt constituie substratul teoretic al utilizării estrogenilor în atenuarea congestiei sînilor *post partum*.

După cum am arătat, hormonul lactogen posedă activitate luteotropă. Aceasta poate fi demonstrată uşor la speciile inferioare de mamifere, dar nu au fost efectuate încă experienţe concludente, care să indice o funcţie luteotropă la primate. Cu toate acestea, mulţi endocrinologi consideră hormonul lactogen ca un al treilea gonadotrop care acţionează asupra ovarului primatelor (tabelul 62). După toate probabilităţile, hormonul luteotrop şi cel lactogen sînt identici din punct de vedere chimic; structura chimică a fost prezentată mai sus (pag. 1307). Acest fapt pune probleme interesante în ceea ce priveşte terminologia. Denumirea unui hormon care acţionează asupra corpului galben cu un termen ce traduce acţiunea lui asupra glandelor mamare (hormon lactogen, prolactină etc.) produce confuzie. Invers, acordarea termenului de „luteotropină" unui hormon care este considerat, pe baza tuturor dovezilor existente, a fi esenţial pentru lactaţie şi care poate să aibă sau nu vreo importanţă în funcţia gonadotropă a generat obiecţii. Desigur că această controversă nu poate fi rezolvată acum.

Din punct de vedere farmacologic, controlul hormonal al lactaţiei este interesant, în măsura în care hormonii sînt folosiţi pentru a provoca sau suprima secreţia mamară. În farmacii există diferite preparate de hormon lactogen, care au fost deja descrise mai sus, la capitolul gonadotropinelor. S-a demonstrat că aceste preparate pot ajuta să se menţină producerea de lapte, la animale, în timpul perioadei de scădere a lactaţiei. Totuşi, preparatele sînt rareori sau de loc eficace în provocarea lactaţiei la femeie. Aceasta nu înseamnă că preparatele sînt inactive sau că principiul lactogen nu este important pentru glandele mamare umane. Faptele arată mai degrabă că insuficienţa lactaţiei ce apare *post partum* nu este de obicei datorită unui deficit specific de hormon lactogen. Utilizarea estrogenilor pentru a suprima lactaţia este discutată în altă parte (cap. 68).

HORMONUL TIREOTROP

Acţiunile fiziologice importante ale hormonului tireotrop şi relaţiile dintre hipofiza anterioară şi glanda tiroidă au fost prezentate în capitolul 65.

Chimie. Cu toate că hormonul tireotrop a fost izolat într-o formă relativ pură, multe preparate încă mai conţin cantităţi suficiente de alţi hormoni hipofizari. Hormonul purificat este o glicoproteină, a cărei greutate moleculară este apreciată a fi 10 000. El conţine 3,5% hexoză, 2,5% glucozamină şi cam 1% sulf, dar nu conţine fosfor. Activitatea lui este suprimată prin tratare cu chimotripsină, tripsină, pepsină sau cisteină (White, 1946; Li şi Evans, 1948).

Testare. Testarea hormonului tireotrop se bazează pe modificările histologice sau ale greutăţii tiroidei unui animal test, ca puiul de găină, şobolanul sau cobaiul. Nu s-a stabilit încă o unitate-standard de activitate.

Preparate. Preparatele de hormon tireotrop nu se găsesc în farmacii.

Aplicaţii terapeutice. Din punct de vedere teoretic, hormonul tireotrop ar trebui să fie util în tratamentul stărilor hipotiroidiene, produse prin insuficienţă hipofizară. Dar tratamentul de substituţie cu hormon tiroidian este atît de satisfăcător, încît utilizarea hormonului tireotrop nu prezintă interes. De fapt, singura aplicare terapeutică curentă a hormonului tireotrop se face pentru a favoriza captarea iodului de către metastazele carcinomatoase ale ţesutului tiroidian, în care caz hormonul este dat înainte de a administra iodul radioactiv (cap. 65). Acest mod de utilizare este încă în stadiul experimental.

HORMONUL ADRENOCORTICOTROP

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) reglează activitatea secretoare a cortexului suprarenal; administrarea de durată a hormonului este capabilă să producă o stare cronică de hipercorticism. Un efect asemănător se poate obţine injectînd steroizi suprarenali. Interesul pentru acest fenomen a fost stimulat de faptul că hipercorticismul produs terapeutic are un efect paliativ asupra anumitor procese patologice, în special asupra celor care interesează ţesutul mezenchimal. Deoarece efectele ACTH sînt în punctele esenţiale asemănătoare cu acele ale anumitor hormoni corticali disponibili în mod curent, cele 2 tipuri de hormoni şi relaţiile dintre hipofiză şi suprarenale vor fi discutate în capitolul privind cortexul suprarenal (capitolul 71).

BIBLIOGRAFIE

Aschner, B. Demonstration von Hunden nach Extirpation der Hypophyse. *Wien. klin. Wchnschr.*, 1909, **22**, 1730 — 1731.

Astwood, E. B. Regulation of corpus luteum function by hypophysial luteotrophin. *Endocrinology*, 1941, **28**, 309 — 320.

Astwood, E. B., H. L. Fevold. Action of progesterone on the gonadotropic action of the pituitary. *Am. J. Physiol.*, 1939, **127**, 192—198.

Becks, H., Asling, C.W., Simpson, M. E., Li, C. H., H. M. Evans The growth of hypophysectomized female rats following chronic treatment with pure pituitary growth hormone.

Scanned with OKEN Scanner

III. Skeletal changes: Tibia, metacarpal, costochondral junction and caudal vertebrae. *Growth*, 1949, **13**, 175—190.

Becks, H., Collins, D. A., Asling, C. W., Simpson, M. E., Li, C. H., H. M. Evans. The gigantism produced in normal rats by injection of pituitary growth hormone. V. Skeletal changes: skull and dentition. *Growth*, 1948, **12**, 55—67.

Bennett, L. L., Garcia, J. F., C. H. Li. Dose level and degree of ketonemia produced by growth hormone and adrenocorticotropic hormone. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1948, **68**, 349—353.

Bennett, L. L., B. Laundrie. Effects of pituitary growth and adrenocorticotropic hormones on the urinary glucose, nitrogen and ketone bodies of diabetic rats maintained on a carbohydrate-free diet. *Am. J. Physiol.*, 1948, **155**, 18—23.

Bennett, L. L., Weinberger, H., Escamilla, R., Margen, S., Li, C. H., H. M. Evans. Failure of hypophyseal growth hormone to produce nitrogen storage in a girl with hypophyseal dwarfism. *J. Clin. Endocrinol.*, 1950, **10**, 492—495.

Bradbury, J. T., W. E. Brown. Absorption and excretion of chorionic gonadotropin administered intramuscularly in women. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 1037—1042.

Brown, W. E., J. T. Bradbury. A study of the physiologic action of human chorionic hormone. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1947, **53**, 749—757.

Browne, J. S. L., E. H. Venning. The effect of intramuscular injection of gonadotropic substances on the corpus luteum phase of the human menstrual cycle. *Am. J. Physiol.*, 1938, **123**, 26.

Campbell, J., Chaikof, L., I. W. F. Davidson. Metahypophyseal diabetes produced by growth hormone. *Endocrinology*, 1954, **54**, 48—58.

Campbell, J., Davidson, I. W. F., Snair, W. D., H. P. Lei. Diabetogenic effect of purified growth hormone. *Endocrinology*, 1950, **46**, 273—281.

Campbell, J., Munroe, J. S., Hausler, H. R., I. W. F. Davidson. Effects of growth hormone in diabetic dogs. *Endocrinology*, 1953, **53**, 549—563.

Chow, B. F., Greep, R. O., H. B. van Dyke. Effects of digestion by proteolytic enzymes on gonadotrophic and thyrotrophic potency of anterior pituitary extract. *J. Endocrinol.*, 1942, **30**, 650—656.

Collins, D. A., Becks, H., Asling, C. W., Simpson, M. E., H. M. Evans. The growth of hypophysectomized female rats following chronic treatment with pure pituitary growth hormone. V. Skeletal changes: skull and dentition. *Growth*, 1949, **13**, 207—220.

Crowe, S. J., Cushing, H., J. Homans. Experimental hypophysectomy. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1910, **21**, 127—169.

de Bodo, R. C., Kurtz, M., Ancowitz, A., S. P. Kiang. Anti-insulin and diabetogenic actions of purified anterior pituitary growth hormone. *Am. J. Physiol.*, 1950, **163**, 310—318.

de Bodo, R. C., M. W. Sinkoff. The role of growth hormone in carbohydrate metabolism. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1953, **57**, 23—60.

Engle, E. T. Action of extracts of anterior pituitary and of pregnancy urine on testis of immature rats and monkeys. *Endocrinology*, 1932, **16**, 506—512.

———. Experimentally induced descent of testis in Macacus monkey by hormones from anterior pituitary and pregnancy urine; role of gonadokinetic hormones in pregnancy blood in normal descent of testis in man. *Ibid.*, 1932, **16**, 513—520.

Evans, H. M., Asling, C. W., Simpson, M. E., H. Becks. The growth of hypophysectomized female rats following chronic treatment with pure pituitary growth hormone. IV. Skeletal changes: Difference in response from that of intact rats. *Growth*, 1949, **13**, 191—205.

Evans, H. M., Becks, H., Asling, C. W., Simpson, M. E., C. H. Li. The gigantism produced in normal rats by the injection of pituitary growth hormone. IV. Skeletal changes: Tibia, costochondral junction and caudal vertebrae. *Growth*, 1948, **12**, 43—54.

Evans, H. M., J. A. Long. The effect of the anteror lobe of the hypophysis administered intraperitoneally on g owth, maturity and the estrus cycles of the rat. *Anat. Rec.*, 1921, **21**, 62—63 (Proc.).

Evans, H. M., Simpson, M. E., C. H. Li. The gigantism produced in normal rats by injection of pituitary growth hormone. I. Body growth and organ changes. *Growth*, 1948, **12**, 15—32.

Fevold, H. L., Lee, M., Hisaw, F. L., E. J. Cohn. Studies in physical chemistry of anterior pituitary hormones, separation of 5 anterior pituitary hormones into different fractions by isoelectric and ammonium sulfate precipitation. *Endocrinology*, 1940, **26**, 999—1004.

Folley, S. J., F. H. Malpress. Hormonal control of mammary growth. In, The hormones, vol. I. (Pincus, G. and K. V. Thimann, Editors.) Academic Press, Inc., New York, 1948.

Gaebler, O. H., Mathies, J. C., L. Palm. The effect of growth hormone upon liver and kidney D-amino acid oxidase and upon muscle succinic acid dehydrogenase. *Endocrinology*, 1949, **45**, 267—272.

Gordan, G. S., Bennet, L. L., Li, C. H., H. M. Evans. Effect of dietary protein content upon nitrogen retention and weight gain produced by hypophyseal growth hormone. *Endocrinology*, 1948, **42**, 153—160.

Greep, R. O., van Dyke, H. B., B. F. Chow. Gonadotropins of the swine pituitary. I. Various biological effects of purified thylakentrin (FSH) and pure metakentrin (ICSH). *Endocrinology*, 1942, **30**, 635—649.

Gurin, S., Bachman, C., D. W. Wilson. Gonadotrophic hormones of urine of pregnancy. *J. Biol. Chem.*, 1940, **133**, 467—484.

Hamblen, E. C., C. D. Davis. Treatment of hypoovarianism by sequential and cyclic administration of equine and chorionic gonadotropins—so-called one-two cyclic, gonadotropic therapy; summary of five years' results. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1945, **50**, 137—146.

Heller, C. G., W. O. Nelson. Testes-pituitary relationship in man. *Recent Progr. Hormone Research*, 1948, **3**, 229—255.

———. Classification of male hypogonadism and a discussion of the pathologic physiology, diagnosis and treatment. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 345—366.

Hisaw, F. L. The placental gonadotrophin and luteal function in monkeys (Macaca mulatta). *Yale J. Biol. & Med.*, 1944, **17**, 119—137.

Hooker, C. W. Biology of interstitial cells of testis. *Recent Progr. Hormone Research*, 1948, **3**, 173—195.

Hurxthal, L. M., Hare, H. F., Horrax, G., J. L. Poppen. The treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 126—148.

Johnson, C. E., Albert, A., R. B. Wilson. Renal and extrarenal disposal of chorionic gonadotropin in the immediate postpartum period. *J. Clin. Endocrinol.*, 1950, **10**, 371—380.

Kinsell, L. W., Balch, H. E., G. D. Michaels. Accentuation of human diabetes by „pituitary growth hormone". *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1953, **83**, 683—686.

Kinsell, L. W., Michaels, G. D., Li, C. H., W. E. Larsen. Interrelationship between pituitary growth factor and growth-promoting androgens in acromegaly and gigantism. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 1013—1036.

Scanned with OKEN Scanner

Leathem, J. H. The antihormone problem in endocrine therapy. *Recent Progr. Hormone Research*, 1949, **1**, 115—152.
Levin, L. Some effects of increased food consumption on composition of carcass and liver of hypophysectomized rats. *Am. J. Physiol.*, 1944, **141**, 143—150.
Lewis, R. A., Klein, R., L. Wilkins. The effect of pituitary growth hormone in dwarfism with osseous retardation and hypoglycemia and in a cretin treated with thyroid. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 460—464.
Li, C. H. The chemistry of gonadotropic hormones. *Vitamins & Hormones*, 1949, **7**, 223—252.
Li, C. H., H. M. Evans. Biochemistry of pituitary growth hormone. *Recent Progr. Hormone Research*, 1948, **3**, 3—44.
Li, C. H., Evans, H. M., M. E. Simpson. Isolation and properties of the anterior hypophyseal growth hormone. *J. Biol. Chem.*, 1945, **159**, 353—366.
Li, C. H., Geschwind, I., H. M. Evans. The effect of growth hormone on the inorganic phosphorus levels in the plasma. *Endocrinology*, 1949, **44**, 67—70.
Li, C. H., Simpson, M. E., H. M. Evans. Interstitial cell stimulating hormone; method of preparation and some physico-chemical studies. *Endocrinology*, 1940, **27**, 803—808.
———. Physico-chemical characteristics of interstitial cell stimulating hormone from sheep pituitary glands. *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 367—369.
———. The gigantism produced in normal rats by injection of pituitary growth hormone. III. Main chemical components of the body. *Growth*, 1948, **12**, 39—42.
———. The growth of hypophysectomized female rats following chronic treatment with pure pituitary growth hormone. II. Some chemical components of the musculature, liver and blood plasma. *Ibid.*, 1949, **13**, 171—174.
———. Isolation of pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). *Science*, 1949, **109**, 445—446.
Lloyd, C. W., Hughes, E. C., Eva, M. L., J. Lobotsky. The urinary excretion of chorionic gonadotropin by human females following parenteral administration of aqueous or beeswax solution. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 268—274.
Lockett, Mary F., Reid, E., F. G. Young. The diabetogenic action of purified growth hormone in adrenalectomized animals. *J. Physiol.*, 1953, **121**, 28—34.
Lundgren, H. P., Gurin, S., Bachman, C., D. W. Wilson. Gonadotropic hormone of urine of pregnancy. *J. Biol. Chem.*, 1942, **142**, 367—370.
McCullagh, E. P. Sex hormone deficiencies—some clinical considerations. *Recent Progr. Hormone Research*, 1948, **2**, 295—344.
McShan, W. H., H. K. Meyer. Preparations and properties of pituitary follicle-stimulating fractions made by trypsin digestion. *J. Biol. Chem.*, 1940, **135**, 473—482.
Maddock, W. O. Antihormone formation complicating pituitary gonadotropin therapy in infertile men. I. Properties of the antihormones. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 213—233; 355—367.
Mathies, J. C., O. H. Gaebler. The effect of growth hormone preparations on alkaline phosphatase of the tibia. *Endocrinology*, 1949, **45**, 129—134.
Mathies, J. C., Gaebler, O. H., L. Palm. The effect of growth hormone on hepatic and renal acid and alkaline phosphatase. *Endocrinology*, 1949, **45**, 480—484.
Minkowski, O. Ueber einen Fall von Akromegalie. *Berl. klin. Wchnschr.*, 1887, **24**, 371.
Perkins, R. F., E. H. Rynearson. Practical aspects of insufficiency of the anterior pituitary gland in the adult. *J. Clin. Endocrinol.*, 1952, **12**, 574—603.
Petersen, W. E. Hormonal control of lactation. *Recent Progr. Hormone Research*, 1948, **2**, 133—158.
Rimington, C., I. W. Rowlands. Serum gonadotrophin; further purification of active material. *Biochem. J.*, 1944, **38**, 54—60.
Russell, J. A., M. Cappiello. The effects pituitary growth hormone on the metabolism of administered amino acids in nephrectomized rats. *Endocrinology*, 1949, **44**, 333—344.
Seckel, H. P. G. Precocious sexual development in children. *M. Clin. North America*, 1946, **30**, 183—209.
Shedlovsky, T., Rothen, A., Greep, R. O., van Dyke, H. B., R. F. Chow. Isolation in pure form of interstitial cell-stimulating (luteinizing hormone) of anterior lobe of pituitary gland. *Science*, 1940, **92**, 178—180.
Shorr, E., Carter, Anne C., Kennedy B. J., R. W. Smith, Jr. Metabolic studies on the effects of crystalline growth hormone (somatropin) in man. *Tr. A. Am. Physicians*, 1953, **66**, 114—126.
Simpson, M. E., Evans, H. M., C. H. Li. The growth of hypophysectomized female rats following chronic treatment with pure pituitary growth hormone. I. General growth and organ changes. *Growth*, 1949, **13**, 151—170.
Simpson, Miriam E., Li, C. H., H. M. Evans. Synergism between pituitary follicle stimulating hormone (FSH) and human chorionic gonadotropin (HCG). *Endocrinology*, 1951, **48**, 370—383.
Smith, E. L., Brown, D. M., Fishman, J. B., A. E. Wilhelmi. Sedimentation, diffusion and molecular weight of crystalline pituitary growth hormone. *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 305—310.
Szego, C. M., A. White. The influence of growth hormone in fasting metabolism. *Endocrinology*, 1949, **44**, 150—166.
Thayer, S. A. Methods of bioassay of animal hormones. *Vitamins & Hormones*, 1946, **4**, 311—361.
Thompson, K. W. Antihormones. *Physiol. Rev.*, 1941, **21**, 588—631.
van Dyke, H. B., P'an, S. Y., T. Shedlovsky. Follicle-stimulating hormones of the anterior pituitary of the sheep and the hog. *Endocrinology*, 1950, **46**, 563—573.
White, A. Preparation and chemistry of anterior pituitary hormones. *Physiol. Rev.*, 1946, **26**, 574—608.
———. The chemistry and physiology of adenohypophyseal luteotropin (prolactin). *Vitamins & Hormones*, 1949, **7**, 253—292.
White, A., Bosnes, R. W., C. N. H. Long. Prolactin. *J. Biol. Chem.*, 1942, **143**, 447—464.
White, A., Catchpole, H. R., C. N. H. Long. Crystalline protein with high lactogenic activity. *Science*, 1937, **86**, 82—83.
White, H. L., Heinbecker, P., Doris Rolf. Enhancing effects of growth hormone on renal function. *Am. J. Physiol.*, 1949, **157**, 47—51.
———. Renotropic effects of growth hormone preparations. *Am. J. Physiol.*, 1951, **165**, 442—449.
Whitney, J. E., Bennett, L. L., Li, C. H., H. M. Evans. Effect of hypophyseal growth hormone upon the urinary nitrogen excretion of fasting rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1948, **69**, 118—119.
Wilhelmi, A. E., Fishman, J. B., J. A. Russell. A new preparation of crystalline anterior pituitary growth hormone. *J. Biol. Chem.*, 1948, **176**, 735—745.
Wolfe, S. A., I. Neigus. Effect of equine gonadotropin (gonadogen) on the human ovary. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1948, **55**, 979—991.
Young, F. G. Growth hormone and diabetes. *Recent Progr. Hormone Research*, 1953, **8**, 471—510.
Zondek, B., F. Sulman. Mechanism of action and metabolism of gonadotropic hormones in organism. *Vitamins & Hormones*, 1945, **3**, 297—336.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 68

ESTROGENII ŞI PROGESTOGENII

Istoric. Se ştie de mult că extirparea ovarelor produce atrofie uterină şi pierderea funcţiilor sexuale. Natura hormonală a controlului ovarian asupra sistemului de reproducere feminin a fost stabilită de Knauer, în 1900, cînd a demonstrat că transplantele ovariene abolesc simptomele gonadectomiei. Aceste observaţii au fost completate de Halban (1900), care a arătat că transplantarea glandelor asigură, chiar la animalele imature, o dezvoltare sexuală şi o funcţie sexuală normale. Astfel s-a stabilit că ovarele exercită o influenţă asupra creşterii şi păstrării funcţiei normale a organelor genitale, prin intermediul unei secreţii hormonale. Cercetările care urmăreau izolarea unui principiu activ au fost un timp infructuoase, din cauza dificultăţii de a obţine extracte ovariene. În 1923, Allen şi Doisy au propus o metodă cantitativă simplă, de testare biologică, bazată pe modificările produse în frotiul vaginal al şobolancelor. Cu această metodă s-a descoperit în curînd că în sîngele şi urina femeilor negravide şi gravide există un principiu activ. De exemplu, Loewe (1925) a comunicat, primul, obţinerea unui hormon sexual feminin din sîngele diferitelor specii şi la scurt timp după aceea Frank şi colaboratorii (1925) au izolat un principiu sexual activ din sîngele scroafei în estru. De o şi mai mare importanţă a fost demonstrarea de către Loewe (1926) a prezenţei unui hormon sexual feminin în urina femeilor menstruate şi a faptului că — în urină — concentraţia hormonului variază în funcţie de faza ciclului menstrual. S-a comunicat apoi excreţia urinară a unei mari cantităţi de estrogen în timpul sarcinii (Zondek, 1928). Prezenţa unor cantităţi apreciabile de hormoni estrogeni în urină a fost un factor favorabil pentru chimişti, care au izolat din urină, sub formă cristalină, această substanţă particulară (Doisy şi alţii, 1929, 1930; Butenandt, 1929). După cîţiva ani a fost lămurită şi structura lor chimică.

Rezultatele primelor cercetări indicau că ovarele secretă 2 substanţe. Beard (1897) a postulat, pe baze pur teoretice, că corpul galben îndeplineşte o funcţie necesară în cursul sarcinii. Born (1900) a observat absenţa corpului galben din ovarele monotremelor şi — pe această bază — a sugerat că el este necesar pentru dezvoltarea placentei. Fraenkel (1903) a adus în sprijinul acestei ipoteze dovezile experimentale care arătau că distrugerea corpilor galbeni, la iepuroaicele însărcinate, provoca avort. De-abia prin contribuţiile lui Corner şi Allen (1929) s-a stabilit, în mod ferm, funcţia hormonală a corpului galben. Aceşti cercetători au arătat că avortul care succeda extirpării corpilor galbeni, la iepuroaicele însărcinate, poate fi împiedicat prin injecţii de extracte luteale, dar nu şi prin hormon folicular.

ESTROGENII

Terminologie şi chimie. Chimia hormonului folicular este complicată de faptul că hormonul nu este o entitate, ci o varietate de substanţe estrogene, strîns înrudite chimic, care diferă însă în ceea ce priveşte potenţele estrogene. Categoria de compuşi cu activitate estrogenică este cunoscută sub numele de estrogeni. Prin urmare, termenul de „estrogen" nu se referă la o singură substanţă, ci este un termen generic, pentru mulţi compuşi care au comună activitatea estrogenă. În această categorie intră chiar şi anumite substanţe sintetice, care nu au o strînsă înrudire chimică cu estrogenii naturali, dar care posedă activităţi biologice asemănătoare. Pentru comoditate, estrogenii pot fi împărţiţi în 3 grupe: 1) estrogenii naturali, cu esterii şi conjugaţii lor; 2) estrogenii semisintetici şi 3) estrogenii sintetici. Chimia lor va fi discutată în ordinea amintită.

Estrogenii naturali. Estrogenii naturali pot fi izolaţi din organele şi excreţiile mamiferelor. Toţi steroizii pot fi clasificaţi din punct de vedere chimic ca derivaţi ai ciclopentafenantrenului (tabelul 63). Totuşi, deoarece nucleul fenantrenic al celor mai mulţi hormoni steroizi este aproape complet saturat, este mult mai comod de a lega structura lor de perhidrociclopentafenantren.

Caracteristicile chimice ale estrogenilor sînt: nesaturarea inelului A, o grupare hidroxil fenolică în poziţia 3 şi o grupare metil în poziţia 13. Primele 2 proprietăţi sînt utilizate pentru a separa estrogenii de alţi steroizi din substanţele biologice, ca şi pentru determinarea lor chimică.

Precum s-a amintit înainte, primul estrogen cristalizat a fost izolat de către Doisy şi colaboratorii şi de către Butenandt. Doisy a numit substanţa sa *teelin*, dar alţi cercetători nu au utilizat această terminologie. Pentru a se evita confuzia, Comitetul de standardizare a hormonilor sexuali, din Liga Naţiunilor (1935), a numit în mod oficial această substanţă *estronă*.

Scanned with OKEN Scanner

Estrona este un estrogen foarte activ şi este folosită ca standard pentru a compara activitatea compuşilor înrudiţi. A fost izolată din lichidul folicular, ca şi din perfuzatele ovariene, şi probabil este secretată de către ovar.

Un alt estrogen cunoscut ca fiind secretat de către ovar este β-17-estradiolul (cunoscut înainte ca α-estradiol), denumit actualmente *estradiol*. Prima oară, compusul a fost obţinut prin reducerea estronei (Schwenk şi Hildebrandt, 1933); abia apoi a fost izolat din ovar (MacCorquodale şi alţii, 1935). Estradiolul este cel mai activ estrogen natural. În organism reacţia reversibilă dintre estronă şi estradiol se produce în ambele sensuri.

Estriolul a fost izolat din urină, în mod independent, de către Doisy şi colaboratorii şi de către Marian, în 1930. Compusul este un hidrat de estronă. Estriolul urinar poate proveni, fie din estronă, fie din estradiol. El este mai puţin activ decît precursorii săi.

Un grup de estrogeni poate fi obţinut din urina iepelor însărcinate. Primii 2 identificaţi au fost *ecvilina* şi *ecvilinina* (Girard şi alţii, 1932). Ele se aseamănă cu estrona în ceea ce priveşte structura, dar au o dublă legătură adiţională în inel. Compuşii nu sînt disponibili sub formă purificată, dar sînt conţinuţi în mixturile estrogenice obţinute din urina iepelor însărcinate.

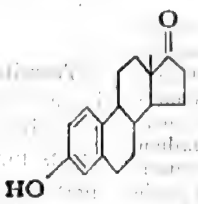
Esterii şi produşii de conjugare ai estrogenilor naturali. Estrogenii naturali pot fi esterificaţi *in vitro*, cu acizi ca acidul acetic, propionic, benzoic, palmitic etc. Dacă esterii rezultaţi sînt injectaţi intramuscular, ei sînt mult mai încet absorbiţi decît alcoolii liberi şi astfel au o acţiune mai prelungită. Estrogenii sînt excretaţi prin urină conjugaţi cu acidul glicuronic sau cu acidul sulfuric. Prin metode adecvate, ei pot fi extraşi din urină sub formă de produşi de conjugare; aceştia reprezintă tipul de estrogen hidrosolubil.

Estrogenii semisintetici. Singurul compus important din această categorie este etinilestradiolul (tabelul 63). Introducerea grupului etinil îi creşte mult stabilitatea în tubul digestiv.

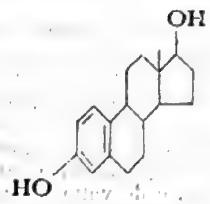
Tabelul 63

Relaţiile structurale dintre ciclopentanoperhidrofenantren, estrogenii naturali şi estrogenii semisintetici

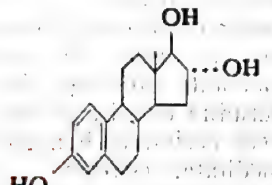
Ciclopentanoperhidrofenantren



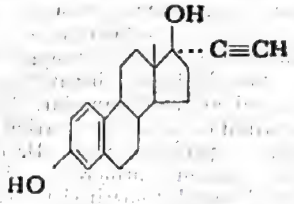
Estronă



β-17-estradiol

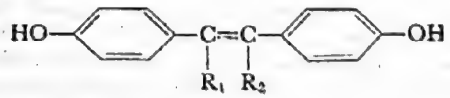


Estriol



Etinilestradiol

Estrogenii sintetici. Un număr de substanţe sintetice, cu o structură mai puţin complicată decît estrogenii naturali, posedă o activitate estrogenică marcată. Primii compuşi de acest tip care au fost bine studiaţi au fost derivaţii de difeniletilenă (stilbenă). Dodds şi colaboratorii (1938) au studiat relaţia dintre structură şi activitate, la această serie. Rezultatele cele mai interesante au fost obţinute cu o categorie de compuşi la care în structura de bază, 4,4′-dihidroxistilben (stilbestrol), au fost substituite grupări alkyl (R_1, R_2), precum se arată în formula următoare:



Activitatea cea mai mare o are dietilstilbestrolul α,α′-dietil-4,4′-dihidroxistilben, în care au fost substituite 2 grupări etil. Datorită uşurinţei sintezei, preţului de cost scăzut şi accesibilităţii sale, dietilstilbestrolul este aplicat pe scară largă ca estrogen. În tratament au mai fost introduşi şi alţi compuşi înru-

diți. Estrogenii sintetici care sînt incluși în M.N.N. sînt prezentați în tabelul 64.

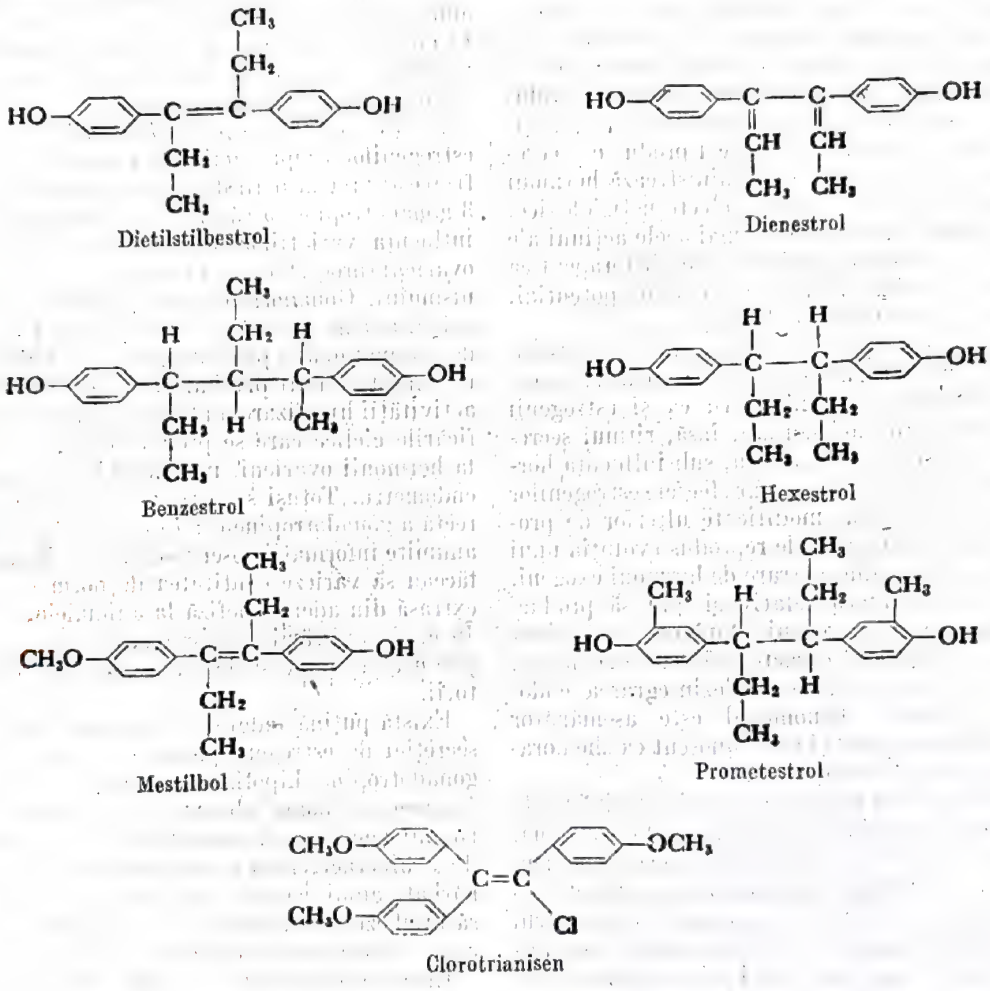
Proestrogenii. Anumiți derivați de trifeniletilenă au o activitate estrogenică mică sau nulă pînă după absorbție, cînd sînt transformați în estrogeni activi, prin procese metabolice. Mai mult, unii compuși din această clasă sînt stocați în grăsimea din organism și astfel au o acțiune prelungită (Emmens, 1941; Robson și Ansari, 1943). Un compus de acest tip este clorotrianisenul, a cărui formulă se găsește în tabelul 64.

Funcțiile fiziologice. Vom prezenta numai un scurt rezumat al funcțiilor fiziologice. Una dintre acțiunile importante ale estrogenilor se exercită asupra uterului. În timpul pubertății se produce o creștere marcată a miometrului. Concomitent este stimulată și maturarea endometrului, iar modificările ciclice endometriale, determinate de estrogeni și progesteron, duc la apariția menstruației. Nu vom analiza aici concepțiile actuale asupra fiziologiei menstruației. Lucrări excelente au prezentat Reynolds (1947) și Hoffman (1948). Efectele hormonilor gonadotropi asupra activității secretoare a ovarului au fost discutate în capitolul 67. Estrogenii stimulează și creșterea altor formațiuni derivate din canalul Müller, ca de exemplu trompele Fallope și vaginul.

De secreția estrogenilor depind caracterele sexuale secundare ale femeii. Ei stimulează creșterea și dezvol-

Tabelul 64

Cei mai importanți estrogeni sintetici



tarea sînilor, creşterea părului axilar şi pubian, maturarea pielii, modificări ale siluetei etc. Hormonii estrogeni favorizează de asemenea osificarea cartilajelor oaselor lungi.

În absenţa unei secreţii suficiente de hormoni estrogeni, maturarea sexuală este deficitară. Totuşi nu trebuie trasă concluzia că deficienţa este totdeauna datorită unei insuficienţe ovariene primitive. Hipogonadismul mai poate fi provocat şi de o insuficienţă tiroidiană, de o secreţie insuficientă de hormoni gonadotropi, de o alimentaţie necorespunzătoare etc.

Acţiuni farmacologice. Discuţia va fi limitată la efectele estrogenilor exogeni. Cînd se administrează substanţe estrogene în doze corespunzătoare nivelului menţinut de secreţia endogenă normală, răspunsul obţinut este foarte asemănător cu cel produs de secreţia de hormon. Totuşi, cînd se administrează hormoni în doze mari se pot obţine multe efecte nefiziologice. În cele ce urmează vom descrie numai acele acţiuni ale estrogenilor care justifică utilizarea lor în terapeutică sau care sînt considerate a fi un pericol potenţial, atunci cînd tratamentul se prelungeşte.

Acţiuni asupra uterului. Estrogenii exogeni pot produce aceleaşi modificări proliferative în miometru şi endometru ca şi estrogenii secretaţi natural. În mod normal, însă, ritmul secreţiei de estrogeni se schimbă mereu, sub influenţa hormonilor gonadotropi hipofizari, iar efectele estrogenilor asupra endometrului sînt modificate ulterior de progesteron. De aceea este greu de reprodus evoluţia unui ciclu menstrual prin administrare de hormoni exogeni. În schimb este un lucru relativ simplu să produci hemoragii uterine cu estrogeni. După ce s-au obţinut modificările proliferative caracteristice în endometru, suprimarea hormonului duce la dezintegrarea endometrului proliferativ. Fenomenul este asemănător cu „hemoragia anovulară" şi este cunoscut ca „hemoragia de suprimare a estrogenului".

Trebuie să subliniem însă că hemoragia uterină poate să apară chiar dacă administrarea estrogenilor continuă. S-au emis diferite teorii pentru a explica acest fenomen. O explicaţie relativ simplă postulează că, sub efectul unei stimulări de durată cu estrogeni, endometrul proliferează atît de mult, încît pînă la urmă doza iniţială devine insuficientă pentru a-i asigura vitalitatea, şi deci mucoasa se dezintegrează şi apare hemoragia. Semnificaţia practică a hemoragiei uterine în cursul tratamentului prelungit cu estrogeni va fi discutată la utilizările terapeutice.

La multe specii de mamifere, administrarea estrogenilor în timpul sarcinii provoacă *avort*. Avortul determinat de estrogeni la începutul sarcinii este probabil rezultatul modificărilor endometriale, care tulbură circulaţia placentară. În ultimele luni de sarcină, doza abortivă este foarte mare şi acţionează probabil prin creşterea motilităţii uterine. Nu există dovezi că estrogenii exogeni ar produce avort la femeile însărcinate. De fapt, ei sînt utilizaţi pentru a împiedica avortul (vezi mai jos).

Multe cercetări s-au ocupat cu efectele estrogenilor asupra *embriogenezei*, cu referire specială la creşterea şi dezvoltarea gonadelor şi a organelor de reproducere accesorii (Jost, 1948; Pincus, 1950). Cu toate că aceste efecte au fost demonstrate la animalele de experienţă, administrarea unor doze mari de estrogeni şi androgeni, la începutul sarcinii, nu pare să producă efecte defavorabile asupra organelor de reproducere ale fătului uman (Davis şi Potter, 1948).

Acţiuni asupra hipofizei. Acţiunea estrogenilor asupra activităţii secretoare a adenohipofizei este greu de definit. Hipofiza anterioară elaborează 3 gonadotropine, a căror secreţie se bănuieşte a fi sub influenţa variaţiilor de concentraţie ale hormonilor ovarieni (progesterona şi estrogenul) din umorile organismului. Gonadotropinele hipofizare pot fi găsite în urină, dar nu pot fi izolate cu uşurinţă şi sînt greu de determinat una în prezenţa celeilalte. Prin urmare, cele mai multe studii privind efectele estrogenilor asupra activităţii hipofizare au fost efectuate urmărind modificările ciclice care se produc în organele ce răspund la hormonii ovarieni, în special în epiteliul vaginal şi endometru. Totuşi s-a utilizat şi testarea urinară directă a gonadotropinelor. În plus au mai fost obţinute anumite informaţii observînd măsura în care estrogenii făceau să varieze cantitatea de hormon care poate fi extrasă din adenohipofiză la animalele de experienţă. În ciuda aplicării acestor tehnici multiple, cunoştinţele noastre în acest domeniu sînt reduse şi contradictorii.

Există puţină îndoială asupra faptului că încetarea secreţiei de estrogeni produce o secreţie excesivă de gonadotropine hipofizare, şi în special HSF. Acest fenomen se poate observa după gonadectomie şi în timpul menopauzei. Administrarea unui estrogen împiedică hiperactivitatea compensatoare hipofizară. La bărbat, administrarea estrogenilor pare de asemenea să inhibeze secreţia de HSF, după cum o indică tulburarea spermatogenezei (Zondek, 1940).

Efectele estrogenilor asupra activităţii hipofizei, în timpul ciclului menstrual normal, sînt complexe. În general, se admite că administrarea estrogenilor la începutul ciclului menstrual întîrzie ovulaţia şi prelungeşte ciclul. Administrarea continuă a unor doze mari de estrogeni inhibează ovulaţia (Brown şi alţii, 1948). Dacă se administrează estrogenii în a doua jumătate a ciclului, efectele sînt foarte mici.

Există 2 explicaţii pentru fenomenele de mai sus. Cea clasică susţine că o concentraţie anormală de estro-

Scanned with OKEN Scanner

geni inhibează secreţia gonadotropinelor din hipofiza anterioară. Totuşi, dovezi recente arată că acţiunea estrogenilor ar fi mai curînd de a stimula liberarea gonadotropinelor. Astfel, dacă se dau estrogeni la începutul ciclului, gonadotropinele răspunzătoare de ovulaţie şi de funcţia luteală sînt liberate prematur, într-o perioadă în care folicului nu este suficient de dezvoltat pentru a răspunde într-un mod normal. Dacă se continuă administrarea estrogenilor, spolierea hormonală a adenohipofizei persistă şi ovulaţia nu se mai produce. Totuşi, dacă se dau estrogenii numai pentru o scurtă perioadă de timp, conţinutul hipofizei în gonadotropi se restabileşte şi ovulaţia se produce, dar ceva mai tîrziu decît în mod normal. Dacă estrogenii se administrează în partea a doua a ciclului, hipofiza este deja spoliată de gonadotropi de către ovulaţia normală şi deci nu se mai observă nici un efect. Dacă estrogenii sînt suprimaţi la sfîrşitul ciclului, hipofiza are suficient timp să stocheze cantităţi adecvate de gonadotropi pentru a efectua ovulaţia în ciclul următor (Brown şi alţii, 1953). Continuarea cercetărilor asupra acestor relaţii complexe poate aduce date de o extremă importanţă. Aceste cercetări nu numai că vor contribui la utilizarea raţională a hormonilor sexuali în terapeutică, ci vor putea de asemenea să ducă la o înţelegere deplină a ciclului menstrual.

Estrogenii determină probabil liberarea şi a altor hormoni hipofizari decît cei gonadotropi (Roberts şi Szego, 1953). Se admite în general că estrogenii favorizează, într-o oarecare măsură, secreţia hormonului adrenocorticotrop. Aceasta se evidenţiază prin creşterea dimensiunilor suprarenalelor, creşterea excreţiei de corticoizi urinari, scăderea acidului ascorbic din medulosuprarenală şi a colesterolului şi o creştere a gliconeogenezei. S-a demonstrat de asemnea că administrarea unor cantităţi mari de estrogeni tulbură interrelaţiile dintre hipofiză şi tiroidă (Salter, 1950).

Acţiuni asupra sistemului scheletal. Estrogenii au un efect marcat asupra scheletului (Gardner şi Pfeifer, 1943; Albright, 1946). Efectele diferă de la specie la specie. În anumite condiţii, estrogenii influenţează de asemenea şi metabolismul calciului. La oameni, hormonii sexuali reglează morfogeneza scheletului. Cantităţi mari de estrogeni inhibează creşterea cartilajului şi, în consecinţă, creşterea în lungime a oaselor. Estrogenii măresc de asemenea şi proliferarea oaselor cu măduvă, probabil prin stimularea osteoblaştilor. Se crede că absenţa acestei stimulări este cauza osteoporozei care apare după menopauză.

Acţiuni asupra electroliţilor şi retenţiei de apă. Unii hormoni steroizi măresc reabsorbţia renală a sărurilor de sodiu şi a apei. Dezoxicorticosteronul posedă într-un grad important această proprietate (pag. 1367). Estrogenii sînt mult mai puţin activi în această privinţă (Thorn şi Engel, 1938), dar în anumite condiţii administrarea lor continuă poate provoca un bilanţ hidroelectrolitic pozitiv şi edeme. Edemele nu sînt rare la indivizii mai în vîrstă care au fost trataţi cu estrogeni perioade lungi de timp, pentru osteoporoză sau carcinom. Hipoproteinemia şi insuficienţa cardiacă latentă predispun la edeme provocate de estrogeni. Dacă terapia cu estrogeni trebuie continuată, restricţia de sare, utilizarea periodică a diureticelor şi digitalizarea devin necesare. În unele cazuri este necesară întreruperea tratamentului hormonal.

Acţiuni metabolice. Unii dintre steroizi, în special androgenii şi steroizii corticali, influenţează în mod semnificativ metabolismul intermediar. Estrogenii nu joacă un rol deosebit în această privinţă. Administrarea lor poate fi însoţită de un bilanţ azotat uşor pozitiv, dar trecător (Knowlton şi alţii, 1942; Albright şi Reifenstein, 1948).

Mecanismul celular fundamental, prin care estrogenii îşi exercită efectele trofice asupra formaţiunilor derivate din canalul Müller, merită o atenţie deosebită. S-au efectuat numeroase studii privind acţiunea estrogenilor asupra diferitelor sisteme enzimatice (Pincus, 1950, Lieberman şi Teich, 1953). O observaţie interesantă este că estrogenii măresc mult activitatea fosfatazei alcaline din glandele uterine, din epiteliu şi din miometru (Atkinson şi Elftman, 1947, Atkinson şi Engle, 1947). Un alt fapt sugestiv este că, în absenţa cantităţii adecvate de acid folic sau în prezenţa antagoniştilor acidului folic, efectele estrogenilor asupra organelor efectoare, ca de exemplu uterul şi glandele mamare, sînt foarte mult reduse (Hertz, 1948; Silver, 1954). Cum acidul folic este interesat direct în metabolismul acizilor nucleici, se pune întrebarea dacă inhibiţia este nespecifică sau dacă nu cumva există o relaţie strînsă între hormon şi vitamină. În favoarea primului punct de vedere pledează faptul că acţiunea trofică a estrogenilor nu este complet inhibată, nici chiar cînd cantităţile de antagonişti ai acidului folic sînt foarte mari. Acest fapt denotă că acidul folic acţionează ca un factor esenţial pentru sinteza acidului nucleic şi că deficitul său este mai degrabă un factor de limitare a proliferării maximale. Pe de altă parte, unele dintre răspunsurile trofice la androgeni nu sînt inhibate de antagoniştii acidului folic. Aceste relaţii interesante pot aduce eventual oarecare lumină asupra mecanismului de acţiune al hormonilor sexuali.

Efectele asupra hematopoezei. La anumite specii de mamifere, estrogenii suprimă hematopoeza. La cîini, această inhibiţie este atît de puternică, încît administrarea continuă de estrogeni produce

o aplazie completă a măduvei oaselor (Crafts, 1948). La om se pare că dozele mari de estrogeni nu exercită vreun efect apreciabil asupra hematopoezei (Karnaky, 1947).

Acţiune carcinogenă. La cîteva specii de mamifere, în special la unele rase selecţionate de şoareci, administrarea prelungită de estrogeni determină apariţia de tumori mamare, uterine, hipofizare, testiculare, limfoide şi osteogene. Factorii ereditari limitează răspunsul carcinogen la şoarecii de anumite rase. Prin urmare, *stricto sensu*, estrogenii sînt carcinogeni la anumite specii (Gardner, 1944). La primate nu s-a demonstrat o acţiune carcinogenă a estrogenilor. Cu toate acestea nu putem fi siguri că administrarea continuă a unor doze mari de estrogeni, la om, nu poate duce la modificări maligne în ţesuturile susceptibile în anumite condiţii ereditare. De aceea, terapeuţii circumspecţi nu recomandă administrarea energică de estrogeni, la bolnavii cu antecedente familiale de carcinom mamar sau uterin. Acţiunea carcinogenă a estrogenilor, la animalele de experienţă, a fost referată de către Gardner (1944, 1946).

Antagonismul estrogeni-androgeni. Anumite răspunsuri la administrarea de estrogeni pot fi antagonizate prin androgeni, şi invers. Mai mult, se pare că interacţiunile şi antagonismele se extind la întregul grup al hormonilor steroizi. Mecanismele acestor antagonisme sînt greu de analizat, în special la animalul întreg, din cauza efectelor hormonilor asupra activităţii hipofizei anterioare. Totuşi există din ce în ce mai multe dovezi, care arată că antagonismul dintre steroizi are loc la nivelul organului efector. De exemplu, efectele androgenilor asupra creşterii crestei claponilor pot fi antagonizate în mod specific prin aplicarea locală a unor mici cantităţi de estrogen. De asemenea se pare că efectele estrogenilor şi androgenilor asupra ţesutului prostatic ar fi antagonice, dovadă fiind faptul că administrarea estrogenilor sprijină eficacitatea orhiectomiei în tratamentul cancerului de prostată. Dezvoltarea acestor concepţii este importantă, fiindcă ele pot duce la o utilizare mai raţională a hormonilor în terapeutică. Subiectul complex al interacţiunilor steroide a fost referat de către Roberts şi Szego (1953).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Aceste subiecte foarte importante au concentrat atenţia multor cercetători. Ele vor fi discutate mai amănunţit din cauza relaţiei lor cu unele aspecte practice ale tratamentului cu estrogeni, ca dozajul şi calea de administrare. Mai mult, cînd cunoaşterea metabolismului şi a excreţiei estrogenilor endogeni va fi mai avansată, recunoaşterea tulburărilor clinice produse de secreţia sau metabolismul anormal al estrogenilor va deveni mai uşoară.

Absorbţie. Estrogenii pot fi absorbiţi prin piele şi mucoase, după aplicare locală, după ingestie orală şi după injectare subcutanată sau intramusculară.

Aplicări locale. Estrogenii sînt deseori aplicaţi topic, cînd se urmăreşte o acţiune locală (vezi mai jos). Totuşi, nu trebuie să uităm că absorbţia hormonului prin piele şi mucoase poate fi considerabilă (Speert, 1948). De aceea, cînd tratamentul urmăreşte mai degrabă o acţiune locală decît una generală, posologia trebuie aleasă cu grijă. De exemplu, aplicarea unui unguent care conţine estrogeni sau utilizarea unor ovule vaginale cu estrogeni pot produce efecte generale marcate.

Administrare peroralã. Toţi estrogenii sînt absorbiţi într-un anumit grad din tubul gastro-intestinal, dar eficacitatea absorbţiei la acest nivel variază mult de la preparat la preparat. Dintre estrogenii naturali, numai *estriolul* îşi păstrează cea mai mare parte din activitate după ingestie. Produşii de conjugare ai estrogenilor naturali sînt absorbiţi sub formă activă, după administrarea orală. Acelaşi lucru este valabil pentru *etinilestradiol*, un estrogen parţial sintetic. Estrogenii sintetici sînt repede absorbiţi din tubul digestiv, cu o pierdere relativ mică de activitate.

Administrare în injecţii. Estrogenii dizolvaţi în ulei sînt repede absorbiţi după injectare intramusculară. De fapt, absorbţia şi distrugerea metabolică sînt atît de rapide, în aceste circumstanţe, încît s-au utilizat diferite tehnici pentru a întîrzia absorbţia şi a prelungi acţiunea. După cum am arătat mai sus, absorbţia din muşchi este mult încetinită dacă estrogenii sînt administraţi sub formă de esteri. Acest fapt este valabil, atît pentru estrogenii sintetici, cît şi pentru cei naturali. Pentru a obţine o acţiune prelungită, ei mai pot fi administraţi intramuscular şi sub formă de suspensie apoasă.

Metabolism intermediar. Deşi s-au efectuat cercetări amănunţite în acest domeniu, cunoştinţele noastre asupra metabolismului estrogenilor sînt departe de a fi complete. Problema este complicată de diferenţele care există între specii şi de tipurile limitate de cercetări care se pot efectua la om.

În general se admite că la animalele de experienţă, cam 90% din estrogenii naturali administraţi parenteral sînt degradaţi în corp. Această cifră este aceeaşi, indiferent de doză. Probabil că o proporţie însemnată din estrogenii endogeni suferă de asemenea o degradare metabolică. La subprimate se pare că ficatul este sediul principal de inactivare a estrogenilor, alte ţesuturi participînd în mai mică măsură. Distrugerea estrogenilor în ficat, la animale de experienţă, ca şobolanul şi iepurele, a fost dovedită. Steroizii sînt inactivaţi, atît de organul perfuzat (Schiller, 1945), cît şi de feliile de ficat (Heller, 1940). Transplantarea

Scanned with OKEN Scanner

ovarelor la niveluri irigate de circulaţia portală duce la anestru şi atrofie uterină.

Dacă ulterior ovarele sînt transplantate subcutanat, ciclul normal reapare (Golden şi Sevringhaus, 1938; Engel, 1944). Dacă funcţia ficatului este lezată prin substanţe hepatotoxice, ciroză alimentară, hepatectomie parţială, inaniţie, estrogenii sînt degradaţi într-o măsură mai mică (Talbot, 1939; Shipley şi György, 1944; Schiller şi Pincus, 1944; Drill şi Pfeifer, 1946; Jailer, 1948).

Dovezile că ficatul este sediul principal al inactivării estrogenilor la primate sînt mult mai controversate. Excreţia urinară a estrogenilor endogeni, la bărbaţii cu ciroză hepatică, este mult mai mare decît la bărbaţii sănătoşi. Mai mult, aceşti bolnavi pot să excrete mai mult de 80% dintr-o doză de estrogeni exogeni (Glass şi alţii, 1944). Un defect asemănător în ceea ce priveşte metabolismul estrogenilor a fost observat la bărbaţii cu hepatită epidemică (Gilder şi Hoagland, 1946). Totuşi, van Wagenen şi Gardner (1950) au transplantat ovarele maimuţelor mature şi nemature în splină (circulaţia portală hepatică) şi nu au observat nici o modificare a ciclului menstrual sau a momentului de apariţie a maturităţii sexuale. Ei au tras concluzia că, la primate, ficatul joacă un rol de mică importanţă în degradarea estrogenilor. Mai mult, este interesant că la şobolan etinilestradiolul este de treizeci de ori mai puţin activ *per os* decît parenteral; la om, compusul este aproape tot atît de activ pe cale orală, ca şi parenteral (Thompson, 1948). Aceste deosebiri pot fi datorite faptului că inactivarea hepatică diferă mult de la specie la specie. Astăzi se ştie că, la toate speciile, 90% sau mai mult din estrogenii exogeni naturali sînt degradaţi; mai rămîne de determinat sediul specific al degradării metabolice la fiecare specie în parte. Subiectul complex al metabolismului estrogenilor a fost referat de către Pearlman (1948), Jailer (1949), Heard (1949), Segaloff (1949), Glass (1950) şi Lieberman şi Teich (1953).

Metabolismul *estrogenilor sintetici* nu a fost atît de amplu studiat ca cel al compuşilor naturali. Totuşi se ştie că ei sînt degradaţi într-o măsură mai mică. Aproximativ 25% dintr-o doză dată rămîne nedegradată şi apare în urină sub formă conjugată. Proestrogenul (clorotrianisenul) este stocat în grăsimea din organism. Acest lucru nu este însă valabil pentru alţi estrogeni sintetici (Greenblatt şi Brown, 1952). Ca rezultat al stocării în ţesutul adipos, acţiunea lui este mult prelungită. În organism, clorotrianisenul este transformat într-un compus intermediar necunoscut, care este mult mai activ decît substanţa originală. Se crede că transformarea are loc la nivelul ficatului.

Transformările reversibile ale estrogenilor naturali. Transformări reversibile ale estrogenilor naturali apar la toate speciile. Este ştiut că la om estradiolul poate fi convertit în estronă. Se poate produce însă şi reacţia opusă. De asemenea, estrona poate fi transformată în estriol; reacţia inversă însă nu se poate produce. Nu se ştie precis dacă estradiolul poate fi transformat direct în estriol. *In vitro*, transformarea poate fi îndeplinită de numeroase ţesuturi (Ryan şi Engel, 1953).

Natura estrogenilor circulanţi. În acest domeniu s-au făcut puţine cercetări, iar rezultatele sînt discordante. De exemplu, Szego şi Roberts (1946) cred că majoritatea estrogenilor circulanţi de la om se găsesc sub formă conjugată hidrosolubilă (glicuronid), din care o proporţie de 2/3 este legată de o lipoproteină. Pe de altă parte, Werthessen şi colaboratorii (1948) cred că cea mai mare parte din hormon circulă sub formă liberă. Nu a fost determinată constituţia chimică a hormonului circulant.

Excreţie. Estrogenii sînt excretaţi prin bilă şi prin urină. Excreţia biliară a estrogenilor poate fi uşor demonstrată la cîinii cu fistulă biliară. De fapt, Cantarow şi colaboratorii (1942 şi anii următori) susţin că un procent ridicat din estrona sau estradiolul administrat parenteral pot fi recuperate din bila cîinilor. Ei emit ipoteza unei circulaţii entero-hepatice a estrogenilor, cu o degradare metabolică treptată, pe măsură ce steroizii trec, în mod repetat, prin ficat. În afară de excreţia biliară există şi o excreţie directă a estrogenului în intestin (Pearlman şi alţii, 1948). O cantitate mică din estrogenii excretaţi în intestinul gros nu se reabsoarbe şi este eliminată prin fecale. În mod obişnuit, excreţia prin fecale este neglijabilă; ea creşte considerabil în timpul sarcinii (Levin, 1945).

Aproximativ 2 pînă la 10% din activitatea estrogenilor administraţi parenteral poate fi recuperată din urină. Estrogenii prezenţi în urină sînt conjugaţi cu acizii glicuronic şi sulfuric. Probabil că un procent asemănător de estrogeni endogeni scapă distrugerii şi apar în urină. Prin urmare, determinarea estrogenilor urinari ne furnizează anumite informaţii asupra ritmului producerii endogene. La femei, cifra excreţiei urinare a estrogenilor în 24 de ore, exprimată în estronă, variază în timpul menstruaţiei între minimum 5—20 de micrograme şi maximum 60—100 de micrograme. La bărbaţii normali, excreţia zilnică urinară variază între 5 şi 25 de micrograme.

Testare biologică şi standardizare. Activitatea substanţelor estrogene este testată biologic pe şobolani, prin metoda Allen şi Doisy, care a fost menţionată mai sus. *O unitate internaţională* reprezintă activitatea estrogenică a 0,1 micrograme de estronă cristalizată. Substanţele estrogene cristalizate nu trebuie să fie testate; dozele de estronă cristalizată, estriol, estradiol şi estrogeni sintetici sînt exprimate de regulă în miligrame şi nu în unităţi. Activitatea mixturilor

Scanned with OKEN Scanner

preparate din urină trebuie, însă, exprimată în unităţi. Din nefericire, la testarea multor preparate neoficiale mai este încă utilizată vechea unitate-şobolan, a lui Allen şi Doisy, care, în funcţie de compus şi de metoda de testare, este de 3—20 de ori mai activă decît unitatea internaţională curentă. Dacă se cunoaşte relaţia dintre unitatea internaţională, unitatea Allen-Doisy şi estrona cristalizată, se poate calcula activitatea comparativă a majorităţii preparatelor care ne stau la dispoziţie.

Preparate şi căi de administrare. Sînt atît de numeroase preparatele de estrogeni, încît nu le vom descrie decît pe cele oficiale sau care apar în M.N.N.

Dipropionatul de estradiol, F.S.U., şi benzoatul de estradiol, F.S.U., sînt pulberi cristaline, albe sau uşor gălbui. Ele sînt aproape insolubile în apă şi puţin solubile în uleiuri vegetale. Ambele se administrează exclusiv pe cale intramusculară. Preparatele oficiale de benzoat includ de asemenea o soluţie în ulei şi o suspensie apoasă. Dipropionatul oficial este o soluţie în ulei. Alte preparate sînt: *estradiol*, F.N., *estradiol în suspensie apoasă*, F.N., *pelete de estradiol*, F.N. şi *tablete de estradiol*, F.N. Nu se recomandă administrarea orală a acestor estrogeni, iar absorbţia după administrarea intramusculară este mai rapidă decît ar fi de dorit. Preparatele de estradiol şi esterii acestuia sînt livraţi sub o diversitate de nume. Preparatele injectabile neoficiale conţin de la 0,1 pînă la 5 mg pe mililitru.

Estrona, F.S.U., este o pulbere albă, cristalină. Este livrată în soluţie uleioasă (0,2—1 mg/ml) şi în suspensie apoasă (1—5 mg/ml). Ambele tipuri de preparate sînt pentru injecţii intramusculare. Estrona se găseşte şi sub formă de ovule vaginale, care conţin 0,2 mg estrogen.

Estriolul, M.N.N., este o pulbere albă, cristalină. Este livrat în capsule şi în alte forme pentru administrare orală, în cantităţi variind între 0,06 şi 0,24 mg.

Unele preparate sînt mixturi de estrogeni, obţinute din urina iepelor însărcinate. Urina este astfel extrasă încît să conserve estrogenii sub formă de conjugaţi. Preparatul rezultat este cunoscut sub formă de *substanţe estrogene*, F.S.U. Componentul principal al acestor mixturi este sulfatul sodic de estronă, la care se adaugă cantităţi variate de estrogeni ecvini conjugaţi. Activitatea produşilor conjugaţi hidrosolubili este măsurată printr-un test combinat, chimic şi biologic, şi este exprimată în miligrame dintr-o cantitate echivalentă de sulfat sodic de estronă. Preparatul este utilizat peroral sau local, sub formă de tablete sau ovule vaginale. Este livrat sub formă de tablete (0,63—2,5 mg) sau soluţie apoasă conţinînd 0,16 mg/ml. Preparatele de acest tip, înregistrate, sînt *premarin, conestron, konogen şi hormesteral*. De asemenea, în farmacii se găsesc şi conjugaţii sintetici ai estrogenilor. Un preparat de acest tip este *sulfatul piperazinic de estronă*, M.N.N., cunoscut sub numele neoficial de *sulestrex-piperazină*. Compusul se găseşte sub formă de pulbere albă, cristalină, care este greu solubilă în apă. Se administrează peroral şi se găseşte în tablete, conţinînd 0,75, 1,5 şi 3 mg.

Etinilestradiolul, F.S.U., este un estrogen parţial sintetic. Este o pulbere fină, albă, cristalină, fără miros, care este insolubilă în apă, dar solubilă în uleiuri vegetale şi solvenţi organici. Administrat parenteral este tot atît de activ ca şi estradiolul şi îşi pierde puţin din activitate cînd este administrat pe cale orală, la oameni. Astfel, etinilestradiolul este cel mai activ estrogen pe cale orală. Numai preparatele orale au fost date în uz. Acestea constau în tabelete (0,02 şi 0,05 mg) şi o soluţie în sirop de cireşe sălbatice cu 20% alcool (0,007 5 mg/ml), găsindu-se sub o întreagă varietate de denumiri neoficiale.

Estrogenii sintetici se găsesc în farmacii sub multe forme. *Dietilstilbestrolul*, F.S.U., este o pulbere albă, cristalină, fără miros, insolubilă în apă, dar solubilă în solvenţi organici şi uleiuri vegetale. Alte forme oficiale ale substanţei sînt tabletele de *dietilstilbestrol*, F.S.U., şi *injecţiile de dietilstilbestrol*, F.N. Tabletele conţin 0,1—5 mg estrogen. Soluţiile în ulei, pentru injecţii intramusculare, conţin 0,1—5 mg/ml. Ovulele vaginale conţin de asemenea 0,1—5 mg. Dipropionatul de dietilstilbestrol, M.N.N., este livrat sub formă de tablete (0,1; 1 şi 5 mg), pentru administrare orală, şi în soluţii uleioase (0,5; 1 sau 5 mg/ml) pentru injecţii intramusculare.

Meslilbolul, M.N.N., *(monomestrol)* este eterul monometilic al dietilstilbestrolului. El este livrat sub formă de tablete, conţinînd 0,25—5 mg, şi în soluţie uleioasă pentru injecţii intramusculare, avînd o concentraţie de 10 şi 25 mg/ml.

Benzestrolul, M.N.N., este o pulbere albă, cristalină, fără miros, practic insolubilă în apă, dar solubilă în uleiuri şi solvenţi organici. Există sub formă de tablete (0,5—5 mg) şi ca elixir (0,5 mg/ml), pentru administrare perorală. Compusul mai este livrat sub formă de tablete vaginale (0,5 mg) şi soluţie uleioasă (5 mg/ml) pentru injecţii intramusculare.

Hexestrolul, M.N.N., are proprietăţi fizice asemănătoare cu cele ale benzestrolului. Este livrat sub formă de tablete (1—3 mg) şi soluţie uleioasă (1—5 mg/ml), pentru injecţii intramusculare.

Dipropionatul de prometestrol, M.N.N., *(meprandipropionat)* se găseşte sub formă de tablete de 1 mg, pentru administrare orală.

Dienestrolul, M.N.N., este livrat sub formă de tablete (0,1; 0,5 şi 1,5 mg) şi ca suspensie apoasă (5 mg/ml) pentru injecţii intramusculare.

Clorotrianisenul, M.N.N., cunoscut şi sub numele de *TACE*, este cel mai puţin activ dintre estrogenii orali. Caracteristicile metabolismului său au fost deja discutate. Este livrat în capsule care conţin 12 mg estrogen dizolvat în ulei de cereale.

Activitate comparativă şi posologie. Activitatea comparativă a estrogenilor variază în funcţie de specie, calea de administrare şi testul utilizat. Desigur că interesul se centrează asupra activităţii diferiţilor estrogeni la femeie. Cercetări în acest domeniu se datoresc lui Allen (1944), Segaloff (1949) şi Ryden (1949, 1950). S-au utilizat diferiţi indici de activitate: hemoragia de întrerupere, modificarea secreţiei vaginale şi proliferarea endometrială la femeile castrate. Eckstein şi colaboratorii (1952) au efectuat un studiu amplu asupra activităţii comparative a estrogenilor la maimuţa *Rhesus*. Cifrele din tabelul 65 se bazează pe cercetările citate mai sus şi pe experienţa cîştigată în clinică. Ele traduc cu aproximaţie activitatea comparativă a diferiţilor estrogeni administraţi pe căile indicate. În practică se recomandă însă ca medicul să se familiarizeze cu rezultatele obţinute cu unul sau două preparate, astfel încît să le poată prescrie în mod judicios.

Posologia unui preparat estrogenic variază în limite largi, în funcţie de boala care trebuie tratată. Acest

Scanned with OKEN Scanner

fapt, împreună cu dificultatea de a compara activităţile diferiţilor estrogeni sintetici şi naturali, complică foarte mult problema dozajului. Practic posologia nu poate fi exprimată decît în termeni de doze mici, intermediare şi mari. Aşa am procedat în tabelul 65. Posologia va fi prezentată amănunţit mai jos, în paragraful utilizărilor terapeutice. Cu această ocazie se va indica doza numai pentru unul sau două preparate. Doza comparativă pentru alţi estrogeni poate fi dedusă din tabelul 65.

Uneori pot să apară *rash*-uri cutanate. Se pare că dietilstilbestrolul determină cel mai mare procent de reacţii secundare. Incidenţa este cam de 10%. Etinilestradiolul poate uneori să producă tulburări gastro-intestinale. De aceea, unii privesc cu scepticism afirmaţia că anumite preparate sintetice, administrate peroral, sînt lipsite de reacţii secundare nocive. După toate aparenţele se vede că, indiferent de preparatul utilizat, incidenţa tulburărilor gastro-intestinale depinde de doză, exprimată în termeni de activitate

Tabelul 65

Posologia diferitelor preparate de estrogeni

Calea de administrare	Preparatul şi ritmul de administrare	Dozele mici (mg)	Dozele intermediare (mg)	Dozele mari (mg)
Orală	Dietilstilbestrol (1) *	0,1—0,5	1,0—3,0	3,0
	Dipropionat de dietilstilbestrol (1)	0,1—0,5	1,0—3,0	5,0
	Hexestrol (1)	0,3—1,5	3,0—10,0	15,0
	Mestilbol (1)	0,3—1,5	3,0—10,0	15,0
	Dipropionat de prometestrol (1)	0,5—2,5	5,0—15,0	
	Estriol (1)	0,2—1,0	1,0—2,0	
	Substanţe estrogene (solubile în H_2O) (1)	0,625	1,25—2,5	
	Benzestrol (1)	0,5—1,0	2,0—5,0	
	Dienestrol (1)	0,2—1,0	3,0—5,0	5,0
	Etinilestradiol (1)	0,02—0,05	0,1—0,2	0,2
	Clorotrianisen (1)	6,0—12,0	24,0—48,0	
Intramusculară	Estradiol (1)	0,02—0,05	0,1—0,2	
	Dipropionat şi benzoat de estradiol (2)	0,05—0,1	0,1—0,2	
	Estronă (1)	0,1—0,5	1,0—3,0	
	Substanţe estrogene (1)	0,1—0,5	1,0—3,0	
	Dipropionat de dietilstilbestrol (2)	0,1—0,5	1,0—3,0	
Vaginală	Estronă (1)	0,2	0,5	
	Substanţe estrogene (solubile în H_2O)(1)	0,2	0,5	
	Benzestrol (1)		0,5	
	Dietilstilbestrol (1)	0,1	0,5	

* (1)—zilnic; (2)—de 3 ori pe săptămînă.

Alegerea preparatului. Deoarece estrogenii sintetici şi cei naturali produc răspunsuri identice, alegerea preparatului este în mare măsură determinată de preţul de cost. Sînt de preferat estrogenii sintetici, deoarece sînt mai ieftini decît cei naturali şi pot fi administraţi pe cale orală. Administrarea parenterală este permisă numai în circumstanţe favorabile, adică atunci cînd evoluţia bolii poate fi urmărită cu grijă. Părerea că estrogenii naturali ar fi superiori celorlalţi, sub pretext că „nu sînt străini de organism", nu este fondată.

Reacţii secundare. Estrogenii naturali, administraţi parenteral, provoacă rareori reacţii care nu pot fi legate direct de acţiunea lor estrogenă. Pe de altă parte, estrogenii sintetici pot provoca anumite reacţii secundare de intensitate moderată, în special cînd se administrează oral. Cele mai des întîlnite sînt anorexia, greţurile, vărsăturile şi o uşoară diaree. estrogenică, şi de calea de administrare. Uneori, reacţiile secundare nocive sînt destul de grave pentru a determina suprimarea tratamentului. Adesea, ele dispar, cu toate că tratamentul continuă. Dacă reacţia este gravă, se va înlocui primul preparat cu un altul. Uneori este necesar să se recurgă la calea parenterală.

Administrarea estrogenilor poate provoca rareori reacţii toxice mai grave. Ocazional, la o persoană primind estrogeni, s-a observat o purpură trombopenică, care ar putea fi pusă în legătură cu tratamentul medicamentos. S-au comunicat rare cazuri de hepatită la pacienţii primind estrogeni, dar incidenţa este aşa de mică, încît există puţine motive de a incrimina medicamentul.

Indicaţii terapeutice. Estrogenii sînt mult utilizaţi în terapeutică. Cu toate acestea, părerile asupra indicaţiilor şi utilităţii lor sînt divergente într-o măsură

atît de mare, încît afecţiunile considerate de unii specialişti drept contraindicaţii sînt privite de alţii drept indicaţii. În cele ce vor urma vom încerca să prezentăm justificarea farmacologică a celor mai importante aplicări terapeutice ale estrogenilor, căutînd să delimităm în mod raţional utilizările şi contraindicaţiile lor.

Menopauza. În timpul menopauzei, ca şi după castrarea chirurgicală se produce o reajustare a echilibrului hormonal din organism. Ovarele încetează să mai funcţioneze, şi astfel nu mai sînt secretaţi hormonii foliculari şi luteali. Această deficienţă provoacă o hiperfuncţie compensatoare a hipofizei anterioare; în consecinţă, în urină apar mari cantităţi de HSF. Menopauza este caracterizată prin multe simptome. Unele dintre ele sînt cu siguranţă de origine psihică, dar altele, ca de exemplu reacţiile vasomotorii, transpiraţiile nocturne etc., sînt fără îndoială organice.

Marea majoritate a femeilor nu necesită un tratament hormonal în timpul menopauzei. Multe nu prezintă nici un simptom. Altele acuză tulburări moderate, care pot fi uşor suprimate cu ajutorul sedativelor. Totuşi, în rare cazuri este necesar să se prescrie estrogeni. În astfel de circumstanţe, estrogenii administraţi pe cale orală sînt foarte eficace. Trebuie determinată doza cea mai mică, capabilă să amelioreze simptomele. Doza zilnică medie a preparatelor mai importante este următoarea: dietilstilbestrol 0,5 mg; etinilestradiol 0,02 mg; substanţe estrogenice 0,625 mg. Uneori sînt necesare doze şi mai mari, însă dozele mai mici sînt deseori eficace. O dată ce simptomele au fost ameliorate, estrogenul trebuie întrerupt treptat. Dacă este utilizată o doză minimă eficace şi întreruperea este efectuată corect, nu se produce nici o hemoragie uterină.

Utilizarea fără discriminare a estrogenilor în timpul menopauzei este de condamnat. Din nefericire este o practică obişnuită de a da doze mari, perioade lungi de timp. Aceasta produce deseori hemoragii uterine. Multe cazuri de cancer pelvin, la femei aflate sub tratament cu estrogeni, au rămas mult timp nediagnosticate, din cauză că medicul atribuie singerarea de postmenopauză administrării de estrogeni.

Vaginita atrofică. Menopauza este urmată de modificări atrofice ale epiteliului vaginal. Conţinutul în glicogen al celulelor vaginale scade, pH secreţiei vaginale creşte şi vaginul devine un mediu mai favorabil dezvoltării bacteriene. Aceste modificări explică incidenţa relativ crescută a vaginitelor climacterice. Estrogenii administraţi timp suficient de îndelungat pentru a-şi putea exercita efectele trofice asupra epiteliului vaginal pot corecta deseori această afecţiune. Deoarece obiectivul este o acţiune locală asupra mucoasei vaginale, se pot obţine rezultate excelente prin administrare de estrogeni în ovule vaginale. Se utilizează o doză foarte scăzută, care va fi mărită numai la nevoie. Pe această cale se pot evita efectele generale. De obicei, tratamentul durează numai cîteva săptămîni. Terapia orală este mai puţin recomandabilă, dar mai comodă. Doza de dietilstilbestrol în ovule vaginale este de aproximativ 0,5 mg zilnic.

Vaginita fetiţelor răspunde, de asemenea, la estrogeni. Înainte de apariţia sulfamidelor şi antibioticelor, acesta era tratamentul cel mai eficace al vaginitei gonoreice la fetiţe, boală care actualmente răspunde repede la tratamentul cu penicilină. Totuşi, estrogenii mai sînt încă foarte utili în *vaginitele nespecifice.* În tratarea copiilor este important să se evite efectele generale; prin urmare, se vor utiliza doze mici (0,1 mg dietilstilbestrol), în ovule vaginale, care vor fi aplicate în fiecare seară, timp de aproximativ 10 zile.

Osteoporoza climacterică. Osteoporoza climacterică este una din cele mai comune osteopatii de sistem. Se crede că este datorită unei stimulări insuficiente a activităţii osteoblastice de către estrogeni. Boala a fost studiată în mod complet de către Albright şi Reifenstein (1948), care au recomandat administrarea de estrogeni drept măsură terapeutică de electie. Preparatele administrabile oral sînt convenabile şi eficace. Dietilstilbestrolul (0,5—1,0 mg/zi) sau substanţa estrogenică (2,5—3,75 mg/zi) se administrează în perioade de 6 săptămîni, cu pauze de 7—10 zile, pentru a se obţine încetarea hemoragiei. Trebuie cercetată cu grijă deosebită orice hemoragie uterină, care nu este evident determinată de administrarea estrogenilor. Ca răspuns la tratament, excreţia calciului scade. Ameliorarea simptomatică este de obicei evidentă în decurs de 6 zile, fiind maximă în 30 de zile. Durerea osoasă dispare şi în mod obişnuit bolnava cîştigă în greutate şi se simte mai bine. Uneori se adaugă androgeni în timpul primelor săptămîni de tratament.

Utilizări în timpul sarcinii. Cercetările făcute pe animale asupra acţiunilor farmacologice ale estrogenilor au arătat că aceştia pot să producă avort. Ca urmare, a fost o îndrăzneală din partea obstetricienilor utilizarea estrogenilor în tratamentul avortului obişnuit sau în iminenţa de avort şi în alte complicaţii ale sarcinii. În opinia multora, valoarea estrogenilor în aceste afecţiuni nu este încă dovedită. Cu toate acestea, datorită comunicărilor lui Smith şi Smith, dietilstilbestrolul este utilizat pe o scară largă în timpul sarcinii. Raţiunea utilizării dietilstilbestrolului a fost dovedită de către Smith (1948). El a demonstrat că estrogenii provoacă o secreţie crescută de progesteron la femeia însărcinată (probabil de către sinciţiul placentar). Se pare că acest efect al estrogenilor se datoreşte stimulării acţiunii de formare de progesteron a hormonului gonadotrop corionic. El subliniază că dietilstilbestrolul nu este administrat pentru acţiunea lui estrogenică, ci pentru că stimulează producerea fiziologică de steroizi placentari. Tratamentul începe în timpul celei de-a şasea sau a şaptea săptămîni de sarcină, administrîndu-se 5 mg zilnic. Doza zilnică este crescută cu 5 mg, la intervale de 2 săptămîni, pînă în săptămîna a 15-a, cînd se dau 25 mg zilnic. Apoi, doza zilnică este crescută cu 5 mg săptămînal. Administrarea încetează la sfîrşitul celei de-a 35-a săptămîni.

Smith şi Smith recomandă utilizarea dietilstilbestrolului în cazurile de iminenţă de avort, avort obişnuit şi eclampsie, ca şi drept măsură profilactică în sarcinile asociate cu hipertensiune, diabet sau alte tulburări care, este ştiut, complică gestaţia (Smith, 1948; Smith şi Smith, 1949). Smith şi Smith (1949) prezintă date care dovedesc că administrarea sistematică de dietilstilbestrol este avantajoasă şi la primipare. Ei susţin că terapia cu estrogeni scade incidenţa toxemiilor tardive de sarcină, creşte talia imaturilor faţă de vîrsta lor gestaţională, scade incidenţa postmaturităţii, scade incidenţa mortinatalităţilor neexplicate şi scade mortalitatea neonatală.

Ipoteza că dietilstilbestrolul provoacă sinteza placentară a progesteronului a fost zdruncinată (Sommerville şi alţii, 1949; Davis şi Fugo, 1950). S-a susţinut, de asemenea, că rezultatele obţinute cu dietilstilbestrol, în prevenirea complicaţiilor sarcinii asociate cu boli ca diabetul, pot fi obţinute şi fără utilizarea estrogenilor, cu condiţia ca tulburarea metabolică să fie supusă unui tratament judicios. În fine, cercetări ample de control, efectuate pe un mare număr de bolnavi neselecţionaţi, nu au putut demonstra vreun efect salutar al tratamentului cu estrogeni (Diekman şi alţii, 1953).

Este greu şi probabil fără folos a încerca să rezumăm stadiul actual al tratamentului cu estrogeni în timpul sarcinii; cu toate acestea, următoarele premise par justificate. Estrogenii sînt bine toleraţi în timpul sarcinii şi nu sînt indicii

Scanned with OKEN Scanner

că ar tulbura procesul gestației. Supoziția că estrogenii reduc incidența avortului sau influențează favorabil complicațiile sarcinii se bazează pe date care mai au încă nevoie de confirmare, prin cercetări scrupulos controlate. Pretinsa acțiune de stimulare a dietilstilbestrolului asupra sintezei placentare a steroizilor, în special a progesteronului, necesită dovezi riguroase. Cercetări ulterioare, în acest domeniu plin de controverse, apar absolut necesare. Desigur, dovezile existente nu justifică utilizarea sistematică a estrogenilor în tratamentul iminenței de avort sau ca agent profilactic în timpul sarcinii.

Dismenoreea. Estrogenii au fost utilizați pe scară largă în tratamentul dismenoreei. Se susține că dismenoreea apare numai după un ciclu ovular. Mecanismul tratamentului cu estrogeni în ușurarea dismenoreei tinde să suprime ovulația (Hans și alții, 1947). Pentru aceasta se administrează un estrogen pe cale orală, ca dietilstilbestrolul, în doze moderate (1 mg/zi), din a 3-a pînă în a 15-a zi a ciclului menstrual. Efectele tratamentului devin evidente de-abia în timpul următoarei perioade menstruale. Avînd în vedere anomaliile fiziologice pe care le provoacă această terapeutică, ca și relativ scurta perioadă de tulburare provocată de dismenoree, se recomandă să se recurgă mai bine la o ameliorare simptomatică, cu analgezice, ca salicilați și codeină.

Amenoreea. Amenoreea poate fi datorită unei insuficiențe ovariene primitive sau uneia din numeroasele tulburări care produc o alterare secundară a funcției gonadale ca, de exemplu, insuficiență hipofizară sau tiroidiană, subnutriție, obezitate, boli cronice etc. În acest ultim tip de amenoree trebuie făcut orice efort pentru a corecta tulburarea extraovariană și a stabili astfel o funcție ovariană normală. Amenoreea datorită insuficienței ovariene primitive nu are actualmente un tratament etiotrop. În ambele cazuri se pot produce hemoragii uterine periodice, prin terapia de substituție cu estrogeni. Pentru aceasta, modificările proliferative ale endometrului sînt produse prin administrarea unui preparat ca dietilstilbestrol, în doză de circa 3—5 mg/zi, pentru o perioadă de 20 de zile. După întrerupere, sîngerarea se produce cam a patra zi și durează aproximativ 4 zile. Unii ginecologi dau progesteron simultan cu estrogenul, în ultimele 5 zile ale perioadei amintite.

Această terapie de substituție nu are efecte stimulatoare asupra ovarului. Mai mult, tratamentul descris mai sus nu poate produce decît o singură perioadă menstruală. Dacă se include progesteronul, costul pentru pacient este prea ridicat. Se spune că Hippocrat ar fi definit menstruația ca lacrimile însîngerate ale unui uter dezamăgit; ne putem întreba în acest caz dacă producerea unui ciclu anovular artificial este de dorit. Răspunsul este că majoritatea femeilor nu au înțelepciunea lui Hippocrat. Beneficiul psihic pe care îl aduc scurtele perioade de hemoragie este adesea suficient, astfel că tratamentul nu mai trebuie continuat.

Hemoragia uterină funcțională. Estrogenii au fost utilizați pentru tratamentul *menoragiei* și al *metroragiei*. Hemoragiile uterine funcționale pot avea multiple cauze și estrogenii trebuie utilizați numai dacă examenele histologice atente ale endometrului arată un deficit estrogenic. Dacă estrogenii sînt utilizați fără discriminare, rezultatele pot fi nesatisfăcătoare. La anumite femei, hemoragiile anormale pot fi asociate cu o secreție estrogenică deficitară la un anumit moment al ciclului menstrual sau cu variații neobișnuite ale cantității de estrogen secretat (Hamblen, 1948). Se crede că la astfel de persoane administrarea estrogenilor poate să corecteze disfuncția. Cu toate acestea este greu să se delimiteze doza sau momentul optim de administrare.

Endometrioza. Mulți ginecologi sînt încă fermi în convingerea lor că endometrioza este una dintre contraindicațiile cardinale pentru utilizarea estrogenilor (Kimbrough și Israel, 1948). Cu toate acestea, punctele de vedere asupra tratamentului cu estrogeni sînt atît de discordante, încît unii specialiști recomandă dietilstilbestrolul în tratamentul endometriozei (Karnaky, 1948; Hurxthal și Arnold, 1948, 1949, și alții). Obiecția adusă utilizării estrogenilor, în cazurile în care există țesut endometrial aberant, este că hormonul exercită un efect trofic stimulant asupra acestui țesut. Tratamentul cu estrogeni se bazează pe ipoteza că administrarea continuă, neîntreruptă, duce la o hipoplazie endometrială. Dovezile în sprijinul acestui ultim punct de vedere sînt încă departe de a fi complete, iar tratamentul endometriozelor cu estrogeni trebuie considerat ca fiind într-un stadiu experimental.

Congestia post partum a sînilor. Estrogenii sînt utilizați pe scară largă, pentru a micșora congestia *post partum* a sînilor femeilor care nu intenționează să alăpteze sau care nu o pot face din cauza unei infecții etc., precum și pentru a determina reducerea congestiei și a grăbi întreruperea lactației la înțărcare. Administrarea unor cantități adecvate de estrogeni se crede că suprimă secreția de hormon lactogen hipofizar. Rămîn deschise problemele dacă într-adevăr aceasta se produce sau dacă terapia cu estrogeni este superioară procedeelor simple, ca bandaje compresive ale sînilor și aplicații locale reci. Cu toate acestea, estrogenii sînt utilizați mult pentru acest scop. În mod obișnuit se utilizează preparatele orale. Ele se dau în doze moderate (5 mg dietilstilbestrol zilnic), pentru o perioadă de circa 3—4 săptămîni, după care dozele se scad progresiv. Tratamentul este mult mai eficace dacă este instituit imediat după naștere, decît dacă este aplicat mai tîrziu. Se pare că tratamentul este de mică importanță sau fără valoare în suprimarea lactației, o dată ce ea a început (Morton și Miller, 1951).

Agenezia ovariană este un sindrom relativ rar, caracterizat printr-o dezvoltare sexuală insuficientă, ca și prin anumite alte deficiențe (Turner, 1950). Tratamentul cu estrogeni duce la dezvoltarea sînilor, mărirea vaginului, creșterea uterului și creșterea părului axilar și pubian. Desigur că bolnavele rămîn sterile. Tratamentul oral cu estrogeni foarte activi, ca etinilestradiolul, este satisfăcător. Compusul se administrează în doze zilnice de 0,1—0,2 mg. Din punct de vedere psihologic este important să se întrerupă tratamentul pentru un scurt timp în fiecare lună, pentru a determina astfel apariția menstruației. Caracterele sexuale secundare o dată dezvoltate, regresiunea lor se produce foarte încet dacă se întrerupe tratamentul.

Tratamentul tumorilor maligne. Estrogenii sînt mult utilizați în tratamentul cancerului de prostată. Ei sînt de asemenea utilizați în anumite cazuri de cancer de sîn. Acest subiect este discutat în capitolul 61.

Alte utilizări. Estrogenii au fost utilizați într-un număr de tulburări în care sînt greu de găsit motive raționale justificative. Aceste disfuncții nu merită o menționare separată. Cu toate acestea nu trebuie să se tragă concluzia că discuția de mai sus limitează aplicările terapeutice ale estrogenilor. De asemenea trebuie să subliniem că în multe din afecțiunile amintite terapeuții conservatori nu utilizează estrogenii. Medicului îi revine rolul de a corela fiziologia și farmacologia substanțelor estrogenice cu fiziopatologia sindroamelor pentru care le recomandă. Numai în acest mod îi va fi posibil să controleze valoarea unor afirmații foarte entuziaste.

PROGESTOGENII

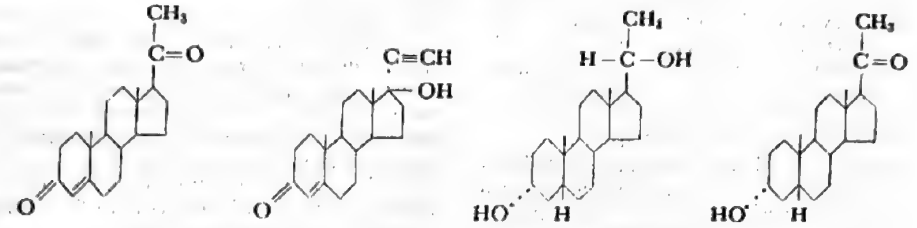
Chimie. După ce Corner și Allen au demonstrat prezența unui hormon în corpul galben, chimiștii nu au precupețit nici un efort pentru a izola substanța

activă şi pentru a-i stabili structura chimică. Acest lucru a fost efectuat independent de către 4 grupe de cercetători, în 1934, iar principiul activ a fost numit *progesteron*. Progesteronul apare sub 2 forme polimorfice, care diferă numai în ceea ce priveşte punctul de fuziune şi structura cristalină. Din punct de vedere biologic sînt identice şi cu toate că substanţele sînt denumite α şi β-progesteron, în practică reprezintă aceeaşi substanţă. Structura progesteronului este redată în tabelul 66.

fecundarea, secreţia continuă de progesteron este esenţială pentru evoluţia normală a sarcinii. Secreţia de progesteron, în timpul primelor luni de sarcină, este o funcţie a corpului galben de sarcină, care răspunde la stimularea hormonului gonadotrop corionic (pag. 1307). În ultimele 2 trimestre ale sarcinii, placenta secretă mari cantităţi de progesteron. În plus, pe lîngă importantele sale efecte asupra endometrului, se crede că progesteronul menţine uterul într-o stare de repaus în timpul sarcinii. De asemenea, hormonul contribuie la creşterea acinilor şi lobulilor mamari.

Tabelul 66

Structura progesteronului şi a compuşilor înrudiţi



Progesteron — Etisteron — Pregnandiol — Pregnanolon

S-a studiat activitatea biologică a numeroşi compuşi înrudiţi structural cu progesteronul. Cu toate că mulţi posedă o activitate de tip progesteronic, nici unul nu este atît de activ ca hormonul natural. Studii recente arată că structura caracteristică a inelului A (3-ceto-Δ^4) este esenţială pentru activitate (Pearlman, 1948).

Din nefericire nu s-a găsit nici o substanţă nesteroidă simplă care să aibă o importantă activitate progesteronică. Mai mult, progesteronul nu poate fi izolat, în cantităţi mari, din ţesutul ovarian sau alte surse naturale şi trebuie sintetizat din compuşi înrudiţi, prin procedee chimice complicate. De aceea, actualmente tratamentul cu progesteron este foarte costisitor, dar metodele chimice moderne promit să corecteze această situaţie. Singurul derivat de progesteron care are o importanţă terapeutică este *etisteronul* (anhidrohidroxiprogesteron) (tabelul 66). Cu toate că este mai puţin activ parenteral decît hormonul natural, compusul are avantajul că este eficace oral. Înrudirea chimică dintre hormonul luteal şi estrogeni şi androgeni este evidentă.

Acţiuni fiziologice şi farmacologice. Funcţiile fiziologice ale progesteronului sînt bine cunoscute, justificînd numai o scurtă menţiune aici. Progesteronul este secretat de corpul galben, în timpul celei de-a doua jumătăţi a ciclului menstrual. El acţionează asupra unui endometru preparat anterior de estrogeni şi induce faza secretoare sau progestaţională a ciclului, care este indispensabilă nidaţiei. Dacă se produce

În cursul ciclului menstrual, la timpul ovulaţiei se produce o semnificativă creştere a temperaturii corpului; cu toate că nu i se cunoaşte mecanismul, este bine stabilit că acesta este asociat cu secreţia de progesteron (Davis şi Fugo, 1948; Buxton şi Atkinson, 1948).

Progesteronul nu exercită efectele generale marcate ale estrogenilor. Prin urmare, răspunsul la administrarea hormonului exogen este în mare măsură limitat la uter. Totuşi trebuie să facem o scurtă menţiune asupra proprietăţilor etisteronului. Cu toate că acţiunea lui este predominant progestaţională, compusul are şi o slabă acţiune androgenă şi estrogenă (Emmens şi Parkes, 1939). Aceste efecte nu apar la dozele terapeutice obişnuite.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Progesteronul nu este eficace pe cale orală; el este activ dacă este administrat în injecţii intramusculare sau sublingual. Absorbţia intramusculară poate fi într-o oarecare măsură întîrziată dacă se utilizează suspensii de hormon în vehiculi apoşi. Etisteronul este absorbit din tractul gastro-intestinal şi ajunge în circulaţia generală într-o formă activă.

Progesteronul este degradat în organism în substanţe inactive. Două dintre aceste substanţe, care apar în urină, pregnandiolul şi pregnanolonul (tabelul 66), sînt bine cunoscute, ca fiind produşi de metabolism ai

progesteronului. Este probabil că mulţi alţi steroizi urinari derivă din progesteron. Pregnandiolul este excretat prin urină, conjugat cu acidul glicuronic (Venning şi Browne, 1937). Există diferite metode chimice pentru determinarea cantitativă a pregnandiolului în urină. Aceste metode au fost utilizate pentru a urmări metabolismul progesteronului injectat, precum şi pentru a determina ritmul formării progesteronului în organism. Din nefericire, numai o mică şi destul de variabilă proporţie din progesteron este convertită în pregnandiol. Prin urmare, dozarea pregnandiolului urinar nu poate reflecta fidel cantitatea de progesteron secretat. Cînd se administrează la oameni o doză de progesteron exogen, o proporţie de aproximativ 10—15% apare sub formă de pregnandiol urinar. Acest procent este indiferent de modul de administrare, oral sau parenteral. Cu toate acestea, după cum s-a menţionat mai sus, progesteronul este relativ inactiv cînd este administrat oral. Mai mult, în insuficienţa hepatică, excreţia de pregnandiol creşte. Aceste 2 fapte arată că sediul principal al degradării metabolice a progesteronului este ficatul. În plus, transformarea progesteronului în pregnandiol poate foarte bine să se producă şi extrahepatic şi nu reprezintă un mecanism important de inactivare (Fischer şi McColgan, 1953). Cînd administrarea progesteronului durează mai multe zile sau săptămîni, în urină apare o proporţie mai mare de pregnandiol (25—30%) (Marrian, 1948). Se pare că un fenomen asemănător are loc atunci cînd mari cantităţi de progesteron endogen sînt produse timp îndelungat, ca de exemplu în timpul sarcinii.

Deşi interpretarea este limitată, dozarea pregnandiolului urinar a stîrnit mare interes (Semmons şi McHenry, 1949; Sawyer, 1949; Guterman, 1950, 1953, şi alţii). Compusul se găseşte în urină numai în timpul fazei luteale a ciclului menstrual şi nu apare în timpul ciclurilor anovulare. În timpul primelor 12 săptămîni de sarcină, cantitatea de pregnandiol urinar rămîne relativ constantă; valoarea ei reprezintă cantităţi mai mari (10—15 mg/zi) decît cele excretate în timpul fazei luteale a ciclului menstrual. Cînd progesteronul începe să fie sintetizat de placentă, excreţia zilnică de pregnandiol creşte şi atinge maximul (cam 75 mg/zi) la cîteva săptămîni înainte de naştere. Compusul dispare din urină în decurs de 2—4 zile după naştere.

Cantitatea de pregnandiol excretată în urină, în timpul sarcinii normale, a permis să se determine doza aproximativă de progesteron exogen care trebuie administrată cînd sinteza progesteronului este deficitară. Mai mult, măsurarea excreţiei pregnandiolului în timpul sarcinii poate avea o valoare prognostică, în cazurile de iminenţă de avort. Determinarea concentraţiei pregnandiolului în urină a mai fost utilizată şi ca test de sarcină (Guterman, 1950).

Date asupra metabolismului progesteronului pot fi găsite în lucrările lui Pearlman (1948) şi Marrian (1949).

Nu se cunoaşte metabolismul etisteronului. El nu este transformt în pregnandiol (Dorfman şi alţii 1948).

Testare biologică. Potenţa preparatului cercetat se determină de obicei măsurîndu-i efectul progestaţional asupra uterului de iepure. Hooker şi Forbes (1947) au descris o metodă de testare foarte sensibilă şi specifică, bazată pe răspunsul uterului de şobolan după injectarea intrauterină de progesteron. Activitatea progestaţională este de obicei exprimată în unităţi internaţionale. O unitate internaţională este echivalentul unui miligram de progesteron. Majoritatea preparatelor comerciale de progesteron sînt soluţii de substanţă sintetică cristalizată, care nu au fost supuse unei testări biologice. Activitatea puţinelor preparate derivate din extracte placentare este exprimată în unităţi internaţionale.

Preparate şi căi de administrare. Numai 2 compuşi posedă suficientă activitate pregestaţională pentru a fi utilizaţi în terapeutică. Aceştia sînt progesteronul şi etisteronul.

Progesteronul, F.S.U., este o pulbere albă, cristalizată, stabilă, insolubilă în apă, parţial solubilă în uleiuri vegetale şi solubilă în alcool. Există sub o varietate de denumiri neoficiale, în soluţii uleioase conţinînd între 1 şi 25 mg/ml. Există, de asemenea, o suspensie de progesteron cristalin în ser fiziologic (10 mg/ml). De asemenea sînt utilizate şi tabletele de *progesteron*, F.S.U. Produşii neoficiali conţin 10 mg hormon.

Etisteronul, F.S.U. *(anhidrohidroxiprogesteron)*, are proprietăţi fizice asemănătoare cu progesteronul. Se găseşte în farmacii sub formă de tablete pentru administrare orală, tablete de *etisteron*, F.S.U. (5 sau 10 mg), şi sub nume neoficiale ca *pranon* şi *progestoral*; sinonimele chimice sînt *etiniltestosteron* şi *pregneninolon*. Se administrează exclusiv pe cale orală.

Indicaţii terapeutice. Utilizările terapeutice ale progesteronului sînt bazate pe importantul rol fiziologic al hormonului în păstrarea sarcinii şi în producerea modificărilor progestaţionale din endometru, care caracterizează faza secretoare a ciclului menstrual.

Iminenţă de avort şi avort obişnuit. În anumite cazuri de avort obişnuit, defectul fiziologic pare să fie o insuficienţă a sintezei placentare de progesteron. La astfel de persoane pot să existe în urină cantităţi normale de pregnandiol, în timpul primelor 12 săptămîni de sarcină, ceea ce indică o secreţie adecvată de progesteron de către corpul galben de sarcină. Cu toate acestea, creşterea excreţiei pregnandiolului după a 12-a săptămînă de sarcină nu apare sau se observă o scădere

a lui şi avortul devine iminent. Acest fapt dovedeşte că placenta nu şi-a mai putut îndeplini importanta funcţie de sinteză şi secreţie a progesteronului. În astfel de situaţii se pare că este indicată terapia hormonală de substituţie. Controversa asupra valorii dietilstilbestrolului în astfel de situaţii este discutată la pag. 1324.

O soluţie directă este utilizarea terapiei de substituţie sub formă de progesteron, dar problema este complicată. Aşa cum s-a amintit mai sus, în timpul ultimelor săptămîni de sarcină normală se pot elimina în urină pînă la 75 mg pregnandiol în 24 de ore. S-a arătat că numai o treime din progesteronul produs în această perioadă este excretată sub formă de pregnandiol. Aşadar, secreţia de progesteron se poate ridica la circa 225 mg/zi. Chiar dacă considerăm că această cantitate depăşeşte cu mult nevoile minimale pentru păstrarea sarcinii, doza de substituţie, dată sub forma unui medicament atît de costisitor ca progesteronul, rămîne totuşi enormă. În realitate s-au efectuat puţine studii în care s-au utilizat cantităţi adecvate de progesteron în tratamentul avortului obişnuit. Unul dintre cele mai judicioase este al lui Davis şi Fugo (1950), care au administrat zilnic 50 mg progesteron în soluţie uleioasă. Rezultatele obţinute pe un număr mic de bolnave sînt încurajatoare, în sensul că fătul a fost salvat într-un procent mult mai mare de cazuri decît ar fi fost de aşteptat, dacă tratamentul n-ar fi fost instituit. Cu toate acestea, astfel de cercetări nu dovedesc, fără echivoc, utilitatea progesteronului în tratamentul avortului obişnuit, deoarece ele sînt necontrolate şi se bazează pe antecedentele bolnavelor pentru a determina eficacitatea terapeuticii. Sînt multe exemple de cercetări asupra terapeuticii avortului obişnuit, în care s-a obţinut un procent mare de salvări ale fătului, fără a utiliza hormoni. Problema se va rezolva numai atunci cînd se va efectua un experiment controlat pe un mare număr de bolnave, în care grupul experimental va primi progesteron în cantităţi corespunzătoare producţiei endogene. Guterman (1953) a referat problema tratamentului hormonal al avortului obişnuit.

Hemoragiile uterine funcţionale. Cercetările efectuate pe un mare număr de cazuri cu hemoragii uterine funcţionale au arătat un endometru hiperplazic nesecretor. Hemoragiile funcţionale de acest fel răspund la tratamentul cu progesteron (Jones şi TeLinde, 1949). Progesteronul se administrează o perioadă de 7 zile, pentru a crea un endometru secretor, şi apoi este întrerupt. De obicei, hemoragia se opreşte în decurs de 7 zile după suprimarea tratamentului; se repetă serii de 7 zile de progesteron, la interval de 28 de zile. Cu toate că tratamentul este pur simptomatic, s-a observat că, după 3 serii de progesteron, numai la 50% dintre bolnave au reapărut hemoragii la întreruperea tratamentului. Preparatele orale sînt eficace. Jones şi TeLinde (1949) au utilizat etisteronul, în doze zilnice de 30 mg.

Amenoreea. Mecanismul de producere a hemoragiei cu ajutorul estrogenilor în amenoree a fost prezentat la pag. 1318. Dacă se administrează un compus cu activitate progesteronică în timpul ultimelor 5—7 zile de tratament cu estrogen, se pot obţine modificări endometriale mai apropiate de cele fiziologice. Etisteronul peroral este adecvat acestei utilizări, mai ales dacă s-a utilizat şi un estrogen peroral. Doza zilnică de etisteron este de circa 25 mg. Costul ridicat al medicaţiei care asigură astfel de perioade menstruale determină deseori pe bolnave să accepte mai degrabă amenoreea, care de altfel urmează de obicei după încetarea tratamentului.

Dismenoreea. Progesteronul este utilizat uneori în tratamentul dismenoreei şi al durerilor *post partum*. Tratamentul se bazează pe supoziţia că durerea se datoreşte unei motilităţi uterine anormale şi că progesteronul ajută la menţinerea uterului în repaus. Ameliorarea nu poate veni de la efectul progestaţional asupra endometrului, deoarece, aşa cum s-a amintit, dismenoreea este de obicei asociată cu eliminarea endometrului secretor. Valoarea acestui mod de tratament nu este încă stabilită şi deci nu pot fi făcute recomandări posologice.

BIBLIOGRAFIE

Albright, F. The effects of hormones on osteogenesis in man. *Recent Progr. Hormone Research*, 1946, **1**, 293—354.

Albright, F., E. C. Reifenstein, Jr. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1948.

Allen, E., E. A. Doisy. An ovarian hormone: a preliminary report on its localization, extraction, and partial purification, and action in test animals. *J. Am. M. A.*, 1923, **81**, 819—821.

Allen, W. M. The biological activity of various estrogens. *South. M. J.*, 1944, **37**, 270—280.

Atkinson, W. B., H. Elftman. Mobilization of alkaline phosphatase in the uterus of the mouse by estrogen. *Endocrinology*, 1947, **40**, 30—36.

Atkinson, W. B., E. T. Engle. Studies in endometrial alkaline phosphatase during the human menstrual cycle and in the hormone-treated monkey. *Endocrinology*, 1947, **40**, 327—333.

Beard, J. The span of gestation and the cause of birth. G. Fischer, Jena, Germany, 1897.

Bishop, P. M. F., Richards, N. A., D. J. N. Smith. Further observations on the potency of oestrogens. Clinical assessment. *Lancet*, 1950, **1**, 848—851.

Brown, W. E., Bradbury, J. T., A. F. Jennings. Experimental alteration of the human ovarian cycle by estrogen. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 435—460.

Brown, W. E., Bradbury, J. T., E. C. Jungck. The effect of estrogens and other steroids on the pituitary gonadotropins in women. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1953, **65**, 733—747.

Butenandt, A. Über „Progynon", ein crystallisiertes, weibliches Sexualhormon. *Naturwissenschaften*, 1929, **17**, 879.

Buxton, C. L., W. B. Atkinson. Hormonal factors involved in the regulation of basal body temperature during the menstrual cycle and pregnancy. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 544—549.

Cantarow, A., Rakoff, A. E., Paschkis, K. E., Hanson, L. P., A. A. Walking. Excretion of estrogen in bile. *Endocrinology*, 1942, **31**, 515—519.

Committee on the Standardization of Sex Hormones of the League of Nations. Report of the second conference on the standardization of sex hormones. *Quart. Bull. Health Organ., League of Nations*, 1935, **4**, 618—630.

Corner, G. W., W. M. Allen. Physiology of the corpus luteum. II. Production of a special uterine reaction (progestational proliferation) by extracts of the corpus luteum. *Am. J. Physiol.*, 1929, **88**, 326—346.

Crafts, R. C. The effects of estrogens on the bone marrow of adult female dogs. *Blood*, 1948, **3**, 276—285.

Davis, M. E., N. W. Fugo. The cause of the physiologic basal temperature changes in women. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 550—563.

Scanned with OKEN Scanner

———. Steroids in the treatment of early pregnancy complications. *J. Am. M. A.*, 1950, **142**, 778—785.
Davis, M. E., E. L. Potter. The response of the human fetal reproductive system to the administration of diethylstilbestrol and testosterone propionate during early pregnancy. *Endocrinology*, 1948, **42**, 370—378.
Diekmann, W. J., Davis, M. E., Rynkiewicz, L. M., R. E. Pottinger. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1953, **66**, 1062—1081.
Dodds, E. C., Golberg, L., Lawson, W., R. Robinson. Oestrogenic activity of alkylated stilboestrols. *Nature*, 1938, **142**, 34.
Doisy, E. A., Veler, C. D., S. A. Thayer. Folliculin from the urine of pregnant women. *Am. J. Physiol.*, 1929, **90**, 329—330.
———. The preparation of the crystalline ovarian hormone from the urine of pregnant women. *J. Biol. Chem.*, 1930, **86**, 499—509.
Dorfman, R. I., Ross, E., R. A. Shipley. Metabolism of the steroid hormones—the metabolism of progesterone and ethynyl progesterone. *Endocrinology*, 1948, **42**, 77—80.
Drill, V. A., C. A. Pfeiffer. Effect of vitamin B complex deficiency, controlled inanition and methionine on inactivation of estrogen by the liver. *Endocrinology*, 1946, **38**, 300—307.
Eckstein, P., Krohn, P. L., Zuckerman, S., M. J. R. Healy. The comparative potency of natural and synthetic oestrogens in the rhesus monkey. *J. Endocrinol.*, 1952,8, 291—307.
Emmens, C. W. Precursors of oestrogens. *J. Endocrinol.*, 1941, **2**, 444—458.
Emmens, C. W., A. S. Parkes. Some biological properties of anhydrohydroxyprogesterone (ethinyl testosterone) *J. Endocrinol.*, 1939, **1**, 332—338.
Engel, P. A study on inactivation of ovarian hormones by the liver. *Endocrinology*, 1944, **35**, 70—72.
Fischer, R. H., S. P. McColgan. Progesterone metabolism. II. Pregnanediol excretion following oral, sublingual and parenteral administration of progesterone. *J. Clin. Endocrinol.*, 1953, **13**, 1043—1053.
Fraenkel, L. Die Funktion des Corpus Luteum. *Arch. f. Gynäk.*, 1903, **68**, 483—545.
Frank, R. T., Frank, M. L., Gustavson, R. G., W. W. Weyerts. Demonstration of the female sex hormone in the circulating blood. I. Preliminary report. *J. Am. M. A.*, 1925, **85**, 510.
Gardner, W. U. Tumors in experimental animals receiving steroid hormones. *Surgery*, 1944, **16**, 8—32.
———. Studies on steroid hormones in experimental carcinogenesis. *Recent Progr. Hormone Research*, 1946, **1**, 217—260.
Gilder, H., C. L. Hoagland. Urinary excretion of estrogens and 17-ketosteroids in young adult males with infectious hepatitis. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1946, **61**, 62—65.
Girard, A., Sandulesco, G., Fridenson, A., Gaudefroy, C., J. J. Rutgers. Sur les hormones sexuelles cristallisées retirées de l'urine des juments gravides. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 1932. **194**, 1020—1022.
Girard, A., Sandulesco, F., Fridenson, A., J. J. Rutgers. Sur une nouvelle hormone sexuelle cristallisée retirée de l'urine des juments gravides. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 1932, **194**, 909—911.
Glass, S. J. The influence of the liver on sex endocrine functions. In, Progress in clinical endocrinology. (S. Soskin, Editor.) Grune & Stratton, Inc., New York, 1950.
Glass, S. J., Edmondson, H. A., S. N. Soll. Excretion of estrogen after injection of estradiol and estrone in men with cirrhosis of the liver. *J. Clin. Endocrinol.*, 1944, **4**, 54—57.
Golden, J. B., E. L. Sevringhaus. Inactivation of estrogenic hormone of the ovary by the liver. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1938, **39**, 361—362.
Greenblatt, R. B., N. H. Brown. The storage of estrogen in human fat after estrogen administration. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1952, **63**, 1361—1363.
Guterman, H. S. The diagnostic significance of pregnanediol excretion. In, Progress in clinical endocrinology. (S. Soskin, Editor.) Grune & Stratton, Inc., New York, 1950.
———. Progesterone metabolism in the human female: its significance in relation to reproduction. *Recent Progr. Hormone Research*, 1953, **8**, 293—331.
Halban, J. Ueber den Einfluss der Ovarien auf die Entwicklung des Genitales. *Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1900, **12**, 496—503.
Hamblen, E. C. Irregularities of uterine bleeding and their treatment. *M. Clin. North America*, 1948, **32**, 57—72.
Haus, L. W., Goldzieher, J. W., E. C. Hamblen. Dysmenorrhea and ovulation: correlation of the effect of estrogen therapy on pain, the endometrium, and the basal body temperature. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1947, **54**, 820—828.
Heard, R. D. H. The metabolism of the estrogens. *Recent Progr. Hormone Research*, 1949, **4**, 25—37.
Heller, C. G. Metabolism of estrogens. *Endocrinology*, 1940, **26**, 619—630.
Hertz, R. Interference with estrogen-induced tissue growth in the chick genital tract by a folic acid antagonist. *Science*, 1948, **107**, 300.
———. The role of factors of the B complex in estrogen metabolism. *Recent Progr. Hormone Research*, 1948, **2**, 161—177.
Hoffman, J. Present concepts of the physiology and endocrinology of menstruation. *M. Clin. North America*, 1948, **32**, 1485—1507.
Hooker, C. W., T. R. Forbes. A bio-assay for minute amounts of progesterone. *Endocrinology*, 1947, **41**, 158—169.
Hurxthal, L. M., W. T. Arnold. Conservative treatment of endometriosis with diethylstilbestrol. *Lahey Clin. Bull.*, 1948, **6**, 38—44.
———. The effect of prolonged therapy with diethylstilbestrol upon the endometrium. *Ibid.*, 1949, **6**, 80—81.
Jailer, J. W. The effect of inanition on the inactivation of estrogen by the liver. *Endocrinology*, 1948, **43**, 78—82.
———. The metabolism of estrogens: a review. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 557—572.
Jones, G. E. S., R. W. TeLinde. A survey of functional uterine bleeding with special reference to progesterogen therapy. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1949, **57**, 854—867.
Jost, A. Le Contrôle hormonal de la différenciation du sexe. *Biol. Rev.*, 1948, **23**, 201—236.
Karnaky, K. J. The effect of estrogen (stilboestrol) on the formed elements of the blood in women. *J. Obst. & Gynec.*, 1947, **54**, 366—368.
———. Abuses and uses of stilbestrol in obstetrics and gynecology. *Texas State J. Med.*, 1948, **44**, 596—599.
Kimbrough, R. A., S. L. Israel. The use and abuse of estrogens. *J. Am. M. A.*, 1948, **138**, 1216—1220.
Knauer, E. Die Ovarien-Transplantation. *Arch. f. Gynäk.*, 1900, **60**, 322—376.
Knowlton, K., Kenyon, A., Sandiford, I., Lotwin, G., R. Fricker. Comparative study of metabolic effects of estradiol benzoate and testosterone propionate in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 1942, **2**, 671—684.
Levin, L. The isolation of α-estradiol from the urine of stallions. *J. Biol. Chem.*, 1945, **158**, 725—726.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 69

ANDROGENII

Istoric. Se cunosc de mult relaţiile care există între testiculi şi caracterele sexuale secundare la bărbat. Se spune că, încă din 1771, John Hunter a transplantat cu succes testiculi de cocoş la găină şi a observat efecte masculinizante (Forbes, 1947). Aceste experienţe nu au fost înregistrate şi astfel descoperirea că testiculul este o glandă cu secreţie internă este de obicei atribuită lui Berthold, care, în 1849, a arătat că transplantarea gonadelor la cocoşii castraţi împiedică apariţia semnelor tipice de castrare. Aceasta a fost prima lucrare experimentală publicată asupra vreunei acţiuni hormonale. Totuşi, nu ea a stimulat încercările de a izola un principiu activ testicular, ci mai degrabă credinţa populară că insuficienţa funcţiei testiculare este cauza simptomelor care apar la bărbaţii în vîrstă. Ca dovadă că această credinţă era unanim acceptată pot fi citate experienţele lui Brown-Séquard (1889), renumitul fiziolog francez, care a preparat un extract testicular pe care şi l-a administrat. El era convins că a câştigat în vigoare şi că i-a sporit capacitatea de lucru în urma tratamentului, dar actualmente se ştie că extractul său apos era lipsit de hormon.

Multe din primele noastre cunoştinţe asupra funcţiei gonadelor masculine au fost obţinute prin studiul secheleior care apăreau după extirparea acestora. De-abia în ultimii ani s-a preparat din glandă hormonul activ testicular.

Chimie şi terminologie. Cercetarea structurii chimice a hormonului sexual masculin a fost mult stimulată de dezvoltarea metodelor de testare. Procedeul lui Koch şi colaboratorii utiliza testul creşterii crestei de clapon pentru a determina activitatea androgenă. Această metodă a fost utilizată pe o scară largă ca indicator la izolarea chimică a substanţelor androgene active din materiale biologice şi în special din urină. Din păcate, metoda nu este suficient de specifică pentru a diferenţia hormonul testicular de produşii metabolismului lui intermediar. Pentru aceasta este necesar un procedeu de testare pe mamifere, ca de exemplu testul veziculei seminale. Deoarece la început erau folosite pe scară mai largă metodele lui Koch (testul crestei, fracţionarea urinară), atenţia cercetătorilor s-a centrat asupra principalului metabolit urinar al hormonului testicular, androsteronul, şi a întîrziat cunoaşterea chimică a hormonului însuşi. Prima izolare din urină a principiului a fost realizată de Butenandt (1931), care prin eforturi herculiene a obţinut 15 mg substanţă cristalină din 15 000 de litri de urină de bărbat. Principiul urinar a fost numit *androsteron* şi, în 1932, Butenandt a prezentat formula lui structurală, care ulterior, prin sinteză, s-a dovedit a fi corectă (Ruzicka şi alţii, 1934).

Cercetările chimice ulterioare ale lui Butenandt şi Dannenbaum au dus la izolarea din urină, în 1934, a unui alt principiu androgen, care se deosebeşte de androsteron printr-o dublă legătură în inel. Acesta a fost denumit *dehidroizoandrosteron.*

Cercetarea derivaţilor chimici ai acestor substanţe a furnizat date noi. Astfel s-a observat că esterificarea androsteronului cu acid acetic duce la formarea acetatului de androsteron, care este tot aşa de activ ca şi alcoolul liber, dar are o durată de acţiune prelungită. De asemenea, reducerea androsteronului în compusul *androstendiol* îi creşte activitatea de două pînă la trei ori, cum se întîmplă de altfel şi la reducerea estronei în estradiol. Acestea sînt numai două dintre multiplele similitudini chimice care există între hormonii sexuali masculini şi cei feminini. Examinarea formulelor respective ne arată în mod evident strînsa lor relaţie structurală. Diferenţa principală, în afară de o grupare metil în plus, constă în gradul de saturaţie. Este posibil să se prepare derivaţi nesaturaţi de androsteron, care să fie foarte asemănători structural cu estrona şi care să posede, atît proprietăţi androgene, cît şi estrogene.

Ulterior, cercetătorii au luat ca sursă de hormon sexual masculin testiculii. S-a dovedit curînd că între androsteron şi extractele de testicul există diferenţe chimice şi fiziologice. De exemplu, extractele testiculare active, care erau egale cu androsteronul în ce priveşte capacitatea de a determina creşterea crestei de clapon, au un efect mai mare asupra veziculelor seminale ale şobolanilor castraţi. Primele extracte testiculare active au fost preparate de către Loewe, în 1927, care a folosit testul veziculei seminale de ma-

Scanned with OKEN Scanner

mifer (Loewe şi Voss, 1930). Principiul testicular a fost izolat sub formă cristalină de către Laqueur şi colaboratorii (David şi alţii, 1935) şi curînd după aceea a fost definită şi structura lui chimică, iar hormonul a putut fi sintetizat (Ruzicka şi Wettstein, 1935; Butenandt şi Hanisch, 1935). El a fost denumit *testosteron*.

Testosteronul este de zece ori mai activ decît androsteronul în stimularea creşterii crestei claponului. Mai mult, o unitate-clapon de testosteron este de şapte ori mai activă asupra veziculelor seminale ale şobolanilor castraţi decît o unitate-clapon de androsteron. După toate probabilităţile, testosteronul este adevăratul hormon testicular, iar substanţele androgene urinare ar deriva din el, prin modificări chimice care au loc în organism.

În afară de substanţele menţionate s-au mai izolat din surse naturale mulţi alţi steroizi cu activitate androgenă. Compuşii androgeni şi precursorii lor au fost izolaţi din ovar şi din suprarenale, ca şi din testiculi. Dorfman (1948) a prezentat o listă detaliată a androgenilor obţinuţi din ţesuturi şi urină. Totuşi, după cum a subliniat Dorfman, izolarea unui steroid androgen din urină sau ţesuturi nu constituie dovada finală a sintezei lui în organism. În cursul izolării se pot produce artefacte, prin degradare, substituţie sau deshidratare.

Există de asemenea şi un grup de androgeni *parţial sintetici*. Cel mai important compus din această categorie este *metiltestosteronul*, utilizat mult în terapeutică, datorită faptului că este eficace pe cale orală. Se crede că vor fi găsiţi printre androgenii parţial sintetici compuşi care să aibă comun cu androgenii anumite acţiuni metabolice folositoare (vezi mai jos), dar care să nu exercite o acţiune evidentă asupra gonadelor, asupra glandelor sexuale secundare sau asupra caracterelor sexuale secundare. Pînă acum nu a fost descoperit nici un compus androgen nesteroid. În această privinţă, androgenii se deosebesc de estrogeni.

În tabelul 67 sînt prezentate formulele celor mai importanţi steroizi androgeni şi ale unor produşi de degradare metabolică.

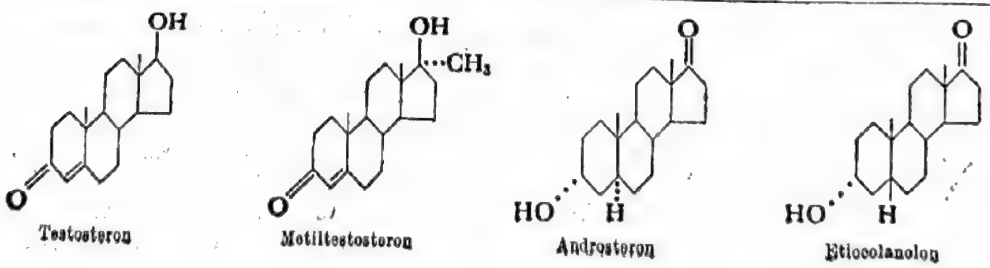
Acţiuni fiziologice. Hormonul sexual masculin are funcţii variate. Este probabil că, *in utero* chiar, hipofiza anterioară maternă stimulează gonadele fetale astfel încît să secrete substanţe androgene, care sînt responsabile, atît de stimularea prenatală a unor caractere sexuale secundare, cît şi de coborîrea testiculilor. Hormonul sexual masculin a fost identificat în testiculii feţilor de vită, dar dispare imediat după naştere. La pubertate, faza adultă a activităţii testiculare este iniţiată de către hipofiza anterioară. Androgenul secretat este necesar dezvoltării organelor sexuale şi caracterelor sexuale secundare masculine. În timpul vieţii adulte, androgenii sînt necesari nu numai pentru păstrarea caracterelor sexuale, ci şi pentru integritatea veziculelor seminale, a prostatei, a epididimului şi a glandelor Cowper. Hormonul testicular pare de asemenea să exercite o importantă acţiune gametogenă; el poate menţine, la unele specii, spermatogeneza, chiar după hipofizectomie.

Hipogonadismul masculin. Hipogonadismul masculin nu este neobişnuit. Sindromul poate fi datorit unei insuficienţe testiculare primare sau unor cauze diferite, ca aplazia congenitală, atrofia posttraumatică, criptorhidia netratată chirurgical, bolile inflamatoare şi maligne etc. În insuficienţa testiculară primitivă, hipofiza anterioară este hiperactivă, fapt evidenţiat prin apariţia în urină a unor mari cantităţi de hormon gonadotrop. De aceea, afecţiunea a fost denumită *hipogonadism hipergonadotrop*. Insuficienţa testiculară secundară este de obicei datorită secreţiei insuficiente de hormoni gonadotropi hipofizari. Insuficienţa devine evidentă de regulă în perioada pubertară, dar uneori poate apărea şi mai tîrziu în cursul vieţii. Acest tip de insuficienţă se caracterizează prin scăderea titrului gonadotropilor urinari şi prin faptul că răspunde bine la administrarea de hormoni gonadotropi. Tulburarea a fost denumită *hipogonadism hipogonadotrop*.

Insuficienţa testiculară poate interesa, atît activitatea gametogenă, cît şi secreţia de androgeni a gonadelor sau numai funcţiile gametogene. În ultimul caz, individul este steril, dar prezintă caractere sexuale secundare normale. Nu s-a găsit o spermatogeneză

Tabelul 67

Androgenii şi compuşii înrudiţi



normală cînd celulele Leydig erau afectate. Acest fapt este compatibil cu concepţia că androgenii joacă un rol important în gametogeneză. În insuficienţa primitivă testiculară, spermatogeneza este imposibil de restabilit. Pot fi obţinute unele succese terapeutice moderate, atunci cînd defectul este de origine adenohipofizară. Acest subiect este discutat pe scurt în capitolul 67. Cu toate acestea, dereglarea secreţiei de androgen poate fi combătută în mod eficace prin tratament de substituţie.

Semnele şi simptomele deficitului de secreţie de androgeni sînt variabile, în funcţie de momentul apariţiei şi de gradul insuficienţei. Desigur că un individ ale cărui ţesuturi nu au căpătat niciodată o stimulare androgenă diferă foarte mult de unul care şi-a pierdut funcţia testiculară după pubertate. De asemenea se poate face o deosebire între eunuchism şi eunucoidism. Discuţia care va urma se va limita la indivizii castraţi, subînţelegînd că în insuficienţa testiculară secundară pot exista diferite grade de deficienţă. Referinţe asupra importantei literaturi relative la hipogonadismul masculin pot fi găsite în lucrările lui Hamilton (1948), Nelson şi Heller (1948), Heller şi Nelson (1948), McCullagh (1948), Nelson (1950), în Simpozionul din 1952, Nelson (1953) şi alţii.

Castrarea prepubertară. Pierderea testiculilor înainte de pubertate sau insuficienţa lor funcţională exclude posibilitatea unei creşteri şi dezvoltări sexuale normale. La un astfel de individ, penisul rămîne infantil, nu apar caracterele sexuale secundare, iar creşterea este anormală; osificarea epifizelor oaselor lungi este întîrziată, iar membrele sînt, prin urmare, disproporţionat de lungi în comparaţie cu trunchiul. Distribuţia grăsimii are un caracter mai mult feminin.

Castrarea postpubertară. Hamilton a studiat în amănunt efectele castrării postpubertare (Hamilton, 1948). Extirparea gonadelor provoacă o hipersecreţie compensatoare a hormonilor gonadotropi hipofizari. Aceştia pot fi detectaţi în urină. Titrul lor urinar crescut persistă toată viaţa, ceea ce traduce cu probabilitate o continuă hipersecreţie de gonadotropi; totuşi, nu este exclus ca lipsa organului efector să aibă ca urmare scăderea ritmului de degradare a hormonilor tropi.

Primele modificări la castraţi sînt reducerea irigării sanguine cutanate, deficienţa metabolismului pigmentar în piele, o uşoară scădere a metabolismului bazal, o uşoară reducere a ritmului inimii, ca şi a minut-volumului ventilator, şi apariţia unei anemii uşoare.

Alte modificări apar treptat în decursul anilor. Părul din barbă se răreşte şi devine moale, părul de pe braţe şi de pe picioare dispare. Vocea devine subţire şi ascuţită, dar, în contrast cu ceea ce se întîmplă la cei castraţi înainte de pubertate, ea îşi păstrează timbrul masculin. Modificările vocii se produc atît de treptat, încît bolnavul nu poate sezisa că s-a produs vreo modificare decît atunci cînd tratamentul de substituţie provoacă o bruscă reîntoarcere la timbrul normal. Muşchii devin mai flasci şi scad în dimensiuni şi forţă. Faţa îşi pierde liniile masculine, muşchii toracici sînt rău demarcaţi, iar membrele capătă o aparenţă feminină. Mulţi castraţi după pubertate tind să devină obezi. Grăsimea este abundentă în regiunea mamară, pe abdomen şi pe pubis. Organele genitale externe se atrofiază, dar niciodată ca la cei castraţi înainte de pubertate. Penisul, scrotul, regiunea perianală şi zonele areolare îşi pierd pigmentarea obişnuită. De obicei, persoanele se plîng de astenie, apatie, lipsă de rezistenţă şi pierderea libidoului şi a potenţei. Apar frecvente episoade de tulburări vasomotorii, caracterizate prin bufeuri şi transpiraţii, asemănătoare cu cele care survin la femei în timpul menopauzei.

Climacteriul masculin. La marea majoritate a bărbaţilor, celulele interstiţiale testiculare şi tubii seminiferi îşi menţin capacitatea funcţională cea mai mare parte a vieţii, deşi uneori la un nivel mai redus. Totuşi, la unii indivizi în vîrstă, funcţia testiculară scade net, stare denumită climacteriu masculin. Termenul nu este fericit, deoarece face să se presupună că acest climacteriu masculin este tot atît de universal ca şi cel feminin. Ca să fie mai aproape de realitate ar trebui să fie numit pur şi simplu insuficienţă testiculară postpubertară primară. Se produce la un procent redus de bărbaţi. Semnele şi simptomele nu sînt asemănătoare cu cele ale climacteriului feminin. Din nefericire există tendinţa de a atribui toate simptomele psihice şi scăderea potenţei la bărbaţii de vîrstă medie sau mai înaintată unei insuficienţe a secreţiei androgene. De fapt, diagnosticul nu poate fi făcut decît prin analiza atentă a simptomelor, dozarea gonadotropilor urinari, biopsie testiculară şi, la nevoie, o probă terapeutică cu androgeni. În adevărata insuficienţă testiculară postpubertară primitivă, eliminarea urinară a hormonilor gonadotropi hipofizari este crescută, iar pacientul răspunde la tratamentul cu androgeni, dar nu şi la placebo. Problema climacteriului masculin a fost trecută în revistă de către Hellen şi Myers (1944) şi Nelson (1950).

Acţiuni farmacologice. Vom prezenta mai jos numai acele acţiuni ale androgenilor exogeni care au o aplicare terapeutică şi care sînt răspunzătoare de reacţii secundare nocive în cursul tratamentului.

Acţiuni asupra organelor sexuale masculine şi asupra caracterelor sexuale secundare. Acţiunile cele mai evidente ale androgenilor se exercită asupra organelor sexuale şi asupra caracterelor sexuale secundare. Ele se observă mai bine la persoanele hipogonadice sau prepubertare, la care administrarea îndelungată a

Scanned with OKEN Scanner

androgenilor provoacă creşterea penisului şi a organelor sexuale secundare şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare masculine.

La animalele de experienţă hipofizectomizate (şobolani), spermatogeneza poate fi conservată prin administrarea androgenilor. Totuşi, nu se ştie dacă la bărbaţi androgenii pot să întreţină spermatogeneza. Problema este complicată de faptul că androgenii pot să influenţeze funcţia testiculară şi prin inhibarea secreţiei hipofizei anterioare. În general se consideră că dozele mari de testosteron pot reduce mult secreţia de hormoni gonadotropi, dar efectul dozelor mai mici este discutabil (Heller şi Nelson, 1948). În hipogonadismul hipogonadotrop, administrarea testosteronului poate iniţia spermatogeneza (Hurxthal şi alţii, 1949). Dacă însă testosteronul se administrează la bărbaţi normali din punct de vedere androgenic, celulele Leydig dispar, iar spermatogeneza este oprită. După încetarea administrării hormonului se produce o restabilire şi chiar hiperactivitate (Heller şi alţii, 1950). Într-adevăr, dacă se dă testosteron indivizilor cu oligospermie, scăderea spermatogenezei, care însoţeşte administrarea hormonului, este urmată deseori de un fenomen de revenire, cînd tratamentul este suprimat. În timpul acestei perioade, activitatea spermatogenică poate fi mult crescută (Heckel şi alţii, 1951; Heckel şi Mc Donald, 1952). Rămîn a fi precizate mecanismele complexe care iau parte.

Efectele asupra femeilor. La femei, androgenii determină masculinizarea. Ei provoacă creşterea clitorisului, hirsutism, modificarea timbrului vocii, creşterea masei musculare şi acnee. Libidoul este de multe ori foarte crescut. Efectele masculinizante limitează deseori cantitatea de testosteron care poate fi tolerată de către femei. Cu toate că androgenii nu au un efect direct asupra ovarelor, ei pot altera funcţiile ovariene inhibînd secreţia gonadotropinelor hipofizare. Dozele mari administrate în timpul primei părţi a ciclului menstrual împiedică proliferarea endometrului şi suprimă ovulaţia; menstruaţia poate fi întîrziată 4 săptămîni. Cînd se administrează androgeni în timpul celei de-a doua părţi a ciclului, nu se observă nici un efect asupra ciclului următor (Salmon şi alţii, 1941; Schiller şi alţii, 1945). S-a afirmat de asemenea că androgenii suprimă lactaţia, probabil prin inhibarea activităţii lactogene a hipofizei anterioare. Androgenii au un efect progestativ direct asupra mucoasei uterine (Engle şi Smith, 1939; Hisaw, 1943).

Embriogeneza. Administrarea unor doze mari de androgeni la începutul sarcinii exercită efecte masculinizante asupra embrionului femel al mamiferelor, manifestate morfologic prin dezvoltarea epididimelor, veziculelor seminale, vaselor deferente, canalelor ejaculatoare şi penisului. Un fenomen analog se produce în mod natural în cazul gemenilor bivitelini la vite şi oi, datorită acţiunii *in utero* a androgenilor embrionului mascul asupra embrionului femel. Din fericire, la om, acţiunile testosteronului asupra embriogenezei nu au nici o importanţă practică, deoarece nu există nici o indicaţie de tratament cu androgeni în timpul sarcinii.

Acţiuni metabolice. Androgenii stimulează anabolismul proteic. Această acţiune a fost observată la toate speciile studiate, inclusiv omul (Knowlton, 1942; Kenyon, 1942; Abels şi alţii, 1944; Wilkins şi Fleischmann, 1946; Kochakian, 1950). Acţiunea poate fi pusă în evidenţă, atît la indivizii normali, cît şi la cei hipogonadici. Sub influenţa androgenilor scade excreţia urinară a azotului, potasiului şi fosforului şi se observă un bilanţ pozitiv al acestor elemente. Acesta este un indiciu că se formează noi ţesuturi, cea mai mare parte fiind probabil muşchii. Totuşi, şi alte organe cîştigă în greutate, în special rinichii (Selye, 1939, 1940). Cel mai familiar exemplu al efectelor anabolice ale androgenilor este creşterea rapidă şi dezvoltarea masei musculare a adolescentului masculin. Acţiunea anabolică este însă evidentă, şi la persoanele mai în vîrstă, şi la indivizii caşectici, şi probabil că ei i se datoresc, cel puţin în parte, ameliorările simptomatice provocate de tratamentul cu androgeni în bolile debilitante, ca neoplasmele.

S-au făcut eforturi pentru a obţine steroizi cu activitate androgenică relativ scăzută, care însă să favorizeze anabolismul proteic. Doi astfel de compuşi sînt *metilandrostendiolul*, cunoscut sub numele neoficial de *stenediol*, şi *androstanolonul*, cunoscut sub numele neoficial de *modrol*. Valoarea lor clinică nu este încă stabilită şi, în consecinţă, nu vor fi discutaţi în acest capitol.

Excreţia de electroliţi. Androgenii, ca şi estrogenii (cap. 68), favorizează reabsorbţia electroliţilor extracelulari de către tubii renali; această acţiune poate provoca complicaţii la anumiţi pacienţi (pag. 1336).

Scheletul. Efectele androgenilor asupra scheletului sînt asemănătoare cu cele ale estrogenilor. Ei favorizează creşterea somatică a scheletului, ca şi a musculaturii. Creşterea cartilajului epifizar este mult accelerată şi este evidentă în special la bolnavii cu nanism panhipopituitar (Albright, 1946). De asemenea s-a observat la şobolanii hipofizectomizaţi un interesant sinergism între efectele androgenilor şi cele ale hormonului de creştere hipofizar, în ceea ce priveşte creşterea scheletului (Simpson, 1944). Totuşi, concentraţii mari de androgeni determină osificarea epifizelor. Datorită acestei acţiuni, o terapie cu androgeni, administrată fără discernămînt, poate întîrzia creşterea, prin provocarea unei osificări epifizare premature. Situaţia contrară se întîlneşte frecvent în eunucoidismul

Scanned with OKEN Scanner

hipogonadotrop, în care secreţia adecvată de hormon de creştere, asociată cu o insuficienţă testiculară secundară, duce la o supradezvoltare a oaselor lungi, datorită lipsei de osificare a epifizelor. Androgenii, ca şi estrogenii, stimulează de asemenea osteogeneza endostală. Efectele hormonilor sexuali asupra scheletului au fost trecute în revistă de către Gardner şi Pfeiffer (1943), Albright (1946) şi Albright şi Reifenstein (1948).

Sistemele enzimatice. Este logic să se presupună că androgenii îşi exercită efectele asupra creşterii somatice şi asupra caracterelor sexuale primare şi secundare, acţionînd asupra proceselor fundamentale ale metabolismului celular. Cercetările care vizează acţiunile androgenilor asupra sistemelor enzimatice celulare sînt puţine la număr. Ele au fost referate de către Lieberman şi Teich (1953). Au fost observate efecte ale androgenilor asupra multor sisteme enzimatice, dar ele nu explică încă mecanismul de acţiune al androgenilor.

Absorbţie, metabolism şi excreţie. *Absorbţie.* Nu vom analiza decît absorbţia celor doi androgeni utilizaţi în terapeutică, testosteronul şi respectiv metiltestosteronul. Ambii compuşi sînt repede absorbiţi din tubul digestiv. Testosteronul este inactivat în mare parte de către ficat, fiind deci relativ ineficace, dacă este administrat peroral. În schimb, metiltestosteronul este mult mai puţin susceptibil de a fi inactivat de ficat, fiind preparatul de elecţie atunci cînd se utilizează calea orală.

Testosteronul este absorbit repede, dacă este administrat sub formă de soluţii uleioase, pe cale intramusculară. Absorbţia poate fi întîrziată dacă se utilizează un ester de testosteron, ca propionatul de testosteron. Totuşi, chiar în aceste condiţii, o singură doză intramusculară nu este eficace decît 24—48 de ore. Un efect mult mai susţinut poate fi obţinut prin administrarea pe cale intramusculară a unei suspensii apoase de propionat de testosteron cristalin. Instalarea acţiunii este întîrziată din cauza ritmului lent de absorbţie; absorbţia completă necesită aproximativ 7 zile. Acţiunea poate fi şi mai mult prelungită, dacă se implantează subcutanat pelete de testosteron. Cu această tehnică se asigură un ritm aproape constant de absorbţie pentru o perioadă de aproximativ 6 săptămîni.

Androgenii sînt absorbiţi repede prin mucoasa bucală; prin urmare se poate practica administrarea sublinguală. Se întrebuinţează de regulă metiltestosteron, şi astfel întreaga cantitate dată va contribui la efectul total. În fine s-a arătat că androgenii administraţi percutanat, în vehiculi convenabili, se absorb bine, dar administrarea lor prin onctiune nu este un procedeu economic.

Metabolism. Acest vast subiect a fost referat de Dorfman (1948) şi de Lieberman şi Teich (1953); nu vom prezenta decît aspectele cele mai importante. Cam 40% din testosteronul administrat este transformat în organism în androgeni mai puţin activi sau în steroizi inactivi. Pînă în prezent nu a fost identificat nici un produs de metabolism al testosteronului care să nu aibă o structură steroidă. Cei mai importanţi produşi de degradare sînt androsteronul şi izoandrosteronul, care sînt androgeni activi, şi etiocolanolonul, care este inactiv (Dorfman, 1948; Gallagher şi alţii, 1951). Se crede că androgenii sînt în mare măsură metabolizaţi în ficat.

Excreţia. Derivaţii steroizi ai testosteronului sînt excretaţi în urină sub formă conjugată şi trebuie să fie hidrolizaţi înainte de a li se putea testa activitatea. Din urină au fost izolaţi un mare număr de androgeni şi de substanţe foarte asemănătoare. Unele substanţe derivă din testosteron, altele din steroizii suprarenali; altele se ştie că sînt artefacte produse prin degradarea, substituţia şi deshidratarea altor steroizi, în timpul proceselor de extracţie. Cei mai mulţi dintre androgenii urinari sînt 17-cetosteroizi.

Importanţa 17-cetosteroizilor urinari. Diferiţi estrogeni, androgeni şi produşii lor de degradare apar în urină ca 17-cetosteroizi.

17-cetosteroizii reacţionează cu metadinitrobenzenul pentru a forma un cromogen cu un spectru de absorbţie caracteristic, aşa că determinarea cantitativă a excreţiei zilnice urinare a 17-cetosteroizilor este un procedeu relativ simplu. Mai mult, 17-cetosteroizii pot fi separaţi într-o fracţiune solubilă în alcali şi o fracţiune neutră. 17-cetosteroizii urinari neutri cuprind androgenii urinari şi compuşii foarte asemănători; ei au în nucleul lor 19 atomi de carbon şi îşi au originea în secreţia testiculară şi în cortexul suprarenal. Majoritatea 17-cetosteroizilor neutri este constituită din androsteron şi etiocolanolon, dar grupul cuprinde cel puţin 16 steroizi diferiţi. Unii dintre aceştia sînt artefacte formate în cursul procedeelor de extracţie. Pînă în prezent nu s-a stabilit dacă cetosteroizii cu 19 carboni din suprarenală sînt sintetizaţi în glandă sau dacă ei reprezintă produşi de degradare metabolică a steroizilor suprarenali cu 21 de atomi de carbon. În orice caz, secreţiile testiculilor şi ale cortexului suprarenal contribuie la formarea 17-cetosteroizilor urinari şi există un strîns paralelism între conţinutul în 17-cetosteroizi şi activitatea androgenică a urinii. 17-cetosteroizii neutri nu apar în urină în cantităţi apreciabile pînă în jurul vîrstei de 5 ani. După aceea, excreţia lor urinară creşte şi atinge un maxim la adulţii tineri. În această perioadă, valorile normale sînt de 14-18 mg pe zi, la bărbat, şi 10—12 mg pe zi la femeie. Excreţia este în mod evident mai scăzută la indivizii mai în vîrstă. Cele mai importante sindroame clinice în care excreţia urinară a 17-cetosteroizilor este scăzută sînt eunucoidismul şi castrarea, atît la bărbaţi, cît şi la femei. Totuşi, o scădere a excreţiei 17-cetosteroizilor nu este patognomonică pentru tulburările descrise mai sus, deoarece apare şi în nutriţie proastă, boli debilitante, tireotoxicoză, mixedem şi diabet. Afecţiuni caracterizate printr-o excreţie foarte crescută de 17-cetosteroizi sînt hipercorticismul şi tumorile celulelor interstiţiale din testiculi; o excreţie crescută se observă

de asemenea în acromegalie, spondilitele anchilozante şi în timpul ultimelor luni de sarcină.

Metiltestosteronul nu este transformat în organism într-un 17-cetosteroid; metabolismul şi excreţia lui urinară sînt puţin cunoscute.

Testare biologică şi standardizare. Testarea biologică a androgenilor dispune de un număr de teste biologice. Unul dintre cele mai des utilizate analizează capacitatea substanţei-test de a provoca dezvoltarea crestei la clapon. *Unitatea internaţională* de activitate androgenică, cu acest test, corespunde la 100 de micrograme de androsteron cristalizat. Deoarece preparatele androgenice utilizate în terapeutică sînt substanţe chimice pure, doza este prescrisă în miligrame şi nu în unităţi.

Preparate. Preparatele oficiale de testosteron sînt *testosteron*, F.S.U., testosteron pelete, F.S.U., testosteron tablete, F.S.U., propionat de testosteron, F.S.U., şi propionat de testosteron în suspensie apoasă, F.S.U. Peletele sînt destinate implantărilor subcutanate, avînd în general 75 mg. Tabletele se administrează sublingual. Formele comerciale conţin 3—6 mg hormon. Preparatele comerciale de propionat de testosteron pentru injecţii intramusculare sînt, fie soluţii uleioase (10,25 sau 50 mg pe mililitru), fie suspensii apoase (25 sau 50 mg pe mililitru). *Metiltestosteronul*, F.S.U., se găseşte sub formă de tablete pentru administrare perorală sau ca tablete pentru administrare sublinguală. Prima formă conţine de obicei 5, 10 sau 25 mg androgen; ultima, 5 sau 10 mg. *Ciclopentilpropionatul de testosteron*, M.N.N., este un ester al testosteronului, care are o acţiune mai prelungită decît propionatul. Se prezintă sub formă de soluţii uleioase, cu o concentraţie de 50—100 mg pe mililitru.

Dacă este necesară o terapie de substituţie completă cu androgeni, cele mai bune rezultate pot fi obţinute cu preparatele intramusculare. Cînd sînt necesare doze mai mici, preparatele cele mai eficace şi convenabile sînt testosteronul sublingual şi peroral şi metiltestosteronul sublingual. Un efect androgen susţinut, de un grad moderat, poate fi realizat mai economic prin implantarea subcutanată de pelete de testosteron.

Reacţii secundare şi contraindicaţii. Multe dintre acestea au fost menţionate în altă parte; aci nu vom prezenta decît un rezumat. Dozele mari de androgeni produc masculinizare la femei. Se observă mărirea clitorisului, îngroşarea vocii, calviţie, hirsutism şi acnee vulgară. Primele trei reacţii secundare dispar greu după încetarea tratamentului. Susceptibilitatea bolnavelor la efectele masculinizante variază foarte mult. În general se consideră că ele nu apar dacă doza totală este menţinută sub 75 mg testosteron pe săptămînă. Androgenii pot de asemenea să crească libidoul la femei.

Cînd tratamentul este aplicat adolescenţilor, trebuie avută o grijă deosebită pentru a împiedica osificarea prematură a epifizelor. La bărbaţii adulţi fertili, dozele mari de androgeni nu numai că suprimă spermatogeneza, dar provoacă şi modificări degenerative în tubii seminiferi; modificările sînt reversibile. Proprietatea androgenilor de a provoca reabsorbţia renală a electroliţilor poate produce edeme, în special la indivizii mai în vîrstă, cu hipoproteinemie sau cu insuficienţă cardiacă incipientă.

Metiltestosteronul poate produce uneori icter (Werner şi alţii, 1950; Brick şi Kyle, 1952). Tulburarea de bază pare să fie staza şi acumularea de bilă în capilarele biliare din porţiunea centrală a lobulului hepatic, fără obstrucţii în canalele biliare mai mari. Celulele hepatice din vecinătate suferă numai modificări histologice minore şi rămîn viabile. Astfel, testul de floculare cu cefalinocolesterol este negativ. Alte date de laborator arată o creştere moderată a fosfatazelor alcaline serice şi o creştere marcată a bilirubinemiei. Hermann şi colaboratorii (1949) au descris un sindrom hipercalcemic, cu nefrocalcinoză, la patru bolnavi trataţi, fie cu estrogeni, fie cu androgeni. Toţi sufereau de leziuni osteolitice secundare neoplasmului şi erau la pat sau semiambulatori. Sindromul hipercalcemic nu a fost observat în absenţa acestor factori ajutători.

Singura contraindicaţie absolută pentru utilizarea androgenilor este cancerul de prostată. Efectele androgenilor asupra neoplasmului prostatic sînt discutate în capitolul 61.

Indicaţii terapeutice. Androgenii au fost utilizaţi pe scară largă în terapeutică, deseori iraţional. Nu vom trece în revistă toate afecţiunile pentru care s-a recomandat terapia cu androgeni. Vom discuta numai sindroamele mai importante, încercînd să desprindem bazele farmacologice ale terapiei. Articole asupra tratamentului cu androgeni au fost scrise de McCullagh (1948), Heller şi Maddock (1948), Heller şi Nelson (1948) şi Thompson (1949).

Insuficienţa hormonală testiculară primitivă. Indicaţia majoră a terapiei cu androgeni la bărbaţi este insuficienţa hormonală testiculară primitivă. În această disfuncţie, administrarea testosteronului reprezintă o terapie de substituţie a secreţiei insuficiente de hormon testicular. În cazurile incerte se va face, dacă este posibil, diagnosticul diferenţial între insuficienţa testiculară primitivă şi cea secundară, prin biopsie testiculară, dozarea excreţiei de gonadotropină în urină şi, la nevoie, o probă terapeutică cu hormon gonadotrop. În hipogonadismul primitiv, decelat în copilărie, tratamentul nu va fi instituit înainte de vîrsta la care apare în mod normal pubertatea. Se vor administra doze mari de androgen, ca de exemplu 25 mg propionat de testosteron intramuscular, zilnic, timp de 5 zile pe săptămînă. Acelaşi efect poate fi obţinut prin implantarea de 8 pelete de testosteron de cîte 75 mg. Implantările trebuie repetate la 6 săptămîni. Trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentul este continuat cu aceeaşi doză pînă la completa maturare sexuală, care necesită de obicei 2—3 ani. După aceasta se determină doza individuală de întreţinere (Heller şi Maddock, 1948). În cazurile cu insuficienţă testiculară primitivă postpubertară, terapia cu androgeni este indicată pentru a împiedica modificările regresive.

Insuficienţa testiculară secundară. Aceasta este datorită de cele mai multe ori secreţiei insuficiente de gonadotropi hipofizari. În unele cazuri de hipogonadism hipogonadotrop, bolnavul poate prezenta semne şi simptome de eunucoidism. Cu toate acestea, în multe cazuri, în special la băieţii obezi, pubertatea este numai întîrziată. Se pune prea des diagnosticul de sindrom Fröhlich, fără a avea dovada unei afectări a lobului anterior al hipofizei. Este deosebit de important să se deosebească insuficienţa testiculară primitivă de cea secundară. Tratamentul prematur cu androgeni, în cazurile de insuficienţă testiculară secundară, va aboli — într-adevăr — stigmatele hipoandrogenismului, dar poate perpetua deficienţa de bază, prin suprimarea continuă a activităţii adenohipofizare. O terapie mai raţională a hipogonadismului hipogonadotrop ar fi administrarea de hormon gonadotrop de origine hipofizară, dar preparatele de acest gen sînt impure, costisitoare şi antigenice (cap. 68). Din fericire, hormonul gonadotrop corionic uman stimulează în mod eficace secreţia celulelor interstiţiale, şi se admite că după o perioadă lungă de tratament bolnavii continuă să se dezvolte spre normal, fără a mai fi nevoie de tratament (Heller şi Nelson, 1948).

Insuficienţa tubilor seminiferi. Insuficienţa pubertară a tubilor seminiferi, manifestată prin dispariţia celulelor germinale şi hialinizarea tubilor seminiferi, nu este ceva neobişnuit. Secreţia celulelor interstiţiale poate să nu fie afectată, în care caz afecţiunea poate rămîne nediagnosticată, pînă ce nu este pusă în evidenţă de către sterilitate. Deseori, însă, afecţiunea este însoţită de un grad variabil de deficienţă a funcţiei celulelor interstiţiale. În mod obişnuit, tratamentul hormonal nu poate corecta deficienţa tubilor seminiferi. Eunucoidismul care o însoţeşte trebuie tratat cu testosteron. Studii amănunţite asupra variatelor tipuri de insuficienţă a tubilor seminiferi au fost prezentate de către Klinefelter şi colaboratorii (1942), Heller şi Nelson (1945). Nelson şi Heller (1945), Albert şi colaboratorii (1953) şi Nelson (1953).

Climacteriul masculin. După cum s-a amintit, această tulburare este relativ rară. Cînd semnele şi simptomele sînt datorite insuficienţei testiculare, administrarea androgenilor produce o ameliorare. Posologia trebuie individualizată după bolnav şi va fi cît mai scăzută posibil. Deseori se recomandă terapia orală sau sublinguală cu metiltestosteron. Deoarece testiculii secretă, în mod normal, androgeni în tot cursul vieţii, terapia de substituţie va trebui continuată nedefinit. Cum însă, în mod normal, secreţia 17-cetosteroizilor scade semnificativ spre sfîrşitul vieţii, sînt indicate doze mai mici decît în hipogonadismul in divizilor mai tineri.

Stimularea creşterii. Creşterea normală este dependentă de o funcţie endocrină normală. Cei doi hormoni mai importanţi care intervin în acest proces sînt hormonul de creştere al hipofizei anterioare şi androgenii. Din nefericire, în cazurile de creştere întîrziată, datorită insuficienţei lobului anterior al hipofizei, terapia de înlocuire cu hormon de creştere este foarte nesatisfăcătoare. Efecte mult mai marcate se pot observa după administrarea de androgeni. Doza trebuie menţinută cu grijă la un nivel care stimulează creşterea, dar nu provoacă osificarea prematură a epifizelor; dacă se produce o astfel de osificare, tratamentul este ratat. Candidaţii cei mai avantajaţi sînt copiii a căror vîrstă scheletală este mai mică decît cea cronologică. Trebuie făcute frecvente examinări radiologice, iar tratamentul trebuie să fie întrerupt dacă vîrsta scheletală a progresat prea repede. Metiltestosteronul, sublingual este preparatul de elecţie. Doza optimă trebuie determinată pentru fiecare bolnav. Ea variază de obicei între 5 şi 10 mg zilnic. Este greu de precizat în ce măsură terapia cu androgeni influenţează statura atinsă pînă la urmă. Stimularea creşterii la aceşti indivizi pitici are o importanţă psihologică, statură lor nu trebuie să rămînă prea mult în urmă faţă de contemporanii lor (Gordon şi Fields, 1942; Finkler şi Cohn, 1943; Deamer, 1948).

Cancerul de sîn. În ultimii ani, androgenii au fost utilizaţi pe scară largă în tratamentul cancerului de sîn. Acest subiect este discutat în capitolul 61.

Osteoporoza de postmenopauză. Androgenii, ca şi estrogenii, stimulează osteogeneza. Reifenstein şi Albright (1947) includ uneori o serie scurtă de androgeni, suplimentară celei cu estrogeni, în tratamentul cu estrogeni al osteoporozei de postmenopauză. Doza trebuie menţinută sub efectul masculinizant.

Tulburările menstruale. Androgenii au fost utilizaţi în tratamentul tuturor tipurilor de tulburări menstruale, în special în *hemoragiile uterine funcţionale, în endometrioze şi dismenoree.* Nu putem explica raţionamentul utilizării androgenilor în tratamentul dismenoreei, deoarece etiologia sindromului este prea puţin cunoscută. Unii endrocrinologi administrează androgenii la începutul ciclului menstrual, pentru a suprima secreţia de gonadotropi hipofizari şi, prin aceasta, a împiedica ovulaţia sau a modifica într-un mod oarecare secreţia hormonală din timpul fazei postovulatoare a ciclului. Alţii dau testosteronul la sfîrşitul ciclului, pentru a antagoniza efectele estrogenilor şi a scădea activitatea motorie a uterului. Este evident că rezultatele sînt foarte variabile şi că terapia cu androgeni trebuie considerată ca empirică. În tratamentul hemoragiilor uterine funcţionale şi al endometriozei, androgenii sînt întrebuinţaţi, atît pentru motivele de mai sus, cît şi pentru acţiunea lor progestativă. Cînd hormonul este utilizat pentru aceste scopuri, este administrat de obicei continuu. Cînd se întrebuinţează androgenii pentru tratamentul tulburărilor menstruale, trebuie avut grijă să se evite doza masculinizantă. Cu toate că ei pot provoca unele ameliorări temporare, nu vor fi utilizaţi fără discriminare.

Androgenii au mai fost utilizaţi pentru a ameliora *simptomele de menopauză* şi pentru a *suprima lactaţia.* Pentru aceste scopuri sînt de preferat estrogenii.

Alte utilizări. În multe tulburări, utilizările androgenilor sînt neraţionale; în consecinţă, ele vor fi menţionate aici numai pentru a fi criticate. S-a făcut o reclamă extravagantă valorii androgenilor în tratamentul *anginei pectorale.* Motivarea unei atare indicaţii se găseşte cu greutate; hormonul nu are efect asupra coronarelor, iar angina pectorală se întîlneşte rar şi numai incidental la indivizii cu insuficienţă androgenă. Studiile de control făcute cu grijă nu arată nici o ameliorare prin tratament (Heller şi Maddock, 1948). Mai înainte, androgenii erau utilizaţi în tratamentul *hipertrofiei benigne de prostată,* dar s-a dovedit că ei nu au nici o valoare, ba pot fi chiar nocivi în respectiva afecţiune. Androgenii au mai fost utilizaţi şi în tratamentul *criptorhidiei.* Dacă se consideră că terapia este necesară, preparatul de elecţie va fi gonadotropul corionic; nu se cîştigă nimic dacă se administrează concomitent testosteron. Cu toate că androgenii cresc libidoul, administrarea hormonilor la bărbaţii suferind de *impotenţă* psihogenă sau la femeile cu *frigiditate* psihogenă dă rezultate slabe. Tratamentul *homosexualităţii* cu androgeni duce de obicei numai la o creştere a potenţei sexuale, dar în aceeaşi direcţie anormală.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Abels, J. C., Young, N. F., H. C. Taylor, Jr. Effects of testosterone and testosterone propionate on protein formation in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 1944, **4**, 198—201.

Albert, A., Underdahl, L. O., Greene, L. F., N. Lorenz. Male hypogonadism: I. The normal testis. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1953, **28**, 409—422. II. Clasification. *Ibid.*, 1953, **28**, 557—567.

Albright, F. The effects of hormones on osteogenesis in man. *Recent Progr. Hormone Research*, 1946, **1**, 293—354.

Albright, F., E. C. Reifenstein, Jr. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1948.

Berthold, A. A. Transplantation der Hoden. *Arch. f. Anat., Physiol. u. wissensch. Med.*, 1849, **16**, 42—46.

Brick, I. B., L. H. Kyle. Jaundice of hepatic origin during the course of methyltestosterone therapy. *New England J. Med.*, 1952, **246**, 176—179.

Brown-Séquard, C. D. Des effets produits chez l'homme par des injections souscutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. *Compt. rend. Soc. de biol.*, 1889, **1**, 420—430.

Butenandt, A. Über die chemische Untersuchung der Sexualhormone. *Ztschr. f. ang. Chem.*, 1931, **44**, 905—908.

Butenandt, A., H. Dannenbaum. Über Androsteron III. Isolierung eines neuen, physiologisch unwirksamen Sterinderiwates aus Männerharn, seine Verknüpfung mit Dehydroandrosteron und Androsteron: ein Beitrag zur Konstitution des Androsterons. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1934, **229**, 192—208.

Butenandt, A., G. Hanisch. Testosteron. Umwandlung von Dehydroandrosteron in Androstenediol und Testosteron; ein Darstellungsweg für Testosteron aus Cholesterin. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1935, **237**, 89—97.

David, K., Dingemanse, E., Freud, J. E. Laquer. Über krystallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Andosteron. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1935, **233**, 281—282.

Deamer, W. C. Stimulation of growth in boys by sublingual testosterone therapy. *Am. J. Dis. Child.*, 1948, **75**, 850—859.

Dorfman, R. I. The metabolism of androgens. *Recent Progr. Hormone Research*, 1948, **2**, 179—206.

Engle, E. T., P. E. Smith. Certain actions of testosterone on endometrium of monkey and on uterine bleeding. *Endocrinology*, 1939, **25**, 1—6.

Finkler, R. S., G. M. Cohn. Hormonal effects on growth in children. *Arch. Pediat.*, 1943, **60**, 362—380.

Forbes, T. R. Crowing hen; early observations on spontaneous sex reversal in birds. *Yale J. Biol. & Med.*, 1947, **19**, 955—970.

Gallagher, T. F., Fukushima, D. K., Barry, M. C., K. Dobriner. Studies with isotopic steroid hormones. *Recent Progr. Hormone Research*, 1951, **6**, 131—152.

Gordon, M. B., E. M. Fields. Effect of chorionic gonadotropic hormone and of male sex hormone on height increase and bone development. *J. Clin. Endocrinol.*, 1942, **2**, 715—723.

Hamilton, J. B. Role of testicular secretions as indicated by effects of castration in man and by studies of pathological conditions and short lifespan associated with maleness. *Recent Progr. Hormone Research*, 1948, **3**, 257—322.

Heckel, N. J., J. H. McDonald. The effects of testosterone propinate upon the spermatogenic function of the human testis. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1952, **55**, 725—733.

Heckel, N. J., Rosso, W. A., L. Kestel. Spermatogenic rebound phenomenon after administration of testosterone propionate. *J. Clin. Endocrinol.*, 1951, **11**, 235—245.

Heller, C. G., W. O. Maddock. Use of androgens in men. *Bull. New York Acad. Med.*, 1948, **24**, 179—194.

Heller, C. G., G. B. Myers. Male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment. *J. Am. M. A.*, 1944, **126**, 472—477.

Heller, C. G., W. O. Nelson. Hyalinization of seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig cell function; discussion of relationship to eunuchoidism, gynecomastia, elevated gonadotrophins, depressed 17-ketosteroids and estrogens. *J. Clin. Endocrinol.*, 1945, **5**, 1—12.

———. Hyalinization of seminiferous tubules and clumping of Leydig cells; notes on treatment of clinical syndrome with testosterone propionate, methyl testosterone and testosterone pellets. *Ibid.*, 1945, **5**, 27—33.

———. Classification of male hypogonadism and discussion of pathologic physiology, diagnosis and treatment. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 345—366.

Heller, C. G., Nelson, W. O., Hill, I. B., Henderson, E., Maddock, W. O., Jungck, E. C., Paulsen, C. A., G. E. Mortimore. Improvement in spermatogenesis following the depression of the human testis with testosterone. *Fertil. & Steril.*, 1950, **1**, 415—422.

Herrmann, J. B., Kirsten, E., J. S. Krakauer. Hypercalcemia syndrome associated with androgenic and estrogenic therapy. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 1—12.

Hisaw, F. L. Androgens and experimental menstruation in monkey (Macaca mulatta). *Endocrinology*, 1943, **33**, 39—47.

Hurxthal, L., Bruns, H. J., N. Musulin. Development of spermatogenesis in hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 1245—1258.

Kenyon, A. T. Comparative metabolic influence of testicular and ovarian hormones in man. *Biol. Symposia*, 1942, **9**, 11—20.

Klinefelter, H. F., Jr., Reifenstein, E. C., Jr., F. Albright. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol.*, 1942, **2**, 615—627.

Knowlton, K. Comparative study of metabolic effects of estradiol benzoate and testosterone propionate in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 1942, **2**, 671—684.

Kochakian, C. D. Comparison of protein anabolic properties of testosterone propionate and growth hormone in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1950, **160**, 66—74.

Loewe, S., H. E. Voss. Gewinnung, Eigenschaften und Testierung eines männlichen Sexualhormons. Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch., Math.-Naturw. Klasse (Febr. 17, 1927), Akad. Anz. 1929, Nv. 20, 1—4.

———. Der Stand der Erfassung des männlichen Sexualhormons (Androkinins). *Klin. Wschnschr.*, 1930, **9**, 481—487.

McCullagh, E. P. Testicular dysfunction. *Bull. New York Acad. Med.*, 1948, **24**, 341—363.

Nelson, W. O. Testicular morphology in eunuchoidal and infertile men. *Fertil. & Steril.*, 1950, **1**, 477—488.

———. Interpretation of testicular biopsy. *J. Am. M. A.*, 1953, **151**, 449—454.

Nelson, W. O., C. G. Heller. Hyalinization of seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig cell function; microscopic picture in testis and associated changes in breast. *J. Clin. Endocrinol.*, 1945, **5**, 13—26.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 70

INSULINA

Istoric. Cu toate că de secole s-au cunoscut multe fapte clinice despre diabetul zaharat, de-abia în 1889 experiențele clasice ale lui Mering și Minkowski au arătat relația dintre pancreas și boală. Acești cercetători au observat că multe simptome ale diabetului clinic apăreau după pancreatectomie, la animalele de experiență; unii au crezut că traumatismul operator, în special al nervilor, ar fi răspunzător de acest fapt. Hedon (1894) a refuzat explicația de mai sus, demonstrînd că transplantarea subcutanată a unei părți din pancreas, lipsită de conecții nervoase, poate să împiedice apariția diabetului. Observația sa nu a lăsat nici un dubiu asupra importanței pancreasului în metabolismul glucidelor, dar a permis elaborarea a două teorii asupra funcției organului. În mod obișnuit se credea că pancreasul secretă o substanță necesară arderii glucidelor, dar unii cercetători erau de părere că mai de grabă detoxifica un factor care tulbura metabolismul normal al glucidelor.

Pentru a dovedi prima teorie, s-au făcut încercări de a extrage din pancreas o substanță care să permită viața în absența organului. Sigur de existența ei, De Meyer (1909) a numit această substanță ipotetică „insulină". Încercările de a izola această „insulină" au suferit repetate eșecuri, și acest fapt a fost interpretat, fie în favoarea celei de a doua teorii, fie ca un indiciu că „insulina" nu se găsea stocată în cantități suficiente pentru a permite extracția ei.

Cauza acestor eșecuri este bine cunoscută actualmente. Insulina, principiul activ din pancreas, este o proteină și activitatea ei depinde de integritatea structurii proteice. Pancreasul este de asemenea sediul de formare al tripsinei, o enzimă proteolitică. Acum se știe că în primele încercări de izolare, insulina era hidrolizată pe măsură ce se extrăgea. Acest fapt a fost bănuit de Banting, care s-a gîndit că dacă s-ar ligatura canalele pancreatice, producînd o degenerare a țesutului acinos glandular, s-ar putea obține, sub o formă activă, principiul care acționează asupra metabolismului glucidic (Farmer, 1953). Banting și Best (1922) au realizat această experiență și succesul lor a intrat în istoria medicinei. Ei au reușit de asemenea să obțină extracte active din pancreasul fetal, în care celulele secretoare de enzimă nu erau încă dezvoltate.

Utilizarea glandelor fetale drept sursă de insulină nu mai este de mult necesară. Actualmente, hormonul este extras din pancreas, în așa fel încît să se împiedice distrugerea proteolitică.

Chimie. Insulina a fost pentru prima oară cristalizată de către Abel (1926). Este o proteină cu greutate moleculară de aproximativ 34 500. Molecula pare să fie un trimer, fiecare monomer avînd o greutate moleculară de 11 500. Forțele care realizează unirea subunităților cuprind grupările ionizante ale proteinei. La rîndul său, monomerul cuprinde 4 lanțuri polipeptidice, legate între ele prin punți disulfidice, situate între radicalii cisteinici din lanțuri alăturate. Acești polipeptizi sînt de 2 tipuri, *A* și *B*, cîte 2 din fiecare fiind prezenți în fiecare monomer al hormonului. Se cunoaște nu numai compoziția aminoacidică a acestor lanțuri peptidice, ci și secvența în care apar (Sanger și Tuppy, 1951; Sanger și Thompson, 1953).

Integritatea moleculei de insulină este necesară pentru acțiunea hormonală. Enzimele proteolitice inactivează molecula. De aceea, insulina este complet inactivă cînd este administrată peroral. S-a demonstrat că simpla îndepărtare a cîtorva dintre aminoacizii terminali din monomerii insulinei este suficientă ca să suprime acțiunea hipoglicemiantă (Lens, 1949). Insulina poate fi inactivată și prin alte procedee chimice, cum ar fi reducerea legăturii disulfidice din moleculă, distrugerea de către arginază a grupărilor guanidinice, acetilarea grupărilor hidroxilfenolice etc.

Glucagonul (factorul hiperglicemiant-glicogenolitic). Actualmente se știe că multe preparate de insulină, atît cele amorfe, cît și cele cristaline, conțin în grade diferite o substanță care mobilizează glicogenul hepatic și astfel determină o creștere a concentrației glucozei sanguine. La puțin timp după ce insulina a fost dată în circulație, s-a constatat că injecția intravenoasă a acestor prime preparate provoacă o creștere inițială a nivelului glucozei sanguine. La început s-a crezut că aceasta poate să fie o acțiune a insulinei, dar după cristalizarea insulinei de către Abel s-a demonstrat că produsul astfel obținut și-a pierdut efectul hiperglicemiant (Geiling și de Lawder, 1930). Aceasta arată că primele preparate de insulină erau contaminate de o a doua substanță. Substanța a fost numită *glucagon*; după suprimarea ei din insulina comercială nu a mai prezentat un interes. Totuși, Bürger și colaboratorii (Bürger și Brandt, 1935) au continuat să studieze acest factor și au descris multe dintre proprietățile lui.

În 1934, o dată cu introducerea unei noi metode de cristalizare a insulinei de către Scott, preparatele realizate au

prezentat din nou o acțiune hiperglicemiantă, reînviind interesul pentru glucagon. Un nou impuls pentru studiul factorului hiperglicemiant a fost furnizat de observația că diabetul aloxanic al cîinilor, produs prin distrugerea selectivă a celulelor β din pancreas, diferă, în ceea ce privește caracteristicile sale metabolice, de tulburarea care apare după pancreatectomie (Thorgood și Zimmerman, 1945). Aceasta a fost atribuită secreției de glucagon de către celulele α ale cîinelui care prezenta diabet aloxanic. Interesanta istorie a glucagonului a fost rezumată de către de Duve (1953), care a adus multe contribuții fundamentale în acest domeniu.

Glucagonul poate fi izolat din pancreas. Există suficiente dovezi că este format de către celulele α. El poate fi obținut și din anumite porțiuni ale mucoasei gastrice și intestinale, dar din nici un alt țesut (Sutherland și de Duve, 1948). Prezența sa în insulina comercială poate fi demonstrată cu ușurință după inactivarea insulinei cu cisteină sau după separare chimică. Fracțiunea fără insulină provoacă glicogenoliză hepatică și crește glicemia animalelor intacte, provocînd în același timp glicogenoliză pe fragmentele de ficat (Sutherland și Cori, 1948; Heard și alții, 1948). Glucagonul a fost purificat (Staub și alții, 1953). Este o proteină nedializabilă, a cărei activitate este distrusă prin digestie triptică. Compoziția ei aminoacidică este diferită de cea a insulinei.

Administrarea intravenoasă a unor cantități foarte mici de glucagon, la oamenii normali, provoacă o foarte rapidă creștere a glicemiei. Valorile maxime se obțin la 30 de minute, nivelul glicemiei revenind la normal în 90 de minute (Kirtley și alții, 1953). Hiperglicemia este rezultatul glicogenolizei hepatice. Mecanismul de acțiune se crede că este o accelerare a resintezei fosforilazei active în ficat, stimulîndu-se astfel formarea de ester glucozo-1-fosforic. Acțiunea glicogenolitică a glucagonului este deosebită de cea a adrenalinei, prin aceea că glucagonul nu provoacă glicogenoliză musculară și nici creșterea acidului piruvic sanguin (Sutherland, 1951).

În ceea ce privește răspunsul indivizilor diabetici la glucagon, se pot observa deosebiri interesante, diabeticii stabilizați prezentînd o creștere a glicemiei mult mai mare și mai prelungită decît diabeticii nestabilizați (Kirtley și alții, 1955). Rămîne de determinat semnificația diferenței în ceea ce privește rezervele de glicogen dintre diabeticii stabilizați și cei nestabilizați.

Există dovezi convingătoare că glucagonul poate avea o funcție hormonală. Totuși rămîne de determinat semnificația fiziologică a factorului hiperglicemiant; acțiunea sa primitivă pare să fie glicogenoliza hepatică. Totuși, nu trebuie considerat ca un antagonist al insulinei. Mai curînd, el favorizează mobilizarea glucozei și furnizează substratul necesar acțiunilor extrahepatice ale insulinei. Finalmente ar trebui să se cunoască mai precis rolul glucagonului în controlul hormonal al metabolismului glucidic, definindu-i-se aplicările terapeutice.

Cantitățile mici de glucagon, care sînt prezente în anumite preparate de insulină, nu modifică cu nimic acțiunile fundamentale ale insulinei; prin urmare, factorul hiperglicemiant pancreatic nu va mai fi discutat în acest capitol.

Mecanismul de acțiune al insulinei. Orice considerație asupra mecanismului de acțiune al insulinei trebuie bazată pe concepțiile actuale ale metabolismului intermediar al glucidelor. Discutarea detaliilor biochimice asupra metabolismului glucidic nu constituie scopul unui text de farmacologie. Totuși este necesară discutarea pe scurt a rolului anumitor glande endocrine în controlul metabolismului glucidic, deoarece numai în acest fel poate fi apreciată contribuția specifică a insulinei.

Controlul endocrin al metabolismului glucidic. Cu toate că atenția va fi concentrată asupra metabolismului glucidic, nu trebuie să uităm că metabolismele glucidic, protidic și lipidic au căi comune și că tulburarea în utilizarea unui principiu alimentar major este legată de alterarea metabolismului celorlalte.

Într-un sens larg, glucoza poate urma numai 3 căi metabolice majore: 1) transformarea în glicogen; 2) transformarea în grăsime și 3) oxidarea imediată, cu producere de energie. Procesele care mențin concentrația glucozei în circulație sînt: *a)* absorbția intestinală a produșilor de digestie a glucidelor; *b)* glicogenoliza; *c)* gliconeogeneza și *d)* utilizarea tisulară a glucozei. Aceste aspecte generale sînt rezumate în fig. 86.

În figura 86 nu este descris nici unul dintre multiplele sisteme enzimatice care iau parte la metabolismul glucozei. Totuși, în sprijinul acestei discuții trebuie revăzută o reacție importantă și obișnuită. Indiferent de evoluția metabolică ulterioară a glucozei, ea trebuie mai întîi să fie transformată în glucozo-6-fosfat, după cum urmează:

$$\text{Glucoză} + \text{adenozintrifosfat (ATP)} \xrightarrow{\text{hexokinază}} \text{Glucozo-6-PO}_4 + \text{adenozindifosfat (ADP)}$$

Reacția de mai sus este ireversibilă, exergonică. Deoarece ea precedă toate reacțiile ulterioare ce interesează glucoza, este în general considerată ca treapta de determinare a ritmului de utilizare a glucozei. Glucoza, pe calea glucozo-6-fosfatului și variate alte trepte intermediare, poate fi transformată în glicogen muscular, glicogen hepatic sau grăsime. Acestea pot fi mai departe mobilizate și oxidate, pentru a furniza energie, sau glucoza poate fi utilizată direct ca o sursă de energie.

Cu toate că reacția dintre glucoză, ATP și enzima hexokinază este ireversibilă, glucoza poate fi liberată din glucozo-6-fosfat prin acțiunea ulterioară a unei alte enzime, o fosfatază care probabil este o glucozo-6-fosfatază specifică:

$$\text{Glucozo-6-PO}_4 \xrightarrow{\text{fosfatază}} \text{Glucoză} + \text{PO}_4$$

Enzima glucozo-6-fosfatază este prezentă în ficat, dar nu și în mușchi. Prin urmare, în timp ce glicogenul hepatic și cel muscular pot fi ușor transformate în glucozo-6-fosfat, transformarea acestui compus în glucoză poate avea loc numai în ficat și astfel numai glicogenul hepatic reprezintă o sursă imediată de glucoză sanguină. Glicogenul muscular trebuie să urmeze calea glicolizei. Totuși, acidul lactic produs prin glicoliza musculară poate fi transformat de către ficat în glicogen hepatic sau glucoză sanguină (fig. 86).

După această scurtă privire asupra fenomenelor de bază se vor lua în considerare efectele majore ale celor trei hormoni, care influențează cel mai mult metabolismul glucidic, și anume hormonul de creștere hipofizar, steroizii corticosuprarenali și insulina. Importantele acțiuni ale adrenalinei asupra metabolismului glucidic (pag. 424) nu intră în tematica discuției prezente.

Hormonul de creștere hipofizar. Acțiunile principale ale hormonului de creștere asupra metabolismului glucidic au fost prezentate mai sus (cap. 67). Efectul cel mai pronunțat al lipsei hormonului hipofizar este o importantă creștere a ritmului utilizării glucidelor, cu o rapidă depleție a glicogenului hepatic și muscular. Invers, injecția de hormon stimulează stocajul de glicogen și scade utilizarea periferică a glucozei. Astfel, hormonul de creștere pare să influențeze reacțiile denumite cu numerele 3, 4, 5, 7 și 8 în figura 86. De asemenea,

aşa cum se va discuta mai jos, există un antagonism între hormonul de creştere hipofizar şi insulină.

Steroizii corticosuprarenali. În capitolul 71 sînt discutate cu mai multe detalii efectele steroizilor corticosuprarenali asupra metabolismului glucidic. Aci nu vom discuta decît două efecte mai importante, şi anume gliconeogeneza din proteine (reacţia 2) şi inhibiţia utilizării periferice a glucozei.

Insulina. Acţiunile majore ale insulinei asupra metabolismului glucidic sînt cunoscute de mult şi pot fi demonstrate cu uşurinţă. Totuşi, de-abia în ultimii ani s-a sezisat faptul că nu numai insulina, dar şi alţi hormoni, au o influenţă considerabilă asupra metabolismului glucidic. La animalul complet pancreatectomizat, utilizarea periferică a glucozei practic încetează. Nivelul glicemiei creşte, în timp ce scad rezervele de glicogen hepatic şi într-o mai mică măsură şi cele de glicogen muscular. Coeficientul respirator este scăzut, arătînd că oxidarea lipidelor este sursa principală de energie. În acest caz, ingestia de glucoză nu mai creşte coeficientul respirator, iar glucoza ingerată este eliminată prin urină. De asemenea, glucidele derivate din proteine şi din alte surse nu sînt oxidate, ci sînt excretate. Din cauză că glucoza nu poate fi oxidată, se declanşează un lanţ de fenomene metabolice care duc la acidoză diabetică (vezi mai jos).

Din contra, cantităţile excesive de insulină măresc utilizarea periferică a glucozei. Dacă animalelor supuse la post li se administrează insulină, rezervele glucidice sînt repede epuizate, nivelul glicemiei scade rapid şi se instalează sindromul hipoglicemic (vezi mai jos). În cazul cînd se administrează simultan cantităţi adecvate de glucide, utilizarea periferică rămîne crescută, dar nivelurile normale ale glicemiei şi glicogenului tisular se menţin. De asemenea este stimulată şi transformarea glucozei în lipide. Astfel, acţiunile principale ale insulinei se exercită asupra reacţiilor 5 şi 6 din figura 86; în plus, hormonul stimulează şi sinteza glicogenului.

Acţiunile insulinei sînt influenţate în mare măsură de activitatea celorlalte glande endocrine şi în special de hipofiza anterioară şi de cortexul suprarenal. Experienţele clasice ale lui Houssay şi colaboratorii au demonstrat că îndepărtarea adenohipofizei la un animal pancreatectomizat reduce foarte mult gravitatea diabetului, că extractele adenohipofizare exercită un efect diabetogen şi că animalul hipofizectomizat este extrem de sensibil la insulină (Houssay, 1936). Mai mult, Long, Lukens şi colaboratorii lor au arătat că gravitatea diabetului produs la animalele de experienţă poate fi redusă prin suprarenalectomie şi intensificată prin administrarea anumitor steroizi suprarenali (Long, 1947).

Trebuie accentuat faptul că hormonii nu sînt indispensabili pentru oxidarea celulară a glucidelor. Astfel, un animal fără hipofiză, suprarenale şi pancreas mai poate metaboliza, atît glucoza, cît şi alte principii alimentare. Totuşi este evident că în timpul solicitărilor alimentare sau ale mediului înconjurător, mecanismele hormonale homeostatice, care protejează animalul normal, sînt foarte mult întrebuinţate. De exemplu, glucoza nu poate fi repede mobilizată din rezervele de glicogen, nivelul glicemiei nu poate fi repede menţinut datorită gliconeogenezei, iar ritmul utilizării periferice a glucozei nu poate fi repede modificat pentru a putea face faţă unei urgenţe. Hormonii constituie un mecanism homeostatic care reglează ritmul formării şi utilizării glucidelor.

Cu toate că utilizarea glucidelor se poate efectua fără hormoni, ea este complet dependentă de enzime. Fiecare dintre multiplele trepte ale glicolizei anaerobe şi ale oxidării acidului piruvic este catalizată de către o enzimă specifică. Aceasta a dus la ipoteza logică că rolul hormonilor în metabolismul intermediar este de reglare, prin creşterea sau inhibarea activităţilor enzimelor mai importante, deci a ritmului sau gradului în care se desfăşoară aceste reacţii catalizate.

Din nefericire, în prezent nu pot fi stabilite sistemele enzimatice majore, importante în metabolismul intermediar şi influenţate de către hormoni. Totuşi există anumite date interesante, iar subiectul are o destul de mare importanţă pentru a justifica o scurtă discuţie. Vom acorda atenţie în special acţiunilor insulinei.

Acţiunile insulinei asupra sistemelor enzimatice. Precum s-a menţionat mai sus, transformarea glucozei în glucozo-6-fosfat este prima treaptă în utilizarea glucozei şi prin urmare factorul determinant al tuturor reacţiilor ce urmează. Prin urmare nu este surprinzător că enzimologii au studiat în mod deosebit efectele diferiţilor hormoni asupra reacţiei importante catalizate de enzima *hexokinază*. În 1945, Cori şi colaboratorii au iniţiat o serie de cercetări asupra efectelor hormonilor asupra activităţii hexokinazei musculare (Price şi alţii, 1945; Cori, 1945, 1946; Colowick şi alţii, 1947). Ei au observat că: 1) foarte scăzuta activitate hexokinazică din muşchii şobolanilor diabetici este în mod evident crescută de către insulină şi că 2) activitatea hexokinazei din muşchii şobolanilor normali poate fi inhibată prin extracte adenohipofizare, această inhibiţie putînd fi contracarată prin adăugarea de insulină. Insulina singură nu are o acţiune semnificativă asupra hexokinazei. S-a emis ipoteza atrăgătoare că un hormon din adenohipofiză inhibează hexokinaza şi că această inhibiţie este antagonizată de insulină. Principiul hipofizar activ este probabil hormonul de creştere (Park şi Krahl, 1949). Teoria explică adecvat: 1) ritmul crescut de utilizare a glucozei la animalele hipofizectomizate; 2) ritmul scăzut de utilizare a glucozei la animalele depancreatectomizate şi 3) ameliorarea diabetului la animalele hipofizectomizate şi pancreatectomizate.

Teoriei lui Cori, aşa precum este denumită ipoteza de mai sus, i s-au adus multe obiecţii. De exemplu, la diabetic absorbţia glucozei din intestin şi tubul renal, care probabil implică fosforilarea, nu este tulburată. Se poate bănui numai că hexokinaza din aceste organe nu este sub influenţă hormonală. Faptul că animalul hipofizectomizat este extrem de sensibil la acţiunea insulinei are o mare importanţă. Insulina stimulează de asemenea şi utilizarea glucozei în muşchiul izolat al animalului hipofizectomizat (Perlmutter şi Greep, 1948; Krahl şi Park, 1948). În aceste condiţii nu este prezent nici un hormon adenohipofizar pe care să-l antagonizeze insulina şi prin urmare trebuie să participe alte mecanisme pentru creşterea utilizării de glucoză. Se pune întrebarea dacă alte substanţe decît hormonul adenohipofizar pot antagoniza hexokinaza şi la rîndul lor să fie antagonizate de către insulină. Există dovezi că unii dintre steroizii suprarenali au această proprietate şi că secreţiile adenohipofizare şi corticale pot acţiona în acest sens concomitent şi interdependent (Cori, 1946; Park şi Krahl, 1949). Totuşi, insulina este capabilă să crească utilizarea glucidelor în muşchii izolaţi de la animalele hipofizectomizate şi suprarenalectomizate anterior (Villee şi Hastings, 1949). Mai mult, animalul hipofizectomizat şi suprarenalectomizat este foarte sensibil la insulină. Numai în cazul cînd se presupune existenţa unor alţi inhibitori insulinoreversibili ai hexokinazei trebuie să existe un mecanism adiţional în acţiunea insulinei. Este de asemenea interesant că Zwilling (1948) a comunicat că hipoglicemia insulinică poate fi provocată la embrionul de găină înainte de a se fi produs diferenţierea citologică a hipofizei, suprarenalei şi porţiunii endocrine a pancreasului. Trebuie de presupus, fie că în aceste circumstanţe mecanismul de acţiune a insulinei este diferit de cel din viaţa postembrionară, fie că insulina, pentru a-şi exercita efectele sale, nu are nevoie de prezenţa inhibitorilor de hexokinază de origine hipofizară şi suprarenală.

Scanned with OKEN Scanner

Există suficiente dovezi că efectele insulinei sînt de un ordin mult prea general pentru a putea fi explicate numai prin acţiunea ei asupra hexokinazei. De exemplu există date care vin în sprijinul concepţiei că insulina stimulează oxidarea piruvatului (Stadie şi alţii, 1948) şi catalizează încorporarea grupelor de carbon acetice şi carboxilice în acizii graşi (Bloch şi Kramer, 1948; Balmain şi alţii, 1950; Stadie, 1954).

Acţiunile insulinei asupra permeabilităţii membranelor celulare la glucoză. Un alt factor posibil, care ar putea regla utilizarea glucozei, este ritmul transportului glucozei dintr-un

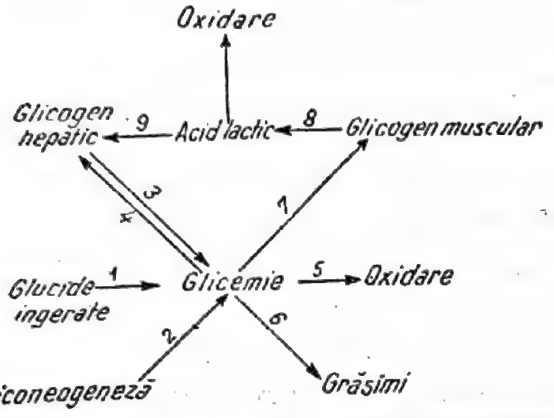


Fig. 86. — Aspecte generale ale metabolismului glucidic. *Pentru explicaţii vezi textul.*

spaţiu extracelular într-unul intracelular. Levine şi colaboratorii (Levine şi alţii, 1950; Goldstein şi alţii, 1953) au prezentat dovezi că insulina accelerează în mod evident ritmul transferului anumitor glucide prin bariere cu structură citologică. Evident, dacă insulina accelerează fosforilarea glucozei în interiorul celulei, aceasta va duce la creşterea gradientului de concentraţie dintre glucoza extracelulară şi cea intracelulară şi va favoriza astfel pătrunderea glucozei în celulă. Totuşi, Levine şi colaboratorii au arătat că pe preparatele eviscerate intră mult mai multă galactoză în celule în prezenţa insulinei decît în absenţa ei. Această observaţie are o mare importanţă, deoarece pe astfel de preparate nu există galactokinază, iar galactoza este inertă din punct de vedere metabolic. Într-adevăr, s-a arătat că insulina favorizează transferul de glucoză, galactoză, arabinoză şi xiloză prin barierele celulare. Aceste glucide au aceeaşi configuraţie la atomii de carbon 1, 2 şi 3. În preparatele utilizate, nici una dintre glucide, cu excepţia glucozei, nu este fosforilată. Pe de altă parte, distribuţia glucidelor cu o configuraţie diferită la primii 3 atomi de carbon nu este influenţată de către insulină. Levine şi colaboratorii cred că insulina nu determină utilizarea glucozei printr-o acţiune asupra vreunuia din sistemele enzimatice cunoscute, din schema acceptată a glucidelor, ci prin stimularea trecerii glucozei din spaţiul lichidian extracelular în anumite sisteme celulare.

Au fost publicate multe lucrări care confirmă observaţiile şi interpretările lui Levine şi colaboratorii. Acestea au fost referate de către Stadie (1954). Totuşi, aşa precum subliniază Stadie, este greu de admis că teoria transferului ar putea explica întregul defect metabolic din diabetul zaharat.

Relaţia dintre insulină şi metabolismul fosfaţilor. Stadie (1954) a arătat că un defect al fosforilării oxidative ce dă naştere unui fosfat macroergic sub formă de ATP poate explica multe, dacă nu chiar toate tulburările metabolice observate la diabetic. El a rezumat cele mai multe cercetări care vin în sprijinul acestei concepţii, care însă depăşesc scopul discuţiei prezente, cititorul interesat putînd consulta respectiva lucrare.

Rezumat. Discuţiile de mai sus prezintă 3 dintre teoriile actuale privind mecanismul de acţiune a insulinei. Singurul lor factor comun este că fiecare teorie furnizează o explicaţie pentru mecanismul prin care insulina creşte utilizarea glucozei. Prima susţine că insulina influenţează indirect activitatea hexokinazei, contracarînd efectele inhibitoare ale hormonilor adenohipofizar şi corticosuprarenal asupra enzimei. Ea este atrăgătoare deoarece încearcă să explice în întregime controlul hormonal asupra metabolismului glucidic. Cea de a doua teorie vrea să atribuie insulinei funcţia relativ simplă de a promova transferul glucozei prin membrana celulară. Ea separă acţiunile insulinei de complexele fenomene enzimatice ale metabolismului glucidic. Cea de a treia atribuie insulinei o funcţie ubicuitară, de a fi esenţială pentru fosforilarea oxidativă. Desigur că în faţa acestor trei teorii diferite rămîne de definit mecanismul de acţiune exact al acestui hormon important.

Hipoinsulinismul şi acidoza diabetică. Concentraţia insulinei în organism este foarte fin reglată, printr-un mecanism care nu a fost complet lămurit. Multe dovezi experimentale sînt în favoarea punctului de vedere că secreţia insulinei nu este sub control nervos sau hormonal, concentraţia glucozei din sîngele ce irigă pancreasul reglînd ritmul în care insulina este descărcată în circulaţie.

Insuficienţa absolută sau relativă a insulinei poate fi produsă cînd se extirpă pancreasul, cînd insulele pancreatice nu mai secretă sau cînd acţiunea periferică a insulinei este tulburată. Tulburarea metabolică ce apare culminează în acidoză diabetică sau comă diabetică. Terapia raţională a acidozei diabetice depinde de cunoaşterea tulburărilor fundamentale participante. Secvenţa fenomenelor ce duc la acidoză diabetică este bine cunoscută şi în cea mai mare parte a fost reconstruită prin observarea evoluţiei spre vindecare a bolnavilor prezentînd o acidoză diabetică. Există însă şi două observaţii, în care insulina a fost întreruptă la pacienţi diabetici în condiţii experimentale controlate şi în care tulburarea a fost urmărită de la începutul ei (Atchley şi alţii, 1933; Butler şi alţii 1947).

Dacă insulina este deficitară, utilizarea periferică a glucozei scade. Glicogeneza este de asemenea tulburată, dar glicogenoliza şi gliconeogeneza continuă, probabil, într-un ritm accelerat. Ca rezultat, nivelul glicemiei creşte rapid. În curînd, capacitatea tubilor renali de a reabsorbi glucoza este depăşită, datorită cantităţii crescute ce apare în filtratul glomerular; atunci se

Scanned with OKEN Scanner

produce glicozuria. Glucoza nereabsorbită în tubul renal acţionează ca un diuretic, prin osmoză. În consecinţă se produce poliurie şi polidipsie. Diureza datorită glucozei favorizează de asemenea şi excreţia renală a electroliţilor (pag. 714). Astfel, glicozuria poate prin ea însăşi să provoace o pierdere de electroliţi extracelulari, dar această pierdere reprezintă probabil numai o mică contribuţie la tulburarea gravă care poate uneori să apară.

Deoarece glucoza nu mai este în măsură să furnizeze energie, diabeticul trebuie să recurgă la alte surse. El mobilizează şi oxidează cantităţi mari de lipide, ceea ce determină creşterea consecutivă a producerii de corpi cetonici. Cu toate că utilizarea tisulară a corpilor cetonici nu este tulburată, ritmul de producere depăşeşte capacitatea de oxidare. În consecinţă, corpii cetonici se acumulează în sînge şi sînt excretaţi în urină. O altă sursă de energie pentru diabetic sînt proteinele. În absenţa insulinei, catabolismul tisular creşte, după cum se constată din creşterea excreţiei urinare de azot, potasiu, magneziu, fosfat şi sulfat. Excreţia de fosfat creşte şi ea, ca un rezultat direct al acidozei şi al tulburării metabolismului intermediar al glucidelor, după cum se va arăta la tratamentul acidozei diabetice.

Doi dintre produşii metabolismului lipidic prezenţi în exces la diabetici, acidul 3-hidroxibutiric şi acidul acetoacetic, sînt acizi organici puternici care disociază intens. De asemenea, precum s-a menţionat sînt prezente şi cantităţi excesive de fosfaţi şi sulfaţi. Aceşti anioni organici şi anorganici dislocă bicarbonatul provocînd o acidoză metabolică. Rinichiul face toate încercările de compensare excretînd excesul de anioni fici în combinaţie cu H^+ şi NH_4^+. Totuşi sarcina este prea mare. Mai mult, sînt necesare mai multe zile pentru ca rinichiul uman să-şi atingă capacitatea amoniogenetică maximă. În consecinţă, mari cantităţi de cationi fici (Na^+, K^+ şi Ca^{++}) sînt excretaţi în urină în combinaţie cu anionii. Ca rezultat al pierderii de lichide şi electroliţi, care însoţesc atît glicozuria, cît şi acidoza, se instalează o deshidratare prin depleţia organismului. Vărsăturile sînt obişnuite, contribuind la pierderea de lichide şi electroliţi.

Deshidratarea din acidoza diabetică interesează toate compartimentele lichidiene. Potasiul este excretat în exces faţă de azot, ceea ce arată că apa şi electroliţii au difuzat atît din spaţiile intracelulare, cît şi din cele extracelulare. Totuşi, efectele pierderii de lichide extracelulare sînt mult mai dramatice. Apare hemoconcentraţia, presiunea sanguină scade, instalîndu-se anuria şi şocul. De obicei pierderea relativă de electroliţi extracelulari este mai mare decît cea a apei astfel încît se reduce atît concentraţia, cît şi cantitatea totală de electroliţi extracelulari. Aceasta se reflectă în hiponatremia şi hipocloremia existente. Rareori în stadiul terminal al acidozei diabetice, excesiva pierdere de apă prin plămîni şi piele poate duce la hipernatremie. Totuşi chiar în aceste condiţii, cantitatea totală de electroliţi extracelulari este mult scăzută.

Stadiul terminal al acidozei diabetice, este caracterizat prin comă. În coma diabetică indivizii prezintă o cetonemie marcată. De o mai mare importanţă este reducerea apreciabilă a consumului de oxigen la nivelul creierului deşi irigarea creierului şi saturaţia arterială cu oxigen sînt normale (Kety şi alţii 1948). De fapt, măsura în care scade consumul cerebral de oxigen este singura dată de laborator care are o valoare prognostică în coma diabetică. Este imposibil să se prevadă numai pe baza gradului de intervertire a chimismului sanguin dacă un pacient ce a primit o terapeutică adecvată va supravieţui comei diabetice. Totuşi, scăderea consumului de oxigen cerebral cu mai mult de 40%, se asociază de obicei cu un deznodămînt fatal. Kety şi colaboratorii sînt de părere că scăderea metabolismului cerebral se datoreşte scăderii pH-ului lichidelor din organism şi acţiunii toxice a corpilor cetonici.

După administrarea de insulină urmează o vindecare rapidă în cazurile cu un grad mijlociu de acidoză diabetică. Restabilirea capacităţii de oxidare a glucidelor şi de formare a glicogenului duce repede la o scădere la niveluri normale a glicemiei. Cetogeneza este întîrziată, iar corpii cetonici prezenţi în lichidele extracelulare sînt prompt oxidaţi. Cationul fix devine disponibil pentru a fi combinat cu bicarbonatul şi astfel acidoza este înlăturată. Dieta furnizează o sursă de electroliţi dintre care rinichii păstrează cu aviditate cationii fici, secretînd în continuare amoniac. În acest fel, compoziţia lichidelor extracelulare revine în curînd la normal. De asemenea este refăcută şi compoziţia lichidelor intracelulare. Aceasta se reflectă în mod special în scăderea excreţiei urinare şi retenţiei concomitente a potasiului şi fosfaţilor.

Cu toate acestea, de obicei acidozele diabetice, aşa cum se întîlnesc în clinică, sînt aşa de grave încît nu necesită numai insulină, ci şi tratamente ajutătoare. Aceste măsuri terapeutice se referă în mod special la corectarea importantei tulburări a metabolismului electrolitic şi sînt discutate la tratamentul acidozei diabetice.

Hiperinsulinismul. Hiperinsulinismul este de obicei rezultatul unei medicaţii insulinice incorect aplicate. Totuşi, uneori cauza poate fi un adenom pancreatic şi atunci este necesară îndepărtarea lui chirurgicală. Scăzînd glicemia, apar simptomele care sînt consecinţa hipoglicemiei. Acestea au fost clasificate de Geiling şi colaboratorii (1937) după cum urmează:

Scanned with OKEN Scanner

1. *Simptome nervoase:*
a) Vegetative: transpirație, paloare, valuri de căldură, salivație, tahicardie.
b) Psihice: anxietate, confuzie, iritabilitate, negativism, prostrație, excitație, violență.
c) Bulbopontine: bîlbîială și alte tulburări de vorbire, diplopie, nistagmus, anizocorie.
d) Corticospinale: tremurături, paralizii trecătoare, semnul Babinski pozitiv, afazie, incoordonare, spasme, convulsii.
2. *Simptome gastro-intestinale:*
Senzație de „apăsare" epigastrică, foame, creșterea contracțiilor de foame la glicemii sub 75 mg%, atonie gastrică sub acest nivel, uneori vărsături.
3. *Simptome cardio-vasculare:*
Tahicardie și extrasistole, o ușoară creștere a presiunii sanguine, dureri anginoase la bolnavii cu miocardul lezat.

Sindromul hipoglicemic se termină cu comă și moarte. Majoritatea semnelor și simptomelor hipoglicemici insulinice par să-și aibă sediul în sistemul nervos central. După toate probabilitățile sindromul hipoglicemic este datorit, în cea mai mare parte, scăderii utilizării cerebrale a oxigenului. Aceasta nu este rezultatul unui aport insuficient de oxigen, deoarece în timpul comei insulinice provocate (la schizofrenici) irigarea cerebrală și saturarea arterială cu oxigen nu sînt modificate în mod semnificativ (Kety și alții, 1948). Este mai probabil că hipoglicemia lipsește creierul de substratul (glucoza) de care metabolismul lui oxidativ depinde aproape în exclusivitate. În timpul comei insulinice, consumul de oxigen al creierului uman scade cu 45%. Reducerea consumului de glucoză este proporțional mai mare, ceea ce arată că fie creierul utilizează alt substrat, fie că glucidele sînt stocate în țesutul cerebral (Kety și alții, 1948).

Convulsiile hipoglicemice par să fie mult influențate de către gradul de hidratare cerebrală. Yannet (1939) a observat la pisici o marcată hidratare a celulelor cerebrale însoțind coma insulinică, iar Drabkin și Ravdin (1937) au fost capabili să împiedice convulsiile hipoglicemice prin dehidratarea animalelor de experiență înainte de administrarea insulinei. Totuși, această descoperire nu este unică în cazul convulsiilor hipoglicemice, deoarece pragul convulsiv pentru alte tipuri de stimuli este de asemenea redus prin deshidratare celulară.

O perioadă prelungită de hipoglicemie provoacă modificări ireversibile în creier, după cum se observă la animalele de experiență la care apare distrugerea celulelor ganglionare corticale, a nucleilor bazali și a părții rostrale a bulbului. Animalele care își revin după perioade prelungite de hipoglicemie prezintă semnele tipice ale decorticării funcționale (Baker 1939; Yannet, 1939; Ziskind și Tyler, 1940).

Leziunile cerebrale se produc chiar dacă convulsiile hipoglicemice sînt împiedicate prin barbiturice (Tyler, 1941). De asemenea există comunicări izolate referitoare la modificările neurologice și psihice la om după comă și convulsii insulinice. Sechelele cele mai obișnuite sînt înapoierea mintală, hemipareze, ataxie, incontinență, afazie, mișcări coreiforme, parkinsonism și epilepsie (Greer și Beatty, 1947).

Cu toate că semnele și simptomele hipoglicemiei insulinice par bine definite, este deseori greu, din punct de vedere clinic, să se deosebească această stare de coma diabetică. Din nefericire, multe cazuri de șocuri insulinice au fost tratate cu insulină. Simptomele hipoglicemiei dispar aproape imediat la injecția intravenoasă de dextroză cu condiția să nu se fi produs deja modificări organice în creier.

Testare biologică și standardizare. Preparatele de insulină trebuie testate biologic pentru a determina activitatea lor fiziologică. Iepurele este utilizat ca animal test. Activitatea eșantioanelor este determinată prin capacitatea lor de a scădea nivelul glicemiei. Detaliile testării sînt date în F.S.U. Puterea de acțiune este exprimată în unități F.S.U., iar etalonul este zinc-insulina cristalizată standard F.S.U. Potența cristalelor standard este indicată în prospectul fiecărui preparat. Ea este de ordinul a 22 unități pe miligram.

Preparate, absorbție și durată de acțiune. La individul normal, insulina este liberată continuu din pancreas, în concordanță cu nevoile determinate de glicemie. Diabeticul care trebuie să se bazeze pe injecțiile de insulină, nu posedă avantajele acestui delicat mecanism homeostatic. În consecință, nivelul glicemiei la diabeticul tratat va fi foarte variabil, față de normal. Uneori glicemia este așa de crescută, încît depășește pragul renal și alteori așa de scăzută încît este necesară ingestia de glucide pentru a împiedica apariția simptomelor de hipoglicemie.

Primele preparate de insulină erau relativ brute și erau capabile să producă deseori reacții locale. Totuși ele se resorbeau foarte încet și își exercitau acțiunea pe o perioadă de multe ore. Pe măsură ce s-au ameliorat metodele de purificare și izolare a insulinei, preparatele ce au rezultat au fost mult mai repede absorbite, iar durata lor de acțiune scurtată. Pentru a menține un nivel de glicemie aproape normal, era necesară administrarea frecventă de doze relativ mici. Prin urmare, s-au făcut eforturi pentru a se imagina tehnici care să întîrzie absorbția și să prelungească durata de acțiune a insulinei. De exemplu, insulina a fost injectată în soluție de acacia, în emulsie de lecitină, în suspensie uleioasă și asociată cu adrenalină, extract de lob posterior de hipofiză și metale astringente. Nici unul dintre aceste procedee nu s-a dovedit a fi practic (Lewis, 1949).

Un progres important în întîrzierea absorbției și deci în prelungirea duratei de acțiune a insulinei, a fost făcut de Hagedorn și colaboratorii (1936). Creînd

Scanned with OKEN Scanner

condiţii ca insulina să reacţioneze cu proteina bazică, protamina, ci au preparat un complex proteic, *protamin-insulina*. Punctul izoelectric al acestui complex este la pH 7,3; în consecinţă este relativ insolubil în lichidele din organism. Cînd complexul este injectat subcutanat, într-o suspensie apoasă, se dizolvă foarte încet la sediul injectării, iar insulina este absorbită într-un ritm întîrziat dar continuu. Totuşi suspensiile de protamin-insulină s-au dovedit a fi relativ nestabile. Acest dezavantaj a fost înlăturat prin adăugarea de zinc; produsul rezultat este cunoscut ca *protamin-zinc-insulină* (Scott şi Fisher, 1936).

Obiectivul terapiei cu protamin-zinc-insulină este de a furniza într-o singură injecţie doza zilnică necesară de hormon. Totuşi, în diabetul grav, instalarea acţiunii protamin-zinc-insulinei este prea înceată şi dacă se utilizează doze mari, durata de acţiune este prea prelungită pentru a se putea exercita un control adecvat. În scopul înlăturării acestei dificultăţi s-a introdus o terapeutică combinată, cu insulină obişnuită şi cu protamin-zinc-insulină. Cele 2 insuline pot fi administrate fie în injecţii separate, fie amestecate în proporţii convenabile imediat înainte de injectare. Amestecurile de insulină mai sînt încă mult utilizate, dar succesul tratamentului reclamă cooperarea bolnavului. Prin urmare, cercetările au continuat în căutarea unei soluţii stabile de insulină, care să posede proprietăţile dorite, adică o rapidă instalare a acţiunii şi o durată de acţiune moderat prelungită. Trei preparate de acest tip sînt *globin-zinc-insulina*, preparată de către Reiner şi colaboratorii (1939), *izopaninsulina* preparată în laboratoarele lui Hagedorn de către Krayenbühl şi Rosenberg şi comunicată pentru prima oară în literatura americană de către Peck (1942) şi *insulina lentă*. Preparatele de mai sus vor fi discutate mai detaliat.

Insulina injectabilă, F.S.U., este o soluţie apoasă, sterilă, acidifiată (pH 2,5 pînă la 3,5) a hormonului activ din pancreas, care influenţează metabolismul glucozei. Este un lichid clar, fără culoare sau aproape fără culoare. El este conservat fie cu fenol sau cu crezol conţinînd de asemenea şi 1,6% glicerină.

Activitatea sa este determinată prin testări biologice la iepuri. Este difuzat în fiole ca o soluţie conţinînd 40, 80 sau 100 unităţi de insulină F.S.U. pe mililitru.

Cristalele de zinc-insulină, M.N.N., constituie un preparat de insulină cristalizată care poate fi obţinut prin adăugarea de cantităţi mici de zinc (0,45 pînă la 0,9%) la insulina amorfă. Se prezintă sub formă de cristale mici incolore care sînt solubile în acizi diluaţi sau alcali. Cristalele de zinc insulină satisfac *standardul de referinţă*, F.S.U., pentru testarea biologică a insulinei.

Insulina făcută din cristale de zinc-insulină, M.N.N., este o soluţie de cristale de zinc-insulină fiind difuzată la fel ca şi insulina injectabilă. Atît insulina injectabilă, cît şi insulina făcută din cristale de zinc-insulină au o acţiune rapidă şi o durată de acţiune relativ scurtă (tabel 68). Singurul avantaj al ultimului preparat este o incidenţă mai scăzută a reacţiilor locale.

Protamin-zinc-insulină injectabilă, F.S.U., este o suspensie sterilă într-un mediu apos tamponat (pH 7,1 pînă la 7,4) de insulină modificată prin adăugarea de clorură de zinc şi protamină. Protamina este preparată din sperma anumitor genuri de peşti. Preparatele conţin 0,20 pînă la 0,25 mg de zinc şi 1 pînă la 1,5 mg de protamină pentru fiecare 100 unităţi F.S.U. de insulină. Substanţa în suspensie, trebuie să fie albă sau aproape albă şi lipsită de particule mari. Mediul apos, un tampon de fosfat, care conţine glicerină, crezol sau fenol, trebuie să fie practic lipsit de activitate insulinică. Activitatea protamin-zinc-insulinei injectabile este determinată prin testare biologică la iepuri; standardul de referinţă este preparat din *cristalele de zinc-insulină standard*, F.S.U., prin adăugarea unei sări de zinc şi a protaminei.

Protamin-zinc-insulina injectabilă are cea mai înceată instalare a activităţii şi cea mai lungă durată de acţiune dintre toate preparatele de insulină (tabel 68). Protamin-zinc-insulina se găseşte în concentraţii de 40 şi 80 unităţi de insulină F.S.U. pe mililitru de soluţie injectabilă. Pentru a ne asigura un dozaj exact, preparatul trebuie să fie adus la o suspensie uniformă prin agitare făcută cu grijă înainte de utilizare.

Tabelul 68

Proprietăţile variatelor preparate de insulină [1]

Tip de insulină	Timpul de instalare a acţiunii (ore)	Perioada de acţiune maximă (ore)	Durata de acţiune (ore)
Insulina injectabilă	1	3	6
Cristalin-zinc-insulina injectabilă	1	3	8
Globin-zinc-insulina injectabilă	2—4	8—16	16—24
Protamin-zinc-insulina injectabilă	6—8	12—24	48—72
Izopaninsulina injectabilă	2	10—20	28—30

[1] O mixtură 2:1 de insulină obişnuită şi protamin-zinc-insulină se comportă aproape la fel cu izopaninsulina; un amestec de 3:1 ca şi globin-zinc-insulina.

Globin-zinc-insulina injectabilă, F.S.U., este o soluţie acidă, sterilă, de insulină modificată prin adăugarea de globină (derivat de hemoglobină de bou) şi de clorură de zinc. Soluţia conţine de asemenea fenol sau crezol şi glicerină şi are un pH de 3,4 pînă la 3,8.

Scanned with OKEN Scanner

Conţine 3,6 pînă la 4 mg de globină şi 0,25 pînă la 0,35 mg de zinc la 100 unităţi de insulină F.S.U. Proprietăţile amestecului nu se modifică dacă se adaugă mai multă globină (Rohr şi Colwell, 1948). Timpul de apariţie şi durata de acţiune a acestui preparat sînt intermediare între ale insulinei obişnuite şi ale protamin-zinc-insulinei (tabelul 68). Preparatul este testat biologic pe iepuri şi este difuzat sub formă de 40 şi 80 unităţi insulină F.S.U. pe mililitru de soluţie injectabilă.

Izopaninsulina injectabilă, F.S.U., de asemenea cunoscută şi ca *NPH*-50 este o protamin-zinc-insulină modificată, fiind de fapt un amestec gata pregătit de insulină stabilă. N-ul arată că este o soluţie neutră (pH 7,2), P-ul că ea conţine protamin-zinc-insulină, *H*-ul că preparatul a ieşit din laboratorul lui Hagedorn şi 50 că preparatul conţine 0,50 mg de protamină la 100 unităţi de insulină F.S.U. Caracteristicile sale în ceea ce priveşte instalarea şi durata acţiunii sînt arătate în tabelul 68. Izopaninsulina este difuzată în concentraţii de 40 şi 80 unităţi pe mililitru. Studii clinice reprezentative, descriind acţiunea acestei insuline modificate, sînt cele ale lui Kirkpatrick şi Wilder (1949) şi ale lui White (1949).

Insulinele lente sînt cele mai recente preparate de insulină şi constau din insulină precipitată cu zinc şi resuspendată în tampon de acetat. Variind condiţiile de preparare se pot obţine suspensii cu particule de diferite dimensiuni şi forme. Una dintre acestea este o suspensie de particule amorfe de insulină (semilentă) care are o durată de acţiune de 12 pînă la 18 ore. Alta este o suspensie de cristale de insulină cu particule de dimensiuni mari (ultralentă) care are o durată de acţiune de peste 30 de ore. A treia este o suspensie de cristale de insulină cu particule de dimensiuni mici (lentă) care are o durată de acţiune de aproximativ 24 de ore. Toate au acelaşi pH (7,2) şi conţin aceeaşi cantitate de zinc (2 mg la 1 000 unităţi).

Insulinele lente au fost produse de către Hallas-Moller şi colaboratorii şi au căpătat o confirmare clinică în Danemarca şi Anglia (Hallas-Møller şi alţii 1952; Murray şi Wilson 1953; Nabarro şi Stowers 1953; Oakley 1953). Astăzi se găsesc şi în Statele Unite. Avantajul principal este că diferitele preparate sînt miscibile reciproc. Totuşi, vor fi necesare cercetări clinice amănunţite pentru a se stabili dacă ele sînt preferabile insulinelor utilizate în prezent.

Amestecurile de insulină pot fi preparate extemporaneu amestecînd în seringă insulină injectabilă cu protamin-zinc-insulină injectabilă, imediat înainte de întrebuinţare. Instalarea şi durata acţiunii amestecului rezultat, diferă de cele ale celor două preparate injectate separat. Aceasta din cauză că protamina din protamin-zinc-insulina injectabilă este capabilă de a reacţiona cu o anumită cantitate adiţională de insulină obişnuită, stabilind un nou echilibru. Amestecurile utilizate în mod obişnuit, conţin 2 pînă la 3 unităţi de insulină comună la 1 unitate de protamin-zinc-insulină. Scopul unei astfel de mixturi este de a furniza un preparat care are un mod de acţiune rapid şi durată de acţiune prelungită. Mixturile în care raportul între insulina comună şi protamin-zinc-insulina este mai mic de 2:1 posedă predominant proprietăţile protamin-zinc-insulinei. Mixturile pot fi făcute de asemenea din insulină injectabilă şi globulin-zinc-insulină. Dezavantajul principal în utilizarea mixturilor de insulină este acela că ele sînt instabile şi prin urmare trebuie preparate extemporaneu de către bolnav. Acest procedeu este pentru mulţi bolnavi prea complicat. Avantajul principal este că orice mixtură poate fi prescrisă pentru a satisface variatele necesităţi ale diferiţilor bolnavi. Literatura asupra mixturilor de insulină este foarte bogată. Publicaţiile cele mai importante sînt cele ale lui Ulrich (1941), Peck (1942 şi anii următori), Sprague (1946, 1949), Palmer şi Crampton (1947) şi Wiesel şi colaboratorii (1949).

Metabolism şi excreţie. Insulina părăseşte repede sistemul circulator, fiind captată de către ţesuturi. Chiar la puţin timp după injectarea de doze mari, ea nu poate fi detectată în sînge şi nici nu este excretată prin urină. Stadie şi colaboratorii (1949) au dovedit că insulina se combină rapid cu unii constituienţi musculari. Diafragmul izolat de şobolan, după ce a fost incubat cu insulină pentru o scurtă perioadă de timp, după care hormonul a fost îndepărtat, iar muşchiul spălat cu grijă, utilizează mult mai multe glucide decît diafragmele martore, care nu au fost puse în contact cu insulina şi se comportă la fel ca un muşchi care rămîne în contact cu insulina. Fixarea insulinei, poate fi împiedicată prin administrarea unor cantităţi mici de hormon de creştere hipofizar înainte de scoaterea diafragmului; ea poate reprezenta unul din mecanismele antagonismului dintre cei doi hormoni.

O enzimă („insulinază"), care inactivează rapid insulina, a fost găsită în homogenatele de muşchi, ficat şi rinichi de şobolan. Ea este un compus termolabil, care se compune aparent dintr-o proteină şi un grup prostetic metalic (Mirsky şi alţii, 1949; Broh-Kahn şi alţii 1949, Mirsky şi Perisutti 1953). Rămîne să fie stabilită importanţa fiziologică a acestei enzime.

Reacţii secundare. Incidenţa reacţiilor secundare nocive la insulină este scăzută. Reacţiile locale nespecifice se produc frecvent datorită de obicei tehnicii defectuoase de injectare (Fabrikant şi Ashe, 1954). Uneori pot apărea *reacţiile alergice* supărătoare. Ele apar obişnuit sub formă de inflamaţie locală, eritem şi prurit la locul injecţiei. Mai puţin frecvente, sînt urticaria generalizată sau reacţii generale grave. În

Scanned with OKEN Scanner

unele cazuri, hipersensibilitatea poate fi evitată relativ uşor prin schimbarea produsului de insulină. Dacă aceasta eşuează, este necesar un hormon preparat din pancreasul unei specii diferite de animal. Ca ultimă resursă trebuie încercată desensibilizarea prin injecţii frecvente cu doze mici.

Injectarea repetată de insulină în acelaşi loc poate provoca *reacţii locale în ţesutul adipos subcutanat*. Ele pot să ia forma unor zone indurate de hipertrofie grasă (lipomatoză) sau de suprafeţe cu aspect ciupit de atrofie grasă (lipodistrofie) (Paley 1953). Ultima reacţie poate fi cauzată de substanţele stabilizatoare din preparatele de insulină. Reacţiile locale pot fi evitate prin schimbarea locului injecţiei.

Presbiopia insulinică este o reacţie trecătoare, care apare uneori precoce în cursul terapiei cu insulină. Se crede că se datoreşte unei modificări de elasticitate a cristalinului. Cu toate că această complicaţie este supărătoare, ea dispare complet în decurs de două pînă la patru săptămîni.

Edemul insulinic este de asemenea un fenomen trecător observat ocazional, precoce, în cursul terapiei insulinice. El este mai frecvent la femeile tinere. Edemul este de obicei limitat la faţă („facies insulinic"), dar uneori interesează şi extremităţile. Nu există o explicaţie adecvată pentru edemul insulinic. În general el dispare spontan în cîteva săptămîni. Dacă este prea supărător, se recomandă restricţia de sare şi se administrează clorură de amoniu pentru a determina mobilizarea lichidului de edem.

Rezistenţa la insulină. Aceasta este o tulburare în care bolnavul diabetic nu răspunde la dozele obişnuite de insulină şi, ca rezultat, sînt necesare cantităţi imense pentru a scădea nivelul glicemiei şi a împiedica cetoza şi acidoza. În unele cazuri, rezistenţa este în mod evident datorită apariţiei de anticorpi şi serul tuturor bolnavilor rezistenţi trebuie să fie testat pentru anticorpi alergici şi neutralizanţi (Lerman, 1944). Alte cazuri pot fi însoţite de tulburări tiroidiene, hipofizare sau suprarenale; starea funcţională a acestor glande endocrine trebuie examinată cu grijă. La mulţi bolnavi mecanismul toleranţei lor crescute la insulină rămîne nedescoperit, dar în cursul unor boli de piele, boli hepatice (în special hemocromatoze) sau infecţii, necesitatea în insulină poate să crească.

Bolnavul rezistent trebuie tratat cu multă insulină. S-au comunicat cazuri ce necesitau pînă la 10 000 de unităţi zilnic. Trebuie utilizată insulina obişnuită. Procedeul obişnuit este de a începe cu o doză de 100 unităţi la fiecare oră. Dacă nu se observă nici un efect asupra glicemiei, fiecare doză ulterioară va fi dublată pînă ce se obţine răspunsul dorit. După ce s-a determinat cu grijă doza de întreţinere, va trebui făcut orice efort pentru a determina cauza rezistenţei. Indiferent de cauză, prognosticul este favorabil, deoarece în multe cazuri rezistenţa insulinică cedează spontan. Detalii suplimentare asupra acestei tulburări interesante pot fi găsite în publicaţiile lui Martin şi colaboratorii (1941; 1950), Swelo (1948) şi Dolger (1952).

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Diabetul zaharat. Tratamentul diabetului zaharat depinde într-o măsură aşa de mare de nevoile fiecărui bolnav în parte, încît este aproape imposibil de a fixa reguli de terapeutică. Un bolnav poate să aibă nevoie numai de o singură injecţie de cîteva unităţi de insulină pe zi, în timp ce altul poate avea nevoie de cantităţi mult mai mari. La un individ o unitate de insulină poate provoca oxidarea mai multor glucide decît la altul. Totuşi, în toate cazurile obiectivul terapiei este acelaşi, adică de a permite bolnavului o viaţă normală şi lipsită de simptome de boală. În cele ce vor urma nu vom prezenta decît principiile generale ale terapiei insulinice. S-au scris monografii despre acest subiect şi în toate manualele de medicină apar descrieri amănunţite asupra tratamentului diabetului.

Mulţi bolnavi cu o formă uşoară de diabet zaharat pot fi trataţi numai cu dietă. În general, dieta este astfel selecţionată încît să conţină calorii suficiente, cel puţin 0,75 pînă la 1 g de proteine pe kilocorp (pentru adulţi) şi cam 100 grame de glucide. Dacă glicozuria persistă, de obicei se consideră că este mai bine să se utilizeze insulina, decît să se limiteze glucidele într-un grad atît de mare, încît dieta să devină neplăcută şi să se provoace o cetoză continuă.

Cantitatea aproximativă de insulină necesară într-un caz dat poate fi determinată din cantitatea de glucoză excretată prin urină. În mod aproximativ se apreciază că este necesară administrarea unei unităţi de insulină pentru fiecare 1,5 pînă la 2 g de glucoză din urină, pentru a-l face pe bolnav aglicozuric. Trebuie menţionat că aceasta este numai o aproximaţie şi că, în realitate, cantitatea de insulină necesară poate varia mult în plus sau în minus faţă de cifrele amintite. De aceea, exceptînd cazul în care bolnavul poate fi pus sub observaţie continuă în timpul perioadei în care se stabileşte doza necesară de insulină, trebuie să fie tratat numai cu jumătate din cantitatea de hormon calculată. Doza nu poate fi crescută decît după ce s-au obţinut informaţii mai ample în ceea ce priveşte toleranţa la insulină a bolnavului.

Dacă nevoile în insulină ale unui bolnav sînt scăzute, este suficientă de obicei o singură doză zilnică. Aceasta trebuie dată înainte de micul dejun, moment în care glicemia are deseori nivelul cel mai crescut. Dacă sînt necesare cantităţi moderate (mai puţin de 40 unităţi zilnic), injecţiile sînt mult mai eficace atunci cînd sînt administrate înaintea meselor de dimineaţă şi seară, sau se poate face o singură doză de insulină modificată. Diabeticilor care necesită 40 unităţi sau mai mult zilnic trebuie să li se administreze de obicei insulina înainte de fiecare masă. Uneori este necesară administrarea cîtorva unităţi de insulină, înainte ca bolnavul să se culce. Cînd nevoile de insulină sînt foarte crescute, este greu să se obţină un rezultat cu o singură doză dintr-un preparat modificat.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii care influenţează acţiunea insulinei şi modifică posologia. Aspectele de bază ale interrelaţiilor hormonale care intervin în reglarea metabolismului glucidic şi modul în care secreţiile adenohipofizei şi cortexului suprarenal pot să modifice acţiunile insulinei au fost discutate mai sus (pag. 1342). La utilizarea terapeutică a hormonului trebuie, însă, să se ţină seama şi de alţi factori care modifică metabolismul glucidic şi influenţează acţiunea insulinei.

Calea de administrare determină rapiditatea şi durata de acţiune a insulinei. Bolnavii sînt învăţaţi să-şi facă singuri, aseptic, injecţiile subcutanate, dar în coma diabetică se utilizează de către medic calea intravenoasă, pentru a se obţine un efect rapid. Bolnavul trebuie sfătuit să nu-şi facă injecţiile în mod repetat în acelaşi loc, deoarece aceasta determină reacţii locale care întîrzie absorbţia. Diabeticul trebuie sfătuit să-şi aibă o hartă topografică a injecţiilor, pentru a putea evita această posibilitate. Un loc comod pentru administrarea subcutanată este coapsa.

Activitatea musculară produce o mai mare utilizare a glucidelor. Astfel, un bolnav care se comportă bine la o anumită doză de insulină poate să facă hipoglicemie dacă face un efort excesiv. Prin urmare este necesar ca activitatea unui bolnav diabetic ce primeşte insulină să fie reglată la fel ca şi dieta. Nu este necesar să se restrîngă activitatea, dar dozajul de insulină şi aportul de glucide trebuie adaptate necesităţilor totale metabolice. Nu trebuie să uităm importanţa activităţii musculare, cu atît mai mult cu cît nevoile în insulină ale bolnavului sînt deseori determinate în timpul perioadei de spitalizare, deci în condiţii sedentare.

Infecţia influenţează de asemenea acţiunea insulinei, reducînd într-o anumită măsură sensibilitatea unui individ la hormon. Mecanismul nu este cunoscut, dar poate să fie determinat de creşterea secreţiei de hormoni corticosuprarenali, ca rezultat al *stress*-ului. Cînd se produce o infecţie, doza de insulină trebuie să fie crescută. În astfel de stări morbide controlul glicemiei are o importanţă specială, deoarece se pare că hiperglicemia poate favoriza difuziunea anumitor procese infecţioase.

Acidoza scade de asemenea activitatea insulinei. La valori scăzute ale pH-ului sanguin este necesară mai multă insulină pentru a metaboliza o cantitate anumită de glucide. Astfel, în tratamentul acidozei diabetice sînt necesare cantităţi neobişnuit de mari de insulină (Guest şi alţii, 1952).

Febra, în special cînd nu are o origine infecţioasă, scade nevoile în insulină, în acelaşi mod ca şi efortul. Creşterea metabolismului bazal în hipertermie pare să favorizeze oxidarea glucidelor.

Anestezia creşte nevoile de insulină şi acest fapt trebuie luat în considerare înainte de a se administra un anestezic general la un diabetic. Sensibilitatea scăzută la insulină este cu probabilitate rezultatul acidozei şi descărcării de adrenalină.

Toleranţa la glucoză este probabil cel mai important factor dintre cei care determină nevoile de insulină. Dieta administrată înainte de a se testa toleranţa la glucoză influenţează rezultatul obţinut. Toleranţa la glucoză determină în mare măsură doza iniţială de insulină. Desigur, un diabet uşor, cu o toleranţă la glucoză numai cu valori mici sub normal, necesită cantităţi mici de hormon sau de loc. Totuşi este important de reamintit că toleranţa la glucoză se poate modifica în mod evident şi că o doză dată de insulină poate să nu rămînă optimă. După o perioadă de tratament insulinic, unii indivizi, cu un temperament labil, pot să prezinte probleme terapeutice dificile.

Dieta diabeticului. Dieta unui diabetic este un factor important, care determină doza de insulină. Dieta trebuie să conţină o cantitate adecvată de calorii totale, proteine, minerale şi vitamine. Totuşi, dieta poate varia mult în ce priveşte proporţia de calorii furnizate de către lipide şi glucide. Înainte de descoperirea insulinei, dieta diabeticului era invariabil bogată în lipide şi săracă în glucide. Această dietă reducea excreţia de glucoză, dar favoriza, în mare măsură, instalarea acidozei. Actualmente, raţia de glucide este mult mai liberală, deoarece este posibil să se administreze insulină exogenă, pentru a ajuta metabolizarea acestui principiu alimentar. Cu toate acestea, în cazurile de diabet uşor, în care există o bună toleranţă la glucide şi în care tratamentul cu insulină poate fi evitat, prin administrarea unei diete adecvate, scăderea glucidelor şi creşterea ingestiei de lipide, astfel ca urina să rămînă fără glucoză, sînt justificate. Terapia dietetică este limitată de aversiunea pentru dietele cu puţine glucide şi de gradul cetozei ce ia naştere. În cazurile mai grave se permite un aport mai larg de glucide şi se administrează, în schimb, suficientă insulină, pentru a se asigura o ardere adecvată. Cantitatea de insulină necesară pentru metabolizarea glucidelor nu trebuie să crească însă proporţional cu conţinutul glucidic al dietei. De aceea, mulţi recomandă diabeticilor o dietă glucidică mai liberă, în măsura în care aceasta nu necesită decît o cantitate suplimentară mică de insulină, în loc de o dietă cu restricţii rigide. Pentru a completa acest subiect, cititorul se poate referi la lucrările care prezintă în mod detaliat tratamentul diabetului.

Insulinele modificate în tratamentul diabetului. Deseori este greu să se menţină un nivel glicemic constant cu insulina obişnuită, deoarece ea este prea repede absorbită şi distrusă. De aceea, în cazurile grave de diabet, insulina trebuie administrată de mai multe ori pe zi. În timpul nopţii, glicemia creşte, iar glicozuria de dimineaţă este ceva obişnuit. Insulinele modificate pot înlătura aceste dezavantaje, dacă sînt date pe mîinile unor practicieni experimentaţi. Datorită absorbţiei mai lente şi mai constante, insulinele modificate îşi exercită efectele timp de 18 pînă la 24 de ore sau mai mult. Obiectivul urmărit cu aceste preparate este de a reduce numărul injecţiilor la una pe zi şi de a menţine un nivel glicemic mult mai constant. Cantitatea totală necesară este de obicei cu puţin mai mică faţă de insulina obişnuită.

Tipul de insulină ce trebuie utilizat depinde în mare măsură de gravitatea diabetului. Majoritatea bolnavilor care nu necesită mai mult de 20 pînă la 40 unităţi de insulină pe zi pot fi stabilizaţi printr-o singură injecţie, făcută dimineaţa. Ritmul lent de absorbţie şi durata lungă de acţiune a protamin-zinc-insulinei impun anumite modificări dietetice. Conţinutul glucidic al mesei ce urmează imediat după injecţie trebuie de obicei să fie redus, deoarece se scurge o perioadă considerabilă de timp pînă ce apare efectul maxim. Tratamentul necesită cooperare şi inteligenţă din partea bolnavului, pentru a se adapta el însuşi după preparat, în special dacă era învăţat cu insulină obişnuită; dar, în schimb, rezultatele justifică efortul. Prin utilizarea protamin-zinc-insulinei, reacţiile hipoglicemice sînt reduse în mod semnificativ. Totuşi, dacă ele apar, au tendinţa să se prelungească, din cauză că are loc o absorbţie continuă a hormonului. Eforturile mari sînt capabile să provoace o gravă reacţie hipoglicemică la bolnavii trataţi cu insulină sub această formă. Cel mai bun tratament este cel profilactic, iar bolnavul trebuie preparat pentru o activitate metabolică crescută, prin ingerarea unei cantităţi crescute de glucide. Cînd se utilizează o insulină obişnuită, doza poate fi redusă înaintea efortului.

Este greu de controlat diabetul bolnavilor care au necesităţi mari de insulină cu o singură doză de protamin-zinc-insulină. Aceste cazuri fac apel la ingeniozitatea medicului şi la strînsa cooperare din partea bolnavului. În forma ei cea mai simplă,

Scanned with OKEN Scanner

problema este de a echilibra aportul şi utilizarea (activitatea) glucidelor cu proprietăţile insulinei utilizate, adică cu timpul la care activitatea este maximă, ca şi cu durata de acţiune (tabelul 68). Un număr surprinzător de mare de diabetici pot fi stabilizaţi cu o singură injecţie zilnică, dacă preparatul de insulină este ales cu grijă şi dacă se reglează cu grijă aportul de glucide. Probabil că nu există o sarcină mai grea în terapie decît reglarea cu succes a unui diabet grav.

Acidoza diabetică (coma diabetică). Înţelegerea mecanismelor principale care stau la baza acidozei diabetice este absolut necesară pentru instituirea unui tratament adecvat. În cursul ultimilor zece ani, tratamentul acestei tulburări a devenit atît de eficace, încît procentul mortalităţii prin comă diabetică s-a redus foarte mult. Cu toate acestea, se mai poartă încă discuţii asupra anumitor aspecte ale tratamentului optim, pe care le vom discuta în amănunt. Discuţia care va urma nu are drept scop să prezinte o schemă terapeutică specifică, în mod cronologic. Mai degrabă vom încerca să analizăm fiecare măsură, în relaţie cu tulburarea fundamentală pe care trebuie să o corecteze. Vom lua deci în considerare utilizarea insulinei, a glucozei, a sărurilor alcalinizante, a clorurii de sodiu, a sărurilor de potasiu şi a fosfaţilor.

Insulina. Insulina este agentul major pentru tratarea acidozei diabetice, deoarece succesul terapiei depinde de corectarea rapidă a deficitului metabolic tisular de utilizare a glucidelor. Se recomandă întrebuinţarea insulinei obişnuite, deoarece se urmăreşte o acţiune rapidă şi de scurtă durată. Părerile sînt foarte diferite în ceea ce priveşte doza optimă de insulină. Sînt puţine baze fiziologice în favoarea utilizării unor cantităţi masive de hormon. În cele mai multe cazuri este suficientă o doză iniţială de 50 unităţi, urmată de 20 unităţi la fiecare oră, pentru a determina un ritm optim de utilizare a glucozei; se utilizează în mod curent calea subcutanată. Totuşi, dacă există o importantă insuficienţă circulatorie periferică, încît să întîrzie absorbţia, trebuie utilizată calea intravenoasă.

Glucoza. Unele somităţi medicale susţin că este inutil şi chiar de nedorit ca să se administreze glucoză la începutul comei diabetice. Alţii pledează pentru administrarea glucozei, o dată cu prima doză de insulină. Această problemă are suficientă importanţă, pentru a se examina cîteva din părerile contradictorii. Adversarii terapiei precoce cu glucoză subliniază că bolnavul în comă diabetică are deja un nivel glicemic foarte ridicat. Ei afirmă că glicemiile foarte mari pot să fie toxice pentru celulele insulare pancreatice şi pot provoca leziuni hepatice şi renale. Mai mult, ei argumentează că perfuzia de glucoză favorizează diureza, accentuînd pierderea de lichid şi electroliţi preexistentă. Adepţii administrării precoce a glucozei au de asemenea multe argumente convingătoare. Ei subliniază faptul că bolnavul în comă diabetică şi-a pierdut în cea mai mare măsură rezervele de glicogen şi că, deşi glicemia este crescută, cantitatea totală de glucoză dizolvată în umorile organismului nu este prea mare. Cînd se stabileşte un ritm optim de utilizare, această sursă endogenă de glucide poate fi rapid epuizată şi neplăcerile hipoglicemiei se pot adăuga celor ale comei diabetice. În fine, trebuie avut în vedere că obiectivul terapeuticii nu este de a corecta hiperglicemia, ci de a înlătura acidoza. Acest obiectiv poate fi îndeplinit numai prin stimularea oxidării unor cantităţi suficiente de glucide, o sarcină care poate fi mult mai bine îndeplinită dacă nivelul glicemiei este menţinut în jur de 300 mg la %.

Din cauză că nivelul glicemiei, în coma diabetică, poate să se prăbuşească rapid după insulină, mulţi clinicieni obişnuiesc să administreze glucoză o dată cu insulina. Avantajul asigurării unei rezerve adecvate de glucide pentru a înlătura orice risc de hipoglicemie este de mai mare folos şi compensează orice sechelă nedorită care rezultă din creşterea temporară a nivelului glicemiei; uşoara creştere a pierderii de lichide şi electroliţi poate fi repede compensată printr-o terapeutică adecvată. Cantitatea de glucoză administrată trebuie să fie în funcţie de nevoile diabeticului. Dacă se utilizează cantitatea de insulină amintită mai sus, se obişnuieşte a se administra o perfuzie intravenoasă lentă de 500 ml de glucoză 5%, concomitent cu o doză iniţială de 50 unităţi insulină. După aceea, glucoza se va introduce în ritmul de 10 g pe oră. După trei sau patru ore, cînd utilizarea glucidelor este mult mai accelerată, poate deveni necesar să se crească această doză la 20 g pe oră. Detalii suplimentare asupra acestui interesant subiect pot fi găsite în publicaţiile lui Almy şi colaboratorii (1945), Peters (1945), Root (1945), Joslin şi colaboratorii (1946), Soskin şi Levine (1946), Franks şi colaboratorii (1948), Lee şi colaboratorii (1949) şi Guest (1949).

Sărurile alcalinizante. Unii terapeuţi nu sînt înclinaţi să administreze săruri alcalinizante pentru a corecta acidoza comei diabetice. Aceasta din cauză că substratul acidozei este înlocuirea majorităţii HCO_3^- din lichidele din organism cu acizi organici. În cursul terapiei cu insulină, acizii organici sînt oxidaţi şi cationii ficşi devin disponibili, pentru a se combina cu ionul bicarbonat. Dacă acidoza a fost corectată anterior prin administrarea unei surse de cationi ficşi şi dacă acizii organici sînt eventual oxidaţi, poate să apară alcaloza. Totuşi, sînt anumite fapte care temperează această părere. Precum s-a amintit mai sus, există motive de a crede că acidoza, prin ea însăşi, poate fi un factor de scădere a utilizării cerebrale a oxigenului, element de prognostic grav în coma diabetică. Mai mult, acţiunea insulinei poate fi întîrziată într-un mediu acid. Pentru aceasta este important de a corecta acidoza cît mai repede posibil. Astfel, dacă acidoza este gravă (CO_2 plasmatic sub 10 mEq la litru), administrarea intravenoasă a unei singure doze de 20 g de bicarbonat de sodiu, în 500 ml apă, devine necesară. Deoarece se urmăreşte o compensare parţială imediată a acidozei, este mai raţional să se dea mai degrabă bicarbonat de sodiu, decît o sursă potenţială de cationi ficşi, ca lactat de sodiu sau acetat de sodiu.

Clorura de sodiu. Volumul lichidului extracelular al bolnavului cu comă diabetică este mult redus şi trebuie refăcut repede. Aceasta se realizează prin administrare intravenoasă de cantităţi mari de ser fiziologic. Cantitatea totală depinde de gradul deshidratării. În cursul primelor ore de tratament sînt necesari doi pînă la patru litri. Obiectivul este de a restabili valoarea normală a tensiunii arteriale şi de a determina o funcţie renală normală. Dacă aceasta nu este realizată prin administrarea de ser fiziologic, este necesar să se administreze 500 ml de sînge total sau plasmă. Este foarte important de a se stabili o irigare renală şi o eliminare urinară adecvate, deoarece rinichii îndeplinesc în modul cel mai eficient corectarea volumului şi compoziţiei lichidelor din organism.

Sărurile de potasiu. În acidoza diabetică, cationii intracelulari şi cei extracelulari sînt mobilizaţi şi excretaţi. Cel mai important dintre aceştia este potasiul; acest cation părăseşte celulele, traversează spaţiul lichidian extracelular şi este excretat prin rinichi, în combinaţie cu anionii. Cînd se explorează pentru prima oară un bolnav în comă diabetică, este foarte probabil ca să se constate o concentraţie crescută a potasiului în lichidul extracelular. Aceasta este probabil datorită anhidremiei şi lezării funcţiei renale. Pe măsură ce volumul lichidului extracelular creşte în cursul terapiei şi pe măsură ce funcţia renală revine la normal, concentraţia potasiului extracelular scade, atît ca rezultat al diluării, cît şi datorită ameliorării excreţiei renale a ionului (Needham,

Scanned with OKEN Scanner

1949). Mai mult, potasiul este depozitat în celulele hepatice, o dată cu o nouă stocare de glicogen. În consecinţă, în timpul tratamentului comei diabetice poate apărea hipopotasemie şi, la unii bolnavi, aceasta poate provoca oboseală musculară şi chiar paralizii. Această tulburare a fost sezisată mai întîi de Holler (1946); de atunci a fost semnalată deseori (Nicholson şi Branning, 1947; Martin şi Wertman, 1947; Frenkel şi alţii, 1947; Logsdon şi McGavack, 1948; Needham, 1949; Aikawa şi alţii, 1953). Hipopotasemia (pag. 680) este însoţită de modificări caracteristice ale electrocardiogramei; dacă nu se poate face o determinare rapidă şi exactă de potasiu, aceste modificări pot fi utilizate pentru a stabili în mod calitativ nivelul potasiului plasmatic, la bolnavii care sînt trataţi pentru acidoză diabetică.

Este periculos să se administreze precoce săruri de potasiu în tratamentul comei diabetice, atunci cînd concentraţia extracelulară este normală sau crescută, iar funcţia renală este deficitară. Totuşi, dacă, mai tîrziu, în cursul terapiei, apare hipopotasemia şi oboseala musculară, administrarea potasiului poate fi un procedeu salvator. În caz de urgenţă se poate administra intravenos un litru dintr-o soluţie ce conţine 40 mEq de clorură de potasiu (3 g) şi 110 mEq de clorură de sodiu (6,5 g). Dacă situaţia nu este critică, clorura de potasiu poate fi dată pe cale orală, în cantitate de 1 g la fiecare oră.

Bolnavii în acidoză diabetică au pierdut mari cantităţi de potasiu din celule şi deci, dacă li se administrează săruri de potasiu, echilibrul lor potasic devine net pozitiv. Potasiul este reţinut în cantităţi proporţional mult mai mari decît azotul, ceea ce arată că ionul este utilizat nu numai pentru refacerea tisulară, ci şi pentru înlocuirea potasiului pierdut anterior. Se pune deci întrebarea dacă este indicat să se administreze sistematic săruri de potasiu în cursul tratamentului acidozei diabetice, pentru a corecta mai repede deficitul intracelular. În fond, slăbiciunea musculară şi paraliziile sînt complicaţii suficient de grave ale comei diabetice pentru a impune un tratament profilactic cu cationi. De aceea, în multe servicii medicale, tratamentul profilactic cu potasiu este instituit în momentul în care acidoza şi deshidratarea au fost parţial corectate, iar insulina devine din ce în ce mai eficace, anume la patru ore după începerea tratamentului. În această perioadă se poate da 1 g de clorură de potasiu (dacă este posibil oral) la fiecare oră, timp de patru ore. Doza aceasta nu creează prejudicii şi ajută la menţinerea unei concentraţii mai aproape de normal a potasiului extracelular şi astfel împiedică complicaţiile hipopotasemiei. Totuşi, cantitatea nu este suficientă pentru a înlocui întregul deficit potasic, care poate atinge mai multe sute de miliechivalenţi (Danowski şi alţii, 1949). Nu a intrat în practica obişnuită obiceiul de a se administra săruri de potasiu pentru a aduce bolnavul într-un echilibru potasic normal, deoarece potasiul alimentar poate îndeplini acest rol. Totuşi, cercetări ulterioare pot dovedi că este în avantajul bolnavului de a înlocui complet şi cît mai repede posibil deficitul intracelular de potasiu.

Fosfaţii. În cursul instalării acidozei diabetice se observă marcate tulburări în metabolismul fosfaţilor (Guest şi Rapoport, 1947; Guest, 1949). Mari cantităţi de fosfat sînt excretate prin urină. Deşi concentraţia fosfaţilor anorganici în lichidul extracelular poate rămîne normală, cea a fosforului organic acidosolubil în interiorul celulelor scade progresiv. Se crede că pierderea fosforului celular este datorită acidozei şi tulburării metabolismului intermediar al glucidelor. Tîrziu în cursul acidozei diabetice, excreţia renală inadecvată de fosfaţi poate duce la hiperfosfatemie. După începerea tratamentului, concentraţia fosfaţilor extracelulari scade rapid sub normal. O dată cu corectarea acidozei şi sub influenţa insulinei, componenţa în fosfor a celulelor revine progresiv la normal. Acest proces poate fi mult accelerat prin administrare de fosfaţi. Cu toate că nu a fost relatat nici un sindrom specific datorită tulburării metabolismului fosforului, se consideră că adăugarea de fosfaţi la regimul terapeutic al acidozei diabetice are un efect salutar (Franks şi alţii, 1948). Dacă se procedează după ipoteza că terapeutica cea mai bună a acidozei diabetice este cea care încearcă să corecteze toate deficienţele, atunci este logic să se administreze fosfaţi. Totuşi, pînă cînd se va dovedi în mod definitiv că tulburările metabolismului fosforului contribuie la fiziopatologia acidozei diabetice, va rămîne probabil obiceiul de a se corecta deficienţa cu ajutorul fosforului alimentar.

Alte utilizări ale insulinei. Insulina a fost de asemenea utilizată în tratamentul unui număr de afecţiuni nediabetice. Hormonul a fost mai ales întrebuinţat pe scară largă în cazurile de tulburări de nutriţie, în special în cele datorite lipsei de poftă de mîncare, ca şi la indivizii sănătoşi, care au o *greutate subnormală.* Raţiunea acestui procedeu se bazează pe relaţia reciprocă dintre nivelul glicemiei şi senzaţia de foame. Au apărut multe lucrări relatînd un important cîştig în greutate, ca rezultat al acestei terapeutici. Doza utilizată în mod obişnuit este de 10 unităţi, de trei ori pe zi, injectate cu 20 pînă la 30 de minute înainte de mese. Nu se poate afirma dacă cîştigul în greutate se opreşte după încetarea tratamentului.

Insulina a fost mult întrebuinţată în tratamentul *schizofreniei.* De obicei se utilizează o doză care este suficientă să provoace convulsii şi comă; astfel, există un numitor comun între terapeuticile cu insulină, pentilentetrazol şi şocul electric. Terapia prin şocuri insulinice trebuie aplicată numai la bolnavii spitalizaţi şi sub controlul unui psihiatru ce cunoaşte tehnica. Ea este numai un adjuvant în complexul tratamentului psihiatric. Terapia cu şoc în tulburările psihice este un subiect prea de specialitate pentru a fi discutat aici.

Comunicările asupra succeselor cu terapia insulinică în multe sindroame în care nu se cunoaşte nici o tulburare a metabolismului glucidic trebuie privite cu scepticism, pînă cînd se va putea demonstra o oarecare relaţie între fiziopatologia bolii ce trebuie tratată şi o dereglare a mecanismului fiziologic de acţiune al insulinei. Deci mai rămîne de dovedit că insulina este cea care determină rezultatele obţinute.

ALOXANUL

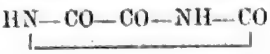
Aloxanul este o substanţă citotoxică cu o afinitate specială pentru celulele beta din pancreas. Cînd se administrează în doze adecvate, provoacă necroza selectivă a celulelor beta; celulele alfa şi ţesutul acinos al glandei nu sînt lezate. Astfel, aloxanul este un mijloc de cercetare valoros pentru producerea diabetului experimental. El reprezintă o metodă pentru provocarea de diabet la speciile la care pancreasul nu poate fi îndepărtat pe cale operatorie. Valoarea aloxanului nu poate fi supraapreciată, după cum a arătat voluminoasa literatură asupra diabetului aloxanic. Totuşi, compusul mai trebuie să-şi dovedească valoarea în terapeutică, cu toate că a fost utilizat în tratamentul carcinomului celulelor insulare din pancreas; prin urmare, prezentarea proprietăţilor sale va fi scurtă. Un excelent articol de sinteză asupra diabetului aloxanic este cel al lui Lukens (1948).

Istoric. Aloxanul a fost pentru prima oară sintetizat de către Wöhler, în 1838, prin oxidarea acidului uric. Relatări sporadice asupra prezenţei de urme de aloxan în lichidele organismelor de mamifere s-au făcut în diferitele studii asupra metabolismului acidului uric. Totuşi, compusul nu a atras atenţia pînă cînd Dunn şi colaboratorii (1943) au descoperit acţiunea sa asupra pancreasului. Această importantă observaţie a fost într-un anumit sens întîmplătoare,

Scanned with OKEN Scanner

deoarece la început cercetătorii urmăreau patogeneza leziunilor renale din sindromul de strivire şi în acest sens s-a încercat acţiunea nefrotoxică a acidului uric şi a compuşilor înrudiţi. S-a găsit că aloxanul are un efect letal care nu este legat de vreo acţiune asupra rinichilor. S-a constatat că acţiunea sa se exercită asupra insulelor Langerhans. Astfel, cercetarea „acţiunilor secundare" ale unor substanţe chimice relativ necunoscute a furnizat un mijloc de cercetare ce s-a dovedit foarte valoros în studiul diabetului.

Chimie, relaţie între structură şi activitate şi mecanism de acţiune. Aloxanul (mezoxalilureea) este un derivat pirimidinic simplu, a cărui structură este următoarea:



Particularităţile structurale cu acţiune diabetogenă sînt destul de specifice. Este obligatorie existenţa unui nucleu pirimidinic intact. Substituţia de grupe alchil la unul dintre atomii de azot nu aboleşte activitatea, cu condiţia ca substituentul să nu conţină mai mult decît trei atomi de carbon. Astfel, metil-, etil- şi propilaloxanul sînt activi, în timp ce butilaloxanul este inactiv. Substituţia alchilică la cei doi atomi de azot (dimetilaloxan) suprimă activitatea. Reducerea parţială a aloxanului în aloxantină sau acid dialuric nu provoacă pierderea activităţii, dar reducerea în continuare în acid barbituric sau uracil se pare că o realizează (Lukens, 1948).

Nu se cunoaşte mecanismul celular de acţiune al aloxanului. Probabil că aloxanul se combină cu o substanţă importantă din celulele beta ale pancreasului şi astfel le distruge. Instalarea acţiunii este aproape imediată; chiar dacă se dau substanţe protectoare la numai cîteva minute după administrarea aloxanului, nu se poate împiedica acţiunea lui citotoxică asupra pancreasului. De asemenea este foarte scurtă perioada de timp în care aloxanul este activ în organism. De exemplu, dacă circulaţia pancreatică este întreruptă pentru numai cîteva minute după injecţia de aloxan, nu se mai exercită acţiunea lui citotoxică asupra organului.

Nu a fost încă identificat constituentul celular cu care reacţioncază aloxanul. Atît *in vitro*, cît şi *in vivo*, o mulţime de compuşi reacţionează cu aloxanul şi împiedică în mod eficace acţiunile sale citotoxice. Ei sînt prea numeroşi pentru a putea arunca o lumină asupra a ceea ce se poate întîmpla în celulele pancreatice. Printre aceştia figurează compuşii sulfhidrilici, ca glutationul, cisteina şi BAL, acidul nicotinic, acidul piridindicarboxilic şi mulţi alţii.

Acţiunea protectoare a compuşilor sulfhidrilici a sugerat că aloxanul inhibează predominant sistemele enzimatice ce activează SH-ul din celulele beta. Cu toate că această teorie este atrăgătoare există puţine dovezi în favoarea ei. Alţi inhibitori ai sistemelor enzimatice ce activează SH-ul, metale grele şi anumiţi agenţi oxidanţi, nu provoacă efecte nocive asupra celulelor insulare din pancreas. Se poate presupune că aloxanul se acumulează selectiv în pancreas. Totuşi, cercetarea distribuţiei lui nu vine în sprijinul acestei concepţii. În fine, s-a arătat că în timp ce concentraţia glutationului din circulaţie scade după administrarea de aloxan, în pancreas rămîne încă o cantitate apreciabilă din acest important tiol, chiar după doze citotoxice de aloxan.

Modificări anatomopatologice în pancreas. Alterările anatomopatologice din pancreas au fost studiate în special la şobolan, iepure şi cîine (Goldner şi Gomori, 1944; Hughes şi Hughes, 1944; Duff, 1945; Lukens, 1948). Scăderea granulaţiilor din nucleii şi citoplasma celulelor beta este evidentă chiar la cinci minute după administrarea de aloxan. După o oră apare ratatinarea celulelor, picnoza definitivă a nucleilor producîndu-se în decurs de două ore. După aceea apar carioliza şi dezintegrarea celulelor şi după 24 de ore se pot recunoaşte numai umbre nucleare şi contururi celulare. Celulele alfa pot fi lezate în grade diferite, dar deseori rămîn nemodificate. Uneori se produce o evidentă atrofie insulară, insulele fiind acum compuse predominant din celulele alfa. Ţesutul acinos este în general neafectat. Modificările citologice produse în pancreas variază în funcţie de doză şi tehnica de administrare. Amănuntele trebuie căutate în literatura originală.

Evoluţia diabetului. Răspunsul glicemic la injecţia de aloxan poate fi împărţit în trei faze. În cursul primelor ore se produce o hiperglicemie, al cărei mecanism nu se cunoaşte. A fost atribuită unei descărcări adrenalinice suprarenaliene sau unei acţiuni directe a aloxanului asupra ficatului. La 6—12 ore după administrarea de aloxan, glicemia scade rapid la niveluri hipoglicemice. Multiplele date contradictorii din literatură asupra mecanismului hipoglicemiei nu vor fi revăzute aici (Lukens, 1948). Majoritatea dovezilor arată că scăderea glicemiei se datoreşte liberării de insulină preformată din celulele beta lezate; dar această interpretare a fost zdruncinată (Wrenshall şi alţii, 1950). Hipoglicemia poate fi aşa de importantă, încît să fie necesară o terapie de susţinere cu glucoză, dacă este necesar ca animalul să supravieţuiască. Faza permanentă de hiperglicemie începe la 18 pînă la 24 de ore după administrarea de aloxan. Secreţia de insulină scade, iar boala apare ca un adevărat diabet pancreatic. În condiţii ideale, nici o funcţie a vreunui alt organ nu este afectată şi animalul intoxicat cu aloxan poate fi menţinut în condiţii normale prin administrare de insulină. Gravitatea diabetului variază cu numărul de celule beta distruse. Această gravitate a diabetului va fi desigur în raport cu doza de aloxan. Se poate produce şi o vindecare spontană a unui diabet uşor, dar dacă au fost distruse cele mai multe celule beta, diabetul ce rezultă este grav şi permanent.

Acţiuni citotoxice asupra altor ţesuturi. În afară de pancreas, *rinichiul* pare vulnerabil la acţiunea citotoxică a aloxanului. Într-adevăr, numai printr-o selecţie făcută cu mare grijă a dozei, este posibil să se producă un diabet grav şi permanent, fără ca să se pericliteze viaţa animalului prin insuficienţa renală. Leziunea renală interesează tubii şi este esenţialmente asemănătoare cu cea produsă de către mercur. Din fericire, de obicei rinichii îşi revin din efectele toxice ale aloxanului, în timp ce celulele beta au o capacitate de regenerare mult mai mică. Astfel, faza permanentă a diabetului aloxanic nu este caracterizată prin insuficienţă renală. S-ar putea face unele speculaţii asupra mecanismului acţiunii nefrotoxice a aloxanului. Mai întîi, rinichiul, prin bogata sa irigare, este deosebit de sensibil la orice agent citotoxic administrat pe cale generală; mai mult, agenţii chimici ajung la tubul renal, atît pe cale sanguină, cît şi cu urina tubulară. În plus, aloxanul reacţionează cu grupările tiol, iar celulele tubulare renale sînt susceptibile de a fi lezate de agenţi care inactivează sistemele enzimatice activatoare ale grupărilor SH. Prin urmare este de remarcat că aloxanul poate distruge celulele beta fără să producă o leziune renală fatală. Într-adevăr, anumiţi derivaţi ai aloxanului, de exemplu dimetilaloxanul, posedă o acţiune nefrotoxică dar nu provoacă modificări degenerative în pancreas.

S-a presupus că administrarea de aloxan produce leziuni hepatice. Este greu de stabilit dacă ele sînt datorite unei acţiuni directe a substanţei sau diabetului provocat de către aloxan. S-au descris arii de necroză în focar; ele pot fi datorite unei acţiuni hepatotoxice directe. Leziunea hepatică este variabilă, apare ca foarte puţin legată de doză şi nu poate fi considerată ca un efect important al aloxanului.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările histologice descrise în alte organe pot fi considerate toate ca secundare diabetului.

Alte acţiuni. Aloxanul nu are alte acţiuni importante decît cele descrise mai sus. Dozele supraletale provoacă convulsii; ele nu sînt observate cînd aloxanul este utilizat în doze diabetogene.

Preparate. Aloxanul nu se găseşte oficial ca medicament. Aloxanul anhidru este format din cristale galben-închis; hidratul, din cristale incolore. Amîndouă sînt solubile în apă şi alcool.

Absorbţie, metabolism şi excreţie. Aloxanul este absorbit după administrarea orală şi parenterală. Compusul este foarte repede distrus în organism. O parte este probabil redusă în aloxantină, combinată cu amoniacul şi excretată prin urină ca murexid. Murexidul colorează urina în purpuriu. O altă parte se crede că este excretată prin bilă, ca sulfat eteric. Aceste reacţii se produc aşa de repede, încît aloxanul este inactivat în organism în cîteva minute. Urme de aloxan pot proveni din metabolismul acidului uric, după cum urmează:

Acid uric ⇄ Acid dialuric ⇄ Aloxan.

Totuşi, nu avem dovezi că diabetul clinic poate fi produs prin formarea unor compuşi citotoxici de acest fel.

Producerea diabetului experimental. Susceptibilitatea speciilor la aloxan diferă foarte mult, încît la unele specii compusul nu poate produce o stare diabetică. Un diabet permanent poate fi produs numai dacă se utilizează o doză de aloxan care distruge cele mai multe celule beta, fără să provoace leziuni renale fatale. Ritmul degradării aloxanului este atît de rapid, încît el este eficace numai cînd se administrează în injecţii intravenoase rapide. Doza diabetogenă intravenoasă necesară la cîini variază între 50 şi 70 mg pe kilocorp; la iepuri, 200 mg pe kilocorp. La şobolani, DE_{50} şi DL_{50} sînt aproape identice: aproximativ 50 mg pe kilocorp, intravenos, şi 175 mg pe kilocorp, subcutanat. Animalele supuse unui post de 48 de ore sînt mult mai sensibile la acţiunea diabetogenă a aloxanului.

Aplicaţii la om. Aloxanul a fost utilizat cu prudenţă în tratamentul carcinomului celulelor care produc insulină din pancreas, ca şi în hipoglicemiile idiopatice (Brunschwig şi alţii, 1944; Conn şi alţii, 1947; Flinn şi alţii, 1947; Talbot şi alţii, 1948). S-au administrat doze pînă la 500 mg pe kilocorp, intravenos. În majoritatea cazurilor, efectele au fost trecătoare. Studiile făcute asupra ţesuturilor obţinute prin biopsie sau autopsie au dat rezultate diferite. În unele cazuri, nici tumorile metastatice insulare şi nici celulele beta din pancreas nu păreau a fi afectate de tratament. În alte cazuri s-a observat o distrugere importantă a celulelor insulare pancreatice normale, fără să se producă un efect similar asupra celulelor insulare neoplazice. Nu s-a comunicat nici o leziune renală. La cei mai mulţi, după administrarea de aloxan nu a urmat nici o reacţie secundară nocivă. Totuşi, la un bolnav care a murit după ce fusese tratat cu aloxan pentru o hipoglicemie complicată cu o stare infecţioasă, s-a găsit o importantă degenerare grasă hepatică (Bailey şi alţii, 1946); un alt bolnav a prezentat, în repetate rînduri, o intoleranţă la aloxan, manifestată prin frisoane, greţuri, vărsături, febră, icter şi anemie (Brunschwig şi alţii, 1944).

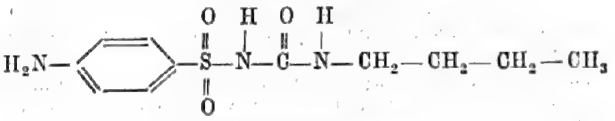
La majoritatea bolnavilor, aloxanul a fost administrat în injecţii intravenoase lente. Se ştie precis, din experienţele pe animale, că injectarea lentă reduce mult eficacitatea medicamentului. Cu toate că aloxanul este o substanţă periculoasă, cercetarea în continuare a efectelor produse de doze relativ mici, administrate rapid, pare îndreptăţită.

MEDICAMENTELE ANTIDIABETICE ORALE *

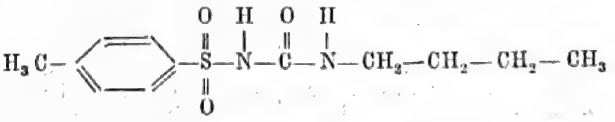
Dependenţa diabeticilor de injectarea zilnică şi la ore fixe a insulinei, ca şi reacţiile locale care au loc după o terapeutică de lungă durată, au dus la cercetarea posibilităţii de a se găsi o modalitate de preparare a insulinei ca să poată fi administrată peroral. Insuccesul acestor încercări, ca şi apariţia din ce în ce mai frecventă a cazurilor de rezistenţă la insulină, determinate de existenţa diferitelor fracţiuni antagoniste insulinei, au stimulat căutarea altor substanţe cu acţiune hipoglicemiantă. O atenţie specială s-a acordat efectelor hipoglicemiante ale anumitor guanidine, acridine, compuşi de sulf (Houssay), a antitiroidienelor etc. Toate aceste substanţe s-au dovedit a fi sau ineficace, sau foarte toxice, împiedicînd utilizarea lor terapeutică.

Istoric. Descoperirea sulfamidelor cu acţiune hipoglicemiantă a fost rezultatul unei întîmplări. În cursul războiului, în 1942, Janbon de la Montpellier din Franţa, încercînd acţiunea unei noi sulfamide (IPTD sau 2 254 RP), care părea să aibă un tropism pentru bacilul tific, a observat că bolnavii de febră tifoidă făceau accidente hipoglicemiante severe, uneori chiar letale. Fiziologul Loubatières experimentează produsul pe animale şi confirmă acţiunea hipoglicemiantă a substanţei 2 254 RP, subliniind că pentru ca această acţiune să aibă loc este necesară prezenţa pancreasului. Ulterior au fost găsite substanţe asemănătoare care să aibă aceleaşi proprietăţi, însă să fie mai bine tolerate: BZ-55 şi D-860.

Chimie. Pornindu-se de la sulfamida iniţială a lui Janbon, care are formula *p*-aminobenzensulfonamidoizopropiltiodiazolului (IPTD sau 2 254 RP) s-au preparat alte 2 substanţe cu acţiune hipoglicemiantă, a căror formulă este următoarea:



Carbutamida (BZ-55)



Tolbutamida (D-860)

Carbutamida este numele generic al N-sulfanil-N′-butilureei, denumită şi BZ-55. Tolbutamida este numele generic al N-(4-metilbenzolsulfanil)-N′-butilureei, denumită şi D-860. Tolbutamida diferă structural de carbutamidă numai prin aceea că radicalul amino din poziţia para a fost înlocuit cu un metil.

Acţiuni farmacologice. Carbutamida inhibează creşterea pneumococilor, streptococilor şi stafilococilor, în timp ce tolbutamida îşi pierde acţiunea antibacteriană datorită înlocuirii radicalului amino cu metil (Achelis, 1955).

Cercetările experimentale ale lui Loubatières (1955) au stabilit că: a) IPTD creşte concentraţia glicogenului hepatic; b) nu provoacă hipoglicemie la animalele pancreatectomizate; c) administrarea sa în artera pancreatică provoacă o hipoglicemie profundă; d) circulaţia încrucişată a arătat că administrarea compusului la un cîine donator normal

* Completare aparţinînd Editurii medicale.

produce o marcată hipoglicemie la animalul receptor aloxanizat. Elementul esenţial din aceste cercetări, care de altfel a fost confirmat şi prin studierea acţiunii celorlalte 2 substanţe antidiabetice, este că în afară de acţiunea hipoglicemiantă substanţele au nevoie de prezenţa funcţională a pancreasului endocrin.

Faptul că substanţele nu provoacă hipoglicemie la animalele eviscerate (Fritz şi alţii, 1956), însă o determină la cele hepatectomizate, că acţiunea cea mai puternică se produce prin injectarea în artera gastro-epiploică, că injectarea aceleiaşi cantităţi în vena femorală este fără efect (Colwell, 1956), pledează pentru a considera că locul principal de acţiune ar fi la nivelul pancreasului. În principiu, s-ar părea că este vorba de o inhibare a celulelor alfa din pancreasul insular şi deci de o scădere a producerii de glucagon, ca şi de o stimulare concomitentă a celulelor beta cu o creştere a secreţiei de insulină.

Cu toate că sulfamidele antidiabetice nu-şi pierd activitatea prin hepatectomie, s-a stabilit că ele au o acţiune şi la nivelul ficatului. Cercetările făcute pe fragmente de ficat au arătat că substanţele provoacă o scădere a glicogenolizei şi deci o scădere a eliminării de glucoză, o îmbogăţire a celulei hepatice în glicogen, însoţită de creşterea cantităţii de acid piruvic şi scăderea acidului lactic, ca şi o ameliorare a circulaţiei hepatice. Se crede că acţiunea s-ar datori inhibiţiei enzimei glucozo-6-fosfatază (Tybergheim şi alţii, 1956; Ashmon şi alţii, 1956; Hacokins şi alţii, 1956). Există anumite dovezi care sugerează că sulfamidele pot inhiba fosfoglucomutaza (Kuizenga, 1956) şi să activeze fosforilaza (Berthet şi alţii, 1956). S-a mai arătat că sulfamidele ar fi inhibitoare ale fermenţilor care distrug sau inactivează insulina, fermenţi denumiţi insulinaze, punînd în valoare insulina endogenă (Mirsky, 1956). Substanţele nu blochează liberarea crescută de glucoză din ficat datorită acţiunii glucagonului sau adrenalinei, dar în anumite condiţii aceste răspunsuri sînt întrucîtva modificate.

Numeroasele investigaţii minuţioase nu au dus la un punct de vedere comun în ceea ce priveşte modul de acţiune al sulfamidoterapiei antidiabetice, existînd şi actualmente suficiente controverse.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Substanţele antidiabetice introduse pe cale orală sînt transformate în mediul alcalin din intestin în sare de sodiu solubilă şi apoi repede resorbite, astfel că la 30 de minute substanţa poate fi detectată în sînge. Acţiunea hipoglicemiantă începe să se manifeste progresiv, pe măsura creşterii concentraţiei sanguine. După o singură doză, concentraţia sanguină este maximă după circa 3 ore. Datele arată că tolbutamida rămîne în spaţiile extracelulare, în timp ce o parte din carbutamidă devine intracelulară (Kuether, 1956). Ambii compuşi sînt legaţi de albuminele plasmatice, tolbutamida fiind mai strîns legată. Eliminarea compuşilor se face foarte încet, ei fiind excretaţi complet în 3—4 zile. Produsul principal de excreţie al tolbutamidei este butil-*p*-carboxifenilsulfanilureea, care provine din oxidarea radicalului metil în carboxil (COOH). Acidul organic rezultat are o comportare specială, precipitîndu-se sub formă de flocoane mari, dacă urina este tratată cu acid sulfosalicilic sau acid picric (Esbach), realizînd deci o falsă albuminurie. Cea mai mare parte a carbutamidei este excretată sub formă acetilată.

Posologie şi cale de administrare. Sulfamidele antidiabetice se administrează exclusiv pe cale orală. Doza administrată este, în general, după experienţa celor mai mulţi autori, de 3 g în prima zi, cîte 1 g la 8 ore interval, 2 g în a doua zi, cîte 1 g de 2 ori pe zi, iar doza de întreţinere este 1 g începînd din a treia zi, cîte 0,5 g de 2 ori pe zi. Dacă uneori, în decurs de o săptămînă, nu se obţine un rezultat satisfăcător, doza de întreţinere trebuie crescută la 2—3 g/zi pentru un interval de aproximativ o săptămînă. Dacă nici acum nu se obţine un răspuns satisfăcător tratamentul trebuie abandonat. La mulţi pacienţi şi în special cei la care diabetul era mai vechi de 10 ani, la care se administra insulină în cantităţi mai mari, la care se instalează infecţii, substanţele antidiabetice trebuie asociate cu insulină, atîta timp cît durează infecţia sau pînă ce se obţine echilibrarea diabetului.

Toxicitate clinică. Reacţiile nedorite faţă de sulfamidele antidiabetice sînt variabile, necesitînd de multe ori întreruperea tratamentului şi înlocuirea lui cu insulină. În timp ce unele reacţii sînt mici şi trecătoare, constînd în dureri de cap, o stare de rău general, anorexie, raşuri cutanate, altele sînt foarte serioase. Printre acestea se numără: miocardite interstiţiale, hepatite, leucopenii care merg pînă la agranulocitoză, anemii hemolitice acute, trombocitopenii şi manifestări purpurice, ca şi tulburări de tip boală de colagen. Din aceste motive, în cursul tratamentului trebuie făcute periodic hemo-leucograme, ca şi control clinic. Cele mai multe reacţii nedorite şi mai ales de tip raş cutanat, agranulocitoză, apar după carbutamidă. Tolbutamida are o toleranţă mai bună şi o toxicitate redusă datorită faptului că nu mai are proprietăţile sulfamidelor. Astfel, în ultimul timp această substanţă a luat locul carbutamidei.

Întrebuinţări terapeutice. Pornindu-se de la datele farmacologice şi experienţa clinică, în ultimul timp s-au conturat mai bine indicaţiile utilizării substanţelor antidiabetice orale. Rezultatele cele mai bune se obţin la pacienţii de vîrstă medie, în general la cei care au depăşit 40 de ani, obezi sau chiar stenici, cu un diabet stabilizat, de o apariţie mai recentă, care în general nu depăşeşte 10 ani de zile, bolnavi care nu au utilizat insulină sau au întrebuinţat doze mici de insulină (sub 30 u.) şi care nu aveau tendinţă la cetoză. Înlocuirea insulinei cu substanţele antidiabetice este bine să fie făcută în spital şi cu prudenţă pentru a se evita eventualele decompensări ale metabolismului glucidic. Redusa toxicitate a compuşilor face ca ei să poată fi întrebuinţaţi concomitent cu alte medicamente fără să prezinte incompatibilităţi. Asocierea cu alte medicaţii este chiar o necesitate în cazul complicaţiilor diabetului sau asocierii lui cu alte afecţiuni: boală hipertonică, hipertiroidie, arterite etc. Prin efectele asupra economisirii de insulină, asupra stocării de glicogen hepatic, asupra scăderii liberării de glucoză din ficat, ca şi creşterea irigării hepatice, compuşii sînt indicaţi şi în diabetul asociat cu insuficienţă hepatică.

În general se consideră că medicaţia antidiabetică orală este indicată în cazurile de diabet senil insulinorezistent, ca şi în cazurile de diabet cu nevoi medii de insulină.

Fabrykant (1958), utilizînd un supliment de tolbutamidă la insulină timp de 20 de luni, ajunge la concluzia că la majoritatea diabeticilor dependenţi de insulină utilizarea tolbutamidei în combinaţie cu insulina a dus la beneficii care nu pot fi obţinute numai cu insulină (o scădere a nevoilor în insulină, o mai uşoară reglare şi stabilizare a diabetului şi o creştere a senzaţiei de bine). Datele arată că efectele utilizării de scurtă durată a sulfamidei nu pot reflecta rezultatele obţinute printr-o terapie îndelungată, căci la cei cu diabet stabil şi nevoi mari de insulină există o rezistenţă iniţială la o astfel de terapie, care se ameliorează numai prin utilizare continuă.

Contraindicaţii. Substanţele antidiabetice orale sînt contraindicate în diabetul prin insuficienţă insulinică care se întîlneşte mai ales la tineri (diabet juvenil) sau la cei de tip longilin. Precoma şi coma diabetică, decompensările metabolice acute acidozice, decompensările metabolice din cursul bolilor infecţioase febrile, tuberculoza activă şi operaţiile

Scanned with OKEN Scanner

reprezintă, de asemenea, contraindicaţii, ca şi severele tulburări funcţionale renale sau tiroidiene, sensibilizări cutanate (dermatite, exanteme), precum şi unele boli de sînge (agranulocitoze, leucopenii, anemii grave).

Cu toate că substanţele antidiabetice orale sînt întrebuinţate de puţini ani, datorită uşurinţei administrării lor, ca şi relativ micii toxicităţi, ele au căpătat o utilizare din ce în ce mai largă. Rămîne ca, pe de o parte, experienţa clinică îndelungată să confirme speranţele puse în aceste substanţe, iar pe de altă parte, ca eforturile chimiştilor să pună la dispoziţie compuşi cu o toxicitate şi mai redusă şi mai ales cu o scară mai largă de utilizare.

Preparate. Carbutamida (N-sulfanil-N'-butiluree) este cunoscută sub numele comercial de *BZ*-55, *vadisan*, *invenol* şi *bucrol*. Tolbutamida [N-(4-metilbenzolsulfanil)-N'-butiluree] este cunoscută şi sub numele neoficiale de *D*-860, *orinază*, *rastinon* şi *artosin*. Ambele preparate sînt formate dintr-o pulbere albă cristalină, practic insolubilă în apă, repede solubilă în acetonă şi alcool, solubilă în soluţii de alcali. Sînt difuzate sub formă de tablete conţinînd 0,5 g. *

* BIBLIOGRAFIE

Bertram F., Rendfeldt H., Otto H. — *Deut. Med. Wschr.*, 1955, nr. 80, p. 1455.
Branerman A. E., Drug N. W., Sherry S. — *Metabolism*, 1956, nr. 5, p. 1911.
Duncan L. J. P., Baird J. D., Dunlop D. M. — *Brit. Med. J.* 1956, nr. 2, p. 433.
Fabrykant M. — *Metabolism.*, 1958, nr. 7, p. 213.
Kirtley W. R., Ridolfo A. S., Root M. A., Anderson R. C. — *Diabetes*, 1956, nr. 5, p. 351.
Walker I., Leese W. L. B., Navarrox J. D. N. — *Brit. Med. J.*, 1956, nr. 2, p. 451.
Williams R. H., Henley E. D. — *Arch. Int. Med.*, 1957, nr. 99, p. 501.

BIBLIOGRAFIE

Abel, J. J. Crystalline insulin. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1926, **12**, 132—136.

Aikawa, J. K., Felts, J. H., Jr., G. T. Harrell, Jr. Isotopic studies of potassium metabolism in diabetes. *J. Clin. Investigation*, 1953, **32**, 15—21.

Almy, T. P., Swift, K., E. Tolstoi. Treatment of diabetic acidosis and diabetic coma. *J. Am. M. A.*, 1945, **129**, 863—868.

Atchley, D. W., Loeb, R. F., Richards, D. W., Benedict, E. M., M. E. Driscoll. On diabetic acidosis: a detailed study of the electrolyte balance following withdrawal and re-establishment of insulin therapy. *J. Clin. Investigation*, 1933, **12**, 297—326.

Bailey, C. C., Bailey, O. T., R. Leech. Alloxan diabetes. *Proc. Am. Diabetes A.*, 1946, **6**, 373—393.

Baker, A. B. Cerebral lesions in hypoglycemia. *Arch. Path.*, 1939, **28**, 298—305.

Balmain, J. M., French, T. H., S. J. Folley. Stimulation by insulin of *in vitro* fat synthesis of lactating mammary gland slices. *Nature*, 1950, **165**, 807—808.

Banting, F. G., C. H. Best. The internal secretion of the pancreas. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1922, **7**, 251—266.

Bloch, K., W. Kramer. The effect of pyruvate and insulin on fatty acid synthesis *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 1948, **173**, 811—812.

Broh-Kahn, R. H., Mirsky, I. A., Perisutti, G., J. Bland. The inactivation of insulin by tissue extracts. II. The effect of fasting on the insulin content of rat liver. *Arch. Biochem.*, 1949, **20**, 10—14.

Brunschwig, A., Allen, J. G., Owens, F. M., Jr., T. F. Thornton. Jr. Alloxan in treatment of insulin producing islet cell carcinoma of pancreas. *J. Am. M. A.*, 1944, **124**, 212—216.

Bürger, M., W. Brandt. Über das Glukagon (die hyperglykämisierende Substanz des Pankreas). *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1935, **96**, 375—397.

Butler, A. M., Talbot, N. B., Burnett, C. H., Stanbury, J. B., E. A. MacLachlan. Metabolic studies in diabetic coma. *Tr. A. Am. Physicians*, 1947, **60**, 102—109.

Colowick, S. P., Cori, G. T., M. W. Slein. Effect of adrenal cortex and anterior pituitary extracts and insulin on hexokinase reaction. *J. Biol. Chem.*, 1947, **168**, 583—596.

Conn, J. W., Hinerman, D. L., R. W. Buxton. Effects of alloxan upon human pancreas. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1947, **32**, 347—348.

Cori, C. F. Enzymatic reactions in carbohydrate metabolism. *Harvey Lect.*, 1945—1946, **41** 253—272.

Danowski, T. S., Peters, J. H., Rathbun, J. C., Quashnook, J. M., L. Greenman. Studies on diabetic acidosis and coma, with particular emphasis on the retention of administered potassium. *J. Clin. Investigation*, 1949, **28**, 1—9.

de Duve, C. Glucagon. *Lancet*, 1953, **2**, 99—104.

De Meyer, J. Action de la sécrétion interne du pancréas sur differents organes. *Arch. fisiol.*, 1909, **7**, 96—99.

Dolger, H. The management of insulin allergy and insulin resistance in diabets mellitus. *M. Clin. North America*, 1952, **36**, 783—790.

Drabkin, D. L., I. S. Ravdin. The mechanisms of convulsions in insulin hypoglycemia. Interrelationship of blood concentration, cerebrospinal pressure and convulsions. *Am. J. Physiol.*, 1937, **118**, 174—183.

Duff, G. L. Pathology of pancreas in experimental diabetes mellitus. *Am. J. M. Sc.*, 1945, **210**, 381—397.

Dunn, J. S., N. G. B. McLetchie. Experimental alloxan diabetes in rat. *Lancet*, 1943, **2**, 384—387.

Dunn, J. S., Sheehan, H. L., N. G. B. McLetchie. Necrosis of islets of Langerhans produced experimentally. *Lancet*, 1943, **1**, 484—487.

Fabrykant, M., B. I. Aske. Nature and prevention of local skin lesions from insulin administration. *Metabolism*, 1954, **3**, 1—10.

Farmer, L. Notes on the history of diabetes mellitus. II. Search for the antidiabetic principle. *Bull. New York Acad. Med.*, 1953, **29**, 636—641.

Flinn, L. B., Minnick, E., D. M. Gay. Alloxan in treatment of case of islet cell carcinoma of pancreas with liver metastases. *Ann. Int. Med.*, 1947, **26**, 936—945.

Franks, M., Berris, R. F., Kaplan, N. O., G. B. Myers. Metabolic studies in diabetic acidosis. II. The effect of the administration of sodium phosphate. *Arch. Int. Med.*, 1948, **81**, 42—55.

Frenkel, M., Groen, J., A. F. Willebrands. Low serum potassium level during recovery from diabetic coma, with special reference to its cardiovascular manifestations. *Arch. Int. Med.*, 1947, **80**, 728—738.

Geiling, E. M. K., A. M. deLawder. Studies on crystalline insulin: Does insulin cause initial hyperglycemia? *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1930, **39**, 369—385.

Goldner, M. G., G. Gomori. Studies on mechanism of alloxan diabetes. *Endocrinology*, 1944, **35**, 241—248.

Goldstein, M. S., Mullick, V., Huddlestun, B., R. Levine. Action of muscular work on transfer of sugars across

———. Comparative time action of globin insulins. *Arch. Int. Med.*, 1948, **82**, 54—62 .
Root, H. F. The use of insulin and the abuse of glucose in the treatment of diabetic coma. *J. Am. M. A.*, 1945, **127**, 557—564.
Sanger, F., E. O. P. Thompson. Amino-acid sequence in the glycyl chain of insulin. *Biochem. J.*, 1953, **53**, 353—374.
Sanger, F., H. Tuppy. Amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. *Biochem. J.*, 1951, **49**, 481—490.
Scott, D. A. Crystalline insulin. *Biochem. J.*, 1934, **28**, 1592—1602.
Scott, D. A., A. M. Fisher. Studies on insulin with protamine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1936, **58**, 78—92.
Smelo, L. S. Insulin resistance. *Proc. Am. Diabetes A.*, 1948, **8**, 75—111.
Sprague, R. G. Use of various kinds of insulin. *M. Clin. North America*, 1946, **30**, 933—944.
———. The use of mixtures of protamine zinc and regular insulin. *Ann. Int. Med.*, 1949, **31**, 628—636.
Stadie, W. C., Haugaard, N., Hills, A. G., J. B. Marsh. Hormonal influences on the chemical combination of insulin with rat muscle (diaphragm). *Am. J. M. Sc.*, 1949, **218**, 275—280.
Stadie, W. C., Haugaard, N., Marsh, J. B., A. G. Hills. The chemical combination of insulin with muscle (diaphragm) of normal rat. *Am. J. M. Sc.*, 1949, **218**, 265—274.
Stadie, W. C., Haugaard, N., M. Perlmutter. The effect of insulin upon pyruvate utilization by pigeon muscle. *J. Biol. Chem.*, 1948, **172**, 567—577.
Staub, A., Sinn, L., O. K. Behrens. Purification and crystallization of hyperglycemic glycogenolytic factor (HGF). *Science*, 1953, **117**, 628—629.
Sutherland, E. W. The effect of the hyperglycemic factor and epinephrine on enzyme systems of liver and muscle. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1951, **54**, 693—706.
Sutherland, E. W., C. F. Cori. Influence of insulin preparations on glycogenolysis in liver slices. *J. Biol. Chem.*, 1948, **172**, 737—750.
Sutherland, E. W., C. de Duve. Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J. Biol. Chem.*, 1948, **175**, 663—674.
Talbot, N. B., Crawford, J. D., C. C. Bailey. Use of mesoxalyl urea (alloxan) in treatment of an infant with convulsions due to idiopathic hypoglycemia. *Pediatrics*, 1948, **1**, 337—345.
Thorgood, E., B. Zimmermann. The effects of pancreatectomy on glycosuria and ketosis in dogs made diabetic by alloxan. *Endocrinology*, 1945, **37**, 191—200.
Tyler, D. B. The mechanism of production of brain damage during insulin shock. *Am. J. Physiol.*, 1941, **131**, 554—560.
Ulrich, H. Clinical experiments with mixtures of standard and protamine zinc insulins. *Ann. Int. Med.*, 1941, **14**, 1166—1179.
Villee, C. A., A. B. Hastings. The metabolism of C^{14}-labeled glucose by the rat diaphragm *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 1949, **179**, 673—687.
von Mering, J., O. Minkowski. Diabetes mellitus nach Pankreas Extirpation. *Centralbl. f. klin. Med.*, 1889, **10**, 393—394.
White, P. Modified protein insulin (NPH-50). *J. Am. M. A.*, 1949, **141**, 312—314.
Wiesel, B. H., Riser, A. B., S. S. Kahn. Insulin mixtures. *Am. J. Med.*, 1949, **7**, 655—659.
Wrenshall, G. A., Collins-Williams, J., C. H. Best. Initial changes in the blood sugar of the fasted anesthetized dog after alloxan. *Ann. J. Physiol.*, 1950, **160**, 228—246.
Yannet, H. Effect of prolonged insulin hypoglycemia on distribution of water and electrolytes in brain and in muscle. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1939, **42**, 237—247.
Ziskind, E., D. B. Tyler. Decorticate and decerebrate preparations produced by insulin shock. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, **43**, 734—735.
Zwilling, E. Insulin hypoglycemia in chick embryos. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1948, **67**, 192.

Monografii şi referate generale

Geiling, E. M. K., Jensen, H., G. E. Farrar, Jr. Insulin. *Heffter's Handbuch d. exper. Pharmakol.*, 1937, **5**, 197—279.
Joslin, E. P., Root, H. F., White, P., Marble, A., C. C. Bailey. The treatment of diabetes mellitus. Lea & Febiger, Philadelphia, 1946.
Lewis, J. J. Diabetes and the insulin administration problem. *Physiol. Rev.*, 1949, **29**, 75—90.
Lukens, F. D. W. Alloxan diabetes. *Physiol Rev.*, 1948, **28**, 304—330.
Peters, J. P. Starvation diabetes, the reason for the use of glucose in diabetic acidosis. *Yale J. Biol. & Med.*, 1945, **17**, 705—726.
Russell, Jane A. Relation of the anterior pituitary to carbohydrate metabolism. *Physiol. Rev.*, 1938, **18**, 1—27.
Sherry, S. Current concepts of diabetes. *Bull. New York Acad. Med.*, 1953, **29**, 202—225.
Soskin, S., R. Levine. Carbohydrate metabolism. University of Chicago Press, Chicago, 1946.
Stadie, W. C. Current concepts of the action of insulin. *Physiol. Rev.*, 1954, **34**, 52—100.
Stetten, DeW., Jr. Metabolic effects of insulin. *Bull. New York Acad. Med.*, 1953, **29**, 466—476.
Symposium. Recent advances in diabetes mellitus. *J. Am. M. A.*, 1952, **150**, 959—973.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 71

HORMONUL ADRENOCORTICOTROP ŞI STEROIZII CORTICOSUPRARENALI

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH, corticotropină) din hipofiza anterioară şi steroizii din cortexul suprarenal sînt trataţi împreună în acest capitol din motive bine definite. Motivul principal este că deşi ACTH îşi exercită acţiunea direct asupra cortexului suprarenal, efectele lui fiziologice şi farmacologice finale sînt produse de steroizii corticosuprarenali secretaţi, lucru demonstrat de faptul că efectele metabolice şi terapeutice ale ACTH sînt asemănătoare cu cele generate de anumiţi steroizi corticosuprarenali. Prin urmare este justificat să se discute împreună acţiunile farmacologice şi aplicările terapeutice ale celor 2 tipuri de hormoni. În schimb, chimia, absorbţia, metabolismul, excreţia, testarea biologică, preparatele şi posologia lor vor fi tratate pentru fiecare tip de hormon separat. Vom prezenta întîi ACTH. Vom discuta cu această ocazie interrelaţiile dintre cortexul suprarenal şi hipofiza anterioară, rămînînd să prezentăm acţiunile farmacologice şi aplicările terapeutice ale ACTH o dată cu ale steroizilor corticosuprarenali.

Istoric. Se pare că glandele suprarenale au fost descrise pentru prima dată de Eustachius, în secolul al XVI-lea şi denumite de el *glandulae renibus incumbentes*. Mai tîrziu, alţi autori le-au dat alte denumiri; aşa se explică dualitatea nomenclaturii engleze de glande „suprarenale" şi „adrenale". Ultimul termen are o aplicaţie mai generală, pentru că sediul glandelor variază la diferitele specii. Primele cunoştinţe asupra funcţiilor suprarenalelor erau fanteziste. Pentru a cita numai două, Molinetti susţinea că glandele funcţionează în timpul vieţii fetale şi că rolul lor este de a scoate sîngele din rinichi şi a împiedica formarea urinii la făt, în timp ce Von Helmont credea că suprarenalele secretă o substanţă care împiedică formarea calculilor renali. Adevărata importanţă a suprarenalelor a fost recunoscută de-abia după ce Addison (1849, 1855) a stabilit legătura dintre boala care acum îi poartă numele şi leziunile distructive din glande. Observaţiile sale l-au interesat pe fiziologul Brown-Sequard (primul), care a cercetat experimental efectele suprarenalectomiei şi a tras concluzia că suprarenalele sînt esenţiale vieţii. Observaţiile lui Brown-Sequard (1856) au fost însă combătute ulterior. Mulţi cercetători au arătat că suprarenalectomia bilaterală nu provoacă în mod necesar moartea şi de-abia la sfîrşitul secolului al XIX-lea a fost acceptată importanţa esenţială a suprarenalelor. În acel timp, descoperirea acţiunilor farmacologice spectaculoase ale extractelor de medulosuprarenală, ca şi izolarea şi precizarea proprietăţilor chimice ale adrenalinei, a deviat atenţia cercetătorilor de la importanţa cortexului suprarenal. Ca urmare de-abia în 1920 s-a acceptat de toată lumea că nu medulara, ci cortexul suprarenal este partea vitală a glandei. Evident, acest lucru a stimulat în mare măsură cercetările funcţiei specifice a cortexului suprarenal şi în curînd literatura s-a îmbogăţit cu descrieri ale numeroaselor tulburări fiziologice care iau naştere după suprarenalectomie la animal. S-au purtat multe discuţii aprige pentru a stabili funcţia a cărei alterare este fundamentală în stările de deficienţă, problemă care rămîne încă nerezolvată.

Cu toate că se bănuia de mult că cortexul suprarenal este o glandă cu secreţie internă, prepararea unui extract corticosuprarenal capabil să menţină viaţa animalelor suprarenalectomizate a întîrziat mult timp; identificarea chimică a hormonilor din cortexul suprarenal s-a dovedit a fi o sarcină foarte grea. Prepararea de extracte cu un grad apreciabil de activitate a fost realizată de către Swingle şi Pfiffner (1929, 1930) şi de către Hartman şi colaboratorii (1930). De-abia în ultimii ani chimiştii specializaţi în steroizi au început să elucideze structura complexă a hormonilor corticosuprarenali, problemă care continuă să-i preocupe. Sinteza şi introducerea în terapeutică a dezoxicorticosteronului şi a cortizonului reprezintă rezultate elocvente ale acestui mod de investigaţie. O trecere în revistă succintă şi completă a momentelor principale din istoria cortexului suprarenal este cea a lui Gaunt şi Eversole (1949).

În acelaşi timp, alţi cercetători şi-au îndreptat atenţia asupra hipofizei anterioare. Studiile clasice ale lui Smith şi Forster (1926) au stabilit că hipofizectomia duce la atrofia cortexului suprarenal. Nu mult după aceea s-a demonstrat că extractele acelulare din hipofiza anterioară au un efect stimulant asupra cortexului suprarenal la animalele hipofizectomizate (Evans, 1933; Houssay şi alţii, 1933; Collip şi alţii, 1933). Fracţionarea chimică ulterioară a extractelor de hipofiză anterioară a dus la izolarea unui hormon proteic, care acţionează în mod specific, producînd modificări secretoare şi morfologice ale cortexului suprarenal (Li şi alţii, 1943; Sayers şi alţii, 1943). Curînd după aceasta, majoritatea cercetătorilor de care vom vorbi mai jos au confirmat rolul fiziologic indispensabil al ACTH.

Începînd din 1940 s-a acordat o atenţie deosebită rolurilor fiziologice ale ACTH şi ale steroizilor corticosuprarenali; interesul a fost stimulat în mod special de constatarea că multe răspunsuri fiziologice şi biochimice la agresiune depind de integritatea sistemului hipofiză anterioară — cortex suprarenal. Unul dintre cei mai vehemenţi exponenţi ai legăturii dintre cortexul suprarenal şi agresiune a fost Selye (1946), care a elaborat şi dezvoltat teoria după care anumite „boli de adaptare" erau rezultatul răspunsurilor complexe ale ţesuturilor sensibile la hormonii corticosuprarenali (vezi mai jos). Cu toate că mulţi cercetători au formulat rezerve faţă de unele concepţii ale lui Selye, numeroasele lui publicaţii au reprezentat un permanent memento al variatelor răspunsuri pe care multe ţesuturi le produc în prezenţa sau absenţa hormonilor corticosuprarenali.

Pe acest temei, Hench şi colaboratorii au anunţat în 1949 efectele spectaculare ale cortizonului şi ACTH în alte boli decît insuficienţa corticosuprarenală, încă din 1929; Hench fusese impresionat de faptul că bolnavii artritici prezentau o remisiune temporară în timpul sarcinii sau în cursul unui icter. Acest lucru l-a convins că artritele reumatice pot fi profund influenţate de fenomene care sînt iniţial biochimice. El a susţinut de asemenea că remisiunea din cursul insuficienţei hepatice sau al sarcinii era datorită unui metabolit. S-au încercat tratamente cu diferite substanţe, inclusiv steroizii, însă fără succes. Ideea că medicamentul antireumatic ar putea fi un hormon corticosuprarenal s-a încetăţenit şi imediat ce s-a putut folosi cortizonul în cantităţi suficiente, el a fost încercat într-un caz de reumatism poliarticular acut. Din fericire s-a administrat o doză adecvată, iar răspunsul a fost spectacular. Ulterior au fost dovedite şi efectele salutare ale ACTH. După urmărirea unui lot de bolnavi pe o perioadă de cîteva luni, observaţiile au fost publicate (Hench şi alţii, 1949); ele au stîrnit imediat un viu interes. În curînd, aplicările terapeutice au fost extinse şi la alte domenii; rezultatele lor vor fi prezentate mai jos, în acest capitol. Totodată s-au efectuat numeroase cercetări pentru a stabili mecanismele de acţiune. Ambele tipuri de cercetări au fost posibile datorită laboratoarelor comerciale, în special Merck şi compania şi The Armour Laboratories, care au furnizat cantităţile necesare de cortizon şi ACTH. În jumătatea a doua a anului 1950, ambele preparate au fost difuzate.

Istoria ACTH, a cortizonului şi a altor steroizi suprarenali nu este încă încheiată şi vor mai fi necesari mulţi ani pînă ce va fi stabilită contribuţia acestor hormoni în medicină. Totuşi ne putem da seama de impresia pe care au produs-o în lumea medicală din faptul că în anul imediat următor primei comunicări asupra eficacităţii cortizonului în tratamentul artritei reumatice s-a conferit Premiul Nobel pentru medicină lui Kendall şi Reichstein, cărora li se datoresc multe dintre cercetările chimice de bază, care au dus la sinteza steroidului, ca şi lui Hench, a cărui contribuţie am prezentat-o mai sus.

HORMONUL ADRENOCORTICOTROP (ACTH, CORTICOTROPINA)

Chimie. În 1943, Li şi Sayers, şi respectivii lor colaboratori, au izolat din hipofiza anterioară o proteină cu un mare grad de puritate biologică, care a determinat stimularea selectivă a cortexului suprarenal. Această proteină avea o greutate moleculară de 20 000 şi se credea că este omogenă. În acel timp se credea că ACTH este un hormon proteic care conţine drept grupări prostetice fracţiuni polipeptidice active. De atunci au fost izolate prin tehnici cromatografice şi electroforetice o serie de polipeptide foarte active. Aceste polipeptide sînt de cîteva sute de ori mai active decît proteina iniţială izolată de Li şi Sayers, şi ele reprezintă probabil hormonul activ.

Pentru izolarea polipeptidelor foarte active pot fi utilizate 2 procedee. În primul procedeu, proteina izolată prin tehnica Sayers este supusă unei purificări ulterioare cu ajutorul metodei schimbului de ioni. Se poate obţine un polipeptid foarte activ. El are o greutate moleculară de aproximativ 6 500 şi se poate prezenta şi în forma de dimer. Polipeptidul obţinut prin acest procedeu este cunoscut drept corticotropină A. Dacă proteina originală, obţinută din hipofiza anterioară, este mai întîi hidrolizată cu pepsină şi apoi supusă procedeelor de purificare, se poate obţine un polipeptid foarte activ, cu o greutate moleculară de circa 3·000. Acesta a fost numit corticotropină B. S-a dovedit că prin hidroliză peptică, corticotropina A poate fi transformată în corticotropină B, prin clivarea din molecula A a 4 aminoacizi terminali. Activitatea polipeptidei B este puţin mai mare decît a lui A, pentru o unitate ponderală, deoarece are o greutate moleculară mai mică. S-a apreciat că activitatea corticotropinei B este de 400 u./mg şi is-a stabilit compoziţia aminoacidică. Starea actuală a cunoştinţelor noastre asupra structurii chimice complexe a ACTH a fost rezumată de Stack-Dunne şi Young (1954).

Acţiunile ACTH asupra cortexului suprarenal. ACTH acţionează asupra cortexului suprarenal, provocînd modificări morfologice şi chimice în glandă şi stimulînd secreţia steroizilor corticosuprarenali în circulaţie. Aceştia la rîndul lor acţionează asupra organelor periferice, exercitîndu-şi efectele caracteristice. O altă dovadă a creşterii secreţiei de steroizi corticosuprarenali reiese din modificările cantităţii de steroizi din sînge şi urină. ACTH este singura substanţă care pune în libertate hormonii corticosuprarenali; în absenţa hormonului trop, glanda efectoare este în repaus relativ şi nu joacă vreun rol reglator important în homeostazia organismului. Totuşi, se crede că ea continuă să secrete o cantitate suficientă de hormon pentru a menţine viaţa, deoarece animalul hipofizectomizat nu moare prin insuficienţă suprarenală decît dacă se îndepărtează şi glandele suprarenale. Într-adevăr există dovezi preliminare că secreţia de aldosteron, un steroid corticosuprarenal foarte activ în menţinerea vieţii, nu ar fi sub controlul hormonului adrenocorticotrop.

S-a demonstrat că ACTH nu acţionează asupra altor celule decît asupra celor din cortexul suprarenal şi că

Scanned with OKEN Scanner

el nu exercită nici o acţiune metabolică semnificativă în absenţa suprarenalei.

Modificările morfologice ale cortexului suprarenal. Injecţia de ACTH sau creşterea secreţiei de hormon ca răspuns la agresiune (vezi mai jos) produce creşterea în greutate a cortexului suprarenal. Aceasta are loc în primele 12 ore după agresiune şi poate fi demonstrată prin determinarea greutăţii uscate sau umede (Ingle, 1938; Li şi alţii, 1943; Sayers şi alţii, 1943; Tepperman şi alţii, 1943; Sayers şi Sayers, 1949). Hormonul trop din hipofiza anterioară nu influenţează în aceeaşi măsură toate porţiunile cortexului suprarenal. Astfel, dintre cele 3 zone anatomice (glomerulară, fasciculată, reticulară), numai zonele fasciculată şi reticulară suferă o hipertrofie marcată ca răspuns la ACTH. Invers, zona fasciculată se atrofiază mult mai repede după hipofizectomie.

Modificările chimice în cortexul suprarenal. Ca răspuns la ACTH, corticosuprarenala prezintă o serie de modificări chimice, care se crede că se datoresc creşterii ritmului de sinteză, ca şi liberării de steroizi corticosuprarenali. Aceste modificări chimice, care au fost studiate pe larg de către Sayers şi colaboratorii (Sayers şi Sayers, 1949; Sayers, 1950), s-au dovedit a fi de mare valoare pentru studiul relaţiilor dintre hipofiză şi cortexul suprarenal. Cei 2 compuşi ale căror concentraţii reflectă activitatea corticosuprarenală şi pentru care există metode chimice exacte de determinare sînt acidul ascorbic şi colesterolul. După injectarea unei singure doze mari de ACTH, la un animal de experienţă ca şobolanul, conţinutul în acid ascorbic al glandei suprarenale a scăzut pînă la 50% în decurs de 1 oră. El revine la normal în decurs de 12 pînă la 24 de ore. Asemănător scade şi conţinutul în colesterol al glandei. Scăderea maximă (cam 50%) se observă la aproximativ 3 ore după injectarea de ACTH şi în 24 de ore concentraţia iniţială de colesterol este restabilită. Modificări chimice cantitative asemănătoare se produc şi în glandele suprarenale ale animalelor intacte supuse agresiunii, dar nu şi în glandele animalelor hipofizectomizate. Desigur că modificările chimice cantitative, produse de agresiune, vor depinde de intensitatea şi durata stimulului (Sayers şi Sayers, 1949). Se crede că colesterolul dispare din glandă, deoarece este un precursor al steroizilor corticosuprarenali, părere sprijinită de faptul că suprarenalele izolate, perfuzate cu sînge care conţine colesterol marcat cu C^{14}, produc corticosteroizi marcaţi cu C^{14}. Nu se cunoaşte explicaţia scăderii conţinutului de acid ascorbic (Sayers, 1950).

Alte dovezi ale modificărilor chimice produse de ACTH în cortexul suprarenal au fost aduse de tehnicile histochimice. Acestea, în cea mai mare parte, detectează lipidele, dar nu au specificitate pentru a deosebi steroizii. În general, rezultatele obţinute arată că ACTH săracesţe glanda de substanţa care se colorează cu coloranţii lipidelor şi că zonele afectate în primul rînd sînt zona fasciculată şi zona reticulară.

Efectele periferice secundare stimulării corticosuprarenalei. În această categorie intră diferitele efecte fiziologice şi farmacologice ale secreţiei cortexului suprarenal; ele vor fi prezentate amănunţit la steroizii corticosuprarenali.

Reglarea fiziologică a secreţiei de ACTH. Actualmente este bine stabilit că, drept răspuns la agresiune, activitatea secretoare a cortexului suprarenal creşte foarte mult. Faptul că acest important răspuns lipseşte la animalele hipofizectomizate furnizează o dovadă convingătoare că el este mediat de ACTH. Una dintre problemele cele mai complicate din fiziologie este natura mecanismului reglator care controlează ritmul descărcării hormonului tropic. Sayers (1950) analizează această problemă în detaliu şi împarte teoriile curente în teorii: (1) periferic-umorale, (2) central-nervoase şi (3) central-neuro-umorale. Le vom prezenta pe scurt şi în măsura în care ajută la explicarea anumitor fenomene observate în aplicările terapeutice ale steroizilor corticosuprarenali.

Mecanismul periferic-umoral. Această teorie susţine că ritmul secreţiei de ACTH este determinat în mare măsură de titrul hormonului cortical din umorile organismului, un titru scăzut accelerînd, iar unul crescut micşorînd ritmul descărcării de hormon trop din hipofiza anterioară. Probabil că în condiţii de agresiune utilizarea crescută de steroizi corticosuprarenali de către ţesuturi scade concentraţia corticoizilor circulanţi, scădere care la rîndul ei activează hipofiza anterioară ca să stimuleze prin cortexul suprarenal o secreţie crescută de hormoni. Astfel, teoria periferică umorală prezintă un sistem de autoreglare, destinat să menţină organismul într-o stare de eucorticism. În sprijinul ei vin multe dovezi indirecte. De exemplu, dacă în cazul unei agresiuni moderate se administrează hormon corticosuprarenal exogen în cantitate suficientă pentru a satisface cerinţele tisulare crescute şi pentru a menţine titrul hormonului în umorile organismului, secreţia de ACTH este împiedicată. Mai mult, utilizarea terapeutică a cortizonului a demonstrat că dacă se produce o stare de hipercorticism, secreţia de ACTH este suprimată şi suprarenalele se atrofiază. După suprimarea tratamentului apare o scurtă perioadă de hipocorticism. Este de asemenea interesant de notat că dezoxicorticosteronul, căruia îi lipsesc multe din importantele acţiuni ale 11,17-oxisteroizilor, poate şi el să inhibeze secreţia de ACTH. Astfel, administrarea unor mari cantităţi de dezoxicorticosteron, la animalele de experienţă, duce la apariţia unor interesante tulburări ale metabolismului glucidic, care pot fi explicate printr-un deficit relativ al secreţiei de 11,17-oxisteroizi.

Mecanismul nervos central şi cel neuro-umoral central. Aceste teorii susţin că descărcarea de ACTH poate fi rezultatul stimulilor care ajung în hipotalamus sau în alţi centri cerebrali. Sărăcia conexiunilor neuronale dintre hipotalamus şi hipofiza anterioară a sugerat că mai degrabă sînt interesate mecanismele umorale decît cele nervoase. Într-adevăr, Harris (1950) a descris detaliat un vast sistem port-hipotalamo-hipofizar, care transportă sîngele de la hipotalamus la hipofiza anterioară. Existenţa unui mecanism nervos central sau neuro-umoral central este bine dovedită. Legăturile directe nervoase sau vasculare dintre hipofiza anterioară şi hipotalamus nu sînt indispensabile pentru creşterea ritmului descărcării de ACTH; acest lucru este dovedit de faptul că transplantele de hipofiză anterioară în camera anterioară a ochiului secretă ACTH în cantităţi suficiente pentru a produce o scădere apreciabilă, deşi nu normală, a concentraţiei acidului ascorbic după o agresiune (Cheng şi alţii, 1949; Fortier şi Selye, 1949). Totuşi s-a susţinut că leziuni limitate ale hipotalamusului suprimă răspunsul eozinopenic la agresiune (Hume, 1949) şi că stimularea unor zone limitate din hipotalamus, în condiţii care nu provoacă agresiune la animalele de experienţă, produce descărcare corticosuprarenală, după cum o dovedeşte limfopenia (de Groot şi Harris, 1950).

Scanned with OKEN Scanner

Relaţiile dintre medulosuprarenală şi sistemul adenohipofiză-corticosuprarenală. Răspunsul la agresiune determină adesea o descărcare simultană a medulosuprarenalei şi a sistemului hipofiză anterioară-suprarenală şi cele 2 secreţii, a cortexului şi a medulosuprarenalei, se asociază pentru a contribui la menţinerea homeostaziei. S-a pus întrebarea dacă descărcarea adrenalino-suprarenaliană ar putea reprezenta un mecanism specific pentru liberarea de steroizi corticosuprarenali (Long şi Fry, 1951). Adrenalina liberată în circulaţie ar putea influenţa ritmul de secreţie a cortexului suprarenal pe căi diferite: 1) ar putea să acţioneze direct asupra cortexului suprarenal, stimulînd secreţia de steroizi corticosuprarenali; 2) ar putea să acţioneze direct asupra hipofizei anterioare, stimulînd secreţia de ACTH; 3) ar putea să acţioneze direct asupra hipotalamusului şi prin aceasta să influenţeze hipofiza anterioară printr-un mecanism nervos central sau neuro-umoral central; 4) ar putea să acţioneze periferic, în special, stimulînd utilizarea steroizilor corticosuprarenali şi prin aceasta să scadă titrul steroizilor corticali din umorile organismului; 5) ar putea să acţioneze la fel ca alţi agenţi nespecifici şi agresiuni, crescînd utilizarea hormonului cortical de către ţesuturi. Puţinele dovezi experimentale asupra acestei importante probleme au fost revăzute de către Sayers (1950), Thorn şi colaboratorii (1951), şi de către Pincus şi Elmadjian (1954). Cu toate că problema este controversată există puţine dovezi care să vină în sprijinul părerii că sistemul simpatico-suprarenal este o verigă esenţială în seria de fenomene care produc creşterea secreţiei de hormon cortical, în timpul agresiunii, sau că adrenalina acţionează direct asupra cortexului suprarenal sau a hipofizei anterioare. Mai degrabă, dovezile existente vin în sprijinul teoriei după care adrenalina acţionează ca şi alte agresiuni nespecifice, crescînd nevoile tisulare pentru hormonul cortical.

Faptul că adrenalina poate activa sistemul hipofiză anterioară-cortex suprarenal sugerează unele aplicări terapeutice în afecţiuni care răspund la cortizon sau ACTH. Totuşi nu trebuie uitat că, atît cortizonul, cît şi ACTH, îşi exercită acţiunile lor terapeutice, provocînd o stare de hipercorticism. Un agent care dă naştere unei descărcări corticosuprarenale secundar agresiunii şi sporirii utilizării tisulare a hormonului cortical nu va determina decît o stimulare corticosuprarenală suficientă pentru a menţine o stare de eucorticism. Relativa ineficacitate a adrenalinei în tratamentul artritei reumatismale arată că ea nu poate realiza un grad suficient de mare de hipercorticism.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Activitatea ACTH este distrusă de către enzimele proteolitice din tubul gastro-intestinal şi prin urmare preparatul este ineficace dacă se administrează peroral. Hormonul este absorbit repede parenteral şi este de obicei admini strat pe cale intramusculară sau în perfuzii intravenoase. Injectat intravenos, ACTH dispare rapid din circulaţie. Sayers şi colaboratorii (1949) au demonstrat că după o doză unică mare de hormon administrată în perfuzie, timp de 30 de minute, concentraţia se menţine crescută în circulaţie numai 1—2 ore. În urină nu apare decît o cantitate neglijabilă. Succesiunea fenomenelor metabolice şi de altă natură arată că nivelul maxim al secreţiei de steroizi corticosuprarenali după o doză unică de ACTH apare la circa 3 ore după administrare şi revine la nivelul iniţial după 6 ore. Astfel este evident că hormonul este inactivat repede de către ţesuturi şi că acţionează numai o scurtă perioadă. Nu se cunosc complet sediul şi mecanismul de inactivare. După injecţia intramusculară, o parte din hormon poate fi inactivată local de către peptidazele prezente la locul injecţiei. Hormonul este de asemenea distrus în circulaţie şi în diferitele ţesuturi.

Avînd în vedere că hormonul trop îşi exercită efectul maxim asupra organului efector cînd cantităţile optime de hormon trop acţionează în mod continuu, răspunsul cantitativ la ACTH diferă în mod evident în funcţie de tehnica de administrare. De exemplu, Renold şi colaboratorii (1952), utilizînd excreţia urinară a 17-cetosteroizilor ca măsură a răspunsului suprarenal, au demonstrat că excreţia totală a cetosteroizilor creşte liniar cînd întreaga doză de 20 u. ACTH este perfuzată continuu în perioade variind de la 30 de secunde pînă la 48 de ore. Dacă hormonul este administrat rapid intravenos, o bună parte din el nu mai acţionează asupra cortexului suprarenal. Aceasta se produce de asemenea, dar într-o măsură mai mică, cînd ACTH este administrat intramuscular în soluţie apoasă. Aspectele practice ale acestor fapte vor fi discutate în legătură cu dozele şi căile de administrare.

Testare biologică. Preparatele de ACTH variază foarte mult în ceea ce priveşte activitatea biologică şi eficacitatea terapeutică pe unitate de greutate şi pentru aceasta trebuie supuse testării biologice. Testarea F.S.U. este în mare parte cea propusă de Sayers şi colaboratorii (1948). Ea se bazează pe scăderea acidului ascorbic din suprarenala şobolanului hipofizectomizat. *Unitatea internaţională* de ACTH este activitatea biologică a 1 mg din *standardul internaţional*. F.S.U. recomandă un standard de referinţă F.S.U., care a fost raportat la standardul internaţional. O *unitate F.S.U.* este egală cu o unitate internaţională de activitate.

Preparate, posologie şi căi de administrare. *Corticotropina*, F.S.U., este un preparat purificat de ACTH obţinut din glandele hipofizare ale animalelor domestice. Ea este utilizată drept *corticotropină injectabilă*, F.S.U., care se prezintă, fie sub formă de pudră liofilizată în fiole de 15, 25 sau 40 u. F.S.U., fie ca soluţie care conţine 40 u. F.S.U./ml. *Corticotropina injectabilă retard*, F.S.U., este un preparat în care hormonul este dizolvat într-o soluţie de 15% gelatină. Ca rezultat, absorbţia se produce încet şi, pentru motive care au fost discutate deja, hormonul exercită un efect clinic mai mare pe unitatea de activitate. De fapt, administrarea unei unităţi dizolvate în gelatină este echivalentă, din punctul de vedere al efectului terapeutic, cu 3 pînă la 4 u., date în soluţie apoasă obişnuită.

Soluţiile apoase de corticotropină pot fi administrate pe cale intramusculară sau intravenoasă. Pentru

Scanned with OKEN Scanner

a obţine o remisiune, în cele mai multe afecţiuni, este necesară o stimulare susţinută a cortexului suprarenal. Aceasta poate fi obţinută prin injecţii intramusculare la 6 pînă la 8 ore interval. Doza terapeutică iniţială este de 10 pînă la 12,5 u. la 6 ore. Aceasta poate fi crescută pînă la 25 u. sau mai mult, înainte de a obţine efectul terapeutic dorit. O dată ce a fost realizat un răspuns adecvat, trebuie să se determine doza minimă de întreţinere. Aceasta se realizează mai întîi prin reducerea dozei şi apoi prin mărirea intervalului dintre doze. Pacientul trebuie observat cel puţin 48 de ore după fiecare modificare în dozaj, pentru a putea aprecia în mod just efectul obţinut.

Eficacitatea maximă a unei doze de corticotropină poate fi realizată prin perfuzie lentă intravenoasă, cu dezavantajul însă al incomodării pacientului. Dacă perfuzia este administrată timp de 8 ore în fiecare zi, răspunsul la 20 pînă la 25 u. de hormon este echivalent cu cel obţinut cu o doză zilnică totală de 100 pînă la 150 u. administrate intramuscular, precum s-a descris mai sus. O eficacitate şi mai mare poate fi realizată dacă se prelungeşte şi mai mult durata perfuziei. Totuşi nu se obţine nimic în plus prin administrarea corticotropinei într-o cantitate mai mare de 20 u. în 8 ore, deoarece aceasta reprezintă doza critică, deasupra sau dedesubtul căreia nu se realizează nici un răspuns în plus (Renold şi alţii, 1952). Cu alte cuvinte, corticotropina perfuzată într-un ritm de 60 u. în 24 de ore asigură răspunsul maxim care poate fi atins.

Corticotropina dizolvată în gelatină poate fi administrată, fie subcutanat, fie intramuscular. Ea se injectează o dată pe zi şi exercită un efect continuu. Trebuie evitată supradozarea datorită acţiunii de acumulare. O singură doză zilnică de 10 u. F.S.U. de gel de corticotropină realizează un răspuns, care este aproximativ echivalent cu cel produs de 40 u. F.S.U. în soluţie apoasă, administrate în injecţii intramusculare intermitente. Activitatea unor preparate neoficiale de corticotropină retard nu este exprimată în unităţi F.S.U., ci în unităţi echivalente terapeutic. De exemplu, un preparat existent numit *corticotropin-gel purificat*, M.N.N., este difuzat sub forma unei soluţii în gelatină care prezintă o *activitate clinică* echivalentă cu 20,40,80 sau 100 u./ml. Aceasta înseamnă că o singură injecţie zilnică de 1 ml din soluţia gelatinoasă va exercita acelaşi efect clinic ca şi numărul corespunzător de unităţi F.S.U. administrate în curs de 24 de ore sub formă de injecţii intramusculare intermitente.

Aplicaţii terapeutice şi toxicitate clinică. Vor fi expuse o dată cu ale steroizilor corticosuprarenali.

STEROIZII CORTICOSUPRARENALI

Chimie. Realizările chimiştilor în ceea ce priveşte izolarea şi identificarea chimică a marelui număr de compuşi, care pot fi obţinuţi din cortexul suprarenal, reprezintă un vast capitol din istoria endocrinologiei. Totuşi, activitatea lor prolifică în acest domeniu a pus în faţa fiziologului şi farmacologului greaua sarcină de a defini secreţia reală a glandei şi de a lega structura chimică de activitatea fiziologică şi farmacologică.

Substanţele active din punct de vedere biologic care pot fi izolate din cortexul suprarenal sînt steroizii. Din păcate, glanda reprezintă o sursă săracă de hormon. Deşi cortexul suprarenal are o mare capacitate secretoare, el stochează foarte puţin din hormonul pe care-l elaborează. Acest fapt a complicat foarte mult sarcina de a izola şi defini structura şi activitatea biologică a steroizilor suprarenali. Studiile sistematice asupra chimiei steroizilor suprarenali au fost iniţiate în 1934 de către Kendall, Pfiffner, Reichstein şi Wintersteiner şi colaboratorii lor. Într-un timp scurt, diferitele grupe de cercetători au izolat mulţi steroizi cristalini. Compuşii cristalini au fost la început desemnaţi prin litere din alfabet, iar nomenclatura diferea de la un grup de cercetători la altul. Curînd, însă, a fost determinată structura chimică a fiecărui steroid; în consecinţă, actualmente sînt utilizate denumirile chimice sau generice.

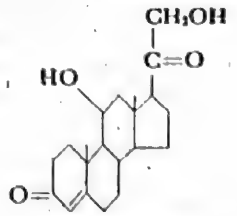
Din cortexul suprarenal s-au obţinut aproximativ 30 de steroizi. Mulţi dintre ei sînt probabil intermediari chimici în procesele prin care glanda îşi sintetizează hormonul sau hormonii ei activi. Alţii pot fi artefacte produse în procesele de izolare chimică. Dintre toţi compuşii izolaţi, numai 7 posedă într-un grad semnificativ capacitatea de a menţine viaţa animalelor suprarenalectomizate. Nu toată activitatea extractului corticosuprarenal poate fi pusă pe seama produşilor cristalini care au fost izolaţi. O fracţiune amorfă puternic activă, compusă din steroizi cu o compoziţie necunoscută, mai poate să conţină steroizi încă neidentificaţi.

Structura chimică şi relaţiile dintre structură şi activitate. În tabelul 69 sînt prezentate structurile chimice ale steroizilor corticosuprarenali activi biologic. La compuşii care au capacitatea de a menţine viaţa animalelor suprarenalectomizate s-au găsit următoarele structuri caracteristice: 1) nesaturarea inelului A ($\triangle^{4,5}$), iar la C3 un atom de oxigen carbonilic (α-, β-cetone nesaturate); 2) un lanţ lateral de 2 atomi de carbon legat la C17 din inelul D, conţinînd un atom de oxigen cetonic la C20 adiacent unei grupări hidroxilice primare la C21 (lanţ lateral α-cetolic). Steroizii corticosuprarenali activi diferă foarte mult în ceea ce priveşte menţinerea vieţii animalelor suprarenalectomizate şi corectarea manifestărilor de insuficienţă corticosuprarenală. Nu este util să analizăm aici detaliat acest aspect particular al relaţiilor dintre structură şi activitate. Subiectul va fi luat în consi-

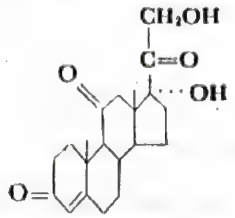
Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 69

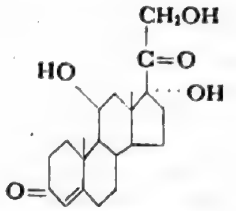
Steroizii corticosuprarenali activi biologic[1]



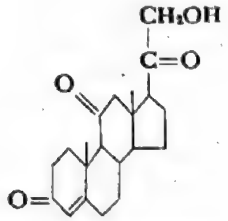
Corticosteron
(B)



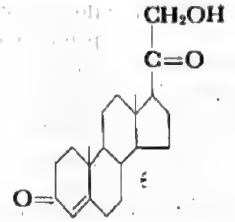
Cortizon
(17-OH-11-dehidrocorticosteron, E)



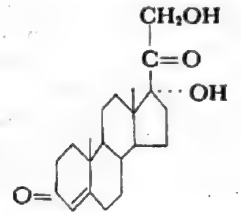
Hidrocortizon
(17-OH-corticosteron, F)



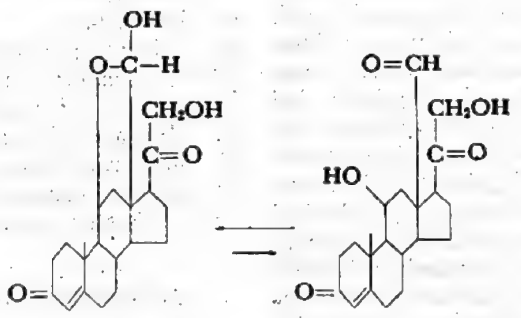
11-dehidrocorticosteron
(A)



11-dezoxicorticosteron



17-OH-11-dezoxicorticosteron
(S)



Aldosteron

[1] Simbolurile A, B, E, şi F sînt după Kendall.

derare în cursul capitolului. Este suficient să spunem că steroizii cu atomi de oxigen la C11 şi C17, în special cortizonul şi hidrocortizonul, exercită acţiuni mult mai generale în special asupra metabolismului intermediar decît compuşii 11-dezoxi. Acţiunile acestora din urmă sînt în mare măsură corelate cu metabolismul electrolitic. În tabelul 70 sînt prezentate activităţile relative ale steroizilor corticosuprarenali determinate prin diferite procedee de testare.

Tabelul 70

Activităţile relative ale unor steroizi corticosuprarenali[1]

Steroidul	*Mod de testare*			
	raportul Na/K urinar; şobolan	menţinere; cîine	depunere de glicogen; şobolan	activitate musculară; şobolan
	(dezoxicorticosteron = 100)		(cortizon = 100)	
Dezoxicorticosteron	100	100	1	2
Corticosteron	14	—	50	—
Cortizon	6	—	100	100
Hidrocortizon	8	—	155	192
17-hidroxi-11-dezoxicorticosteron	8	—	—	2
11-dehidrocorticosteron	—	—	50	48
Aldosteron	10 000	2 500	—	—

[1] Datele sînt după Dorfman (1954) şi alte surse.

Scanned with OKEN Scanner

Sinteza steroizilor corticosuprarenali. Cantitatea mică de steroizi obţinută din ţesutul cortical şi preţul de cost ridicat al extractelor corticosuprarenale au stimulat eforturile de a sintetiza steroizi activi. S-a realizat o sinteză parţială a compuşilor mai importanţi din această grupă, plecînd de la anumiţi derivaţi fenantrenici naturali, utilizaţi ca materie primă. Sinteza compuşilor 11-dezoxi este mult mai puţin complicată decît cea a congenerilor oxigenaţi. De aceea, primul steroid corticosuprarenal activ preparat de chimişti a fost 11-dezoxicorticosteronul. El a fost preparat (Steiger şi Reichstein, 1937) înainte de a se fi izolat compusul din glandă (Reichstein şi Euw, 1938). De fapt, din ţesutul suprarenal au fost extrase numai cantităţi minime de dezoxicorticosteron şi nu există dovezi directe că glanda secretă acest steroid.

Apariţia dezoxicorticosteronului a constituit un mare avantaj în tratamentul insuficienţei corticosuprarenale. Totuşi, în curînd a devenit evident că acest compus 11-dezoxi era lipsit de multe dintre importantele proprietăţi ale steroizilor cu C11 oxigenat. Lardon şi Reichstein (1943) au realizat cu succes prima sinteză parţială a unui compus din grupul 11-oxi, prin transformarea acidului dezoxicolic în 11-dehidrocorticosteron; cantitatea produsă era, însă, foarte mică. Considerînd că atît cortizonul, cît şi steroizii înrudiţi pot avea importante aplicări terapeutice în stările de agresiune, Oficiul de cercetare şi dezvoltare ştiinţifică, sub imboldul Consiliului naţional de cercetări, a instituit un program de cercetări, al cărui obiectiv era sinteza lor. Datorită în mare măsură eforturilor lui Kendall şi ale colaboratorilor săi de la Fundaţia Mayo şi ale chimiştilor de la Merck şi Company, s-a pus la punct o metodă prin care se poate obţine 11-dehidrocorticosteron în cantităţi suficiente pornind de la acid dezoxicolic (Kendall, 1950). Cercetările clinice au ajuns la concluzia că acest compus are acţiuni terapeutice mici sau nule. Din fericire, chimiştii şi-au continuat eforturile şi au sintetizat 17-hidroxi-11-dehidrocorticosteronul. Compusul, actualmente cunoscut drept *cortizon*, s-a dovedit a fi foarte activ din punct de vedere biologic, după cum vom arăta mai jos.

Cînd s-a constatat că cortizonul are multe aplicări terapeutice importante, interesul chimiştilor s-a îndreptat spre *hidrocortizon.* Acest compus s-a dovedit a fi mult mai activ decît cortizonul, în ceea ce priveşte importantele acţiuni asupra metabolismului intermediar (Olson şi alţii, 1944; Ingle şi Kuisenga, 1945). Sinteza lui chimică a fost realizată curînd (Wendler şi alţii, 1950). Acest compus are şi el multe aplicări practice şi este disponibil pentru utilizări terapeutice.

Totuşi chimiştii au fost puşi faţă în faţă cu o enigmă. Fracţiunea amorfă era mult mai activă, decît oricare dintre steroizii cunoscuţi, în ceea ce priveşte menţinerea vieţii animalelor suprarenalectomizate. Mai mult, tehnicile cromatografice moderne arată că în sîngele venos al suprarenalelor mamiferelor există un steroid mult mai eficace decît dezoxicorticosteronul în ceea ce priveşte controlul renal al excreţiei electroliţilor. O serie de experienţe reuşite au dus la izolarea şi identificarea acestui compus (Simpson şi alţii, 1954). La început a fost numit electrocortină, dar acum este cunoscut ca *aldosteron* (tabelul 69). Se poate anticipa că sinteza acestui compus va fi realizată.

Chimiştii au modificat de asemenea şi structura steroizilor corticosuprarenali naturali prin introducerea de substituenţi în moleculă. O serie interesantă de produşi de acest tip sînt derivaţii 9-α-halogenaţi ai cortizonului şi hidrocortizonului. În multe privinţe, derivaţii iodo şi bromo sînt mai puţin activi decît compusul iniţial, dar în multe acţiuni metabolice importante, congenerii 9-α-clor sînt de 5 ori mai activi decît steroizii nesubstituiţi (Borman şi Singer, 1954; Borman şi alţii, 1954). Aceşti compuşi pot avea o importanţă terapeutică.

Natura chimică a secreţiei cortexului suprarenal. Pe măsură ce s-au ameliorat tehnicile de identificare a steroizilor corticosuprarenali din sîngele venos suprarenal, a devenit din ce în ce mai evident că se secretă mai mulţi steroizi. La om pare dovedit că glanda elaborează corticosteron, hidrocortizon şi aldosteron. Toate funcţiile metabolice cunoscute ale cortexului suprarenal pot fi puse pe seama activităţilor acestor steroizi.

ACŢIUNI FIZIOLOGICE ŞI FARMACOLOGICE

Pe măsură ce se dezvoltă fiziologia cortexului suprarenal, devine din ce în ce mai evident că funcţia principală a organului este de a menţine homeostazia în cel mai larg înţeles al cuvîntului. Glanda joacă un rol major în reglarea volumului şi a compoziţiei umorilor din organism, iar prezenţa ei este esenţială pentru a permite celulelor şi ţesuturilor organismului să răspundă în condiţii de agresiune astfel încît să îngăduie supravieţuirea organismului.

Ingle (1950), Sayers (1950) şi alţii au susţinut că progresul în înţelegerea principiilor fundamentale ale fiziologiei corticosuprarenale a fost întîrziat de tendinţa specialiştilor de a acorda o atenţie excesivă funcţiilor specifice ale hormonului cortical. Sayers (1950) subliniază că hormonul cortical joacă mai degrabă un rol general de *sprijinire* decît de *iniţiere* în procesele organismului, ceea ce permite variatelor sisteme reglatoare să realizeze efortul suplimentar necesar adaptării homeostatice la toate tipurile de agresiuni. Acest rol este probabil îndeplinit prin mobilizarea energiei

Scanned with OKEN Scanner

din activitatea celulară, indiferent de tipul de celule interesate sau de felul activităţii efectuate.

Cu toate că nu se cunosc mecanismele fundamentale de acţiune ale secreţiei corticosuprarenale asupra celulelor, s-au acumulat un mare număr de date experimentale privitoare la efectele hipocorticismului şi hipercorticismului provocat şi la acţiunile fiecărui steroid asupra funcţiilor organului specific. Aceste aspecte fiziologice şi farmacologice ale steroizilor corticosuprarenali vor fi discutate mai jos. Totuşi trebuie subliniat de la început că răspunsul celulelor şi organelor efectoare la secreţia glandei suprarenale sau la injectarea de steroizi corticosuprarenali poate varia, atît calitativ, cît şi cantitativ, în funcţie de activitatea şi mediul înconjurător al organismului. Acum este bine stabilit că sub influenţa agresiunilor activitatea secretoare a cortexului suprarenal creşte mult. Deşi cercetările amănunţite dovedesc că eliberarea crescută de hormon de către glandă pune la dispoziţie resurse suplimentare pentru a face faţă cerinţelor, totuşi organismul în stări de agresiune rămîne esenţialmente într-o stare de eucorticism. Pe de altă parte, dacă aceeaşi cantitate crescută de hormon ar fi pusă la dispoziţia unui organism care nu este sub influenţa agresiunii, ar apărea semne de hipercorticicism.

Avînd în vedere că acţiunile hormonilor corticosuprarenali sînt determinate în mare măsură de starea funcţională a celulelor ţesuturilor înseşi se vor discuta împreună efectele fiziologice ale hipocorticismului şi ale hipercorticismului, ca şi răspunsurile farmacologice la injectarea de diferiţi steroizi. Cu toate că acest plan de expunere va duce la o prezentare fragmentară a unor endocrinopatii importante ca boala Addison şi sindromul Cushing, el va înlesni corelarea funcţiilor fiziologice ale cortexului suprarenal cu acţiunile farmacodinamice ale steroizilor suprarenali.

Metabolismul glucidic. Comunicări sporadice cum că animalele suprarenalectomizate prezintă tulburări în metabolismul glucidic au apărut încă din 1908. Cu toate acestea, abia 20 de ani mai tîrziu a început să se aprecieze rolul important jucat de suprarenale în metabolismul intermediar al glucidelor. În 1927, Cori şi Cori au demonstrat că şobolanii suprarenalectomizaţi supuşi la post nu-şi pot menţine glicemia sau glicogenul hepatic la un nivel normal. Aceste cercetări au fost extinse mai tîrziu de către Britton şi Silvette la multe alte specii (Britton, 1930). Interesul a fost şi mai mult stîrnit de cercetările clasice ale lui Long şi Lukens (1935, 1936), care au demonstrat ameliorarea produsă de suprarenalectomie asupra gravităţii diabetului pancreatic. Ulterior, atenţia multor cercetători a fost îndreptată asupra acestui important domeniu.

Hipocorticismul. Animalele suprarenalectomizate nu prezintă tulburări marcate ale metabolismului glucidic, dacă se asigură o continuă administrare de alimente. În aceste condiţii, glicemia rămîne normală, iar glicogenul este stocat în ficat. Totuşi, o scurtă perioadă de inaniţie scade repede rezervele glucidice. Concentraţia glicogenului hepatic şi într-o mai mică măsură şi a celui muscular scad şi hipoglicemia apare. O tulburare asemănătoare a metabolismului glucidic este caracteristică şi pacienţilor cu boală Addison (Thorn şi alţii, 1940).

Se pare că hipocorticismul este caracterizat printr-o dublă tulburare a metabolismului glucidic. Gluconeogeneza din proteine este întîrziată. Acest subiect important este discutat mai jos, în legătură cu metabolismul proteic. De o mai mare importanţă este însă creşterea ritmului de utilizare a glucozei. Mecanismul acestui fenomen nu este complet înţeles, dar se crede că el implică un antagonism între steroizii corticosuprarenali şi insulină. Natura acestui antagonism, care poate să intereseze reacţia catalizată de hexokinază, este discutată la insulină. Existenţa lui este dovedită de ameliorarea diabetului pancreatic după suprarenalectomie şi de creşterea sensibilităţii la insulină a animalelor suprarenalectomizate.

Hipercorticismul. Modificările metabolismului glucidic observate în hipercorticism sînt opuse celor care caracterizează insuficienţa corticosuprarenală. Astfel, pacienţii cu boală Cushing sau cu tumori corticosuprarenale, ca şi persoanele cărora li se administrează ACTH sau anumiţi steroizi corticosuprarenali, pot prezenta într-un grad mai mic sau mai mare hiperglicemie, glicozurie, toleranţă scăzută la glucoză şi toleranţă crescută la insulină (Kenyon, 1944; Forsham şi alţii, 1948; Kepler şi alţii, 1948; Mason şi alţii, 1948; Sprague şi alţii, 1950; Sprague, 1951; Thorn şi alţii, 1953). Şi în acest caz se pare că este interesat, atît mecanismul gluconeogenezei din proteine (care creşte), cît şi utilizarea glucozei în ţesuturi, care scade. Totuşi, glicozuria poate fi produsă şi prin scăderea reabsorbţiei tubulare a glucozei.

Acţiunea diferiţilor steroizi. Rolul important al cortexului suprarenal în metabolismul glucidic este dovedit de răspunsul animalelor deficiente sau normale la administrarea de steroizi corticosuprarenali. De la început trebuie avut în vedere că activitatea diferiţilor steroizi variază foarte mult. Compuşii 11-dezoxi au un efect foarte mic, în timp ce 11,17-oxisteroizii sînt foarte activi (tabelul 70). Un compus din ultimul tip, ca de exemplu cortizonul sau hidrocortizonul, are următoarele acţiuni: administrarea unei doze adecvate la un animal suprarenalectomizat corectează defectul metabolismului glucidic şi restabileşte nivelul normal al glicemiei şi al glicogenului hepatic. Injec-

tarea steroidului la un şobolan normal, supus inaniţiei, duce la o restabilire a rezervelor de glicogen hepatic care au fost consumate. Gluconeogeneza se realizează în primul rînd pe seama proteinelor din organism. Şobolanii care sînt hrăniţi cu forţa, cu o dietă bogată în glucide, excretă prin urină mari cantităţi de glucoză după administrarea unui 11,17-oxisteroid. Cantitatea de glucoză excretată este mult mai mare decît cea care ar putea proveni din proteine; prin urmare, această tehnică experimentală demonstrează evident scăderea utilizării glucozei sub efectul steroizilor corticosuprarenali. Starea de „diabet" produsă este aproape complet refractară la insulină (Ingle, 1949). În mod asemănător, diabetul produs la şobolani prin pancreatectomie parţială sau prin aloxan poate fi foarte mult agravat dacă se administrează 11,17-oxisteroizi.

Metabolismul protidic. Efectele cortexului suprarenal asupra metabolismului protidic sînt foarte variabile şi ilustrează măsura în care tipul răspunsului metabolic la steroizii suprarenali depinde de mediul intern. În general se admite că steroizii suprarenali determină un catabolism proteic, dar această generalizare necesită modificări.

Hipocorticismul. Animalele suprarenalectomizate nu prezintă o tulburare evidentă a metabolismului proteic dacă li se administrează o cantitate normală de proteine. De exemplu, şobolanii suprarenalectomizaţi hrăniţi forţat, excretă aceeaşi cantitate de azot urinar ca şi animalele martore, un indiciu că procesul de catabolism al proteinelor exogene nu este modificat (Ingle şi alţii, 1946, şi în anii următori). Totuşi, în inaniţie, animalele suprarenalectomizate excretă mai puţin azot urinar decît animalele martore care nu au fost operate. Dacă se dă fluorizină animalelor aflate în stare de inaniţie, animalele suprarenalectomizate excretă mult mai puţină glucoză şi azot decît animalele neoperate (Evans, 1935; Lewis şi alţii, 1940; Wells şi Kendall, 1940). În general se crede că animalele suprarenalectomizate mobilizează proteinele endogene mult mai uşor decît animalele martore. Gluconeogeneza din depozitele proteice este întîrziată, un deficit metabolic, care măreşte sensibilitatea la hipoglicemie (vezi mai jos).

Hipercorticismul. În hipercorticism există anumite dovezi de catabolism proteic crescut sau de anabolism întîrziat. Astfel, atrofierea musculară şi osteoporoza bolnavilor cu sindrom Cushing au fost atribuite acestei acţiuni catabolice. De asemenea, dacă se administrează ACTH indivizilor normali, ei pot excreta cantităţi excesive de azot. Totuşi, pentru motive care vor fi discutate mai jos, răspunsul este inconstant.

Acţiunea diferiţilor steroizi. Ca şi la metabolismul glucidic, compuşii cei mai activi sînt 11,17-oxisteroizii. Administrarea unui steroid activ la animalele suprarenalectomizate corectează deficienţa metabolismului proteic şi permite o mobilizare normală a proteinelor endogene. Dacă se tratează astfel animale supuse inaniţiei, fie ele normale, suprarenalectomizate sau hipofizectomizate, se produce o creştere tipică a glicogenului hepatic. Creşterea concomitentă a azotului urinar arată că proteinele organismului furnizează cea mai mare parte a glucidelor. În mod asemănător, administrarea de hormon cortical la animalele cu diabet pancreatic creşte excreţia de glucoză şi azot (Long şi alţii, 1940). Totuşi acest tablou bine definit, care arată un efect direct al steroizilor corticosuprarenali asupra metabolismului proteic endogen, este complicat de faptul că răspunsul faţă de hormonul administrat este foarte mult influenţat de mediul metabolic intern al organismului din perioada tratamentului. Astfel, Engel (1949) a demonstrat în mod evident că efectele catabolice ale unei doze de extract corticosuprarenal administrată la şobolan supus postului pot fi în mare măsură împiedicate prin administrare de glucoză şi pot fi mult accentuate prin administrare de insulină. Cu alte cuvinte, *stress*-ul hipoglicemic este esenţial înainte de apariţia efectelor maxime ale steroizilor asupra catabolismului proteic. Experienţele de acest tip au implicaţii fundamentale foarte întinse. Ele sînt o indicaţie că cortexul suprarenal este necesar, dar nu răspunzător de modificarea metabolismului proteic; cu alte cuvinte, hormonul joacă mai degrabă un rol de susţinere decît unul declanşant.

Studiile privitoare la efectele agresiunilor asupra metabolismului proteic au dus la concluzii asemănătoare. S-a stabilit cu precizie că traumatismul produce un catabolism proteic crescut, răspuns care depinde în mare măsură de prezenţa cortexului suprarenal. Totuşi, dacă şobolanii suprarenalectomizaţi sînt menţinuţi la o doză constantă de extract corticosuprarenal ei răspund la lezare cu o creştere a excreţiei de azot, deci într-un mod asemănător cu animalele cu glande intacte (Ingle şi alţii, 1947). Deoarece animalele suprarenalectomizate primesc o cantitate constantă de hormon, care prin ea însăşi nu determină o creştere a excreţiei de azot, este evident că agresiunea este agentul cauzal. Multe cercetări şi-au îndreptat atenţia asupra capacităţii animalelor suprarenalectomizate de a dezamina aminoacizii şi de a transforma aminoacizii dezaminaţi în glucoză. Rezultatele nu sînt concordante. Totuşi faptul că animalele suprarenalectomizate metabolizează proteinele ingerate într-un mod esenţialmente normal arată că acţiunea principală a steroizilor suprarenali este de a promova în condiţii de agresiune mobilizarea proteinelor endogene. Mecanismul acestei acţiuni rămîne să fie definit.

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul lipidic. Efectele secreţiilor corticosuprarenale asupra metabolismului lipidic nu sînt încă bine cunoscute. Este greu de stabilit dacă modificările sînt primare sau secundare alterării metabolismului glucidic şi proteic. S-a observat în mod constant că transportul lipidelor la ficat şi depunerea lor acolo este scăzută la animalele suprarenalectomizate, indiferent de metoda utilizată pentru a produce degenerescenţa grasă a ficatului. De exemplu, infiltraţia grasă a ficatului este mai mică la animalele suprarenalectomizate decît la cele normale martore, indiferent dacă a fost produsă prin administrare de anumite extracte antehipofizare, prin dietă bogată în lipide sau prin agenţi hepatotoxici. La animalele suprarenalectomizate sînt de asemenea reduse cetonemia şi cetonuria produse prin extracte de hipofiză anterioară, pancreatectomie sau dietă bogată în lipide. Efectul poate fi datorit unei utilizări crescute a corpilor cetonici, dar acesta este un punct de vedere discutabil.

Efectele steroizilor corticosuprarenali asupra metabolismului lipidic sînt mai puţin bine înţelese decît cele induse prin hipocorticism. Unele comunicări arată că administrarea de hormon creşte cetonuria la animalele supuse postului sau la cele pancreatectomizate, în timp ce alţi cercetători neagă ori ce efect semnificativ. O acţiune pozitivă poate fi foarte bine explicată ca fiind secundară scăderii utilizării glucozei.

În boala Addison nu există o modificare evidentă a metabolismului lipidic. Coeficientul respirator este mai curînd crescut la pacienţii netrataţi şi scade după administrare de 11,17-oxisteroizi. Această scădere poate reprezenta o stimulare directă a metabolismului lipidic sau poate fi secundară unei inhibiţii a metabolismului glucidic. La mulţi pacienţi cu sindrom Cushing există o adipozitate caracteristică a feţei, gîtului şi trunchiului, dar nici într-un caz a extremităţilor. Administrarea cronică de ACTH, la om, duce la o modificare timpurie a conturului facial, datorită depozitării de lipide în obraji. Modificarea se poate produce la pacienţii care sînt supuşi unei diete constante şi nu cîştigă în greutate (Prague şi alţii, 1950). Nu se cunoaşte mecanismul acestei depuneri anormale de lipide.

Alte acţiuni metabolice. ACTH şi cortizonul exercită o serie de alte acţiuni asupra proceselor metabolice a căror importanţă este puţin cunoscută. De exemplu, atît la gutoşi, cît şi la indivizii normali, hipercorticismul provocat determină creşterea excreţiei de acid uric şi scăderea concentraţiei acidului uric în sînge. Aceasta s-a dovedit a fi datorită creşterii excreţiei renale a acidului uric şi nicidecum unei tulburări a metabolismului purinic (Benedict şi alţii, 1950; Gutman, 1951). O altă observaţie interesantă este că excreţia urinară a histidinei şi histaminei, la pacienţii astmatici, este mult crescută în timpul hipercorticismului provocat (Rose şi alţii, 1950). Este cunoscut că după suprarenalectomie, la animalele de experienţă, creşte conţinutul tisular în histamină, ceea ce indică posibilitatea ca hormonii corticosuprarenali să joace un rol în metabolismul histaminei. Dar acestea sînt numai cîteva exemple de efecte generalizate ale hormonilor corticosuprarenali asupra unui mare număr de procese metabolice.

Metabolismul apei şi al electroliţilor. Nu există o funcţie homeostatică mai importantă decît reglarea volumului şi compoziţiei lichidelor din organism de către variatele funcţii secretoare şi resorbtive ale tubilor renali. Lichidele şi electroliţii organismului s-ar pierde repede, dacă un mare procent din filtratul glomerular nu ar fi reabsorbit de către rinichi. Trebuie reamintit că în mod normal, tubilor renali li se prezintă zilnic aproximativ 180 l filtrat glomerular, din care peste 99% este reabsorbit. O reducere a capacităţii de reabsorbţie tubulară cu numai un foarte mic procent ar duce repede la o scădere a volumului şi la un dezechilibru al compoziţiei lichidelor din organism, tulburări care nu sînt compatibile cu viaţa. Sînt puţini acei care atribuie rinichilor o funcţie autonomă în menţinerea homeostaziei. Deoarece impulsurile nervoase nu produc modificări majore ale funcţiei tubilor renali, trebuie să se tragă concluzia că tubii renali răspund la influenţe umorale. Una dintre cele mai importante influenţe hormonale se crede că este secreţia cortexului suprarenal. Nu există nici un dubiu că insuficienţa corticosuprarenală este caracterizată prin deficienţa funcţiei renale, care alterează rapid volumul şi compoziţia lichidelor din organism. Mecanismul intim prin care steroizii corticosuprarenali influenţează activitatea tubulară nu a putut fi, încă, analizat. Prin urmare nu se poate face mai mult decît să se descrie fenomenele care însoţesc insuficienţa corticosuprarenală şi să se caracterizeze, în linii mari, acţiunile acelor steroizi corticosuprarenali care au fost studiaţi amănunţit. Tratarea subiectului va fi într-o oarecare măsură simplificată prin discutarea separată a metabolismului sodiului, potasiului şi apei.

Sodiul. În cele ce urmează, atenţia va fi îndreptată asupra tulburărilor în excreţia, reabsorbţia şi distribuţia ionului de sodiu. Totuşi trebuie avut în vedere de la început că în lichidele din organism este totdeauna menţinută electroneutralitatea şi că orice tulburare în metabolismul cationilor este totdeauna însoţită de o modificare în metabolismul anionilor şi viceversa. De fapt, în stadiul actual al cunoştinţelor noastre nu se poate stabili cu precizie care specie de ioni este mai întîi influenţată de către cortexul suprarenal. Cum sodiul este cationul principal al lichidelor extracelulare se obişnuieşte să se dea mai multă importanţă acestui ion.

Hipocorticismul. Insuficienţa corticosuprarenală, atît experimentală, cît şi clinică, este caracterizată printr-un bilanţ sodic negativ. Dacă animalele suprarenalectomizate sau pacienţii cu boala Addison sînt netrataţi şi ţinuţi la un aport normal de sodiu, rinichiul nu este capabil să reabsoarbă sărurile de sodiu din filtratul glomerular în cantităţile necesare menţinerii unei concentraţii normale de cation în lichidele organismului şi se produc o serie de tulburări, care vor fi descrise mai jos. Studiul insuficienţei corticosuprarenale a relevat de mult faptul că administrarea unor mari cantităţi de clorură de sodiu poate să prelungească cu mult viaţa animalelor suprarenalectomizate. Dar numai observaţiile devenite clasice ale lui Loeb şi Harrop şi ale respectivilor lor colaboratori (Loeb, 1933; Loeb şi alţii, 1933; Harrop şi alţii,

Scanned with OKEN Scanner

1933) au stabilit cu precizie rolul important al cortexului suprarenal în metabolismul electroliţilor. Observaţiile lor au fost atît de spectaculoase, încît o perioadă de timp preocuparea pentru efectele cortexului suprarenal asupra metabolismului electroliţilor a umbrit în mare măsură celelalte funcţii vitale ale glandei. Astăzi însă se ştie că tulburarea metabolismului electroliţilor este numai una dintre multiplele tulburări din insuficienţa corticosuprarenală.

În insuficienţa corticosuprarenală, bilanţul sodic negativ poate fi atribuit unui deficit renal tubular de reabsorbţie a sodiului. Cînd steroizii corticosuprarenali lipsesc, rinichii sînt incapabili să reabsoarbă sărurile de sodiu şi apa în cantităţi suficiente pentru a menţine volumul lichidelor extracelulare. Mai mult, prin rinichi se pierde proporţional mai mult sodiu decît apă şi ca rezultat scade concentraţia sodiului extracelular. Forţele osmotice deplasează apa din spaţiul extracelular în cel intracelular (capitolul 32). În consecinţă, în insuficienţa corticosuprarenală volumul lichidului extracelular este scăzut, în timp ce volumul lichidului intracelular este crescut, observaţie făcută mai de mult, care a fost confirmată de către tehnicile cele mai moderne (Guadino şi Levitt, 1949).

Volumul redus al lichidului extracelular se reflectă în hipovolemie. Valoarea hematocritului, concentraţia proteinelor plasmatice, ca şi viscozitatea sîngelui cresc. Aceşti factori se asociază cu scăderea debitului cardiac şi a irigării renale şi periferice. Presiunea sanguină scade, funcţiile renale devin insuficiente şi poate apărea o stare asemănătoare şocului, cunoscută sub numele de criză addisoniană.

Tulburarea metabolismului sodic este un element fundamental al multora dintre simptomele bolii Addison. Printre acestea sînt hiponatremia, hipovolemia, hemoconcentraţia, hipotensiunea şi reducerea dimensiunilor inimii. Mai mult, diagnosticul diferenţial al bolii Addison este uneori uşurat de testele care determină capacitatea renală de a reabsorbi sărurile de sodiu. Aceste teste se sprijină pe determinarea excreţiei urinare şi a concentraţiei sanguine a sodiului în timpul unei perioade în care aportul de săruri de sodiu este scăzut.

Tulburarea metabolismului electrolitic joacă un rol major în deficienţa totală care se întîlneşte în hipocorticism. După cum vom arăta, animalele şi pacienţii cu boală Addison pot fi protejaţi lungi perioade de timp de multe dintre efectele insuficienţei corticosuprarenale prin reglarea dietei lor, ca şi a mediului fizic înconjurător. Astfel multe dintre semnele şi simptomele produse de tulburarea metabolismului sodiului pot fi amendate; viaţa poate fi menţinută administrînd o dată cu hrana mari cantităţi de săruri de sodiu, în ciuda deficienţei renale de reabsorbţie a electroliţilor.

Mai mult, aşa cum vom arăta mai jos, anumiţi steroizi care corectează în primul rînd metabolismul sodic deficitar, dar care nu au efecte evidente asupra altor manifestări ale hipocorticismului, menţin viaţa pacienţilor cu boala Addison şi a animalelor suprarenalectomizate, cu condiţia să nu existe nici o agresiune puternică. Astfel se poate afirma că într-un mediu protejat tulburarea metabolismului electrolitic este cauza majoră a deceselor prin insuficienţă corticosuprarenală.

Hipercorticismul. Spre deosebire de insuficienţa corticosuprarenală, hipercorticismul nu este caracterizat prin vreo tulburare marcată în metabolismul sodic. S-ar putea anticipa că hiperplazia suprarenală şi tumorile suprarenale funcţionale ar determina o retenţie excesivă de sodiu. Totuşi, nici pacienţii cu sindrom Cushing, nici indivizii care primesc ACTH, nu prezintă neapărat semne de retenţie marcată de sodiu. Astfel, dacă se administrează ACTH unui individ cu o funcţie cardio-circulatorie normală se poate produce o retenţie temporară a apei şi electroliţilor extracelulari; dar în cîteva zile se restabileşte un echilibru normal. Totuşi, în prezenţa unei insuficienţe cardiace congestive latente sau evidente se poate produce o retenţie progresivă a lichidului extracelular. La astfel de indivizi de multe ori nu este posibil să se realizeze o stare de hipercorticism.

Acţiunile diverşilor steroizi. Anumite cunoştinţe asupra diferenţelor de metabolism al sodiului în hipocorticism şi în hipercorticism s-au cîştigat prin cercetarea răspunsului rinichilor la diferiţi steroizi corticosuprarenali. Steroizii corticosuprarenali pot fi împărţiţi în 2 grupe principale în ceea ce priveşte efectele lor asupra metabolismului sodiului. *Dezoxicorticosteronul* favorizează în mare măsură reabsorbţia renală a sărurilor de sodiu. Doze mici din acest compus pot corecta echilibrul sodic negativ din boala Addison şi la animalele suprarenalectomizate. Compusul este atît de eficace, încît echilibrul sodic poate fi restabilit fără cantităţi excesive de săruri de sodiu în dietă. Mai mult, cantităţi mari din acest steroid pot tulbura funcţia renală în aşa măsură, încît se produce o reabsorbţie excesivă a apei şi sodiului şi o expansiune mare a volumului lichidului extracelular. *Aldosteronul* este de 25 pînă la 30 de ori mai activ decît dezoxicorticosteronul în ceea ce priveşte corectarea metabolismului electrolitic defectuos la cîinele suprarenalectomizat şi la om şi de 100 pînă la 200 de ori mai activ la şobolan (Gross şi Gysel, 1954; Mach şi alţii, 1954; Swingle şi alţii, 1954). S-a demonstrat că acţiunile aldosteronului pot diferi calitativ, ca şi cantitativ, de cele ale dezoxicorticosteronului prin aceea că supradozajul nu provoacă o retenţie excesivă de electroliţi şi apă. Este foarte probabil că steroidul natural, care îndepli-

Scanned with OKEN Scanner

neşte o funcţie importantă în reglarea metabolismului electrolitic la animalul intact este mai degrabă aldosteronul decît dezoxicorticosteronul. Pe de altă parte, steroizii 11,17-oxigenaţi au această acţiune într-un grad mult mai mic. Cortizonul şi hidrocortizonul pot menţine un pacient cu boala Addison într-un echilibru sodic, cu condiţia să se ingereze cantităţi suficiente de sare. În plus, cu toate că dozele mari de cortizon nu determină o retenţie îndelungată de lichide şi electroliţi la indivizii normali, steroidul poate favoriza apariţia edemelor la cei cu o rezervă cardiacă redusă.

Problema reglării corticosuprarenale a reabsorbţiei electroliţilor de către rinichi este şi mai mult complicată de observaţia că în anumite condiţii steroizii 11,17-oxigenaţi favorizează pur şi simplu excreţia renală a sodiului. Astfel, Thorn şi colaboratorii (1941), în experienţe de scurtă durată, au demonstrat că, atît cortizonul, cît şi hidrocortizonul, au această acţiune. Şi mai interesante sînt observaţiile lui Woodbury şi colaboratorii (1950), că hipernatremia produsă prin dezoxicorticosteron poate fi împiedicată prin administrarea simultană de ACTH. Ei au tras prin urmare concluzia provizorie că în timp ce dezoxicorticosteronul acţionează într-o singură direcţie pentru a produce o retenţie de sodiu în orice circumstanţă 11,17-oxisteroizii pot „normaliza" sodiul plasmatic, indiferent de sensul deviaţiei de la normal.

Potasiul

Hipocorticismul. Animalele suprarenalectomizate şi pacienţii cu insuficienţă corticosuprarenală prezintă tulburări în metabolismul potasiului. Concentraţia potasiului în lichidul extracelular creşte (Baumann şi Kurland, 1927; Hastings şi Compere, 1931). Concomitent se produce şi o creştere a concentraţiei potasiului din celulele musculare (Harison şi Darrow, 1938; Darrow şi alţii, 1939). Uneori concentraţia potasiului în lichidul extracelular poate să crească suficient pentru a produce semne şi simptome de intoxicaţie potasică. Fără îndoială că în unele cazuri, hiperpotasemia joacă un rol în sindromul letal care urmează după extirparea glandelor suprarenale. Totuşi trebuie avut în vedere că, atît criza addissoniană, cît şi moartea, pot apărea fără ca nivelul potasiului extracelular să crească.

Animalele suprarenalectomizate sînt foarte sensibile la potasiul administrat oral sau parenteral (Allers şi Kendall, 1937; Zwemer şi Truszkowski, 1937). Concentraţia potasiului din sînge creşte rapid, excreţia renală şi distribuţia în celulele ţesuturilor sînt întîrziate, iar moartea poate fi provocată de cantităţi de potasiu care în mod normal nu ar fi nocive. Înainte de a dispune de steroizi activi în tratamentul insuficienţei corticosuprarenale, aportul de potasiu la pacienţii cu boală Addison trebuie să fie restrîns cu severitate.

Defectul principal în insuficienţa corticosuprarenală răspunzător de tulburările metabolismului potasiului a fost pus pe seama rinichilor. În general este stabilit că excreţia renală a cationului este tulburată şi că se produce un bilanţ potasic pozitiv. Astfel, hipocorticismul este caracterizat printr-un dublu deficit tubular renal, şi anume o excreţie excesivă de sodiu şi o excreţie deficitară de potasiu. Totuşi, tulburările metabolismului potasic nu pot fi limitate la rinichi. Factorii care determină distribuţia relativă a ionilor de potasiu între lichidele extracelulare şi intracelulare pot fi şi ei tulburaţi.

Hipercorticismul. În contrast cu insuficienţa corticosuprarenală, hipercorticismul nu este de obicei caracterizat printr-o tulburare severă a metabolismului potasic. După administrarea îndelungată de ACTH s-a arătat că se pot produce, atît bilanţuri potasice pozitive, cît şi negative. Există anumite dovezi că semnele şi simptomele deficienţei de potasiu pot fi precipitate dacă aportul este scăzut, dar în nici un caz la bolnavii care mănîncă normal.

Acţiunile diferiţilor steroizi. Există o deosebire marcată între 11,17-oxisteroizi şi 11-dezoxisteroizi în ceea ce priveşte efectele asupra metabolismului potasic. 11,17-oxisteroizii au numai un efect moderat asupra echilibrului potasic. Excreţia ionului poate fi întrucîtva crescută în perioada incipientă a unei administrări îndelungate, dar efectul nu este durabil. Pe de altă parte, dezoxicorticosteronul este capabil de a creşte în mod evident excreţia potasiului, să reducă nivelul potasiului extracelular şi să spolieze celulele de potasiu. Deficienţa provocată în potasiu poate duce la necroze miocardice şi ale muşchilor scheletici (Darrow şi Miller, 1942). Aldosteronul pare să fie mult mai puţin activ în determinarea excreţiei de potasiu, decît în ceea ce priveşte stimularea retenţiei de sodiu (Swingle şi alţii, 1954).

Metabolismul apei. Există o bogată literatură privitoare la efectele steroizilor corticosuprarenali asupra metabolismului apei. Subiectul a fost prezentat în mod critic de către Gaunt şi colaboratorii (1949), într-o lucrare în care pot fi găsite şi trimiterile la literatura originală. Pe scurt, animalele suprarenalectomizate, ca şi bolnavii cu boală Addison, au un răspuns diuretic scăzut la administrarea de apă. Capacitatea de a excreta apă nu este cîtuşi de puţin pierdută, dar dacă se administrează cantităţi mari, se produce o intoxicaţie cu apă. Această tulburare poate fi corectată prin administrare de steroizi corticosuprarenali. 11,17-oxisteroizii sînt mai eficace decît 11-dezoxicorticosteronul sau aldosteronul. Invers, administrarea de lungă durată a unor doze moderate de dezoxicorticosteron la animalele normale poate să producă o stare asemănătoare cu diabetul insipid

Scanned with OKEN Scanner

(Kuhlmann şi alţii, 1939). Schimbul de apă sporit este înlesnit de un aport crescut de sare. Probabil că steroidul provoacă o reabsorbţie tubulară renală excesivă de electroliţi; la început se produce polidipsia, iar în mod secundar rezultă poliuria. Totuşi există de asemenea dovezi că steroidul poate scădea reabsorbţia tubulară renală de apă.

Mecanismul fundamental prin care steroizii corticosuprarenali influenţează metabolismul apei rămîne să fie lămurit. Desigur că ei influenţează metabolismul apei în mod secundar prin acţiunea lor asupra metabolismului electrolitic. O reabsorbţie tubulară renală crescută de electroliţi este însoţită de o reabsorbţie crescută de apă. În plus, steroizii corticosuprarenali par să exercite un oarecare efect asupra distribuţiei apei între variatele compartimente din organism. Această acţiune este foarte puţin cunoscută; ea este mai bine exemplificată prin observaţia că steroizii corticosuprarenali scad susceptibilitatea la intoxicaţie cu apă chiar la animalele nefrectomizate. În fine, multe cercetări sugerează că steroizii corticosuprarenali reduc reabsorbţia tubulară a apei. Gaunt şi colaboratorii (1949) au furnizat dovezi pentru a sprijini părerea că există un antagonism între acţiunile steroizilor corticosuprarenali şi principiul antidiuretic din neurohipofiză. Ei susţin că hipocorticismul măreşte, iar steroizii corticosuprarenali reduc răspunsul tubular renal la hormonul antidiuretic. Progresele ulterioare în acest domeniu de investigaţie vor fi de mare interes.

Echilibrul acido-bazic. După ACTH sau cortizon şi însoţind hipercorticismul din boala Cushing, apare deseori o tulburare a echilibrului acido-bazic caracterizată prin *alcaloză hipocloremică*. Tulburarea nu este gravă şi nu poate fi pusă în evidenţă decît prin examenul chimic al sîngelui. Tulburarea metabolismului acido-bazic este asociată cu un bilanţ potasic negativ şi prin urmare poate fi inclusă în categoria *alcalozei hipopotasemice*. Mecanismul de instalare a alcalozei, care însoţeşte un bilanţ potasic negativ, este discutat în altă parte.

Consideraţii fiziologice generale. Scurta expunere de mai sus a modificărilor metabolismului apei şi al electroliţilor din insuficienţa corticosuprarenală şi din hipercorticism este mai mult descriptivă. Literatura care tratează mecanismul de bază prin care steroizii corticosuprarenali îşi exercită efectele lor profunde asupra metabolismului ionilor anorganici este foarte bogată. Această literatură este plină de date contradictorii, de teorii interesante şi sugestive, dar cărora le lipseşte dovada substanţială a corectitudinii lor. Aici nu putem discuta decît pe scurt această problemă fundamentală. Detalii pot fi găsite la Woodbury (1953) şi în referatul critic al lui Smith (1951).

Este evident că tulburarea metabolismului apei şi al electroliţilor care însoţeşte insuficienţa corticosuprarenală sau hipercorticismul include modificări ale excreţiei renale a ionilor şi ale distribuţiei lor între compartimentele lichidiene intracelular şi extracelular. Se înţelege că toate tulburările observate pot fi iniţiate de modificări ale funcţiei renale. Este tot atît de probabil că hormonii corticosuprarenali pot fi direct interesaţi în distribuţia ionilor între diferitele compartimente ale apei din organism. De fapt este logic să admitem că steroizii au o dublă funcţie. În această privinţă trebuie reamintit că mecanismul renal tubular pentru absorbţia şi excreţia ionilor include transportul lor activ şi consumul de mari cantităţi de energie de către celulele tubulare renale. În mod asemănător s-a susţinut că celulele organismului îşi pot menţine compoziţia lor ionică caracteristică numai prin consum de energie. Deoarece una dintre funcţiile primare ale cortexului suprarenal este implicată în mobilizarea energiei necesare activităţii celulare, nu este surprinzător că una din caracteristicile cele mai importante ale alterării funcţiei cortexului suprarenal este mai ales tulburarea metabolismului electrolitic. De exemplu, reabsorbţia renală a sărurilor de sodiu este un proces de transfer activ de la urina tubulară la celulele tubulare. Dimpotrivă, excreţia renală a potasiului implică transferul lui activ din celulele tubulare în urina tubulară. Astfel, creşterea excreţiei renale a sodiului şi scăderea excreţiei renale a potasiului, fenomene care însoţesc insuficienţa corticosuprarenală, pot fi explicate pe baza sistemelor de transport care nu mai funcţionează cu eficacitate maximă.

Mecanismul prin care hormonii corticosuprarenali îşi exercită controlul homeostatic asupra funcţiei tubulare renale este o problemă pasionantă. Astăzi se ştie că proprietatea tubului renal de a transporta ioni în ambele sensuri prin epiteliul tubular nu este cîtuşi de puţin pierdută cînd lipsesc secreţii corticosuprarenale. De exemplu, în stări de încărcare cu sodiu, reabsorbţia sărurilor de sodiu de către tubii renali la animalele suprarenalectomizate poate fi mai mare decît normal (Roemmelt şi alţii, 1949). Aceasta pledează pentru faptul că animalul suprarenalectomizat poate fi menţinut în viaţă cu cantităţi mari de clorură de sodiu. În mod asemănător, tubii renali ai animalelor hipofizectomizate sau suprarenalectomizate sînt capabili să secrete potasiu, deşi capacitatea lor funcţională totală poate fi redusă (Earle şi alţii, 1951). Este clar că în condiţii de aport alimentar normal, animalul suprarenalectomizat nu poate să reabsoarbă cantităţi adecvate de sodiu, nici să excrete cantităţi adecvate de potasiu. Invers, administrarea cantităţilor mari de steroizi corticosuprarenali, în special

Scanned with OKEN Scanner

dezoxicorticosteron, poate provoca o retenţie excesivă de sodiu şi o pierdere de potasiu. Aceste premize vin în sprijinul teoriei după care funcţiile renale homeostatice de reabsorbţie şi excreţie a electroliţilor sînt în mare măsură reglate de activitatea cortexului suprarenal, în mare parte în acelaşi mod în care reabsorbţia apei este controlată de către activitatea secretoare a neurohipofizei. Dar această teorie nu a fost încă demonstrată. Într-adevăr, în stadiul actual al cunoştinţelor noastre nu putem defini care dintre steroizii corticosuprarenali deţine funcţia importantă în reglarea metabolismului electrolitic, deoarece toţi participă într-o anumită măsură la această activitate.

Totuşi, datorită potenţei şi prezenţei lui în umorile organismului, aldosteronul pare să fie în această privinţă cel mai important steroid corticosuprarenal. De asemenea nu se poate trece cu vederea că hormonii corticosuprarenali joacă mai curînd un rol de susţinere decît unul de iniţiere, în funcţiile homeostatice ale rinichilor.

Sistemul cardio-vascular. Anumite tulburări ale funcţiei cardio-vasculare, în special cele care însoţesc insuficienţa corticosuprarenală, sînt probabil secundare alterării metabolismului electrolitic şi organic. Totuşi, steroizii corticosuprarenali pot acţiona şi direct asupra inimii şi vaselor sanguine. Ca urmare s-a cercetat în mod deosebit existenţa unei relaţii posibile între funcţia corticosuprarenală şi etiologia bolii hipertonice.

Insuficienţa corticosuprarenală avansată este caracterizată prin hipotensiune marcată şi tulburări ale funcţiei cardiace. Tulburarea de bază a metabolismului electrolitic contribuie în mare măsură la acest sindrom. Astfel anhidremia, care se produce prin pierderea de sodiu, şi tulburările cardiace, care însoţesc hiperpotasemia, sînt considerate de mulţi ca fiind suficiente pentru a duce la colaps cardio-vascular, care caracterizează stadiile terminale ale insuficienţei corticosuprarenale. Totuşi, înlocuirea sodiului şi restabilirea volumului sanguin normal nu corectează totdeauna hipotensiunea. În plus, inima animalului suprarenalectomizat este inhibată la concentraţii de potasiu extracelular, care au un efect minim asupra miocardului normal. Există deci, probabil o deficienţă de bază în metabolismul celular, care contribuie la insuficienţa circulatorie din hipocorticism.

O relaţie posibilă între funcţia corticosuprarenală şi *hipertensiune* a fost prima dată sugerată de către incidenţa crescută a hipertensiunii la pacienţii cu tumori corticosuprarenale. Bogata literatură clinică şi experimentală asupra acestui subiect a fost revăzută de către Sapeika (1948), Perera (1950, 1952) şi Thorn şi colaboratorii (1953). Aici nu putem prezenta decît faptele cele mai importante.

S-a demonstrat de repetate ori că suprarenalectomia bilaterală la animale aboleşte diferitele tipuri de hipertensiune experimentală. Acesta nu este un indiciu absolut că glanda corticosuprarenală intervine în geneza hipertensiunii, ci mai degrabă că ea este esenţială pentru menţinerea ei. Un fapt mult mai semnificativ este că administrarea îndelungată de dezoxicorticosteron la animalele de experienţă poate produce hipertensiune; totuşi, aceste observaţii îşi pierd mult din importanţa lor, din cauza condiţiilor complicate care sînt necesare. Astfel, pentru a produce hipertensiune este nevoie de doze mari de steroid sau, dacă doza este redusă, trebuie să se administreze concomitent cantităţi mari de clorură de sodiu sau să se determine leziuni renale.

La om, administrarea îndelungată de dezoxicorticosteron este deseori însoţită de o creştere a presiunii sanguine, care nu se însoţeşte de bilanţ sodic pozitiv sau o creştere a volumului sanguin circulant. Acest fapt este frecvent observat la pacienţii cu boală Addison (Perera şi alţii, 1944). Indivizii hipertensivi par să fie mult mai sensibili la efectul presor al dezoxicorticosteronului decît persoanele normotensive (Perera şi Blood, 1947). De o şi mai mare importanţă este observaţia că ACTH creşte presiunea sanguină la indivizii hipertensivi.

Cercetările efectuate pe pacienţii cu boală Addison şi hipertensiune nu au ajutat la lămurirea problemei. La unii dintre aceşti pacienţi, suprimarea administrării de dezoxicorticosteron şi administrarea de clorură de sodiu au dus la o scădere a presiunii sanguine; la alţii, hipertensiunea a persistat.

Tulburările funcţiei corticosuprarenale la indivizii hipertensivi sînt departe de a fi concludente. Unii cercetători susţin că anumite modificări anatomice, ca hiperplazia suprarenală, apar mai frecvent la hipertensivi decît la indivizii normotensivi (Fisher şi Hewer, 1947; Commons şi Callaway, 1948); alţii, însă, nu au observat această diferenţă (Dempsey, 1942). În plus nu s-a adus nici o dovadă convingătoare că la hipertensivi ar exista o tulburare a secreţiei suprarenale pusă în evidenţă prin determinarea corticoizilor urinari.

Presupunînd existenţa unor relaţii între funcţia corticosuprarenală şi hipertensiune s-au făcut încercări de a trata hipertensiunea, modificînd funcţia corticosuprarenală prin iradiere şi suprarenalectomie subtotală sau totală. Cele mai multe cercetări nu au fost suficient de bine controlate pentru a permite o interpretare corectă a rezultatelor şi, astăzi, cînd tratamentul de substituţie a atins o dezvoltare foarte mare, se impun noi investigaţii. Probabil că cei care au abordat problema mai aproape de sensul ei fiziologic au fost Perera şi colaboratorii (1950), care au administrat cortizon la hipertensivi şi au observat o scădere mică dar netă a presiunii sanguine în repaus. Raţionamentul lor este următorul: cortizonul nu creşte presiunea sanguină a indivizilor normotensivi; se ştie că steroidul antagonizează unele dintre efectele dezoxicorticosteronului, în special retenţia renală de sodiu; în fine, terapia cu cortizon suprimă secreţia de ACTH şi astfel ar scădea secretarea, de către cortexul suprarenal, a steroidului presor ipotetic.

Pe baza dovezilor de mai sus nu este posibil să se tragă concluzii asupra rolului cortexului suprarenal în stările hipertensive. Există motive pentru a crede că în anumite situaţii experimentale şi clinice, cortexul suprarenal este esenţial pentru menţinerea hipertensiunii, dar lipsesc dovezile că el ar juca un rol cauzal. Totuşi, continuarea cercetărilor asupra relaţiilor dintre cortexul suprarenal şi hipertensiunea esenţială pot arunca lumină asupra unor mecanisme fundamentale din hipertensiune.

Funcţia musculară. Este bine cunoscut că unul dintre semnele cele mai importante ale insuficienţei corticosuprarenale este scăderea eficienţei muşchiului striat. Aceasta se manifestă la pacienţii cu boală Addison prin astenie şi oboseală rapidă. Animalele suprarenalectomizate sînt afectate în mod asemănător, iar posibilitatea de a restabili capacitatea funcţională a muşchilor unor astfel de animale constituie principiul

unei metode de testare biologică a steroizilor suprarenali.

Probabil, că steroizii corticosuprarenali influenţează activitatea musculară pe 2 căi. Una este legată de tulburări în metabolismul electrolitic, în special potasic. Hipocorticismul este caracterizat prin reţenţie de potasiu şi hiperpotasemie, care pot fi asociate cu astenie musculară. Hipercorticismul duce la un echilibru potasic negativ şi la o hipopotasemie asociată; această tulburare duce, de asemenea, la astenie musculară. De o mai mare importanţă este efectul hipocorticismului asupra metabolismului energetic din muşchi. Administrarea de glucoză duce la o ameliorare temporară în capacitatea de lucru a animalelor suprarenalectomizate, dar nu întreţine la aceste animale răspunsul muşchiului excitat (Ingle şi Nezamis, 1948). Pentru moment este poate mai bine să explicăm efectele steroizilor corticosuprarenali asupra funcţiei musculare prin rolul general jucat de hormon în mobilizarea energiei necesare pentru activitatea celulară, decît prin metabolismul unui anumit substrat.

Participarea tulburărilor metabolismului electrolitic şi a metabolismului energetic în geneza insuficienţei musculare din hipocorticism este evidentă prin răspunsul la diferiţi steroizi. Astfel, dezoxicorticosteronul este relativ ineficace în restabilirea forţei musculare, în timp ce cortizonul şi hidrocortizonul sînt foarte activi (tabelul 70).

Acţiunile complexe ale steroizilor corticosuprarenali asupra funcţiilor musculare sînt evidente, atît în disfuncţiile suprarenale, cît şi la utilizarea terapeutică a steroizilor corticosuprarenali sau ACTH. Atît sindromul Cushing, cît şi boala Addison, pot fi caracterizate prin astenie musculară. La fel, astenia musculară poate apărea în cursul tratamentului cu cortizon sau ACTH sau poate coincide cu perioada de hipofuncţie suprarenală, care urmează încetării unei astfel de terapii (Sprague şi alţii, 1950; Thorn şi alţii, 1950).

Sistemul nervos central. Steroizii corticosuprarenali au acţiuni importante asupra sistemului nervos central, care se manifestă, atît prin modificări ale funcţiilor senzitive, cît şi ale celor motorii. Insuficienţa suprarenală este caracterizată prin incapacitatea de concentrare şi prin perioade de somnolenţă, care pot alterna cu agitaţie şi insomnie. Tratamentul cu dezoxicorticosteron nu face decît să atenueze aceste simptome, în timp ce 11,17-oxisteroizii le suprimă în mod spectacular. Pacienţii cu boală Cushing pot prezenta, de asemenea, tulburări psihice, mergînd de la iritabilitate pînă la psihoze majore (Plotz şi alţii, 1952). În ambele stări, electroencefalograma este anormală (vezi mai jos). Administrarea de ACTH sau 11,17-oxisteroizi poate fi, de asemenea, însoţită de modificări psihologice. Acestea vor fi prezentate în cadrul reacţiilor secundare nocive, care intervin în tratamentul cu hormoni.

Hormonii corticosuprarenali pot altera excitabilitatea motorie a creierului (Woodbury şi Sayers, 1950; Woodbury, 1952). La şobolani dezoxicorticosteronul creşte pragul de excitabilitate electrică, în timp ce cortizonul şi hidrocortizonul produc hiperexcitabilitate. Efectele dezoxicorticosteronului pot fi legate de concentraţia sodiului extracelular (Woodbury şi alţii, 1950). Acţiunile 11,17-oxisteroizilor probabil că au la bază un mecanism mult mai complex.

Tratamentul cu 11,17-oxisteroizi poate produce convulsii, în special la copii. Prin urmare este interesant că la animalele de experienţă substanţele anticonvulsive, ca difenilhidantoina şi fenobarbitalul, împiedică hiperexcitabilitatea cerebrală produsă de către cortizon (Fingl şi alţii, 1952). La rîndul lui, dezoxicorticosteronul potenţează acţiunea anticonvulsivelor (Woodbury, 1952).

Ţesutul limfatic. Secreţia cortexului suprarenal are un efect marcat asupra ţesutului limfatic. Addison a fost primul care a observat dezvoltarea maselor de ţesut limfatic care însoţesc insuficienţa corticosuprarenală şi mulţi cercetători, ulterior, au remarcat că secreţia cortexului suprarenal are un efect reglator asupra greutăţii timusului. Totuşi, de-abia seria de cercetări ample ale lui White şi Dougherty şi ale colaboratorilor lor este cea care a atras atenţia asupra efectelor cortexului suprarenal asupra volumului, structurii şi funcţiilor ţesutului limfatic (Dougherty şi White, 1947).

Hipocorticismul. Atît în insuficienţa corticosuprarenală clinică, cît şi în cea experimentală, se produce hiperplazia ţesutului limfatic. Aceasta se reflectă în sîngele periferic prin limfocitoză.

Hipercorticismul şi acţiunile diferiţilor steroizi. Acţiunea reglatoare a cortexului suprarenal asupra ţesutului limfatic apare mult mai net în hipercorticism. Astfel, boala Cushing este caracterizată prin limfocitopenie şi scăderea masei de ţesut limfatic. Totuşi, natura dinamică a răspunsului este mai bine demonstrată prin modificările imediate care au loc în ţesutul limfatic după administrare de ACTH sau steroizi corticosuprarenali.

După administrare de ACTH la animalele de experienţă se constată o corelaţie între activitatea secretoare a cortexului suprarenal şi starea ţesutului limfatic. În decurs de o oră devine evidentă liza limfocitelor din ţesutul limfatic. Nucleii devin picnotici şi se dezintegrează sau celulele îşi pot pierde citoplasma. Resturile celulare sînt fagocitate. Liza continuă în timpul perioadei de stimulare a secreţiei corticale. După aceasta se produce o revenire la structura limfatică normală, caracterizată prin diferenţierea limfo-

Scanned with OKEN Scanner

citelor de celulele reticulare şi reluarea mitozelor în limfocite (Dougherty şi White, 1944, 1947). Liza şi scăderea formării de limfocite în ţesutul limfatic fix se reflectă într-o scădere a numărului limfocitelor în sîngele periferic. Cînd formarea de limfocite reîncepe, limfocitopenia este repede corectată.

Un efect similar al ACTH asupra ţesutului limfatic se produce şi la om, după cum reiese din numărătoarea limfocitelor. În decurs de 2 ore după o singură injecţie se produce o marcată limfocitopenie, iar numărul revine la normal în decurs de 6 pînă la 12 ore (Sayers şi alţii, 1949). Totuşi, după administrare îndelungată, efectele sînt inconstante prin aceea că limfocitopenia poate fi permanentă sau nu (Forsham şi alţii, 1948; Sprague şi alţii, 1950).

Liza ţesutului limfoid sub influenţa glandelor suprarenale contribuie la mobilizarea proteinei endogene în timpul perioadei de inaniţie sau în stări de agresiune. Astfel, şoarecele normal, supus unui post de 48 de ore, pierde peste 30% din azotul ţesutului limfatic. Această pierdere depăşeşte proporţional pierderile suferite de alte depozite de proteine. La animalele suprarenalectomizate în timpul inaniţiei nu se produce o mobilizare a azotului din ţesutul limfatic (White şi Dougherty, 1946).

Gradul de limfocitopenie produs prin descărcare corticosuprarenală reprezintă o măsurătoare grosolană a activităţii secretoare a glandei. S-a demonstrat că în condiţii de agresiune se produce o scădere a numărului limfocitelor, cu condiţia ca sistemul hipofiză anterioară — cortex suprarenal să fie intact. Acest fenomen a fost utilizat în studiul mecanismelor fundamentale care reglează secreţia cortexului suprarenal.

White şi Dougherty (1945, 1946) susţin că proteina liberată de către limfocite, sub influenţa stimulării corticosuprarenale, duce la o creştere a concentraţiei totale de proteine serice şi în special a β şi γ-globulinelor. Cercetarea efectelor produse de una sau mai multe injecţii de cortizon sau ACTH la om a dat rezultate inconstante. Aceste observaţii sînt foarte mult complicate de către efectele concomitente asupra volumului sanguin, metabolismului azotat etc.

Elementele figurate ale sîngelui. Secreţia corticosuprarenală influenţează, în afară de limfocite, şi celelalte celule sanguine. La indivizii normali, după administrarea de 11,17-oxisteroizi sau ACTH, se produce o remarcabilă reducere a numărului *eozinofilelor* circulante; pacienţii cu boala Cushing prezintă deseori eozinopenie. Mecanismul nu este cunoscut. Thorn şi colaboratorii (1953) au prezentat diferite teorii, care încearcă să-l explice. Boala Addison nu este caracterizată printr-un număr anormal de eozinofile circulante, iar bolnavii răspund la o injecţie de 11,17-oxisteroid, ca de exemplu cortizon, cu o eozinopenie caracteristică. Totuşi, cum era de aşteptat, injecţia de ACTH nu produce nici o modificare datorită lipsei ţesutului corticosuprarenal funcţional. S-a propus un „test eozinofilic" pentru diagnosticul diferenţial al insuficienţei corticosuprarenale (Forsham şi alţii, 1948; Thorn şi alţii, 1951). Cu toate că testul are oarecare valoare, corelaţia dintre efectele ACTH asupra glandelor suprarenale măsurate prin nivelul sanguin al 17-hidroxicorticoizilor şi cele măsurate prin gradul eozinopeniei este departe de a fi satisfăcător (Bliss şi alţii, 1954).

Neutrofilele sînt, de asemenea, influenţate de secreţia corticosuprarenală. În timpul tratamentului susţinut cu cortizon şi ACTH apare o granulocitoză neutrofilică importantă. De asemenea, pacienţii cu boală Cushing prezintă o leucocitoză polimorfonucleară.

Sînt anumite dovezi că secreţia corticosuprarenală poate influenţa formarea de *eritrocite* (White şi Dougherty, 1945). În general, secreţia excesivă a cortexului suprarenal este asociată cu o policitemie moderată, în timp ce insuficienţa corticosuprarenală poate fi însoţită de o anemie uşoară. Efectele secreţiei corticosuprarenale asupra formării de eritrocite sînt în mod special evidente la cei cu anemie, la care ACTH poate provoca o reticulocitoză şi o creştere a eritrocitelor circulante. Într-adevăr, la pacienţii cu anemie pernicioasă, ACTH poate provoca o reticulocitoză, dar remisiunea este numai parţială şi nicidecum de durată.

Efecte asupra ţesuturilor mezenchimale. Unul dintre efectele cele mai pregnante ale cortizonului şi ACTH este proprietatea acestor hormoni de a modifica răspunsul la agresiune al unor ţesuturi derivate din mezenchimul primitiv, în special al ţesutului conjunctiv (Ragan şi alţii, 1950). Suprimarea reactivităţii ţesutului conjunctiv a fost observată, indiferent de cauza provocatoare. Astfel răspunsul la agresiuni mecanice sau chimice sau la reacţiile de hipersensibilitate provocate de medicamente sau anumite boli este profund modificat. Probabil că pe această proprietate a steroizilor corticosuprarenali se bazează ameliorarea simptomatică pe care ei o realizează, într-o mare varietate de boli caracterizate prin reacţii de hipersensibilitate. Numai 11,17-oxisteroizii posedă capacitatea de a suprima reactivitatea ţesutului mezenchimal. Efectul similar al ACTH este datorit liberării endogene de mari cantităţi de aceşti steroizi.

Leziuni mecanice. Efectele hormonilor corticosuprarenali asupra vindecării rănilor au fost comunicate prima dată de Ragan şi colaboratorii şi de atunci au fost studiate de un număr de cercetători (Baker şi Whitaker, 1950; Creditor şi alţii, 1950; Plotz şi alţii, 1950; Ragan şi alţii, 1950; Kass şi Finland, 1953). Pe scurt s-a observat că hormonii tulbură producerea fibroblaştilor, a ţesutului de granulaţie şi a substan-

ţei fundamentale, iar vascularizaţia este mult alterată. Aceste fenomene pot fi observate pe o varietate de răni experimentale, produse la diferite specii, şi au fost văzute de repetate ori la om.

Leziuni chimice. Hormonii corticosuprarenali atenuează, de asemenea, în mare măsură, reacţia ţesutului mezenchimal la leziuni chimice. De exemplu, reacţiile inflamatoare şi alte răspunsuri tisulare la iritanţi aplicaţi pe structuri sensibile, ca ochiul şi peritoneul, sînt inhibate prin administrare locală sau generală de cortizon.

Reacţiile de „hipersensibilitate". Actualmente se consideră că un tip anafilactic de hipersensibilitate poate juca un rol de bază în patogenia bolilor aşa-numite „mezenchimale" sau de „colagen". Administrarea unei proteine străine poate produce la om boala serului, o tulburare caracterizată prin modificări anatomopatologice tipice celor din bolile mezenchimale. Rich şi colaboratorii (Rich, 1946; Berthrong şi alţii, 1950; Bennett şi alţii, 1951) au adus dovezi experimentale foarte sugestive. Iepurii sensibilizaţi la serul steril de cal fac miocardită interstiţială şi periarterită nodoasă asemănătoare cu cele întîlnite în boala mezenchimală la om. Leziunile vasculare şi cardiace produse de administrarea de antigen pot fi în mare măsură împiedicate prin ACTH. Mecanismul acestui proces nu este cunoscut. Totuşi se pare că reacţia dintre antigen şi anticorp nu este blocată (vezi mai jos), dar că răspunsul tisular la leziunile celulare este suspendat. Rezultatul fundamental al acestei interpretări este că producerea unei stări de hipercorticism este mai degrabă o măsură paliativă. Toate observaţiile clinice asupra efectelor hormonilor în bolile mezenchimale sprijină acest punct de vedere: remisiunile din periarterita nodoasă, artrita reumatică şi lupusul eritematos nu durează decît cît timp se administrează hormonul.

Răspunsuri imunologice. Atenţia acordată efectelor secreţiilor corticosuprarenale în ceea ce priveşte răspunsurile imunologice se datoreşte mai multor motive, în special beneficiului spectacular determinat de steroizii corticosuprarenali în bolile cu hipersensibilitate şi rolului ţesutului limfoid în formarea anticorpilor. Printre problemele de bază cercetate sînt efectele hormonilor corticosuprarenali asupra producerii de anticorpi, liberarea de anticorpi preformaţi şi modul în care steroizii pot influenţa reacţiile alergice. În acest domeniu, studiile sînt contradictorii şi departe de a fi complete, dar le vom trece pe scurt în revistă.

Eliberarea de anticorpi preformaţi. Dougherty şi colaboratorii (1944, 1945) au pretins că liza ţesutului limfocitar de către steroizii corticosuprarenali sau ACTH la animalele de experienţă este însoţită de o creştere, atît a titrului anticorpilor, cît şi a concentraţiei γ-globulinelor din sînge. Totuşi, studii făcute cu grijă la animale la care s-a determinat cantitativ azotul anticorpilor nu au confirmat aceste date (Eisen şi alţii, 1947; Fischel, 1950). Mai mult, numeroasele încercări de a demonstra modificarea titrului anticorpilor la bolnavii trataţi cu ACTH sau cortizon au fost infructuoase.

Formarea de anticorpi. Şi în acest domeniu, rezultatele sînt discordante. Experienţe efectuate sub un control atent, pe iepuri imunizaţi cu un vaccin pneumococic polivalent au relevat tulburări nete ale formării de anticorpi la animalele tratate cu ACTH sau cortizon (Birneboe şi alţii, 1951; Germuth şi alţii, 1951). Totuşi, experienţe asemănătoare, făcute la om, nu au putut pune în evidenţă vre-o scădere în formarea de anticorpi (Mirick, 1951). Mai mult, administrarea de ACTH la bolnavii cu pneumonie, nu întîrzie şi nici nu împiedică formarea de anticorpi antipneumococici, în ciuda faptului că semnele şi simptomele toxemiei au fost îndepărtate (Kass şi alţii, 1950). Probabil că aceste diferenţe sînt legate de doză. La om nu se pot administra cantităţi atît de mari de steroizi corticosuprarenali, cît ar fi necesar pentru a împiedica formarea de anticorpi. Probabil că mecanismul de acţiune al steroizilor corticosuprarenali în inhibiţia formării de anticorpi este strîns legat de efectele fundamentale ale hormonului asupra anabolismului şi catabolismului proteic (vezi mai jos).

Reacţii alergice. Este bine cunoscut că animalele suprarenalectomizate sînt deosebit de susceptibile la şoc anafilactic; sensibilitatea lor poate fi redusă la normal cu ajutorul unui tratament de substituţie potrivit. Aceasta probabil că reprezintă o sensibilitate nespecifică la agresiuni. Gradul de protecţie faţă de anafilaxie, realizat de hipercorticism, depinde desigur de specie şi de organul de şoc. De exemplu, hipercorticismul produs de cortizon sau ACTH la cobai nu modifică desfăşurarea răspunsului anafilactic (Leger şi alţii, 1948; Harris şi Harris, 1950). La şoarece, însă, se poate observa un efect protector.

Efectele amintite ale hipercorticismului asupra reacţiilor cutanate de hipersensibilitate sînt foarte controversate (Segal şi Herschfus, 1950; Sprague, 1951; Kass şi Finland, 1953). Totuşi, din multitudinea de date contradictorii se poate trage concluzia că hipercorticismul provocat nu împiedică reacţiile dintre antigen şi anticorp, dar poate să modifice într-un anumit grad răspunsul tisular la astfel de reacţii. Generalizînd se poate afirma că steroizii corticosuprarenali nu modifică acele reacţii cutanate care se instalează rapid şi se întovărăşesc cu liberarea de substanţă de tip histaminic şi reacţiile care au un caracter mai mult exsudativ decît proliferativ (Kass şi Finland, 1953). Tot astfel se explică de ce răspunsurile cutanate

Scanned with OKEN Scanner

locale la injecţia de histamină nu sînt modificate de către steroizi. Totuşi, reacţiile cutanate întîrziate, care sînt caracterizate prin infiltraţii celulare, pot fi modificate în mod semnificativ. De exemplu, Long şi Favour (1950) au demonstrat în mod convingător că la om reacţiile locale tegumentare întîrziate, la tuberculină şi vaccin streptococic, pot fi împiedicate sau foarte mult reduse prin administrare de cortizon sau ACTH. Mecanismul de protecţie nu este cunoscut. Totuşi, cînd se întrerupe terapia hormonală, la locul injecţiei poate exista o reacţie întîrziată caracteristică, chiar dacă antigenul a fost administrat cu mai multe zile înainte. Prin urmare este probabil că reacţia dintre antigen şi anticorp are loc, dar răspunsul tisular este anihilat. Această interpretare este sprijinită de faptul că reinstituirea terapiei hormonale face ca reacţia să dispară prompt.

Răspunsurile la histamină. După cum am arătat mai sus, hipercorticismul nu modifică în mod semnificativ triplul răspuns la injecţia intradermică de histamină. Totuşi există anumite dovezi că efectele histaminei asupra musculaturii bronşice pot fi modificate într-o anumită măsură. De exemplu, indivizii astmatici, care prezintă o marcată scădere a capacităţii vitale după doze mici de histamină, pot prezenta un răspuns mic sau nici un fel de răspuns la doze mari de histamină administrate în cursul hipercorticismului provocat (Herschfus şi Levinson, 1950).

Acţiuni androgenice. Secreţiile cortexului suprarenal exercită o acţiune androgenă. Este îndoielnic dacă 11,17-oxisteroizii, ca de exemplu cortizonul, au o acţiune androgenă directă. Totuşi, în timpul degradării metabolice se formează 17-cetosteroizi androgeni. În consecinţă, terapia cu cortizon sau ACTH determină uneori la bărbat semne de activitate androgenă excesivă, iar la femeie de masculinizare.

Unii cercetători şi în special Albright şi colaboratorii (Albright, 1947), cred că în mod normal cortexul suprarenal secretă un hormon cu acţiune androgenă directă („hormonul N"). Secreţia hormonului androgen se pare că este sub controlul unui hormon gonadotrop al hipofizei anterioare, probabil hormonul luteinizant. Încercările de a demonstra că gonadotropinele pot favoriza excreţia unor cantităţi însemnate de steroizi androgeni, la rozătoarele castrate, nu au dat rezultatul scontat. Mai mult, nu există nici o dovadă că suprarenalele bărbaţilor castraţi produc o secreţie compensatoare apreciabilă de hormoni androgeni. Totuşi există dovezi că în anumite cazuri de hiperplazie sau neoplasm al suprarenalei, secreţia de steroizi suprarenali este mult tulburată şi că pot fi eliberate cantităţi mari de hormoni androgenici. În aceste condiţii, tulburările metabolismului glucidic sau ale electroliţilor pot fi mai puţin evidente, în schimb modificările structurii şi ale funcţiei organelor genitale devin proeminente. Tulburarea care rezultă este cunoscută ca „sindrom adreno-genital". Semnele şi simptomele variază în funcţie de cantitatea şi tipul steroidului secretat, vîrsta la care apare şi sexul.

Datorăm lui Williams (1951) un referat general, excelent şi concis, asupra sindromului adreno-genital.

Acţiuni asupra sistemelor enzimatice. Deoarece hormonii corticosuprarenali îşi exercită acţiunile lor fundamentale la nivelul celular, se poate anticipa că li se vor descoperi efecte importante asupra sistemelor enzimatice. Pînă în prezent, literatura referitoare la acest subiect a fost, în mare măsură, descriptivă; noţiunile nu au fost încă închegate într-un sistem. S-a discutat mai sus rolul posibil al hormonilor corticosuprarenali în reacţiile enzimatice care intervin în metabolismul glucidic. Se pare că numeroase alte sisteme enzimatice pot fi influenţate de către steroizii corticosuprarenali, în special de către 11,17-oxisteroizi, dar aici pot fi citate numai cîteva exemple.

Mai mulţi cercetători au demonstrat că *hialuronidaza* poate fi inhibată de către cortizon (Opshal, 1949; Seifter şi alţii, 1949; Shuman şi Finestone, 1950). Inhibiţia enzimei mucolitice de către cortizon a pus în discuţie, natural, semnificaţia acestui antagonism în ameliorarea simptomatică a tulburărilor reumatice. Anumite enzime gastro-intestinale sînt de asemenea influenţate de către cortizon şi ACTH. Secreţia gastrică a pepsinei creşte la indivizii normali, ca şi excreţia urinară a uropepsinei (Gray, şi alţii, 1950). S-a comunicat, de asemenea, o creştere a peptidazei serice la indivizii normali care au primit ACTH (Sayers şi alţii, 1949). Se pare că anumite sisteme enzimatice, care conţin grupări sulfhidril, pot fi influenţate de concentraţia hormonilor corticosuprarenali. S-a arătat că hipercorticismul poate fi însoţit de modificările concentraţiei sanguine şi tisulare ale grupărilor sulfhidrilice active. În această privinţă este interesant să reamintim că energia celor mai multe sisteme renale de transport depinde de integritatea sistemelor enzimatice activatoare ale grupărilor SH.

Alte acţiuni farmacologice. Hormonii corticosuprarenali exercită numeroase acţiuni farmacologice, care sînt secundare, în aparenţă, efectelor principale exercitate de ei la nivelul ţesuturilor sau celulelor. De exemplu, provocarea hipercorticismului la bolnavii cu artrită reumatică duce la ameliorarea durerii. Mult mai evidentă este absenţa durerii şi a semnelor de localizare produse de perforarea unui ulcer peptic, în timpul hipercorticismului. Totuşi, testele analgezimetrice care se efectuează prin stimularea directă a nervilor senzitivi nu arată că steroizii corticosuprarenali ar avea vreun efect semnificativ asupra pragului durerii. Astfel este clar că hipercorticismul ameliorează durerea, mai degrabă prin modificările reacţiei tisulare la agresiune, decît printr-o acţiune periferică sau centrală asupra sistemului nervos. Hormonii corticosuprarenali exercită o marcată acţiune *antipiretică*. Dacă la bolnavii cu pneumonie se provoacă hipercorticism, febra şi celelalte semne şi simptome de toxemie sînt repede ameliorate, în ciuda faptului că bacteriemia persistă (Kass şi alţii, 1950; Recant şi alţii, 1950). Nu se cunoaşte mecanismul acestei ameliorări.

Cortexul suprarenal şi stress-ul. Orice tip de agresiune produce o creştere a secreţiei şi a utilizării celulare de steroizi corticosuprarenali. Adaptarea homeostatică a organismului la agresiune depinde de integritatea acestui mecanism reglator. Se poate foarte uşor demonstra că animalul suprarenalectomizat este deosebit de sensibil la orice tip de stimuli nocivi, ca de exemplu agenţi toxici, traumatisme, frig şi anoxie. Administrarea de extract corticosuprarenal sau de steroizi adecvaţi restabileşte o rezistenţă normală

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul prin care steroizii corticosuprarenali conferă rezistență la agresiune este complet necunoscut. După cum a arătat Sayers (1950), sînt încă de rezolvat probleme fundamentale, ca de exemplu alterările funcționale produse de agresiuni, care cresc nevoile în hormoni corticali, sau locul de acțiune al hormonilor corticali în procesele intracelulare. Avînd în vedere că hormonii corticali cresc rezistența la toate tipurile de agresiune, putem presupune că ei joacă un rol general în fiziologia tuturor celulelor din organism. Cît timp nu posedăm mai multe noțiuni despre locul și mecanismul de acțiune al hormonilor corticali în procesele enzimatice celulare nu putem spune decît că hormonii sînt necesari pentru mobilizarea energiei utile activității celulare și că ritmul utilizării hormonilor merge paralel cu activitatea celulară.

Mecanismul prin care stările de agresiune obțin o creștere a elaborării de hormoni corticali include secreția de ACTH. O stimulare asemănătoare a cortexului suprarenal poate fi obținută prin administrarea de ACTH la animalele normale, puse într-un mediu protejat. Cu toate că de fiecare dată cortexul suprarenal poate fi stimulat în aceeași măsură, răspunsul poate varia foarte mult. Am arătat mai sus — pe scurt — cauza acestei variabilități: o cantitate de hormon cortical, care provoacă hipercorticism la un organism într-un mediu protejat, de-abia poate satisface nevoile unui organism angajat puternic într-o activitate homeostatică. Acest punct de vedere a fost prezentat succint de către Sayers (1950). El constituie o concepție farmacologică fundamentală, după care acțiunile hormonilor corticali sînt determinate, în mare măsură, de către starea funcțională a celulelor din țesuturi și astfel răspunsurile la aceeași doză de hormon, în diferite circumstanțe de hipercorticism, eucorticism și hipocorticism pot fi complet deosebite. Această concepție ajută la explicarea marilor varietăți individuale ale răspunsurilor la tratamentul cu ACTH și cortizon.

Alterările activității metabolice provocate de agresiune și contribuția activității corticosuprarenale crescute la răspunsul dat agresiunii au fost pe scară largă cercetate. Subiectul este complex și nu va fi referat aici. Documentația chestiunii poate fi găsită la Sayers (1950).

Faptul că activitatea corticosuprarenală este esențială organismului chemat să se adapteze în mod adecvat exigențelor mediului înconjurător duce, în mod natural, la întrebarea dacă steroizii corticosuprarenali au vreo valoare terapeutică în ceea ce privește protecția împotriva agresiunii. Cercetările intense, patronate de guvern, în timpul celui de-al II-lea război mondial, care au dus la sinteza cortizonului, au fost în mare măsură motivate de aceste considerații. Cea mai mare parte a rezultatelor au fost descurajatoare. În timp ce rezistența scăzută a animalelor suprarenalectomizate poate fi ameliorată prin terapie cu steroizi adecvați, este puțin probabil că rezistența animalului intact poate fi crescută (Swingle și Remington, 1944; Sayers, 1950). Se pare că secreția crescută a cortexului suprarenal, determinată de către agresiune, furnizează o cantitate optimă de hormon; dacă intensitatea agresiunii depășește posibilitățile de compensare ale mecanismelor homeostatice fiziologice, administrarea de hormoni exogeni nu mai aduce decît un mic beneficiu. Aceste observații au implicații terapeutice fundamentale. Totuși, în prezent, ele nu trebuie să descurajeze investigațiile asupra efectelor terapiei cu steroizi corticosuprarenali în unele afecțiuni, ca traumatisme, șoc și arsuri. Mai mult, capacitatea de a sintetiza și secreta steroizii corticosuprarenali variază foarte mult de la specie la specie și nu pot fi trase concluzii pînă ce acest subiect nu va fi complet studiat la om.

„Sindromul de adaptare" și concepția asupra „bolilor de adaptare". Selye este cel care a dezvoltat și elaborat teoria că anumite boli cardio-vasculare, renale și articulare sînt „boli de adaptare"; ele sînt rezultatul unei îndelungi și continue expuneri la agresiuni (Selye, 1946, 1950). Aceasta înseamnă că în timpul agresiunii continue anumiți hormoni ai hipofizei anterioare și cortexului suprarenal sînt produși în cantități excesive pentru a mări rezistența. Deși această hipersecreție dă naștere unei perioade de rezistență la agresiune, în țesuturile efectoare pot să apară modificări anatomopatologice și se dezvoltă o boală de adaptare. Bolile presupuse a fi datorite reacției excesive de adaptare față de mediul înconjurător sînt hipertensiunea, periarterita nodoasă și nefroscleroza. Alte boli, ca de exemplu boala ulceroasă, se presupune că se datoresc unei lipse de adaptare. Această teorie reprezintă un exemplu interesant al modului în care mecanismele suprarenale au fost implicate în procesele fiziologice și patologice. Totuși, teoriei lui Selye îi lipsește demonstrația experimentală, iar un mare număr de date sînt împotriva ei (Sayers, 1950).

ABSORBȚIE, METABOLISM INTERMEDIAR ȘI EXCREȚIE

Absorbție. Discuția asupra absorbției steroizilor corticosuprarenali va fi limitată la cei 3 compuși, folosiți pe scară largă în terapeutică, și anume: cortizonul, hidrocortizonul și dezoxicorticosteronul.

Cortizonul. Cortizonul este bine absorbit după administrarea orală sau intramusculară. Obiectivul terapiei cu cortizon este de a menține o concentrație relativ constantă de hormon în țesuturile organismului. Cortizonul este repede utilizat de către organism; totuși se poate asigura o concentrație suficientă timp

Scanned with OKEN Scanner

îndelungat, injectînd intramuscular o suspensie de microcristale de acetat de cortizon în ser fiziologic. O doză unică este absorbită într-o perioadă de 24 de ore sau mai mult. Ritmul încet de absorbţie a suspensiilor de cortizon are importanţă practică. Instalarea acţiunii poate fi întîrziată şi se pot observa efecte cumulative. Pentru a grăbi instalarea acţiunii se obişnuieşte să se administreze mai multe doze de cortizon intramuscular pe zi, în timpul primelor zile de terapeutică, după care se determină doza unică pe zi pentru întreţinere. Efectele cumulative se datoresc faptului că absorbţia unei singure doze de depozit intramuscular continuă mai multe zile.

Cortizonul este absorbit rapid şi complet din tubul gastro-intestinal. Completa absorbţie se vede din faptul că doza orală de întreţinere este numai cu puţin mai mare decît cea parenterală. Deoarece ficatul reprezintă un important sediu de degradare metabolică a cortizonului, se crede că absorbţia are loc prin limfatice. Administrarea orală duce la o instalare rapidă a efectului terapeutic. Cu toate acestea, doza totală zilnică de steroid trebuie dată fragmentat, pentru a putea asigura o acţiune continuă.

Hidrocortizonul. Absorbţia hidrocortizonului din tractul gastro-intestinal este în principiu aceeaşi cu a cortizonului. Cu toate acestea, absorbţia unei suspensii apoase dintr-un depozit intramuscular este mult mai înceată.

Dezoxicorticosteronul. Dezoxicorticosteronul nu este absorbit bine din tractul gastro-intestinal. Soluţii uleioase de acetat de dezoxicorticosteron sînt bine absorbite după injectare intramusculară. Steroidul este încet absorbit din implantele subcutanate sub formă solidă. Absorbţia prin mucoasa bucală este, de asemenea, bună. Aspectele practice ale administrării dezoxicorticosteronului sînt discutate la tratamentul bolii Addison.

Metabolism intermediar şi excreţie. S-au făcut multe eforturi pentru a lămuri metabolismul steroizilor corticosuprarenali, injectaţi sau secretaţi, dar mai sînt încă multe lacune în cunoştinţele noastre. Majoritatea cercetătorilor s-au centrat asupra determinării sau identificării în urină a steroizilor corticosuprarenali sau a produşilor metabolismului lor. În general s-au utilizat 3 metode de investigare: 1) se testează biologic activitatea tipică a steroizilor corticosuprarenali în extractele de steroizi urinari. Probabil că această metodă detectează numai pe acei steroizi care îşi menţin caracteristicile structurale esenţiale pentru activitatea fiziologică, deci compuşii care nu au suferit degradare metabolică sau, în orice caz, una neînsemnată. Steroizii corticali, determinaţi prin această tehnică, sînt numiţi *biocorticoizi*; 2) extractele de steroizi urinari pot fi supuse la teste chimice, care decelează structurile caracteristice ale steroizilor corticosuprarenali. Cea mai mare parte a acestor teste pun în evidenţă prezenţa unui lanţ lateral α-cetolic la C 17. Steroizii corticali, determinaţi prin tehnici chimice, sînt numiţi *chemocorticoizi*. Metodele chimice pot de asemenea să determine şi *17-cetosteroizii*, produşi importanţi de degradare ai steroizilor corticosuprarenali; 3) din urină pot fi izolaţi anumiţi steroizi şi să li se determine structura. Aplicarea acestor metode este de mare importanţă clinică, deoarece tipul steroizilor urinari excretaţi ne poate furniza anumite date asupra activităţii secretoare a cortexului suprarenal, ca şi a mediului hormonal din ţesuturile organismului.

În organism, atît steroizii corticosuprarenali endogeni, cît şi exogeni, sînt în cea mai mare parte degradaţi. Produşii de degradare care-şi păstrează nucleul sterolic sînt excretaţi sub formă conjugată, în special ca sulfaţi sau glicuronozide. Discuţia care va urma se va referi în mod special la puţinele date care se cunosc din căile metabolice majore ale cortizonului şi hidrocortizonului. O lucrare cuprinzătoare asupra acestui domeniu complex a fost prezentată de către Lieberman şi Teich (1953).

Atît hidrocortizonul, cît şi cortizonul, pot fi decelaţi în urina individului normal. Totuşi, în sîngele venos al suprarenalei diferitelor specii a fost identificat numai hidrocortizonul. Prin urmare se consideră că glanda secretă hidrocortizon, dar că în organism poate avea loc transformarea reciprocă dintre cortizon şi hidrocortizon. După administrarea, fie de cortizon, fie de hidrocortizon, în urină apar cantităţi mici din ambii steroizi.

Prima treaptă în degradarea cortizonului sau hidrocortizonului cuprinde diferite grade de reducere a inelului A şi a grupării de la C21. Compuşii principali formaţi sînt tetrahidrocortizonul, 21-dezoxitetrahidrocortizonul (tabelul 71) şi compuşii asemănători, rezultînd din reducerea hidrocortizonului. Aceşti compuşi sînt, din punct de vedere biologic, inerţi, dar unii mai prezintă încă reacţiile chimice caracteristice steroizilor corticosuprarenali şi împreună cu steroizii nemodificaţi formează grupul chemocorticoizilor. Nu este posibil să se determine fracţiunea de steroizi corticosuprarenali exogeni sau endogeni, care apar în urină ca chemocorticoizi, deoarece valorile se modifică continuu, o dată cu ameliorarea metodelor de decelare.

Treapta metabolică următoare include degradarea lanţului lateral de la C17, cu formarea de 11-oxi şi 17-cetosteroizi. Exemple de 17-cetosteroizi proveniţi din cortizon şi hidrocortizon sînt 11-cetoetiocolanolonul şi 11-hidroxietiocolanolonul (tabelul 71).

Maximum 20% din cortizonul sau hidrocortizonul administrat apare sub formele amintite mai sus. Restul poate fi complet degradat în cursul utilizării metabolice.

Scanned with OKEN Scanner

17-cetosteroizii. 17-cetosteroizii neutri provin, fie din steroizii testiculari, fie din steroizii corticosuprarenali, după cum am arătat mai sus. Cantitatea secretată de bărbat este de circa 15 mg pe zi; la femeie este de aproximativ 10 mg pe zi. Se crede că la bărbaţi 2/3 din cantitatea de 17-cetosteroizii neutri provin din cortexul suprarenal, iar la femeie, întreaga cantitate. Astfel, în condiţii normale de activitate, secreţia corticosuprarenală produce aproximativ 10 mg de 17-cetosteroizi pe zi.

Din nefericire, precursorii glandulari ai 17-cetosteroizilor urinari nu sînt cunoscuţi. Probabil că un 11-oxisteroid corticosuprarenal este degradat într-un 11-oxi-17-cetosteroid. Totuşi, majoritatea 17-cetosteroizilor urinari sînt compuşi 11-dezoxi, principalul membru al grupului fiind dehidroizoandrosteronul (tabelul 71). Se ştie că acest compus provine dintr-un steroid corticosuprarenal, deoarece excreţia sa este stimulată de către ACTH, dar nu se cunoaşte natura precursorului lui.

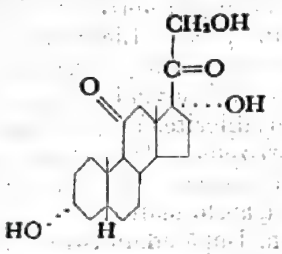
Administrarea de cortizon sau hidrocortizon are un efect variabil asupra excreţiei urinare a 17-cetosteroizilor.

Cînd se dau doze relativ mici (50—100 mg) unui individ normal, excreţia urinară a 17-cetosteroizilor, de obicei, scade. Se crede că acest fapt se datoreşte scăderii activităţii secretoare a cortexului suprarenal. În astfel de circumstanţe sînt excretaţi mai degrabă 11-oxi decît 11-dezoxicetosteroizii, ceea ce arată sursa lor exogenă. Cînd se dă cortizon la femeile cu insuficienţă corticosuprarenală, care în mod practic nu elimină 17-cetosteroizi, aproximativ 20% poate apărea în urină ca 17-cetosteroizi.

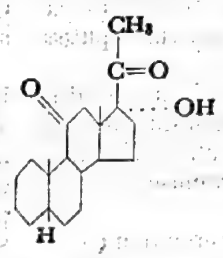
Avînd în vedere marea proporţie din secreţia steroizilor corticosuprarenali care apare în urină ca 17-cetosteroizi, se poate spune că: 1) cetosteroizii provin dintr-un constituient principal al secreţiei corticosuprarenale şi că 2) excreţia 17-cetosteroizilor poate fi un excelent indicator al funcţiei corticosuprarenale. Informaţiile privitoare la prima ipoteză sînt încă incomplete. Totuşi există motive să se creadă că apariţia 11,17-oxisteroizilor marcaţi va înarma biochimiştii cu armele necesare pentru a analiza metabolismul complex al acestor compuşi şi pentru a determina steroizii corticosuprarenali din care provin diferiţii 17-cetosteroizi. Din nefericire, ipoteza a doua nu rămîne în picioare. Astfel există multe stări considerate a fi însoţite de o activitate corticosuprarenală crescută, care sînt însă caracterizate mai degrabă printr-o scădere, decît printr-o creştere a excreţiei 17-cetosteroizilor urinari (Sayers, 1950). Mai mult, există o lipsă evidentă de paralelism în diferite afecţiuni între concentraţia biocorticoizilor urinari şi a 17-cetosteroizilor (Venning şi Browne, 1949). În ciuda lipsei de corelaţii evidente între ritmul de excreţie a 17-cetosteroizilor şi aprecierea clinică a activităţii corticosuprarenale s-a studiat relaţia dintre excreţia 17-cetosteroizilor şi multe boli. Subiectul a fost tratat

Tabelul 71

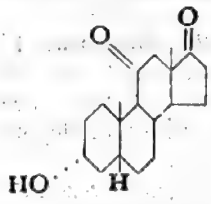
Unii produşi de degradare metabolică ai steroizilor corticosuprarenali [1]



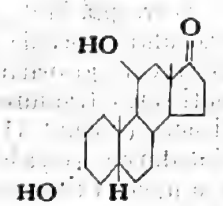
Tetrahidrocortizon



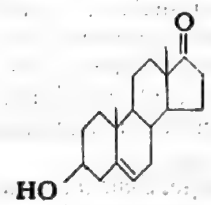
21-dezoxitetrahidrocortizon



11-cetoetiocolanolon



11-hidroxietiocolanolon



Dehidroizoandrosteron

1. Vezi de asemenea şi androsteronul şi etiocolanolonul (tabelul 67).

pe scurt în capitolul androgenilor şi a fost referat *in extenso* de către Mason şi Engstrom (1950).

Metabolismul dezoxicorticosteronului. Din cantitatea de dezoxicorticosteron administrat la om, o foarte mică fracţiune este excretată ca pregnandiol. Dozele mari nu influenţează excreţia 17-cetosteroizilor.

Izolarea şi identificarea steroizilor urinari. Mulţi steroizi, consideraţi a reprezenta steroizii corticosuprarenali sau produşii lor de metabolism, au fost izolaţi din urină şi li s-a determinat compoziţia lor chimică. În multe cazuri, aceste cercetări au fost efectuate în urina indivizilor cu tumori sau hiperplazie suprarenală; rezultatele obţinute nu se aplică în mod obligatoriu şi la persoanele normale. Problema importanţei metabolice a acestor numeroşi steroizi este extrem de complexă. Ea a fost referată pe larg de către Lieberman şi Teich (1953).

Testare biologică. Steroizii corticosuprarenali cristalizaţi, utilizaţi în terapie, sînt compuşi puri, cu o structură chimică cunoscută, care nu necesită să fie testaţi biologic. Cu toate acestea, procedeele de determinare cantitativă a activităţii corticosuprarenale sînt încă de mare importanţă; ele sînt utilizate în scopul de a compara activităţile specifice ale diferiţilor steroizi, pentru a măsura activitatea extractelor glandulare şi pentru a decela prezenţa steroizilor corticosuprarenali, biologic activi, în urină, sînge şi alte umori din organism.

Tehnicile de testare biologică sînt destinate să măsoare activităţile biologice specifice ale steroizilor corticosuprarenali. În tabelul 70 sînt prezentate activităţile relative ale diferiţilor steroizi corticosuprarenali, determinate prin variate metode de testare biologică. Detalii asupra procedeelor de testare biologică, ca şi sensibilitatea lor şi posibilitatea lor de a fi reproduse, trebuie căutate în literatura originală (Dorfman, 1954).

Preparate. Preparatele oficiale de dezoxicorticosteron cuprind: *acetat de dezoxicorticosteron în injecţii uleioase*, F.S.U, *pelete de acetat de dezoxicorticosteron*, F.S.U., şi *tablete de acetat de dezoxicorticosteron*, F.S.U. Formele neoficiale ale soluţiei uleioase sterile pentru injecţii intramusculare conţin 5 mg/ml. Peletele conţin 75 sau 125 mg. Tabletele conţin 2 mg.

Formele oficiale ale acetatului de cortizon sînt: *acetat de cortizon injectabil*, F.S.U., *suspensie oftalmică de acetat de cortizon*, F.S.U. şi *tablete de acetat de cortizon*, F.S.U. Formele injectabile constau dintr-o suspensie microcristalină de acetat de cortizon în ser fiziologic steril. Formele neoficiale conţin de obicei 25 mg/ml. Suspensia oftalmică este difuzată în concentraţiile de 0,5 pînă la 2,5%. Tabletele de acetat de cortizon conţin, fie 5, fie 25 mg.

Hidrocortizonul oficial se prezintă ca *tablete de acetat de hidrocortizon*, F.S.U., *unguent de acetat de hidrocortizon*, F.S.U. şi *acetat de hidrocortizon injectabil*, F.S.U. Tabletele din farmacii au mărime convenabilă. Unguentele de acetat de hidrocortizon conţin 10, 15 sau 25 mg de steroid pe gram. De asemenea există un unguent oftalmic conţinînd 15 mg acetat de hidrocortizon pe gram. În plus, acetatul de hidrocortizon este disponibil sub formă de suspensie oftalmică (5 pînă la 25 mg/ml) şi sub formă de suspensie în ser fiziologic (25 mg/ml). Aceasta din urmă nu este destinată utilizării intramusculare, ci mai degrabă pentru injecţii intraarticulare.

Hidrocortizonul neesterificat (hidrocortizon-alcool) este unul dintre cei mai solubili 11,17-oxisteroizi. Există preparate pentru perfuzii intravenoase care conţin 100 mg hidrocortizon în 500 ml soluţie glucozată sau ser fiziologic. Aceste soluţii conţin 1% alcool etilic. Soluţii de hidrocortizon liber pot fi repede preparate extemporaneu din suspensii. 5 ml alcool etilic 95% sînt utilizaţi pentru a dizolva 25 mg hidrocortizon. Soluţia clară obţinută este adăugată la o soluţie de glucoză sau de clorură de sodiu. Concentraţia finală a hidrocortizonului nu trebuie să depăşească 20 mg/100 ml.

Singurul extract oficial al cortexului suprarenal este *cortexul suprarenal injectabil*, F.S.U. Acesta este un extract apos de glandă, fiecare mililitru fiind echivalent cu activitatea a 0,1 mg hidrocortizon. Principiul testării este depunerea de glicogen hepatic la şobolanii suprarenalectomizaţi. Este difuzat în fiole care conţin 10 sau 50 ml extract.

Posologie şi căi de administrare. Posologia *cortizonului* variază în funcţie de boala care trebuie tratată şi în funcţie de răspunsul pacientului. Prin urmare aici vor fi discutate numai principiile generale de dozare. Detalii ulterioare vor fi luate în considerare la aplicările terapeutice. Cînd obiectivul terapiei este crearea unei stări de hipercorticism, un răspuns rapid este obţinut prin administrarea timpurie de doze relativ mari şi apoi se determină doza minimă de întreţinere eficace. Se pot utiliza, atît calea intramusculară, cît şi cea orală. O schemă obişnuită de tratament intramuscular pentru perioadele mai lungi este de a administra cîte 100 mg la 8 ore pentru primele 3 doze, 100 mg la 12 ore, pentru 2 doze, apoi 100 mg zilnic, timp de 7 zile. După aceasta, doza zilnică va fi redusă în continuare, dacă este posibil, şi se va încerca administrarea hormonului o dată la 2 zile. Principiile dozei orale sînt esenţialmente aceleaşi, cu excepţia faptului că sînt necesare doze zilnice ceva mai mari, iar ritmul rapid de absorbţie necesită ca doza totală zilnică să fie împărţită în 2 sau 3 porţiuni, chiar în timpul perioadei de întreţinere. Desigur că durata terapiei

Scanned with OKEN Scanner

va depinde de boala ce trebuie tratată. În boli care se vindecă de la sine, cortizonul trebuie întrerupt cît mai repede posibil. Hormonul este întrebuinţat şi în multe boli cronice. În astfel de circumstanţe, doza trebuie reglată cu mare grijă, pentru a împiedica apariţia de acţiuni secundare nocive. Aceste probleme sînt discutate la principiile generale de terapie.

Pacientul cu boală Addison necesită doze relativ mici de cortizon pentru întreţinere. Problema este discutată pe larg la aplicările terapeutice.

Hidrocortizonul nu trebuie utilizat pentru injecţii intramusculare, din cauză că are un ritm încet de absorbţie. El este eficace după administrarea orală şi pe această cale este cu circa 20% mai activ decît cortizonul. Hidrocortizonul poate fi de asemenea injectat în spaţiile intraarticulare, unde el rămîne localizat o perioadă suficientă de timp pentru a realiza efecte salutare. Posologia este prezentată la aplicările terapeutice.

Soluţii de hidrocortizon liber pot fi administrate prin perfuzie intravenoasă. Aceasta este cea mai rapidă metodă pentru administrarea steroizilor corticosuprarenali şi este de nepreţuit în situaţii critice. Modul de întrebuinţare a hidrocortizonului intravenos este descris la tratamentul crizei addisoniene.

ÎNTREBUINŢĂRI TERAPEUTICE

Aplicările terapeutice ale steroizilor corticosuprarenali şi ale ACTH pot fi împărţite în 2 categorii principale. Prima cuprinde endocrinopatiile, în care hormonii sînt utilizaţi în stările de insuficienţă, în anumite tulburări ale funcţiei hipofizo-suprarenaliene sau pentru scopuri diagnostice. Obiectivul terapeuticii insuficienţei corticosuprarenale este de a realiza o stare de eucorticism, fie prin administrare de dezoxicorticosteron şi un 11,17-oxisteroid pentru a corecta o insuficienţă corticosuprarenală primitivă, fie prin administrarea de steroizi corticosuprarenali sau ACTH pentru a corecta hipocorticismul de origine adenohipofizară. A doua categorie principală include o mare varietate de tulburări, în care remisiunile pot fi obţinute prin menţinerea unei stări de hipercorticism pentru perioade variate de timp.

Hipercorticismul poate fi realizat prin administrare de ACTH sau 11,17-oxisteroizii existenţi, cortizon şi hidrocortizon. Avantajele şi dezavantajele relative ale diferiţilor agenţi vor fi subliniate la locul potrivit. Eficacitatea terapiei cu ACTH desigur că este în funcţie de capacitatea de răspuns a cortexului suprarenal la stimularea de către hormonul tropic. Glanda suprarenală răspunde probabil prin liberarea în circulaţie a tuturor steroizilor care formează secreţia sa normală. Dimpotrivă, terapia cu cortizon sau hidrocortizon determină excesul unui singur steroid, indiferent dacă acesta are acţiuni ubicuitare, sau nu; ca urmare, secreţia de ACTH este suprimată şi ca rezultat cortexul suprarenal liberează puţini steroizi sau de loc. Astăzi nu putem face vreo deosebire între răspunsurile clinice ale celor 2 tipuri de terapeutici. În consecinţă, preferinţa depinde deseori de împrejurări. În discuţia care va urma, cortizonul va servi ca prototip al 11,17-oxisteroizilor.

Trebuie subliniat aici că hipercorticismul produs de ACTH sau 11,17-oxisteroizi nu reprezintă un tratament biologic pentru orice boală. Mai degrabă acest tip de terapeutică nu face altceva decît să modifice răspunsul gazdei faţă de un mare număr de stimuli nocivi. În multe dintre sindroamele care răspund la hipercorticism, elementul de sensibilizare este prezent sau joacă un rol important (Ragan, 1953). În alte sindroame, etiologia este necunoscută. Indiferent de natura stimulului nociv, efectul hipercorticismului este de a modifica, într-un mod favorabil, răspunsul gazdei. Prin urmare, cînd sînt utilizate altfel decît ca terapeutică de substituţie, efectele ACTH şi ale steroizilor corticosuprarenali nu sînt decît paliative.

Importanţa terapiei „paliative" nu este îndeajuns de apreciată şi nu trebuie să se acorde termenului un sens pejorativ. După o expresie succintă a lui Ragan (1953) „... paliaţia este o importantă funcţie a medicului. După paliaţie — uşurarea durerii — se poate realiza în oarecare măsură, chiar în cazurile foarte severe, o reintegrare funcţională, socială şi economică a individului. O uşoară alinare a durerii este preţioasă cu condiţia ca aceasta să nu creeze dificultăţi mai mari în sensul unei narcomanii sau să ducă la moarte".

Din nefericire, hipercorticismul suprarenal este o stare potenţial periculoasă, iar sfîrşitul capitolului prezent este dedicat accidentelor acestui tip de terapeutică. Prin urmare, la utilizarea ACTH şi a steroizilor corticosuprarenali trebuie cîntărite bine avantajele terapiei şi dezavantajele la care ne putem aştepta. Pe de o parte trebuie luate în considerare evoluţia şi prognosticul bolii, iar pe de altă parte, riscurile terapiei. Plecînd de la aceste fapte putem stabili cîteva noţiuni generale asupra indicaţiilor terapeutice ale steroizilor corticosuprarenali.

Bolile acute ciclice sau tulburările care se vindecă spontan. Semnele şi simptomele hipercorticismului dispar rapid după încetarea terapiei. Prin urmare, terapia hormonală este foarte eficace şi relativ sigură în înlăturarea simptomelor grave ale bolilor care se vindecă spontan sau ale exacerbărilor acute ale unor boli cronice. Un exemplu din prima categorie îl constituie reacţia medicamentoasă gravă; din ultima, o criză gravă de astm.

Scanned with OKEN Scanner

Bolile cronice progresive fatale. În aceste stări, efectele paliative ale terapiei au o mare importanţă şi de aceea eventualele reacţii toxice ale hormonilor pot fi în mare măsură ignorate. Un exemplu de o astfel de afecţiune este pemfigusul.

Bolile cronice progresive nefatale. Cînd se agravează o boală cronică nefatală, de exemplu o poliartrită cronică evolutivă, terapia steroidică poate încetini evoluţia ei. Dacă în evoluţia bolii se produce o remisiune spontană oarecare, atunci se poate înregistra chiar un progres. O situaţie de acest fel reprezintă o problemă dificilă. Posologia trebuie adaptată continuu pentru: 1) a furniza cantităţi adecvate de hormon necesare pentru a atinge obiectivul terapeutic; 2) a evita efecte toxice grave şi 3) a decela orice modificare spontană în evoluţia bolii, care va permite suprimarea tratamentului hormonal.

Bolile cronice statice. În astfel de condiţii, terapia hormonală este deseori inoperantă şi trebuie să se cîntărească bine avantajele paliaţiei faţă de pericolele terapiei. De obicei se fac compromisuri şi în mod obişnuit nu se poate realiza suprimarea completă a simptomelor.

Ţinînd seama de obiectivele şi limitele tratamentului vom aborda acum cele mai importante boli, care răspund la terapia cu ACTH sau steroizi corticosuprarenali. Din lipsă de spaţiu, prezentările vor fi scurte, iar detaliile trebuie căutate în literatura clinică de specialitate.

Boala Addison. În tratamentul bolii Addison, steroizii corticosuprarenali sînt utilizaţi în mod specific, pentru a înlătura insuficienţa corticosuprarenală şi a produce o stare de eucorticism. Este unul din puţinele sindroame descrise, în care obiectivul terapeuticii este de a produce o stare de eucorticism mai degrabă decît una de hipercorticism. Cu alte cuvinte, steroizii corticosuprarenali sînt utilizaţi mai degrabă pentru acţiunile lor fiziologice, decît pentru cele farmacologice.

Istoric. Vom înţelege mai bine logica tratamentului modern al bolii Addison dacă vom urmări evoluţia ei, în cursul ultimelor decade. În 1930, tratamentul bolii Addison era nesatisfăcător şi peste 80% dintre indivizii afectaţi mureau în cîţiva ani. Fiziopatologia deficienţei nu era bine cunoscută, iar extractele glandulare disponibile, în afară de faptul că erau foarte costisitoare, nu erau suficient de puternice pentru a permite o terapie de substituţie adecvată. Primul progres mai important se datoreşte constatării că pierderea de săruri de sodiu, cu modificările secundare ale volumului şi ale compoziţiei lichidelor din organism, era cauza primară a decesului în insuficienţa corticosuprarenală. Demonstraţia că viaţa animalelor suprarenalectomizate poate fi menţinută prin administrarea de clorură de sodiu a dus la o utilizare de cantităţi mari de săruri de sodiu în tratamentul bolii Addison (Loeb, 1933; Harrop şi alţii, 1933). De asemenea, în curînd s-a constatat că tulburarea în metabolismul potasiului, care însoţeşte insuficienţa corticosuprarenală, poate fi corectată, în mod parţial, prin reducerea aportului de potasiu (Wilder şi alţii, 1937). Astfel, prin intermediul unei diete bogate în sodiu şi glucide, săracă în potasiu, ca şi prin utilizarea judicioasă a extractelor corticosuprarenale disponibile, un număr important de pacienţi cu boală Addison au putut fi menţinuţi într-o stare ambulatorie, dar viaţa lor era dominată de regimul lor terapeutic.

Următorul progres important a fost sinteza acetatului de dezoxicorticosteron, care s-a dovedit a fi un steroid foarte eficace în menţinerea vieţii animalelor suprarenalectomizate, în măsura în care el corectează deficienţa metabolismului electrolitic. El s-a dovedit a fi de asemenea foarte activ în tratamentul bolii Addison, cu toate că introducerea lui în terapeutică a fost însoţită de anumite greutăţi. Măsurile dietetice deveniseră, într-un grad atît de mare, parte integrantă din tratamentul insuficienţei corticosuprarenale, încît primii bolnavi trataţi cu dezoxicorticosteron foarte activ au fost ţinuţi la o dietă bogată în sodiu şi săracă în potasiu. Aceasta a dus deseori la un bilanţ sodic pozitiv şi la unul potasic negativ, care erau destul de grave pentru a provoca moartea multor pacienţi. În curînd, s-a constatat că efectele dezoxicorticosteronului asupra metabolismului electrolitic erau atît de accentuate, încît trebuia reglat cu mare grijă aportul de sodiu, în timp ce aportul de potasiu era permis fără restricţii. Astfel au putut fi în mod efectiv corectate tulburările metabolismului electrolitic şi ale volumului şi compoziţiei lichidelor din organism.

Desigur că dezoxicorticosteronul nu corectează tulburările metabolismului glucidic, care însoţesc insuficienţa corticosuprarenală. Mai mult, indivizii trataţi numai cu dezoxicorticosteron sînt foarte susceptibili la agresiune şi chiar infecţiile uşoare pot precipita o criză addisoniană. Înainte, extractele corticosuprarenale erau utilizate pentru a împiedica sau trata criza addisoniană. Cu toate acestea, extractele corticale trebuiau utilizate cu economie, din cauza preţului lor de cost foarte ridicat. Apariţia cortizonului şi a hidrocortizonului a pus la dispoziţie noi mijloace terapeutice.

Tratamentul de susţinere în boala Addison. În ultimii ani, schema terapeutică în boala Addison a suferit o modificare radicală (Thorn şi alţii, 1950, 1953; Knowlton, 1952). În timp ce dezoxicorticosteronul era la început baza terapiei, actualmente el este întrebuinţat în asociaţie cu cortizonul. Cu toate acestea se mai obişnuieşte să se înceapă tratamentul la pacienţii netrataţi, numai cu dezoxicorticosteron, cu condiţia, desigur, ca pacientul să nu fie surprins la început într-o criză addisoniană. Doza iniţială de dezoxicorticosteron este de 2 mg. Ea se administrează intramuscular în soluţie uleioasă, o dată pe zi, în care timp bolnavul este menţinut la o dietă normală, cu un aport constant de alimente şi sare. Obiectivul acestui prim stadiu terapeutic este de a determina cantitatea minimă de hormon necesară pentru a menţine un echilibru sodic. Semnele bilanţului sodic pozitiv sînt creşterea în greutate, scăderea valorii hematocritului, creşterea tensiunii arteriale, dilatarea inimii şi apariţia de edeme. Doza zilnică trebuie mărită sau redusă cu cîte 0,5 mg la fiecare 3—4 zile, pînă se ajunge la o valoare imediat inferioară celeia care ar produce un bilanţ sodic pozitiv. Apoi poate fi scăzută cu 0,5 mg, iar bolnavului să i se administreze 3 g clorură de sodiu suplimentară pe zi. Această cantitate suplimentară de sare constituie un mijloc fin de reglare pe care pacientul şi-l poate ajusta singur.

După ce s-a stabilit cu grijă doza necesară de dezoxicorticosteron, inconvenientele injectărilor intramusculare zilnice pot fi îndepărtate prin implantarea de pelete de hormon. Aceasta poate fi uşor realizată sub anestezie locală, cu ajutorul unui injector special. Se utilizează pelete cîntărind 75 sau 125 mg. Prima are un echivalent terapeutic al unei doze zilnice de 0,3 mg dezoxicorticosteron; cealaltă este echivalentă cu o doză zilnică de 0,5 mg de dezoxicorticosteron Peletele implantate rămîn active timp de aproximativ 1 an.

Scanned with OKEN Scanner

După ce s-a stabilit doza de întreţinere de dezoxicorticosteron se poate completa schema terapeutică cu cortizon sau hidrocortizon. În absenţa stress-ului, bolnavul are nevoie de doze relativ mici pentru a realiza o stare de eucorticism. Cu toate că doza optimă trebuie determinată pentru fiecare individ în parte, de obicei doza zilnică orală este de 12,5 pînă la 25 mg. Aceasta poate fi administrată în doze dimineaţa şi seara. Adăugarea cortizonului sau hidrocortizonului duce la o reală ameliorare subiectivă şi obiectivă, cu senzaţie de bine, creştere a poftei de mîncare şi cîştig în greutate, creştere a forţei musculare şi a capacităţii de muncă fizică, creştere a capacităţii de a suporta un post prelungit, fără manifestări hipoglicemice, dispariţia tulburărilor electrocardiografice şi electroencefalografice, o toleranţă mai apropiată de normal pentru apă şi în anumite cazuri o dispariţie treptată a pigmentării.

Adăugarea unui 11,17-oxisteroid la schema terapeutică a insuficienţei suprarenale reprezintă un progres important. Deşi dezoxicorticosteronul poate menţine viaţa, bolnavul tratat exclusiv cu compusul dezoxi este foarte sensibil la agresiuni. Cortizonul şi hidrocortizonul permit individului cu insuficienţă corticosuprarenală să lupte mult mai eficient cu cerinţele mediului său înconjurător. Mai mult, doza zilnică de cortizon sau hidrocortizon poate fi reglată astfel încît să se poată preveni cerinţele crescute de efort, infecţii uşoare etc. Se obişnuieşte să se crească doza zilnică de cortizon la 100 mg în cazul unei stări de rău sau infecţie uşoară şi să se treacă imediat la doze zilnice, parenterale mari, dacă bolnavul face o afecţiune mult mai gravă. Acest tip de terapeutică preventivă a redus mult incidenţa crizelor addisoniene.

Pacientul cu boală Addison poate fi tratat numai cu cortizon sau hidrocortizon. De obicei, pentru a menţine bilanţul sodic este necesar să se suplimenteze zilnic aportul de clorură de sodiu cu 3 pînă la 6 g, dar aceasta nu este o regulă.

Cercetările lui Conn şi colaboratorii (1951) au arătat că, în tratamentul bolii Addison este eficace şi corticosteronul. Acest steriod are anumite proprietăţi care, cel puţin din punct de vedere teoretic, îl fac un agent ideal. Spre deosebire de cortizon, corticosteronul corectează mult mai bine metabolismul electrolitic cu doze care nu produc efecte diabetogene sau catabolice. Compusul nu este disponibil pentru utilizări generale.

Tratamentul crizei addisoniene. Criza addisoniană este o urgenţă medicală care necesită un tratament viguros. Principiile de bază ale terapeuticii sînt aceleaşi, indiferent dacă criza este generată de o insuficienţă corticosuprarenală acută ca rezultat al unei hemoragii suprarenale bilaterale (sindromul Waterhouse-Friderichsen) sau de o agresiune ori un tratament nepotrivit la un individ cu o insuficienţă corticosuprarenală cronică. Elementele esenţiale ale tratamentului sînt: 1 administrarea de lichide şi electroliţi pentru a restabili şi menţine volumul şi compoziţia lichidului extracelular; 2 administrarea de glucoză pentru a combate hipoglicemia şi 3 administrarea de steroizi corticosuprarenali. Apa, electroliţii şi glucoza pot fi date simultan sub formă de glucoză 10% în soluţie de clorură de sodiu 0,9%. Cantitatea depinde de răspunsul clinic al bolnavului şi trebuie avut grijă să nu se provoace o creştere rapidă a presiunii venoase sau un edem pulmonar. Cantitatea de lichid administrată în primele 24 de ore nu trebuie, de obicei să depăşească 3 500 ml. De asemenea, se poate da şi plasmă (250 ml), dar nu se recomandă sîngele total, deoarece de obicei valorile hematocritului sînt crescute. La instituirea tratamentului se injectează intramuscular 5 pînă la 10 mg dezoxicorticosteron în ulei, doza totală fiind injectată în 2—3 locuri. Elementul cel mai important al tratamentului crizei addisoniene este administrarea rapidă de 11,17-oxisteroizi. Mai înainte, aceasta se realiza prin extracte corticosuprarenale, dar erau necesare cantităţi mari şi preparatul era costisitor. Astăzi se obişnuieşte să se injecteze hidrocortizon intravenos. Doza iniţială în timpul perioadei critice este de 50 mg, administrată prin perfuzie rapidă, urmată de o perfuzie de durată cu un ritm de 10 mg/oră, pînă cînd semnele grave ale crizei dispar. După aceea se poate urma cu schema descrisă mai jos.

Tratamentul profilactic pentru suprarenalectomia bilaterală. Apariţia 11,17-oxisteroizilor a făcut posibilă îndepărtarea chirurgicală a suprarenalelor. Thorn şi colaboratorii (1953) recomandă următoarea schemă pentru tratamentul profilactic şi pentru tratamentul precoce de substituţie: cortizon 100 mg intramuscular la 12 ore şi 2 ore înainte de operaţie; perfuzie intravenoasă cu hidrocortizon, într-un ritm de 10 mg/oră, de la începutul operaţiei pînă la 4—6 ore după terminarea ei; cortizon, 50 mg, intramuscular, din 6 în 6 ore în prima zi după operaţie, din 8 în 8 ore în ziua a doua şi a treia, şi din 12 în 12 ore în ziua a patra şi a cincea după operaţie; cortizon oral, 25 mg, din 6 în 6 ore în ziua a şasea; reducerea treptată a dozelor pînă la nivelul de întreţinere de 12,5 pînă la 25 mg peroral, de 2 ori pe zi.

Hipopituitarismul. Insuficienţa corticosuprarenală constituie un element principal din sindromul complex al panhipopituitarismului. Deficitul suprarenal poate fi corectat cu 2 preparate: ACTH şi cortizon. ACTH reprezintă terapia specifică de substituţie. Efecte satisfăcătoare pot fi obţinute prin injecţii intramusculare de 5 pînă la 10 u., la 6 sau 12 ore, sau printr-o doză unică zilnică a unui preparat retard injectabil. Hormonul trop este folosit de asemenea în diagnosticul diferenţial dintre insuficienţa corticosuprarenală primară şi insuficienţa secundară unei deficienţe adenohipofizare (vezi mai jos). Totuşi, pentru terapia de substituţie îndelungată, cortizonul este preparatul de alegere. El poate fi dat oral, în aceeaşi doză în care se utilizează pentru întreţinere în boala Addison. Pacientul cu panhipopituitarism necesită o terapie adiţională, pentru a corecta absenţa celorlalţi hormoni.

ACTH a fost de asemenea utilizat în tratamentul *hipopituitarismului funcţional.* Bolnavii cu anorexie, apatie, astenie şi o eliminare scăzută de 17-cetosteroizi urinari beneficiază deseori de un scurt tratament cu ACTH. Hormonul este de asemenea util şi în tratamentul *anorexiei nervoase.* Un tratament de 1—2 săptămîni duce la o creştere netă a poftei de mîncare şi a greutăţii, şi creează condiţiile unui tratament psihic eficace.

Teste de diagnostic al funcţiei corticosuprarenale. ACTH este un agent folositor pentru a testa rezerva funcţională a cortexului suprarenal. El reprezintă o metodă adiţională în diagnosticul bolii Addison şi al hipopituitarismului funcţional şi s-a dovedit util în determinarea funcţiei corticosuprarenale a indivizilor care vor fi supuşi unei intervenţii chirurgicale. Răspunsul cortexului suprarenal este măsurat prin scăderea numărului eozinofilelor şi creşterea excreţiei urinare a 17-cetosteroizilor. Testul cel mai simplu constă în administrarea intramusculară a unei doze unice de 25 u. ACTH şi compararea numărului eozinofilelor obţinute la 4 ore după injecţie, cu numărul iniţial de control. Răspunsul pozitiv este caracterizat printr-o scădere de 50% a numărului eozinofilelor circulante. Acestui test i s-au adus multe obiecţii: din punct de vedere statistic nu se poate conta pe procedeul de numărare; eozinopenia poate fi produsă de cauze variate; durata scurtă a stimulării suprarenalelor este ineficientă. Un test mult mai util constă în administrarea hormonului trop timp de 2 zile şi în măsurarea efectului pe care-l produce asupra excreţiei chemocorticoizilor sau 17-cetosteroizilor (Renold şi alţii, 1952; Thorn şi alţii, 1953).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferenţial şi tratamentul hiperplaziei suprarenale. Sindromul adreno-genital şi sindromul Cushing pot fi rezultatul, fie al unei tumori, fie al unei hiperplazii a glandelor suprarenale. Ambii sînt caracterizaţi printr-o excreţie urinară excesivă de 17-cetosteroizi. Activitatea anormală a cortexului suprarenal, asociată cu hiperplazia suprarenală, pare a fi rezultatul hipersecreţiei de ACTH. Dacă la aceşti indivizi se administrează cortizon exogen, secreţia hormonului tropic este inhibată şi se produce o scădere importantă a excreţiei urinare a 17-cetosteroizilor. Neoplasmele suprarenale active funcţional nu par a fi, însă, sub controlul hormonului tropic şi cortizonul exogen nu influenţează activitatea secretoare. Prin urmare, nu se produce nici o scădere a excreţiei urinare a 17-cetosteroizilor. Cortizonul poate fi deci utilizat în diagnosticul diferenţial al hiperplaziei corticosuprarenale şi al tumorilor suprarenale. Steroidul poate fi administrat intramuscular sau peroral. Doza medie este de 200 mg/zi timp de 5 zile. Ea va fi redusă corespunzător la copii (Venning şi alţii, 1952; Jailer şi alţii, 1953, 1954).

Testul de diagnostic amintit a pornit de la observaţiile lui Wilkins şi colaboratorii (1952) asupra eficacităţii cortizonului în tratamentul sindromului adreno-genital datorit hiperplaziei congenitale a cortexului suprarenal. Hormonul exogen suprimă secreţia de ACTH. Obiectivul terapiei este de a găsi doza minimă de cortizon care va produce o inhibare maximă a activităţii corticosuprarenale. Excreţia urinară a 17-cetosteroizilor este utilizată drept indicator. Tratamentul începe de obicei cu o doză zilnică intramusculară de 50 mg pentru copiii mai mari şi jumătate din această cantitate pentru copiii mici şi nou-născuţi. Efectul acestei doze poate fi verificat în 5 pînă la 10 zile, după care se poate determina doza optimă. La copiii mai mari, doza intramusculară de întreţinere este în medie de 25 mg/zi. Doza orală de întreţinere este de obicei de 2—3 ori doza intramusculară. Terapia orală este întrucîtva mai puţin eficace, deoarece obiectivul este de a obţine o inhibiţie constantă a hipofizei anterioare cu o cantitate minimă de steroid corticosuprarenal circulant.

Efectele precoce ale terapiei cu cortizon în sindromul adreno-genital sînt uneori foarte evidente. De exemplu, la fetele tinere, hirsutismul scade, menstruaţia devine normală şi se produce o dezvoltare progresivă a sînilor. Sînt necesari mulţi ani pentru a putea aprecia efectele terapiei continue.

Bolile colagenului. Prin provocarea unei stări de hipercorticism, cu cortizon sau ACTH se poate obţine o ameliorare simptomatică în multe din aşa-numitele boli ale „colagenului" sau de „mezenchim". Nu se cunoaşte mecanismul de acţiune. Pacienţii cu boli de colagen nu suferă de insuficienţă corticosuprarenală; tot astfel pacienţii cu insuficienţă corticosuprarenală nu sînt în mod special susceptibili la boli de colagen.

Procesul patologic de bază al bolii nu este influenţat de terapie, astfel că la scurt timp după întreruperea ei se produce o recădere. Pînă în prezent se poate spune numai că steroizii corticosuprarenali par să acţioneze la nivelul ţesuturilor, probabil asupra ţesutului conjunctiv, într-un mod care rămîne să fie lămurit.

Poliartrita cronică evolutivă. Hench şi colaboratorii au introdus în 1948 (Hench şi alţii, 1949) utilizarea cortizonului şi ACTH în tratamentul poliartritei cronice evolutive. Aceasta a fost prima demonstraţie a efectelor antireumatice remarcabile provocate de hipercorticism şi a constituit un stimul pentru cercetări asupra răspunsurilor terapeutice la ACTH şi steroizi corticosuprarenali în multe boli asemănătoare sau de altă natură. Am trecut în revistă mai sus istoricul acestor cercetări.

Răspunsul la tratament. Răspunsul la tratamentul cu cortizon şi ACTH este rapid. Ameliorarea durerii poate fi evidentă în cîteva ore. În cîteva zile se produce o reducere apreciabilă a sensibilităţii şi tumefierii articulare, precum şi a redorii musculare şi articulare şi a durerii la mişcare. Concomitent scad contracturile în flexie, care pot dispărea complet în cîteva săptămîni, dacă nu durau de prea mult timp. Dacă temperatura este crescută, revin la normal şi scad în dimensiuni, atît nodulii reumatoizi, cît şi ganglionii limfatici măriţi de volum. Din punct de vedere subiectiv, bolnavii au o stare de bine. Pofta de mîncare este ameliorată şi de obicei ei cîştigă în greutate. Viteza de sedimentare revine treptat la normal în cîteva săptămîni. Examenele histologice ale ţesuturilor sinoviale arată o evoluţie progresivă către normal.

Remisiunea atinge maximul de obicei în 2 pînă la 3 săptămîni şi se menţine atît timp cît se continuă tratamentul. Suprimarea lui duce de obicei la o recădere care apare în cîteva zile sau săptămîni. La circa 25% dintre bolnavi, recăderea poate să nu se producă timp de mai multe luni, dar aceasta este mai degrabă rezultatul evoluţiei naturale a bolii decît un răspuns întîrziat la tratament.

Se poate administra intraarticular o suspensie apoasă de acetat de hidrocortizon în articulaţiile afectate. Steroidul are o acţiune de suprimare locală a inflamaţiei articulare (Zifi şi alţii, 1952). Procedeul are o oarecare valoare în tratamentul bolnavilor cu artrită reumatică la care sînt interesate numai 1—2 articulaţii. Cu toate acestea, efectele sînt numai temporare (de la cîteva zile la cîteva săptămîni), efectul favorabil putînd fi urmat uneori de o exacerbare, iar injecţiile intraarticulare repetate sînt greu de efectuat.

Necesitatea unei terapeutici continue limitează foarte mult rolul cortizonului şi al ACTH în tratamentul artritelor reumatice. Toxicitatea clinică a acestor hormoni împiedică administrarea îndelungată de doze mari, care sînt necesare pentru completa ameliorare simptomatică. Totuşi, la un procent de bolnavi se poate realiza o anumită ameliorare parţială, fără a se provoca un grad periculos de hipercorticism. Este inutil să spunem că trebuie să recurgem concomitent la toate măsurile ajutătoare pentru a putea stăpîni boala. Detalii asupra acestei probleme dificile trebuie căutate în literatura clinică de specialitate (Polley şi alţii, 1951; Ragan, 1952, 1953; Comitetul Asociaţiei americane de reumatism, 1953; Levin şi alţii, 1953; Thorn şi alţii, 1953; Ward şi alţii, 1953).

Reumatismul poliarticular acut şi carditele reumatismale. Vor mai fi necesari încă mulţi ani pînă cînd vom putea aprecia la justa lor valoare rolul cortizonului şi pe cel al ACTH în tratamentul reumatismului poliarticular acut şi al carditei reumatismale. În această afecţiune, obiectivele terapiei sînt următoarele: 1) scurtarea evoluţiei puseului de reumatism poliarticular acut; 2) înlăturarea carditei evolutive şi 3) împiedicarea sau reducerea leziunilor cardiace reziduale. Nu există nici un dubiu că terapia cu ACTH şi steroizi corticosuprarenali exercită un efect evident asupra semnelor şi simptomelor clinice ale reumatismului poliarticular acut. Cu toate acestea, răspunsul este în totul asemănător celui produs de salicilaţi. Ambele medicamente suprimă manifestările active ale bolii. Este greu de stabilit dacă ele realizează măcar în parte vreunul din celelalte 2 obiective majore ale terapiei (Fischel şi alţii, 1952). În prezent este greu de stabilit care tip de terapie este preferabil. Aceste probleme fundamentale nu pot fi rezolvate decît printr-o cercetare în colaborare internaţională.

Răspunsul la tratament. Răspunsul prompt al reumatismului poliarticular acut la tratamentul cu ACTH sau cortizon este deseori spectacular. Febra şi poliartrita dispar de obicei în 1—2 zile. Viteza de sedimentare a eritrocitelor scade treptat şi ajunge la normal la majoritatea bolnavilor în decurs de 1—3 săptămîni. Nodulii subcutanaţi, scad în volum şi pot să dispară în decurs de 2 pînă la 7 săptămîni. Pofta de mîncare

Scanned with OKEN Scanner

se ameliorează foarte mult, se produce o marcată creştere în greutate şi deseori dispare anemia însoţitoare.

Semnele şi simptomele de pericardită sînt de asemenea influenţate în mod favorabil. Dacă tratamentul este început timpuriu, în cursul pericarditei, semnele de interesare miocardică pot dispărea în decurs de cîteva zile pînă la mai multe săptămîni la un mare procent dintre bolnavi. Pancardita gravă, asociată cu insuficienţă cardiacă congestivă, poate de asemenea beneficia de tratament. În aceste circumstanţe nu trebuie să uităm proprietăţile hormonului de a provoca retenţia electroliţilor şi a apei în spaţiul extracelular; prin urmare trebuie să asociem deseori la schema terapeutică dieta fără sare şi diureticele mercuriale.

Efectele asupra substratului bolii. În ciuda efectelor spectaculare ale cortizonului şi ACTH în ameliorarea multor semne şi simptome ale reumatismului poliarticular acut, hormonii nu pot fi totuşi consideraţi decît ca medicamente paliative. Dispariţia semnelor clinice şi de laborator ale reumatismului poliarticular acut nu înseamnă că substratul bolii a fost înlăturat. Astfel, suprimarea precoce a hormonului în cursul unei remisiuni provoacă apariţia rapidă a unei recăderi. Cu toate că impresia clinică este că durata procesului reumatic poate fi redusă prin tratament hormonal, evoluţia bolii este atît de variabilă, încît ar fi necesară o lungă perioadă de studiu, înainte de a se putea stabili dacă terapia hormonală modifică în vreun fel evoluţia fundamentală a bolii. Este mai important să definim dacă suprimarea manifestărilor clinice ale procesului inflamator cardiac se însoţeşte de o reducere a incidenţei şi gravităţii leziunilor reziduale. Răspunsul la aceste chestiuni mai trebuie să aştepte încă ani de cercetări ulterioare.

Principiile posologice. Trebuie făcut orice efort pentru a opri cît mai precoce şi cît mai rapid evoluţia bolii. După aceea, bolnavul va fi menţinut sub tratament încă vreo cîteva săptămîni după dispariţia semnelor clinice şi de laborator de reactivitate a procesului reumatismal. Pentru a realiza acest lucru se va administra intramuscular o doză totală de 300 mg cortizon împărţită în 3 doze în cursul primei zile. Aceasta va fi redusă la 200 mg, în 2 doze, începînd din ziua a doua, şi va fi menţinută pînă ce vor dispărea febra şi poliartrita. După aceasta, pacientul poate fi menţinut la 100 mg sau chiar mai puţin, administrate o dată pe zi. Se poate utiliza de asemenea şi calea orală. Durata depinde de răspunsul la terapie. Dacă se produc exacerbări la întreruperea administrării de hormon trebuie imediat să se reînceapă tratamentul. Aceleaşi principii de terapeutică se aplică şi la ACTH (lucrări reprezentative : Hench şi alţii, 1949; Massell şi alţii, 1950; McEwen şi alţii, 1950; Wilson şi Helper, 1951; Fischel şi alţii, 1952; Kelley, 1952; Taran şi alţii, 1953; Thorn şi alţii, 1953).

Lupusul eritematos. ACTH şi cortizonul ameliorează multe dintre manifestările lupusului eritematos, dar lasă altele nemodificate. Febra, tahicardia, artralgia, leziunile cutanate şi mucoase şi serozita dispar în cîteva zile pînă la o săptămînă. Se observă, de asemenea, remisiuni hematologice de diferite grade. La majoritatea bolnavilor se produce o reticulocitoză, iar anemia dispare. Uneori se observă o leucocitoză moderată, dar în cele mai multe cazuri leucopenia persistă. Concentraţia albuminelor serice tinde să crească către normal şi concomitent scade concentraţia crescută a γ-globulinelor. Viteza de sedimentare a eritrocitelor se comportă într-un mod greu de prevăzut şi poate rămîne ridicată în timpul terapiei. Leziunile cardio-renale grave ale bolii nu sînt modificate decît foarte puţin. Proteinuria şi hematuria tind să persiste, cu toate că retenţia azotului neproteic poate scădea dacă leziunile renale nu sînt prea avansate. În timpul tratamentului, leziunile cardiace preexistente predispun la edeme şi la insuficienţă cardiacă. Recăderea apare de obicei la cîteva săptămîni după încetarea tratamentului; la unii bolnavi poate surveni şi după mai multe luni.

Principiile posologiei. Pentru a produce o remisiune a lupusului eritematos sînt necesare doze mari de ACTH şi cortizon. Astfel cei mai mulţi bolnavi studiaţi au avut nevoie de aproximativ 100 u. ACTH sau mai mult pe zi, în doze divizate, sau o cantitate mai mică, administrată în perfuzie intravenoasă continuă, timp de mai multe zile. Ulterior, doza zilnică totală poate fi redusă treptat. Dozele de cortizon sînt de asemenea mari. Necesitatea de a administra doze mari şi tratament neîntrerupt duce la o frecvenţă mare a reacţiilor nocive secundare şi la manifestări ale sindromului Cushing, ce însoţesc aproape invariabil un tratament eficace. Totuşi, avînd în vedere gravitatea bolii şi efectele paliative ale terapiei hormonale, acestea sînt ignorate, cu toate că trebuie făcut orice efort pentru a da o doză cît mai mică posibil. Se admite în general că tratamentul neîntrerupt duce la o prelungire a vieţii şi o scădere a morbidităţii în cazurile grave de lupus eritematos (Brunsting şi alţii, 1950; Baehr şi Soffer, 1950; Plotz şi alţii, 1950; Dubois şi alţii, 1952; Soffer şi Bader, 1952; Haserik, 1953).

Periarterita nodoasă. ACTH şi cortizonul pot inhiba reacţiile inflamatoare acute din periarterita nodoasă. Febra şi manifestările subiective ale bolii se ameliorează prompt şi viteza de sedimentare scade treptat către normal. Leziunile renale sînt refractare la tratament. Recăderile apar după încetarea tratamentului. În cazurile avansate, o dată cu oprirea procesului inflamator, procesul de vindecare poate produce obliterarea fibroasă a vaselor afectate. Principiile posologiei în formele acute ale bolii sînt aceleaşi ca şi pentru lupusul eritematos (Carey şi alţii, 1950; Schik şi alţii, 1950; Thorn şi alţii, 1950, 1953; Levin şi alţii, 1951).

Dermatomiozita. Evoluţia clinică a dermatomiozitei poate fi modificată într-un anumit grad cu cortizon şi ACTH; dar, ca şi în celelalte boli ale colagenului, procesul morbid fundamental nu este influenţat şi la încetarea medicaţiei se produce recăderea. Tratamentul hormonal produce albirea leziunilor cutanate, o scădere a infiltraţiilor celulare limfocitare şi monocitare din muşchi şi o scădere a edemului interstiţial. În unele cazuri se poate observa o creştere a forţei musculare, ca rezultat al modificărilor procesului acut inflamator. Cu toate acestea, atrofia musculară nu retrocedează şi succesul terapiei, din punctul de vedere al funcţiei musculare, depinde în mare măsură de extinderea modificărilor ireversibile deja prezente.

Principiile posologiei sînt aceleaşi ca în celelalte boli progresive ale colagenului. Beneficiul maxim se poate sconta în cazurile tratate precoce (Oppel şi alţii, 1950; Comitetul Asociaţiei americane de reumatism, 1953).

Sclerodermia. Ca şi în cazurile de dermatomiozită, ACTH şi cortizonul produc o ameliorare simptomatică a procesului inflamator acut. Infiltraţia celulară, edemul şi induraţia precoce regresează, febra dispare, iar viteza de sedimentare scade. Se poate produce astfel o ameliorare subiectivă, dar numai la începutul evoluţiei bolii; dacă s-au produs însă modificări ireversibile în muşchi, vase sanguine şi piele, efectele terapiei sînt neglijabile. Recăderea urmează după întreruperea medicaţiei. Trebuie cîntărite avantajele unei administrări hormonale continue faţă de una întreruptă, ca şi faţă de reacţiile secundare nocive (Kierland şi Hiens, 1951; Kierland şi alţii, 1952; Comitetul Asociaţiei americane de reumatism, 1953).

Bolile alergice. Cortizonul şi ACTH produc o ameliorare simptomatică în bolile alergice, ca astm, febra de fîn, dermatitele alergice, alergiile medicamentoase etc. În bolile cronice, remisiunea durează cît timp se administrează hormonul şi un timp variabil după aceea. În episoadele acute de natură

Scanned with OKEN Scanner

trecătoare, terapia hormonală poate suprima reacţiile de sensibilizare şi prin urmare nu vor fi recăderi.

Astmul bronşic. Administrarea ACTH sau cortizonului poate produce o ameliorare simptomatică spectaculoasă în cazurile de astm bronşic cronic grav. Impresia generală este că ACTH este mult mai eficace decît cortizonul în această privinţă. În unele cazuri de astm grav, toate semnele obiective şi subiective ale bolii pot să dispară în decurs de ore sau cîteva zile de la începerea tratamentului. În alte cazuri, ameliorarea poate să nu fie completă, dar un oarecare grad de ameliorare se obţine aproape totdeauna. După încetarea terapiei, recăderea se poate produce în cîteva zile sau poate fi întîrziată luni de zile. Mai mult, o dată ce boala a fost atenuată, se poate realiza o ameliorare simptomatică cu medicamente, ca adrenalina sau izoproterenolul, în cazurile care nu răspundeau la o astfel de terapie, înainte de administrarea de hormon. Aceasta determină modificări caracteristice în ţesuturile căilor respiratorii superioare, inclusiv dispariţia polipilor nazali. Modificările provocate de hormoni regresează după încetarea terapiei (Bordley, 1950).

Rolul hipercorticismului provocat în tratamentul general al astmului cronic este limitat, dar totuşi important. ACTH poate salva uneori viaţa bolnavilor cu *status asthmaticus*. El dă de asemenea, mari speranţe indivizilor deveniţi invalizi din cauza bolii şi care nu răspund la măsurile obişnuite. După un tratament eficace urmat de recădere, tratamentul hormonal ulterior este tot atît de eficace ca şi cel iniţial. Prin urmare se pare că hipercorticismul provocat are un rol bine definit în tratamentul astmului cronic. Cu toate acestea, el nu trebuie aplicat în mod obişnuit, şi trebuie rezervat cazurilor care nu pot fi rezolvate fără ajutorul lui. În tratamentul stărilor acute, perfuzia intravenoasă cu ACTH este procedeul de elecţie. Pentru tratamentul astmului cronic grav, care nu răspunde la alte măsuri terapeutice, se poate utiliza cortizon sau hidrocortizon oral. Doza zilnică totală *per os* este de aproximativ 50 mg. Avantajele şi dezavantajele terapiei prelungite trebuie cîntărite la fiecare caz în parte (Carey şi alţii, 1950; Cooke şi alţii, 1951; Feinberg şi alţii, 1951; Evans şi Rackkermann, 1952 şi alţii).

Rinita vasomotorie alergică. Hipercorticismul provocat prin ACTH sau cortizon este eficace în ameliorarea simptomatică a polenozei. Avînd în vedere natura sezonieră a majorităţii tulburărilor de acest gen este într-adevăr tentant să provocăm această ameliorare în timpul perioadei de prevalenţă a antigenului în cauză. Cu toate acestea trebuie să ne întrebăm dacă este înţelept să producem hipercorticism pentru a ameliora o rinită vasomotorie sezonieră. În mod asemănător, în rinitele vasomotorii care durează tot anul se poate obţine o ameliorare simptomatică, dar marea discrepanţă dintre intensitatea tulburării şi accidentele generale ale terapiei contraindică utilizarea hormonilor, exceptînd anumite cazuri cu totul neobişnuite.

Reacţiile de hipersensibilitate la medicamente. Evoluţia reacţiilor de hipersensibilitate la medicamente poate fi mult influenţată de ACTH sau cortizon. Se pare că orice fel de reacţii de hipersensibilitate pot fi favorabil influenţate. De exemplu, s-au comunicat ameliorări rapide în urma tratamentului hormonal în variate tipuri de dermatoze, inclusiv dermatita exfoliativă, în reacţiile anafilactice întîrziate de tip boala serului şi în astmul bronşic (Carey şi alţii, 1950). Există de asemenea dovezi peremptorii că tulburările sanguine produse de medicamente pot răspunde favorabil. Reacţiile de hipersensibilitate dispar de obicei rapid, uneori în cîteva ore. Dacă se întrerupe tratamentul după o scurtă perioadă, se poate produce o uşoară recurenţă a simptomelor cîteva zile după aceea, în cazurile în care reacţia de hipersensibilitate este una din cele caracterizate printr-o evoluţie prelungită.

Hotărîrea de a utiliza ACTH sau cortizonul în tratamentul reacţiilor de hipersensibilitate depinde desigur de gravitatea reacţiei şi de răspunsul bolnavului la celelalte medicamente, ca de exemplu, antihistaminice sau simpaticomimetice. Dozajul şi durata terapiei depind de severitatea tulburării şi de răspunsul pacientului.

Sindromul Löffler. Majoritatea cazurilor cu sindrom Löffler răspund favorabil la ACTH sau cortizon. Leziunile pulmonare dispar rapid şi numărul eozinofilelor circulante scade repede. Tratamentul trebuie continuat timp de o săptămînă. După încetarea terapiei, remisiunea obţinută se poate păstra timp de mai multe luni sau se poate produce repede o recădere. În cazul unei recăderi, trebuie instituită o nouă serie de tratament de durată mai lungă.

Bolile inflamatoare ale ochilor. ACTH, cortizonul şi hidrocortizonul sînt foarte utile în tratamentul bolilor inflamatoare ale ochiului. Inflamaţiile acute tratate precoce răspund repede, iar recăderile sînt neobişnuite după încetarea terapiei. Tulburările cronice răspund mai încet şi recăderile se pot produce mult mai frecvent chiar după un tratament mai îndelungat. Efectele sînt spectaculare, iar suprimarea durerii, dispariţia hiperemiei şi mobilizarea exsudatului şi a lichidului de edem apar uneori în cîteva ore; în cazurile de inflamaţii acute, vindecarea este de obicei completă în cîteva zile. Glaucomul secundar, care poate apărea ca o complicaţie, este deseori minim sau se poate evita.

Răspunsurile la administrarea pe cale generală de steroizi şi ACTH sînt asemănătoare. Totuşi cortizonul şi hidrocortizonul au avantajul de a fi eficace în aplicări locale. Astfel leziunile inflamatoare ale polului anterior al ochiului, ca anumite tipuri de *irite* şi *keratite*, pot fi tratate prin aplicări locale; alte tipuri de *irite acute* răspund la injectarea subconjunctivală de cortizon. Procesele inflamatoare care interesează polul posterior al ochiului, ca *coroiditele*, *retinitele* şi *nevrita optică*, necesită administrarea pe cale generală.

Principiile posologiei. Desigur este de dorit să se aplice o terapie locală ori de cîte ori este posibil şi astfel să se evite hipercorticismul general. Pentru aplicări locale există suspensii oftalmice şi unguente cu cortizon şi hidrocortizon. Ultimul steroid este ceva mai activ. Aplicarea prelungită pare să nu aibă nici un efect nociv asupra ţesutului ocular, iar cantităţile de hormon absorbite sînt insuficiente pentru a exercita efecte generale.

Pentru injecţii conjunctivale se utilizează o suspensie, care conţine 25 mg cortizon sau hidrocortizon/ml soluţie de clorură de sodiu 0,9%. O doză unică de 0,2—0,4 ml constituie un depozit de cortizon, care îşi exercită efectele mai multe zile; injecţia poate fi repetată ori de cîte ori este nevoie. Hidrocortizonul este preparatul cel mai indicat în acest scop. Nu s-a observat nici un efect nociv asupra ţesutului ocular.

Pentru administrarea pe cale generală a cortizonului şi ACTH, tehnica obişnuită este de a utiliza la început doze relativ mari şi apoi să se dea doza zilnică minimă de întreţinere. Durata tratamentului depinde de natura leziunii de tratat, ca şi de răspunsul bolnavului. Ea variază de la 3 la 5 zile, în cele mai multe cazuri de irită şi retinită centrală, pînă la 3 săptămîni, în oftalmia simpatică (Woods, 1950; Smith şi Steffensen, 1951; Steffensen, 1952; McDonald şi alţii, 1953).

Fibrozele pulmonare. Multe cazuri de fibroze pulmonare cronice par să beneficieze de hipercorticismul provocat, după cum reiese din ameliorarea subiectivă, testele funcţionale respiratorii şi examenul radiologic. Se pare că etiologia fibrozei nu joacă vreun rol în determinarea răspunsului aşa cum ar rezulta din comunicările care prezentau rezultate favorabile în unele afecţiuni ca granulomatoza de beriliu,

Scanned with OKEN Scanner

silicoza, astmul cronic şi sarcoidoza Boeck. Remisiunile parţiale determinate de tratament sînt de durată diferită şi recăderile se produc în mod constant. Atunci cînd se provoacă hipercorticism în bolile pulmonare cronice, bolnavii trebuie supravegheaţi cu grijă, din cauza pericolului de a precipita un edem pulmonar la bolnavii cu rezerve cardiace insuficiente. Suprimarea hormonoterapiei trebuie făcută treptat. Studiile de bază privitoare la efectele hipercorticismului asupra funcţiei pulmonare se datoresc lui Kennedy şi colaboratorii (1951), West şi colaboratorii (1951) şi Galdston şi colaboratorii (1951).

Sarcoidoza. S-au efectuat multe studii în ceea ce priveşte răspunsul sarcoidozei la hipercorticismul provocat (Shulman şi alţii, 1952; Siltzbach, 1952). Regresiunea semnelor şi simptomelor bolii acute se face cu excepţia acelor organe care prezintă o fibroză întinsă. Evoluţia după încetarea tratamentului este variabilă. La unii bolnavi se produce o recădere imediată, la alţii o remisiune prelungită şi în fine la alţii reactivarea unora dar nu a tuturor manifestărilor bolii. Sarcoidozele răspund la ACTH, cortizon sau hidrocortizon. Doza iniţială de hormon trebuie să fie mare, după care se va determina doza minimă eficace de întreţinere. După ce s-a provocat o remisiune, hormonul trebuie întrerupt. Cu toate că hipercorticismul nu influenţează evoluţia naturală a bolii, remisiunea provocată de medicament poate fi urmată de o remisiune spontană. Dacă se produce o exacerbare, tratamentul poate fi reluat pentru a minimaliza leziunile organelor vitale în această perioadă.

Bolile intestinale. ACTH şi cortizonul au fost utilizate în tratamentul bolilor inflamatoare ale intestinului, ca de exemplu *colita ulceroasă* şi *ileita regională*. Într-un mare procent de cazuri apare o ameliorare simptomatică. Numărul scaunelor se micşorează, se ameliorează durerea abdominală, viteza de sedimentare scade, cresc valorile hematocritului, pofta de mîncare se ameliorează şi bolnavul cîştigă în greutate. Remisiunea obţinută se menţine adeseori după încetarea tratamentului şi bolnavii sînt mai bine pregătiţi pentru tratamentul ulterior. Nu se cunoaşte mecanismul efectelor bune; probabil că hormonii acţionează nespecific. Tratamentul trebuie continuat cu doza minimă eficace timp de mai multe săptămîni după ce s-a obţinut o remisiune (Dearing şi Brown, 1950; Kirsner şi Palmer, 1951; Machella şi Hollan, 1951; Gray şi alţii, 1952; Wirts şi Carroll, 1952; Wirts şi alţii, 1954).

Hipercorticismul are un efect bun şi în *sprue*. Tratamentul oral cu cortizon produce creşterea poftei de mîncare, scăderea numărului scaunelor şi o modificare către normal a compoziţiei lor chimice, ca şi suprimarea crampelor şi distensiei abdominale. Terapia hormonală este utilă în formele acute ale bolii la pacienţii care nu răspund la terapia vitaminică. Mai mult, remisiunile pot fi menţinute cu doze relativ mici de cortizon oral (25 pînă la 75 mg/zi) (Almy, 1951; Taylor şi alţii, 1951, 1952).

Bolile pielii. S-au amintit efectele salutare obţinute în tratamentul dermatozelor alergice. De asemenea, rezultate favorabile au mai fost obţinute în *pemfigus*, cu doze mari de hormon. Totuşi, aşa cum era de aşteptat într-o boală cronică, după încetarea terapiei urmează recăderea. Prin urmare, în această boală gravă se instituie o terapie de susţinere.

Multe dermatoze cronice răspund la tratamentul cu ACTH, cortizon sau hidrocortizon. Printre ele sînt *psoriazisul* şi *neurodermatitele diseminate*. Tratamentul general nu este justificat, din cauza gravităţii reacţiilor secundare nocive. Totuşi, aplicarea locală a unui unguent cu hidrocortizon este deseori utilă şi nu determină efectele generale (Sulzberger şi alţii, 1953).

Artrita gutoasă acută. ACTH şi cortizonul sînt capabile să producă remisiuni într-un procent ridicat de cazuri de artrite gutoase acute. ACTH pare să fie mult mai eficace. La bolnavii care răspund favorabil, ameliorarea completă se produce de obicei în 12 pînă la 36 de ore. După încetarea tratamentului poate urma o recădere. Accasta poate fi uşoară şi să dispară spontan sau poate să necesite un tratament cu salicilat sau colchicină. ACTH nu pare să fie superior colchicinei în tratamentul accesului de artrită gutoasă. Într-adevăr, Gutman şi Yü (1950) au găsit mult mai multe cazuri refractare la ACTH şi care răspund la colchicină, decît invers. Cu toate acestea, bolnavii refractari la colchicină au răspuns spectacular la ACTH. Cu excepţia acestor cazuri, ACTH şi cortizonul nu par să prezinte vreun avantaj faţă de colchicină. Se pare că hormonii îşi exercită efectele lor într-un mod nespecific, cu toate că excreţia de acid uric este crescută şi concentraţia sanguină a acidului uric scade în cursul hipercorticismului provocat. Mecanismul pare să acţioneze direct asupra tubului renal şi în această privinţă ACTH şi cortizonul se aseamănă cu alte substanţe uricozurice. Totuşi, spre deosebire de celelalte substanţe uricozurice, utilizarea ACTH şi cortizonului nu este recomandată în tratamentul gutei cronice.

În cele mai multe cazuri de artrită gutoasă acută, doze mici de ACTH sînt suficiente pentru a provoca o remisiune. O schemă terapeutică raţională constă în administrarea hormonului în cantităţi descrescînde timp de 4 zile, dozele respective totale zilnice fiind de 100, 50, 30 şi 20 u. divizate în 4 porţiuni. Se pot utiliza de asemenea perfuzii intravenoase sau preparate-depozit. La bolnavii care fac recăderi frecvente s-a recomandat utilizarea concomitentă şi profilactică continuă a colchicinei.

Bolile renale. ACTH, cortizonul şi hidrocortizonul au fost utilizaţi în tratamentul sindromului nefrotic. Cu toate că hormonii nu par să modifice procesul de bază al bolii, ei sînt capabili, în anumite cazuri, să provoace o diureză şi să modifice într-o oarecare măsură evoluţia bolii. La începutul administrării de hormon se pot produce o proteinurie crescută şi ulterior o retenţie de lichide, însoţită de o scădere a concentraţiei sodiului extracelular şi un bilanţ azotic negativ. Cu toate acestea, spre sfîrşitul perioadei de 10 zile pînă la 2 săptămîni de tratament sau, mai obişnuit, la scurt timp după încetarea terapiei, se produce diureza, proteinuria scade şi poate chiar să dispară, compoziţia electrolitică a lichidului extracelular se apropie de normal, azotul este reţinut, concentraţia plasmatică a proteinelor creşte şi valorile colesterolului sanguin scad spre normal. Concomitent, funcţia renală se ameliorează, după cum reiese din creşterea filtrării glomerulare şi creşterea capacităţii tubulare de transport. Remisiunea poate fi de scurtă durată sau poate persista timp de mai multe luni. Bolnavii care fac deseori recăderi răspund bine la reluările tratamentului. Hormonii sînt utilizaţi în doze mari. La copiii care cîntăresc peste 25 kg, doza intramusculară de ACTH este de 80—150 u./zi sau se vor da doze mai mici de preparate-depozit. Cortizonul sau hidrocortizonul se pot da oral, în doze zilnice totale de 300 pînă la 500 mg. Tratamentul poate produce complicaţii grave, ca hipertensiune, convulsii etc., în consecinţă, în timpul perioadei de administrare a hormonului, bolnavii trebuie să fie sub o observaţie atentă.

Este greu de prevăzut cum va răspunde la un hipercorticism provocat un anumit pacient nefrotic. În unele serii de cazuri studiate nu s-a observat nici un efect la 50% din bolnavi. Nu pare probabil să existe vreo relaţie cauzală între funcţia corticosuprarenală şi sindromul nefrotic. Mai mult, sînt puţine dovezi că hipercorticismul provocat exercită vreun efect mai mare decît alte procedeuri care mobilizează lichidul de edem (ca studii importante citäm: Farnsworth, 1950; Luetscher şi alţii, 1950, 1951; Barnnett şi alţii, 1951; Metcoff şi alţii, 1952).

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările sanguine. Hipercorticismul provocat pare să exercite efecte temporare bune în diferite tipuri de tulburări sanguine (Wintrobe şi alţii, 1951). Mecanismul de acţiune este complet necunoscut. Hormonii corticosuprarenali pot exercita un efect direct de stimulare asupra măduvei oaselor sau pot modifica un anumit tip de reacţie de hipersensibilitate. S-a menţionat deja faptul că ACTH sau cortizonul pot produce o remisiune parţială în anemia pernicioasă. Efecte favorabile au fost observate în granulocitopeniile medicamentoase. Purpura trombocitopenică idiopatică de tip acut sau cronic răspunde de asemenea la hipercorticismul provocat. În unele cazuri creşte numărul de trombocite din circulaţie. În alte cazuri, hemoragia poate fi oprită, deşi trombocitopenia persistă. Se crede că acest efect se datoreşte acţiunii steroizilor corticosuprarenali de a creşte rezistenţa capilară, al cărei mecanism nu se cunoaşte. După încetarea terapiei urmează de obicei recăderea. Prin urmare, indicaţia principală a tratamentului hormonal o reprezintă episoadele hemoragice grave, în speranţa că se vor produce remisiuni spontane, precum se întîmplă de obicei în bolile acute, şi înainte de splenectomie, în scopul de a reduce pierderea de sînge în timpul operaţiei (Meyers şi alţii, 1952; Stefanini şi alţii, 1952).

O altă tulburare sanguină care pare să răspundă la hipercorticismul provocat este anemia hemolitică cîştigată, fie de tip „idiopatic", fie de tip „simptomatic" (Dameshek şi alţii, 1951; Gardner şi alţii, 1951). Remisiunile se produc rapid şi se menţin perioade variabile de timp după ce s-a încetat terapia. Mecanismul de acţiune poate fi scăderea formării de aglutinine anormale. Remisiunile produse de terapia hormonală reprezintă o ocazie excelentă pentru a administra transfuzii bolnavilor şi a-i prepara pentru intervenţii chirurgicale, ca splenectomia. Posologia şi durata terapiei sînt în mare măsură determinate pe baza răspunsurilor şi obiectivelor care trebuie atinse la fiecare pacient în parte.

S-au observat de asemenea ameliorări temporare după ACTH sau cortizon în anemia falciformă şi în anemia Cooley. Anemia hipoplastică sau aplastică par să răspundă însă numai rareori la terapia hormonală; de asemenea nu se observă nici un rezultat în eritroblastoza fetală.

Bolile hepatice. Hipercorticismul exercită un efect paliativ nespecific în hepatitele acute virotice şi în tulburările hepatice cronice, dar un modifică evoluţia bolii. Cu toate acestea, efectele paliative ale dozelor mari de ACTH sau 11,17-oxisteroizi pot fi remarcabile în cazurile de comă hepatică, datorită hepatitelor fulgerătoare şi pacienţii se pot vindeca. Terapia hormonală în bolile hepatice ameliorează pofta de mîncare, scade pruritul şi reduce frecvent concentraţia bilirubinei şi a acizilor biliari în ser. Totuşi, incidenţa reacţiilor secundare tinde să fie mare (Ducci şi Katz, 1952; Thorn şi alţii, 1953; Sborov şi alţii, 1954).

Bolile sistemului nervos. Steroizii corticosuprarenali nu au adus decît o mică contribuţie la tratamentul bolilor sistemului nervos. Studiind un mare număr de cazuri, Glaser şi Merritt (1952) nu au observat nici un efect în boala Parkinson, în boala Wilson, în coreea Sydenham, în scleroza laterală amiotrofică, în distrofia musculară progresivă şi în miotonia atrofică. La 1/3 din bolnavii cu scleroze în plăci se observă o oarecare ameliorare simptomatică, dar după încetarea terapiei urmează recăderea.

TOXICITATE CLINICĂ ŞI CONTRAINDICAŢII

Cortizonul, hidrocortizonul şi ACTH sînt capabili să determine un număr de reacţii secundare nocive, în majoritate manifestări de hipercorticism. Cu toate că multe dintre acestea au fost deja amintite, cu unele amănunte, cînd am prezentat acţiunile farmacologice, le vom rezuma din nou aici. Trebuie să subliniem faptul că aceşti hormoni sînt capabili să producă serioase tulburări fiziologice, care necesită uneori întreruperea tratamentului. Prin urmare, hotărîrea de a-i utiliza ca agenţi terapeutici trebuie să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor care se pot obţine, ca şi a riscurilor care se pot ivi. Mai mult, este evident că ACTH, cortizonul şi hidrocortizonul nu pot fi prescrise la întîmplare şi fără o atentă supraveghere a bolnavului. Înainte de a începe tratamentul cu aceşti agenţi este necesar un studiu preliminar atent al bolnavului pentru a ne asigura că nu există nici o contraindicaţie. Bolnavii trebuie urmăriţi cu grijă în timpul tratamentului.

Hipercorticismul produs printr-o terapie hormonală susţinută este foarte asemănător cu sindromul Cushing.

Prin urmare se impune ca medicul care utilizează ACTH sau steroizi corticosuprarenali să cunoască tabloul clinic al acestei endocrinopatii. Plotz şi colaboratorii (1952) au prezentat o privire de ansamblu asupra sindromului Cushing, iar Ragan (1953) a adăugat la datele lor faptele clinice din hipercorticismul provocat. Aceste date importante sînt rezumate în tabelul 72. În acest tabel şi în discuţiile care vor urma nu vom aminti efectele toxice ale hidrocortizonului. Cu toate acestea, observaţiile de pînă acum arată că există mici diferenţe între potenţialele toxice ale celor doi 11,17-oxisteroizi.

Sistemul nervos central. Administrarea de cortizon sau ACTH poate să dea naştere unor tulburări psihice şi neurologice. Încă de la începutul studierii acestor hormoni în artrita reumatismală s-a observat că remisiunea obţinută era însoţită de o euforie marcată. Iniţial s-a crezut că este vorba de o consecinţă naturală a efectului terapeutic spectacular, dar în curînd s-a văzut că nu sînt rare nici chiar modificările psihice mult mai profunde. Acestea pot îmbrăca diferite forme, ca de exemplu nervozitate, insomnie, modificări ale dispoziţiei sau psihicului şi psihopatii de tip maniacodepresiv sau de tip schizofrenic. S-au comunicat şi tentative de sinucidere. Actualmente nu este posibil să se atribuie efectele neuropsihice unei acţiuni metabolice specifice a hormonilor corticosuprarenali. Apariţia psihozei nu poate fi legată de nici o modificare chimică care se produce în timpul tratamentului; mai mult, se pare că nu există nici o relaţie directă între acestea şi dozajul hormonului sau alte semne sau simptome de hipercorticism. Totuşi există o relaţie între starea psihică anterioară a pacientului şi răspunsul său. De exemplu, reacţiile grave au mai multe şanse să apară la indivizii care au în antecedente psihoze sau alte semne de instabilitate nervoasă şi de

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 72

Comparaţie între datele din sindromul Cushing spontan şi cele produse de administrarea îndelungată a cortizonului şi a ACTH

Simptome şi semne	Incidenţa lor în sindromul Cushing spontan; 222 de cazuri (%)	Incidenţa lor în tratamentul îndelungat cu ACTH şi cortizon; durata medie: 14,8 luni; 100 de cazuri (%)	Incidenţa lor în tratamentul cu doze mari [1]; 69 de cazuri (%)	Incidenţa lor în tratamentul cu doze mici [2]; 31 de cazuri (%)
Obezitate „Cushing"	97	85	84	85
Hipertensiune sau creşterea presiunii sanguine	85	24	25	18
Tulburări menstruale sau impotenţă la bărbat	75	20	19	21
Hirsutism la femei	70	40	39	42
Vergeturi	68	3	3	3
Aspect pletoric	60	23	23	21
Astenie şi lombagii	58	36	44	28
Simptome mintale	40	36	35	41
Cefalee	39	8	7	11
Acnee, pigmentare etc.	37	15	13	20
Edem maleolar	35	45	46	44
Vindecare întîrziată a rănilor şi suprainfecţie	33	32	39	26
Purpură sau fragilitate vasculară	30	7	10	0
Polidipsie sau poliurie	28	4	6	0
Glicozurie	27	6	3	10
Exoftalmie	7	0	0	0
Virilism	6	0	0	0
Altele: osteoporoză, ulcer etc.				

(După Ragan, 1953, prin amabilitatea revistei *„Bulletin of the New York Academy of Medicine"*).

[1] 525 mg de cortizon pe săptămînă sau mai mult; 210 u. ACTH pe săptămînă sau mai mult.

[2] Pînă la 525 mg cortizon pe săptămînă sau 210 u. ACTH pe săptămînă.

obicei ele reprezintă intensificarea unei tulburări de personalitate preexistente. Pentru aceste motive, bolnavii cu un trecut de instabilitate nervoasă trebuie supuşi unui examen psihic amănunţit, iar beneficiile scontate în urma terapiei trebuie apreciate în funcţie de posibilitatea de a provoca tulburări psihice grave. Trebuie totuşi să subliniem faptul că absenţa unui trecut psihotic sau al unui deficit de comportare emoţională nu reprezintă o garanţie împotriva apariţiei de pshihoze în cursul terapiei hormonale. Mai mult, buna toleranţă a seriilor anterioare de ACTH sau cortizon nu ne asigură că nu se va produce un episod psihotic în timpul tratamentului ulterior (Clark şi alţii, 1953).

Vindecarea psihozelor provocate de hormoni se produce spontan dar necesită mai multe luni. La bolnavii care prezintă tentative de sinucidere, se poate utiliza terapia cu electroşocuri pentru a grăbi procesul de vindecare. Evoluţia procesului de vindecare a fost descrisă amănunţit de către Thorn şi colaboratorii (1953).

Dovezi obiective ale acţiunilor ACTH şi cortizonului asupra sistemului nervos central pot fi obţinute cercetînd modificările activităţii electrice a creierului. Practic, la toţi indivizii care prezintă modificări neuropsihiatrice pot fi detectate tulburări ale electroencefalogramei. Modificări ale aspectului undei cerebrale se produc aproape la toţi bolnavii supuşi tratamentului, în ciuda absenţei manifestărilor clinice. Aceste modificări constau în: 1) reducerea amplitudinii, regularităţii şi continuităţii undei α şi 2) apariţia unui mare număr de unde lente (3 pînă la 7 cicluri pe secundă) la întîmplare sau în salve, accentuate deseori prin hiperventilaţie (Hoeffer şi Glaser, 1950). De obicei, tulburările electroencefalografice dispar în decurs de o săptămînă după încetarea terapiei.

ACTH şi cortizonul au produs şi tulburări neurologice. Crizele convulsive, în special la copii, au apărut destul de frecvent pentru a sugera o legătură între ele şi tratament (Dorfman şi alţii, 1951; Sprague, 1951). S-au comunicat de asemenea cazuri de bolnavi care au intrat în comă.

Metabolismul electroliţilor. Efectele cortizonului şi ale ACTH asupra metabolismului electroliţilor au fost deja discutate. În anumite condiţii, acestea pot constitui reacţii secundare nocive. Retenţia de sodiu şi pierderea potasiului sînt tulburările cele mai frecvent întîlnite. Retenţia de sodiu apare mai frecvent în cursul tratamentului cu ACTH decît cu cortizon. La mulţi bolnavi, tulburările produse sînt foarte mici. La alţii se poate instala o retenţie de sodiu în cursul primelor zile de tratament; apoi electrolitul reţinut

Scanned with OKEN Scanner

este excretat şi se restabileşte un echilibru normal, deşi se continuă medicaţia. Totuşi la anumiţi indivizi, în special la cei cu insuficienţă cardiacă latentă sau manifestă sau cu alte tulburări care predispun la edeme, retenţia de săruri de sodiu şi apă poate fi progresivă. În astfel de situaţii trebuie luate măsuri corectoare sau să se întrerupă terapia. Dacă se prevede posibilitatea apariţiei edemelor ca o complicaţie în cursul tratamentului, pacientul va fi ţinut la o dietă cu sare puţină. Dacă totuşi se produc edeme, restricţia de sare şi diureticele mercuriale reuşesc deseori să mobilizeze electroliţii şi lichidele reţinute şi deci tratamentul nu trebuie întrerupt.

Excreţia crescută de potasiu este un fapt obişnuit în timpul administrării cortizonului sau ACTH. Mecanismul a fost deja discutat. Acest lucru are importanţă mică la bolnavii ce-şi menţin un aport alimentar normal, deoarece ei îşi restabilesc repede echilibrul potasic. Cu toate acestea, unii pacienţi pot prezenta hipopotasemie, tendinţă rapidă la oboseală, oboseală musculară şi modificări electrocardiografice. Administrarea zilnică pe cale orală a cîtorva grame de săruri de potasiu poate corecta de obicei tulburarea. Dacă deficitul este grav devine necesară perfuzarea intravenoasă a unei soluţii adecvate de săruri de potasiu. De asemenea trebuie avut în vedere că utilizarea de diuretice mercuriale, pentru a corecta retenţia de sodiu, poate să accentueze pierderea de potasiu.

Sistemul cardio-vascular. Efectele hormonilor corticosuprarenali asupra tensiunii arteriale au fost discutate amănunţit. În general, ACTH produce mult mai des hipertensiune decît cortizonul. Cu toate că ridicarea tensiunii nu este prea mare, pacienţii cu leziuni renale sau hipertensiune preexistentă trebuie urmăriţi cu atenţie în timpul tratamentului şi dacă este posibilă alegerea medicamentului vom prefera cortizonul mai curînd decît ACTH.

Metabolismul glucidic. Efectele ACTH şi ale cortizonului asupra metabolismului glucidic produc rareori efecte grave în timpul tratamentului. La mulţi bolnavi se pot observa mici modificări ale glicemiei sau ale toleranţei la glucoză. La alţii pot apărea hiperglicemii uşoare, glicozurii moderate şi o modificare a curbei de toleranţă la glucoză către tipul diabetic. Probabil că la acei bolnavi la care apare un diabet zaharat franc, în cursul terapiei, rezerva preexistentă de celule insulare este insuficientă. De exemplu, la mai multe din cazurile comunicate s-au putut decela antecedente familiale de diabet zaharat. Dacă se dă cortizon sau ACTH la indivizii cu diabet preexistent, atît glicozuria, cît şi nevoile de insulină cresc. Cu toate acestea, diabetul nu constituie o contraindicaţie absolută a tratamentului atît timp cît efectele asupra metabolismului glucidic pot fi corectate prin cantităţi adecvate de insulină, chiar dacă este nevoie de doze mari. Efectele ACTH şi ale cortizonului asupra metabolismului glucidic nu persistă după încetarea terapiei. Prin urmare, hormonii nu sînt diabetogeni, în sensul că utilizarea lor ar produce o tulburare permanentă a metabolismului glucidic.

Reacţiile tisulare la agresiuni. Hipercorticismul modifică reacţiile tisulare faţă de leziuni, infecţii sau toxine şi uneori pot apărea reacţii secundare nocive grave. De exemplu, la bolnavii la care se produce o peritonită acută în timpul tratamentului cu ACTH sau cortizon, nu apare nici febră, nici apărare abdominală. Astfel, un ulcer perforat poate rămîne nediagnosticat. Mai mult, s-a observat că efectul inhibitor al hormonilor corticosuprarenali asupra ţesutului de granulaţie poate avea o influenţă defavorabilă asupra evoluţiei unui ulcer preexistent. De aceea, administrarea acestor hormoni trebuie făcută cu grijă la bolnavii cu ulcer în antecedente (Habif şi alţii, 1950; Smyth, 1951; Gray şi alţii, 1951). De asemenea, hipercorticismul tulbură şi mecanismele de apărare care constau din reacţii granulomatoase. Astfel, cortizonul şi ACTH cresc sensibilitatea animalelor la tuberculoza experimentală. În clinică s-au înregistrat multe exacerbări după un tratament cu cortizon la bolnavii cu tuberculoză stabilizată. La fel, o infecţie piogenă, care este pe punctul de a se localiza, poate fi transformată într-o infecţie acută generală datorită efectelor antiinflamatoare ale hormonului. În fine, hipercorticismul tulbură producerea de ţesut de granulaţie, a fibroblaştilor şi a substanţei fundamentale şi vascularizaţia. Aceste efecte întîrzie procesul de vindecare al rănilor şi de aceea din punct de vedere teoretic intervenţiile chirurgicale sînt interzise în cursul tratamentului hormonal. Totuşi, efectele defavorabile asupra vindecării rănilor nu se observă decît la doze mari şi operaţiile pot fi efectuate fără grijă la bolnavii trataţi cu doze pînă la 100 mg cortizon/zi sau o doză terapeutică echivalentă de ACTH.

Efecte androgenice. Efectele androgenice sînt datorite produşilor metabolici ai steroizilor corticosuprarenali. Pot apărea reacţii secundare nocive, ca hirsutism şi căderea părului.

Efecte asupra altor glande endocrine. Aceste efecte nu sînt încă bine definite. Amenoreea din cursul tratamentului cu cortizon şi ACTH nu este neobişnuită. Se presupune că ea se datoreşte unei inhibiţii a secreţiei gonadotropinelor din hipofiza anterioară, provocată fie de concentraţia crescută de steroizi corticosuprarenali din circulaţie, fie de către produşii lor de degradare metabolică. Există anumite dovezi că funcţia tiroidiană poate fi modificată în cursul hipercorticismului. Efectele sînt foarte complexe. Pe de o parte, captarea iodului şi liberarea de hormon de către

glanda tiroidă sînt întrucîtva scăzute, în timp ce, pe de altă parte, utilizarea periferică a hormonului tiroidian pare să fie într-o oarecare măsură crescută (Thorn şi alţii, 1953).

Tulburări în metabolismul calciului. Hipercorticismul pare să favorizeze progresiunea osteoporozei la bolnavii cu artrite reumatice. Astfel, la femeile aflate în perioada postclimacterică, la care se instituie un tratament îndelungat cu doze moderate de hormon, s-au produs fracturi spontane (Ragan, 1953). Doze mai mari pot provoca fracturi chiar la indivizii mai tineri. Tratamentul cu cortizon poate produce tetanie în afecţiunile în care există factori care predispun la tulburări ale metabolismului calciului, ca de exemplu în sprue. De asemenea se pare că el tulbură eficacitatea dihidrotahisterolului în tratamentul hipoparatiroidismului (Moehlig şi Steinbach, 1954).

Hipercoagulabilitatea sîngelui. Cosgriff şi colaboratorii (1950, 1951) au observat o mare incidenţă a complicaţiilor tromboembolice, inclusiv embolii pulmonare fatale, la bolnavii care primesc ACTH şi cortizon. Cu toate că aceşti indivizi sufereau de boli care dau naştere la tromboze intravasculare, ideea că hipercorticismul determină o tendinţă la tromboze prin producerea unei hipercoagulabilităţi sanguine a luat naştere din datele de laborator. Astfel, un mare procent de bolnavi sub tratament cu ACTH şi cortizon prezintă o remarcabilă scurtare a timpului de coagulare, ca şi o scădere a timpului de coagulare întîrziat prin heparină. Aceste modificări se observă în decurs de 24 pînă la 48 de ore după instituirea terapiei şi par să fie legate de doză; ele pot persista mai multe zile după încetarea tratamentului. Nu se cunoaşte însă mecanismul prin care coagularea sanguină este modificată. Cosgriff şi colaboratorii atrag atenţia asupra pericolului de a provoca hipercorticism la bolnavii cu factori predispozanţi la tromboze intravasculare şi sugerează posibilitatea unei terapii profilactice cu medicamente anticoagulante, dacă administrarea unor doze mari de ACTH şi cortizon la astfel de indivizi este obligatorie.

Simptomele determinate de suprimarea tratamentului. În timpul administrării cortizonului, secreţia ACTH este suprimată şi glandele suprarenale se atrofiază. Cînd se încetează tratamentul, secreţia endogenă poate fi în primele zile insuficientă şi se poate produce hipocorticism. Acesta se poate manifesta prin astenie musculară, hipoglicemie moderată, o uşoară scădere a presiunii sanguine etc. sau printr-un grad mai important de insuficienţă suprarenală. Suprimarea tratamentului cu 11,17-oxisteroizi nu trebuie făcută niciodată brusc. Mai mult, în momentul încetării tratamentului, bolnavul trebuie să primească corticotropină. Pentru a asigura o activare adecvată a glandei este necesar să se administreze zilnic doze moderate de preparate de corticotropină retard, timp de 3—5 zile.

Tratamentul reacţiilor secundare şi indicaţiile pentru încetarea terapiei. Apariţia reacţiilor secundare nocive în hipercorticism necesită măsuri de corecţie, reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Desigur că gravitatea afecţiunii tratate influenţează în mare măsură atitudinea care se va lua.

Tulburările metabolismului electroliţilor trebuie prevenite. Se va urmări greutatea bolnavului, iar dacă apar edeme se restrînge aportul de sare. Dacă este necesar se vor utiliza diuretice. Insuficienţa cardiacă congestivă refractară la măsurile obişnuite de tratament contraindică continuarea tratamentului hormonal. *Alcaloza hipopotasemică* poate fi corectată de obicei prin administrarea de clorură de potasiu *per os*.

Tulburările uşoare ale *metabolismului glucidic* pot fi suprimate deseori prin măsuri dietetice; tulburările mai grave necesită utilizarea insulinei. Dacă hipercorticismul provoacă un diabet rezistent la insulină trebuie să se suprime tratamentul cu steroizi corticosuprarenali.

Infecţiile localizate sau generale trebuie tratate prin mijloace adecvate. Totuşi dacă este posibil, infecţiile grave vor fi tratate în timp ce organismul este adus într-o stare de eucorticism. Dacă la un pacient tratat cu doze mari de steroizi corticosuprarenali devine necesar *drenajul unui abces mare* sau o *intervenţie chirurgicală* importantă, se reduce doza la maximum 100 mg cortizon/zi. *Infecţia tuberculoasă* este o indicaţie pentru suprimarea terapiei hormonale.

Ulcerele sîngerînde şi *crizele abdominale* care ridică suspiciunea unei perforări viscerale sau a unei infecţii peritoneale indică imediata suprimare a tratamentului. *Tromboflebita periferică* impune utilizarea medicamentelor anticoagulante şi reducerea dozei de steroid sau ACTH. Un *episod tromboembolic major* necesită reducerea imediată a bolnavului la o stare de eucorticism. Dacă se produc *fracturi* trebuie reconsiderată cu atenţie întreaga situaţie a bolnavului. Dacă este absolut necesar să se menţină o stare de hipercorticism, tulburarea metabolismului calciului poate fi modificată prin utilizarea de estrogeni, androgeni şi o dietă cu mult calciu.

Tulburările psihice grave necesită încetarea terapiei. Tratamentul nu va fi reluat, deoarece reapariţia episodului psihic este foarte probabilă. Bolnavul trebuie să fie supravegheat de psihiatru în timpul şi după suprimarea tratamentului.

Menţionăm din nou *tehnica întreruperii* tratamentului cu 11,17-oxisteroizi. Din cele de mai sus reiese că bolnavii la care se impune întreruperea tratamentului se află de obicei într-o stare de agresiune gravă. În aceste condiţii, menţinerea unei funcţii potrivite a

Scanned with OKEN Scanner

sistemului hipofiză anterioară-cortex suprarenal este absolut necesară. Întreruperea bruscă a steroizilor va precipita o insuficienţă suprarenală gravă, deoarece glandele pacientului au devenit hipoplazice. Prin urmare se va da ACTH în timpul în care se reduce doza de 11,17-oxisteroid. O perfuzie intravenoasă de 20 u. ACTH administrate timp de 8 ore, 3 zile succesiv, este suficientă pentru a reactiva glanda. La sfîrşitul acestei perioade, atît ACTH, cît şi steroidul, pot fi suprimate şi ne putem baza din nou pe mecanismele homeostatice ale bolnavului.

NOI PRODUŞI SINTETICI DE TIP CORTIZONIC ŞI INDICAŢIILE LOR*

Chimie. Pornind de la necesităţile clinice, eforturile chimiştilor s-au îndreptat pentru a realiza sinteza unor corticosteroizi cu o acţiune antiinflamatoare crescută, dar cu efecte secundare scăzute, în special în ceea ce priveşte retenţia de sodiu.

Astfel s-au obţinut trei grupe de compuşi: (1) Derivaţii halogenaţi, care au fluor în poziţia 9α-, compuşii mai importanţi fiind *triamcinolonul* (16-hidroxi-9α-fluorprednisolon) şi 9 α-*fluorhidrocortizonul*. (2) Derivaţii aşa-numiţi *delta* ai cortizonului şi hidrocortizonului şi care au o dublă legătură între C_1 şi C_2: *prednisonul* (1-dehidrocortizon) şi *prednisolonul* (1-dehidrohidrocortizon). (3) Derivaţii cu un metil sau hidroxil la C_{16} dintre care cel mai important este *dexametasonul* (decadron) cu formula 9 α-fluoro-16-α-metil-prednisolon.

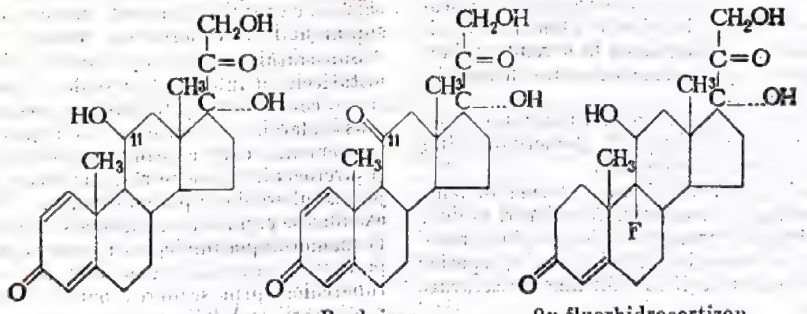
Formulele noilor compuşi sînt expuse mai jos.

Relaţia dintre structură şi activitate. Prin sinteza compuşilor halogenaţi şi mai ales a celor de fluor s-a obţinut o mărire a eficacităţii corticoterapiei. Astfel fluorhidrocortizonul este de 25 de ori mai activ decît cortizonul, hidrocortizonul şi dezoxicorticosteronul; are însă o mare capacitate de a reţine sodiul, un miligram peroral fiind echivalent cu 25 mg de dezoxicorticosteron injectat, ceea ce restrînge indicaţiile produsului. Compuşii delta, prednisonul şi prednisolonul sînt de cinci ori mai activi decît cortizonul în ceea ce priveşte mai ales efectele antiinflamatoare, scăzînd în acelaşi timp efectele secundare şi mai ales retenţia sodică, ceea ce măreşte mult indicaţiile, permiţînd în acelaşi timp asocierea unui regim mai larg şi o administrare pe perioade mai lungi de timp. Triamcinolonul care este un derivat halogenat al prednisolonului este de şase ori mai activ decît cortizonul, avînd în schimb un efect mult mai mic de retenţie a sodiului faţă de prednison şi prednisolon. Desigur că cel mai mare progres s-a realizat prin sinteza dexametasonului, care este de 190 ori mai activ antiinflamator decît hidrocortizonul, acţiunea de retenţie a sodiului şi eliminare a potasiului este aproape nulă, modifică mai puţin metabolismul glucidic decît ceilalţi steroizi, are o toleranţă digestivă mai mare şi cu scăderea fenomenelor secundare, în acelaşi timp fiind un intens inhibitor al ACTH.

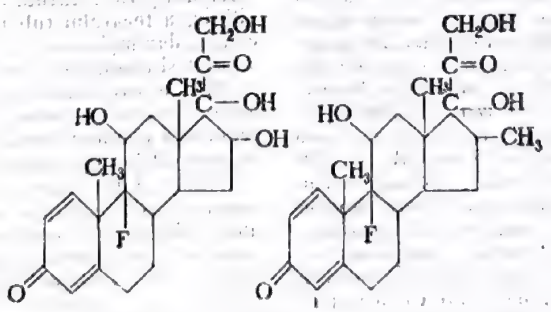
Preparate şi căi de administrare. *Fluorhidrocortizonul* se prezintă sub formă de comprimate de 0,1 mg, 0,25 mg şi 1 mg administrîndu-se *per os*; se mai găseşte şi sub formă de pomadă sau loţiune ce au concentraţii de 1, 2 şi 5% ale produsului şi care se utilizează pentru tratamente locale.

Triamcinolonul se dă peroral în tablete de 4 mg.

Prednisonul ca şi *prednisolonul* se găsesc sub formă de tablete conţinînd 2,5 mg şi 5 mg. Se administrează pe cale bucală. Acetatul sau trimetil-acetatul se utilizează pe cale intraarticulară sau intramusculară. Pentru utilizare intravenoasă se întrebuinţează succinatul de sodiu. Pomezile se pare că sînt iritante preferîndu-se cele ce conţin hidrocortizon.



Prednisolon (1-dehidrohidrocortizon) — Prednison (1-dehidrocortizon) — 9α-fluorhidrocortizon



Triamcinolon (16-hidroxi-9α-fluoroprednisolon) — Dexametason (decadron) (9α-fluoro-16-α-metil-prednisolon)

* Completări aparţinînd Editurii medicale.

Dexametasonul se dă *per os* în tablete de 0,5 mg.

Posologie. Doza *per os* a *fluorhidrocortizonului* este de 0,25—0,50 mg, doza maximă fiind de 3 mg cînd apar fenomene toxice. Doza de întreţinere este variabilă în boala Addison fiind de 0,5 mg la 2—3 zile.

Prednisonul şi prednisolonul utilizaţi mai ales pe cale orală se administrează, în afara leucemiilor acute cînd se dau 100 mg pe zi, în doze de atac ce variază de la caz la caz între 30 şi 60 mg, pentru ca apoi să se scadă progresiv, doza de întreţinere fiind de 10—25 mg, ea putînd fi dată perioade lungi de timp.

La *dexametason* doza de atac este de 2—4 mg pe zi, iar doza de întreţinere 0,25—1,5 mg.

Întrebuinţări. Sinteza noilor produşi amintiţi, care au o mai marcată acţiune antiinflamatoare şi efecte secundare şi de retenţie sodică scăzute, a reprezentat un nou succes în tratamentul altor afecţiuni pe lîngă cele la care au reprezentat o medicaţie în plus faţă de cortizon.

Bolile de colagen. Atît în toate formele de reumatism cît mai ales în formele de reumatism acut, ca şi în celelalte boli de colagen, cortizonul a fost aproape complet înlocuit de prednison şi prednisolon ca şi de dexametason, ce se pot administra lungi perioade de timp, chiar şi ani, fără a apărea prea multe fenomene secundare. Efectele terapiei sînt diminuarea pînă la dispariţia durerilor, scăderea febrei şi a vitezei de sedimentare, ce se pot observa chiar din primele zile de administrare.

Bolile digestive. Se utilizează în sindroamele diareice ce nu răspund la alte terapeutici ca şi în alergiile tractusului digestiv.

Bolile renale. În general se consideră că hormonoterapia şi în special cea cu deltacorticoizi şi dexametason, care au şi acţiunea de a inhiba secreţia de aldosteron şi deci de a reduce sindromul edematos, este tratamentul cu cele mai bune rezultate în sindromul nefrotic. Efectele se datoresc probabil reducerii proteinuriei, care are loc atît prin corectarea permeabilităţii anormale ce se produce la nivelul glomerulilor cît şi prin creşterea capacităţii de resorbţie de la nivelul tubilor. Se recomandă (Goodman, Baxter) doze adecvate de steroizi şi perioade suficient de lungi.

Prednisonul a dat rezultate bune şi în glomerulonefritele purpurii reumatoide ca şi în stadiul iniţial al glomerulonefritei acute, cînd predomină sindromul edematos.

Dermatologie. Lichenul plan acut şi unele forme de alopecie răspund la tratamentul cu corticoizi. Ameliorări rapide, uneori permanente, se obţin în dermatitele alergice, în dermatitele de contact ca şi în dermatita exfoliatrice, în special dacă sînt datorite hipersensibilităţii la medicamente ca săruri de aur, sulfamide etc.

În ultimul timp, corticoterapia şi mai ales ACTH şi prednisonul au căpătat o utilizare din ce în ce mai largă în *bolile sanguine.*

Astfel, în afară de sîngerările de origine vasculară, ca purpura reumatoidă şi pseudohemofiliile vasculare, de sîngerările prin deficit plachetar, ca trombopeniile esenţiale (fie acute, prin reacţii alergice faţă de infecţii, substanţe chimice, medicamente, fie în formele cronice cu sau fără hipersplenism) şi trombastenii, corticoterapia se utilizează în toate formele de fibrinopenii unde acţionează favorabil probabil prin scăderea profibrinolizinelor, în tendinţa la sîngerări, în disproteinemii (mielom multiplu, purpura hiperglobulinemică, crioglobulinemie). Rezultate bune au fost obţinute în granulocitopeniile cu anticorpi, ca cele medicamentos-alergice, prin autoanticorpi şi în cele toxice (raze X), ca şi în panmieloftizie. Datorită faptului că hormonii corticosuprarenali induc, cel puţin temporar, o regresie a ţesutului limfoid sînt utili ca măsură paliativă în leucozele limfatice acute şi cronice. Acelaşi efect paliativ îl au şi în leucozele mieloide acute şi în special la copii, reuşind să amelioreze temporar tabloul clinic şi hematologic, doza fiind de 100 mg cortizon/zi. De asemenea se utilizează şi în puseurile de acutizare ale leucozelor mieloide cronice, ca şi în crizele hemolitice din limfogranulomatoză şi limfosarcom.

Utilitatea corticoterapiei şi în special a prednisonului şi dexametasonului în *afecţiunile hepatice* suscită un interes din ce în ce mai viu. De la exagerările unor autori care recomandă terapia în toate formele de hepatită virală, datorită faptului că au apărut numeroase recăderi, probabil prin deficit de imunizare, indicaţiile s-au restrîns la formele severe şi prelungite de hepatită virotică, în care este alterată starea generală, bilirubinemia depăşeşte 150 mg‰ şi apar semne de icter grav (modificarea conştiinţei, *foetor hepaticus*, comă hepatică). Acolo unde există şi o componentă angiocolitică se asociază la antibiotice, prednisonul avînd şi o acţiune coleretică. Indicaţia majoră este în hepatita cronică cirogenă colostatică şi în general în hepatitele cronice şi în ciroze, în ultimele prednisonul avînd şi un efect antiedematos prin acţiunea renală şi de inhibare a aldosteronului.

Corticoizii se utilizează şi în *cefaleele* rezistente la alte terapeutici, în cefaleele postpneumoencefalografice (cu condiţia ca cefaleea să nu fie funcţională sau psihogenă); în polinevritele acute toxice, ameliorarea se produce în 3—14 zile de la începutul tratamentului, ea fiind în funcţie de severitatea afecţiunii şi de precocitatea tratamentului. În herpesul zoster produc o ameliorare spectaculară a durerii în decurs de 24—36 de ore.

Infecţia tuberculoasă. Aplicarea fără rezultat, ba chiar cu agravări, a hormonoterapiei corticosuprarenale în tuberculoza experimentală, ca şi apariţia sporadică de reactivări de procese tuberculoase stinse, în cursul aceleiaşi terapii, a dus pentru o lungă perioadă de timp la discreditarea ei ca agent terapeutic în tuberculoza umană. O dată cu asocierea în clinică a tuberculostaticelor cu hormonoterapia, problema a căpătat cu totul alt aspect, ducînd la utilizarea hormonilor suprarenali în tuberculoza umană.

Substratul asocierii hormonoterapiei corticale cu tuberculostaticele în infecţia tuberculoasă este următorul: hormonii reduc componenta inflamatoare nespecifică (alveolită edematoasă alergic-inflamatoare) din jurul focarului tuberculos, componentă care cuprinde un exsudat cu metaboliţi toxici şi piretogeni, care este răspunzătoare de simptomatologia majoră a tuberculozei pulmonare acute. Prin influenţarea acestui exsudat se explică ameliorarea stării generale. În acelaşi timp, hormonoterapia împiedică formarea unei bariere inflamatoare pe care o realizează organismul în scopul de a limita procesul tuberculos, prin scăderea permeabilităţii capilare, reducerea proliferării endoteliale şi fibroblastice, ca şi prin scăderea infiltraţiei limfocitare şi a multiplicării celulelor granulomatoase din jurul focarului. În acest fel se realizează o permeabilizare a focarului tuberculos, care permite diseminarea bacilului, dar mai ales pătrunderea tuberculostaticelor în focar. În acelaşi timp, hormonoterapia se opune şi efectelor nefavorabile ale streptomicinei (închistarea proceselor infiltrative, geneza tuberculoamelor, fibrozări de calitate dubioasă şi reducerea cîmpului respirator prin fibrozări întinse mai ales în sectorul bronhiolo-alveolar).

Datorită acţiunii asupra componentei exsudative alergice accentuate, corticoterapia asociată tuberculostaticelor este mai ales utilizată în *tuberculoza seroaselor.* În *meningita tuberculoasă*, corticoterapia duce la regresia focarelor miliare de pe meninge, împiedică formarea endarteritelor, reduce incidenţa blocajului spinal sau ventricular, în general ameliorează prognosticul final şi scade proporţia de sechele. Cu toate că rezultatele cele mai bune se obţin prin aplicarea precoce, se pot obţine rezultate spectaculare chiar şi în cazurile avansate cu leziuni neurologice importante. Calea de administrare este paren-

Scanned with OKEN Scanner

terală, *per os* sau intrarahidiană (hidrocortizon, 25 mg). În *pleurezia sero-fibrinoasă acută*, corticoterapia asociată cu tuberculostatice scurtează evoluția bolii, usucă rapid revărsatul pleural, nelăsînd de cele mai multe ori nici o sechelă. În formele subacute și cronice de tuberculoză pleurală, limitează procesele exsudativ-productive și sechelele. Deci, hormonoterapia trebuie instalată cît mai precoce în primele 7 zile de boală, eficacitatea cea mai mare obținîndu-se prin perfuzii intravenoase lente (de 8 ore) cu 25—50 mg ACTH, exsudatul dispărînd în 7—15 zile. Nu se mai recomandă administrarea intrapleurală. În *diseminările hematogene grave*, ca și în *tuberculozele pneumonice* și *bronhopneumonice*, corticoterapia reduce fenomenele toxice generale, ca și dispneea, grăbind regresiunea nodulului miliar și micșorînd potențialul de fibrozare interstițială. În *procesele recente* se întrebuințează pentru a obține o resorbție completă și a împiedica cazeificarea și închistarea. În *formele obișnuite de tuberculoză a adultului*, corticoterapia este indicată numai în episoadele evolutive.

Corticoterapia în infecții. Dacă, la fel ca și în tuberculoză, studiile experimentale, ca și existența unor cazuri clinice de septicemii declanșate de corticoterapie, au determinat ca mult timp această terapeutică să reprezinte o contraindicație în infecții; în ultimul timp au apărut în literatură o serie de succese obținute cu corticoterapie, care au dus la reactualizarea problemei și chiar la exagerarea extinderii aplicării ei.

Corticoizii suprarenalieni, modificînd în mod evident răspunsurile alergice și inflamatoare ale organismului, reușesc să reducă anumite manifestări nedorite locale, ca și generale, ale bolii. Totuși, în același timp sînt considerabil reduse și mecanismele normale de apărare ale organismului față de infecția generalizată (Germuth, 1956). Prin urmare, în tratamentul bolilor inflamatoare datorite agenților infecțioși trebuie utilizate antibiotice eficace dacă se întrebuințează corticoizi (Kass, 1957).

În general autorii sînt de acord că indicațiile corticoterapiei sînt în insuficiența suprarenală acută din cursul *meningitei meningococice* (sindromul Waterhouse-Friderichsen) în care se recomandă hemisuccinat de hidrocortizon intravenos, în bolile infecțioase cu toxemie crescută datorită, fie exotoxinelor, fie endotoxinelor ca în *scarlatina malignă*, absolut indicată în *febra tifoidă* gravă, ataxoadinamică, în *bruceloza* acută evolutivă hiperpiretică, în tablourile grave ale *toxiinfecțiilor alimentare* cu diferite salmonele, în fazele hiperergice ale bolilor infecțioase, ca *mononucleoza infecțioasă*, *endocarditele subacute* mai ales abacteriene, în *laringo-traheitele acute sufocante*, *crupuri gripale*, *în encefalite*, *encefalomielite* și *mielite postinfecțioase* imunobiologice și toxice.

Dacă în general este admis că tratamentul cu hormonii corticosuprarenali este indicat în infecțiile bine individualizate cu aspect grav sau acute, refractare la terapeutica obișnuită, cu alergie față de antibiotice și cu aspect hiperergic, el este *contraindicat* în cursul acelor boli infecțioase, bacteriene, virotice sau micotice în care predomină procesele de multiplicare a germenilor și tendința la diseminare a infecției și mai ales în cazul cînd nu ne stau la dispoziție antibiotice eficace capabile să oprească multiplicarea germenilor respectivi *

* *Boland W. C.* — *The Med. Clin. of N. America*, 1957, pag. 553
David J. — *Annales de clinique*, 1959, nr. 2, p. 9.
Di Raimondo V. C., Forsham P. H. — *Metabolism*, 1958, nr. 7, p. 5.
Goodman H. C., Baxter Y. H. — *Metabolism*, 1958, nr. 7, p. 40.
Heilmeyer L., Schmidt Fr. — *Deut. Med. Wschr.*, 1955, 1 Iulie, p. 992.
Milliez P., Laroche C., Lagrue G. — *Sem. Hôp.*, 1957, nr. 82—83, p. 3033.
Thorn G. W., Nelson D. H., Renold A. E. — *J. A. M. A.*, 1958, nr. 168, pag. 2130.
Wolframm R. și colab. — *Sem. Hôp.*, 1959, nr. 60—61, p. 2305.

HORMONI STEROIZI ANESTEZICI

HIDROXIDIONUL

Hidroxidionul (viadril, presuren) face parte din categoria steroizilor anestezici. După punerea în evidență de către Selye (1941) a proprietăților hipnotice ale pregnandionului a urmat descoperirea unor hormoni steroizi dotați cu acțiuni anestezice. Dintre aceștia, deocamdată, numai hidroxidionul ocupă un loc important în arsenalul medicamentos al anesteziologiei moderne.

Chimie. Din punct de vedere chimic, hidroxidionul este sarea de sodiu a hemisuccinatesterului de 21-hidroxipregnandiol. Substanța se prezintă sub forma unor cristale albe, fine, ușor solubile în apă, ser fiziologic și novocaină. Nu se va amesteca cu sărurile de pethidină, tubocurarină și succinilcolină, deoarece exercită față de acestea un oarecare grad de incompatibilitate.

Acțiuni farmacologice. Hidroxidionul, deși este un derivat al hormonilor steroizi, posedă numai proprietăți deprimante centrale, avînd ca principală consecință farmacologică producerea anesteziei generale. Efectele narcotice nu se însoțesc de modificări hormonale și sînt, în general, de scurtă durată. După Galley, durata medie de instituire a anesteziei este de aproximativ 3 minute și durează 20—25 de minute. Inducția este ușoară și plăcută, predispunînd la un somn foarte apropiat de cel fiziologic, iar trezirea nu este urmată de somnolență ulterioară.

Principalul avantaj al folosirii hidroxidionului este reprezentat însă de faptul că acțiunea deprimantă centrală afectează în măsură foarte mică centrii vitali. Așa se explică lipsa accidentelor respiratorii și cardio-vasculare din timpul anesteziei cu acest produs. Amplitudinea respirației crește inițial, pentru ca pe măsură ce narcoza devine mai profundă să se instaleze o stare de hipopnee ușor de îndepărtat. Apneea se produce rar, numai după doze mari și repetate, și este de scurtă durată. Presiunea sanguină este, de asemenea, puțin influențată în sens depresor, mai ales la hipertensivi și cașectici. Pulsul devine mai frecvent în cazurile cînd anestezicul se administrează sub formă de perfuzie în cantități mari de lichid. Uneori se constată un oarecare grad de cianozare a feței, mai frecventă cînd hidroxidionul se asociază cu protoxidul de azot. Faptul se datorește deplasării sîngelui către periferie și hipoxiei tisulare. El poate fi îndepărtat prin simpla înlocuire a protoxidului de azot cu ciclopropan.

O acțiune mai neplăcută exercită hidroxidionul asupra venelor. La acest nivel se produc fenomene de iritație locală manifestate prin dureri și tromboflebită apărute pe traiectul venelor folosite pentru injectarea substanței. Pentru a le preveni s-a propus includerea anesteziculului într-o soluție de novocaină 0,25—0,50 g % sau injectarea sa rapidă. În ceea ce privește modul de acțiune se admite că la baza proprietăților anestezice ale hidroxidionului stau perturbări metabolice similare cu cele provocate de barbiturice.

Întrebuințări clinice, mod de administrare și posologie. Hidroxidionul poate fi întrebuințat singur sau asociat cu medicația preanestezică în chirurgie și în alte domenii ale medicinei.

În scop de explorare, acțiunea lui anestezică este folosită în laringoscopii, bronhoscopii, esofagoscopii, cistoscopii, rec-

Scanned with OKEN Scanner

toscopii etc. În asemenea împrejurări sînt suficiente 400—500 mg. Efectele anestezice încep a fi tot mai utilizate însă pe scară largă în chirurgia generală (intervenţii pe tiroidă, torace, abdomen) şi în obstetrică şi ginecologie, avînd avantajele unei toxicităţi mai reduse decît a barbituricelor. Cînd drogul se administrează singur, sînt necesare cantităţi mai mari, de 3 sau chiar 4 g, pentru a obţine o anestezie de lungă durată; cînd se recurge la premedicaţie cu atropină 0,5 mg şi pethidină 50—100 mg, sînt suficiente 1—2 g de anestezic. De obicei, hidroxidionul se asociază cu protoxidul de azot sau cu ciclopropanul, ale căror efecte narcotice apar astfel mult potenţate.

Soluţia 2,5% rezultată din dizolvarea pulberii care se găseşte în fiole de 500 mg substanţă, în 20 ml apă distilată sau ser fiziologic, se injectează ca atare intravenos sau în lichidul de perfuzie cu novocainã. Accidentele sînt rare şi fără gravitate.

BIBLIOGRAFIE

Addison, T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. Samuel Highley, London, 1855.

Albright, F. The effect of hormones on osteogenesis in man. *Recent Progr. Hormone Research*, 1947, **1**, 293—345.

Allers, W. D., E. C. Kendall. Maintenance of adrenalectomized dogs without cortin, through control of mineral constituents of diet. *Am. J. Physiol.*, 1937, **118**, 87—94.

Almy, T. P. Refractory case of idiopathic steatorrhea (nontropical sprue), with observations on therapeutic effects of salt-poor human albumin and of adrenocorticotropic hormone. *Ann. Int. Med.*, 1951, **34**, 1041—1048.

Bachr, G., L. J. Soffer. Treatment of disseminated lupus erythematosus with cortisone and adrenocorticotropin. *Bull. New York Acad. Med.*, 1950, **26**, 229—234.

Baker, B. L., W. L. Whitaker. Interference with wound healing by local action of adrenocortical steroids. *Endocrinology*, 1950, **46**, 544—551.

Barnett, H. L., Forman, C. W., McNamara, H., W. W. McCrary. The effect of adrenocorticotrophic hormone on children with the nephrotic syndrome. II. Physiologic observations on discrete kidney functions and plasma volume. *J. Clin. Investigation*, 1951, **30**, 227—235.

Baumann, E. J., S. Kurland. Changes in inorganic constituents of blood in suprarenalectomized cats and rabbits. *J. Biol. Chem.*, 1927, **71**, 281—302.

Benedict, J. D., Forsham, P. H., Roche, M., Soloway, S., DeW. Stetten, Jr. Effect of salicylates and adrenocorticotropic hormone upon missible pool of uric acid in gout. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 1104—1111.

Bennett, I. L., Jr., Berthrong, M., A. R. Rich. A further study of the effect of adrenocorticotropic hormone (ACTH) upon the experimental cardiovascular lesions produced by anaphylactic hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1951, **88**, 197—209.

Berthrong, M., Rich, A. R., P. C. Griffith. Study of effect of adrenocorticotropic hormone (ACTH) upon experimental cardiovascular lesions produced by anaphylactic hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1950, **86**, 131—140.

Bjørneboe, M., Fischel, E. E., H. C. Stoerk. The effect of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on the concentration of circulating antibody. *J. Exper. Med.*, 1951, **93**, 37—48.

Bliss, E. L., Nelson, D. H., L. T. Samuels. Effects of intravenos ACTH on blood levels of 17-hydroxycorticoids and circulating leukocytes. *J. Clin. Endocrinol.*, 1954, **14**, 423—439.

Bordley, J. E. Observations on changes taking place in upper respiratory tract of patients under ACTH and cortisone therapy. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1950, **87**, 415—424.

Borman, A., F. M. Singer. Adrenocortical activity of 9 α-halo derivatives of cortisone and hydrocortisone. *Fed. Proc.*, 1954, **13**, 185.

Borman, A., Singer, F. M., P. Numerof. Growthsurvival and sodium retaining activity of 9 α-halo derivatives of hydrocortisone. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1954, **86**, 570—573.

Brown-Séquard, C. E. Recherches expérimentales sur la production d'une affection convulsive épileptiforme, à la suite de lésions de la moélle epiniére. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 1856, **42**, 542—546.

———. Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales. *Ibid.*, 1856, **43**, 422—425.

Brunsting, L. A., Slocumb, C. H., J. W. Didcoct. Effects of cortisone on acute disseminated lupus erythematosus. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1950, **25**, 479—482.

Carey, R. A., Harvey, A. M., J. E. Howard. Effect of adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisone on course of disseminated lupus erythematosus and periarteritis nodosa. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1950, **87**, 425—460.

Carey, R. A., Harvey, A. M., Howard, J. E., P. F. Wagley. Effect of adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisone on drug hypersensitivity reactions. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1950, **87**, 354—386.

Carey, R. A., Harvey, A. M., Howard, J. E., W. L. Winkenwerder. Effect of adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisone on course of chronic bronchial asthma. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1950, **87**, 387—414.

Cheng, C. P., Sayers, G., Goodman, L. S., C. A. Swinyard. Discharge of adrenocorticotrophic hormone from transplanted pituitary tissue. *Am. J. Physiol.*, 1949, **159**, 426 — 432.

Clark, L. D., Quarton, G. C., Cobb, S., W. Bauer. Further observations on mental disturbances associated with cortisone and ACTH therapy. *New England J. Med.*, 1953, **249**, 178—183.

Collip, J. B., Anderson, E. M., D. L. Thomson. Adrenotropic hormone of anterior pituitary lobe. *Lancet*, 1933, **2**, 347 — 348.

Commons, R. R., C. P. Calloway. Adenomas of adrenal cortex. *Arch. Int. Med.*, 1948, **81**, 37—41.

Conn, J. W., Fajans, S. S., L. H. Louis. Metabolic effects in man of orally and parenterally administered corticosterone (compound B). *Tr. A. Am. Physicians*, 1951, **64**, 269—278.

Cooke, R. A., Sherman, W. B., Menzel, A. E. O., Chapin, H. B., Howell, C. M., Scott, R. B., Myers, Phyllis A., Lillian M. Downing. ACTH and cortisone in allergic diseases. *J. Allergy*, 1951, **22**, 211—236.

Cori, C. F., Gerty T. Cori. The fate of sugar in the animal body. VII. The carbohydrate metabolism of adrenalectomized rats and mice. *J. Biol. Chem.*, 1927, **74**, 473—494.

Cosgriff, S. W. Thromboembolic complications associated with ACTH and cortisone therapy. *J. Am. M. A.*, 1951, **147**, 924—926.

Cosgriff, S. W., Dielenbach, A. F., W. Vogt, Jr. Hypercoagulability of the blood associated with ACTH and cortisone therapy. *Am. J. Med.*, 1950, **9**, 752—756.

Scanned with OKEN Scanner

S. H. Bassett. Prolonged treatment of a case of periarteritis nodosa with ACTH: the effective dose as measured by metabolic balances. *J. Clin. Endocrinol.*, 1951, **11**, 375—394.

Levin, M. H., Rivo, B., Scott, W., Figuiroa, W. G., Fred, L., T. F. Barrett. The prolonged treatment of rheumatoid arthritis with cortisone and corticotropin. *Am. J. Med.*, 1953, **14**, 265—274.

Lewis, R. A., Kuhlman, D., Delbue, C., Koepf, G. F., G. W. Thorn. Effect of adrenal cortex on carbohydrate metabolism. *Endocrinology*, 1940, **27**, 971—982.

Li, C. H., Evans, H. M., M. E. Simpson. Adrenocorticotropic hormone. *J. Biol. Chem.*, 1943, **149**, 413—424.

Loeb, R. F. Effect of sodium chloride in the treatment of a patient with Addison's disease. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1933, **30**, 808—812.

Loeb, R. F., Atchley, D. W., Benedict, E. M., J. Leland. Electrolyte balance studies in adrenalectomized dogs with particular reference to excreation of sodium. *J. Exper. Med.*, 1933, **57**, 775—792.

Long, J. B., C. B. Favour. Ability of ACTH and cortisone to alter delayed type bacterial hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1950, **87**, 185—202.

Long, C. N. H., Edith G. Fry. Regulation of ACTH secretion. *Recent Progr. Hormone Research*, 1951, **7**, 75—105.

Long, C. N. H., Katzin, B., Edith G. Fry. Adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology*, 1940, **26**, 309—344.

Long, C. N. H., F. D. W. Lukens. Effect of adrenalectomy and hypophysectomy upon experimental diabetes in cat. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1935, **32**, 743—745.

———. Effects of adrenalectomy and hypophysectomy upon experimental diabetes in cat. *J. Exper. Med.*, 1936, **63**, 465—490.

Luetscher, J. A., Q. B. Deming. Treatment of nephrosis with cortisone. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 1576—1587.

Luetscher, J. A., Deming, Q. B., B. B. Johnson. Treatment of nephrosis with pituitary adrenocorticotrophin. *J. Clin. Investigation*, 1951, **30**, 1530—1541.

McDonald, P. R., Leopold, I. H., Vogel, A. W., R. D. Mulberger. Hydrocortisone (compound F) in ophthalmology. *A.M.A. Arch. Ophth.*, 1953, **49**, 400—411.

McEwen, C., Bunim, J. J., Baldwin, J. S., Kuttner, A. G., Appel, S. B., A. J. Kaltman. Effect of cortisone and ACTH on rheumatic fever. *Bull. New York Acad. Med.*, 1950, **26**, 212—228.

Mach, R. S., Fabre, J., Duckert, A., Borth, R., P. Ducommun. Action clinique et métabolique de l'Aldosterone (Electrocortine). *J. Suisse de Med.*, 1954, **84**, 407—416.

Machella, T. E., O. R. Hollan. The effect of cortisone on the clinical course of chronic regional enteritis and chronic idiopathic ulcerative colitis. *Am. J. M. Sc.*, 1951, **221**, 501—507.

Mason, H. L., W. W. Engstrom. 17-Ketosteroids: their origin, determination and significance. *Physiol. Rev.*, 1950, **30**, 321—374.

Mason, H. L., Power, M. H., Rynearson, E. H., Ciaramelli, L. C., Li, C. H., H. M. Evans. Results of administration of anterior pituitary adrenocorticotrophic hormone to normal human subject. *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, **8**, 1—14.

Massel, B. F., Warren, J. E., Sturgis, G. P., Hull, B., E. Craige. Clinical response of rheumatic fever and acute carditis to ACTH. *New England J. Med.*, 1950, **242**, 641—647; 692—698.

Metcoff, J., Rance, C. P., Kelsey, W. M., Nakasone, N., C. A. Janeway. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy of the nephrotic syndrome in children. *Pediatrics*, 1952, **10**, 543—566.

Meyers, M. C., Miller, S., Linman, J. W., F. H. Berthell. Use of ACTH and cortisone in idiopathic thrombocytopenic purpura and idiopathic acquired hemolytic anemia. *Ann. Int. Med.*, 1952, **37**, 352—361.

Mirick, G. S. The effects of ACTH and cortisone on antibodies in human beings. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1951, **88**, 322—351.

Moehlig, R. C., A. L. Steinbach. Cortisone interference with calcium therapy in hypoparathyroidism. *J. Am. M. A.*, 1954, **154**, 42—44.

Olson, R. E., Thayer, S. A., L. J. Kopp. Glycogenic activity of certain crystalline steroids of adrenal cortex when administered singly and with cortical extract to fasted, normal and adrenalectomized rats. *Endocrinology*, 1944, **35**, 464—472.

Oppel, T. W., Coker, C., A. T. Milhorat. Effect of pituitary and adrenocorticotropin (ACTH) in dermatomyositis. *Ann. Int. Med.*, 1950, **32**, 318—324.

Opsahl, J. C. Dermal spreading of India ink with and without hyaluronidase as influenced by hormones from adrenal cortex. *Yale J. Biol. & Med.*, 1949, **21**, 487—498.

Perera, G. A. Adrenal cortex and hypertension. *Bull. New York Acad. Med.*, 1950, **26**, 75—92.

———. Endocrine factors in hypertension. *Ibid.*, 1952, **28**, 43—51.

Perera G. A., D. W. Blood. Pressor activity of desoxycorticosterone acetate in normotensive and hypertensive subjects. *Ann. Int. Med.*, 1947, **27**, 401—404.

Perera, G. A., Fleming, T. C., Pines, K. L., M. Crymble. Cortisone in hypertensive vascular disease. *J. Clin. Investigation*, 1950, **29**, 739—744.

Perera, G. A., Knowlton, A. I., Lowell, A., R. F. Loeb. Effect of desoxycorticosterone acetate on blood pressure of man. *J. Am. M. A.*, 1944, **125**, 1030—1035.

Pincus, G., F. Elmadjian. Pituitary-adrenal system. *Ann. Rev. Physiol.*, 1954, **16**, 403—428.

Plotz, C. M., Blunt, J. W., Jr., C. Ragan. Effect of pituitary adrenocorticotropic hormone (ACTH) on disseminated lupus erythematosus. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1950, **61**, 913—918.

Plotz, C. M., Howes, E. L., Blunt, J. W., Meyer, K., C. Ragan. Action of cortisone on mesenchymal tissues. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1950, **61**, 919—921.

Plotz, C. M., Knowlton, A. I., C. Ragan. Natural history of Cushing's syndrome. *Am. J. Med.*, 1952, **13**, 597—614.

Polley, H. F., Ward, I. E., Slocumb, C. H., P. S. Hench. Importance of dosage in prolonged oral administration of cortisone in rheumatoid arthritis. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1951, **38**, 937—938.

Ragan, C. Experiences with adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisone. *Advances Int. Med.*, 1952, **5**, 372—397.

———. Corticotropin, cortisone and related steroids in clinical medicine: practical considerations. *Bull. New York Acad. Med.*, 1953, **29**, 355—376.

Ragan, C., Demartini, F., Lamont-Havers, R., Jessar, R. A., Vaillancourt, de G., A. W. Grokoest. Critical appraisal of current therapy in rheumatoid arthritis with special reference to ACTH and cortisone. *Bull. New York Acad. Med.*, 1952, **28**, 493—506.

Ragan, C., Howes, E. L., Plotz, C. M., Meyer, K., Blunt, J. W., R. Lattes. Effect of ACTH and cortisone on connective tissue. *Bull. New York Acad. Med.*, 1950, **26**, 251—254.

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA a XVIII-a

VITAMINELE

Vitaminele pot fi definite, în sensul larg al cuvîntului, ca substanţe esenţiale pentru menţinerea funcţiilor metabolice normale, substanţe care nu sînt însă sintetizate în organism şi care, din această cauză, trebuie furnizate de o sursă exogenă. Un individ, care are un regim alimentar bine echilibrat, primeşte în hrana sa cantităţi adecvate de vitamine. Vitaminele obţinute pe această cale normală cu greu pot fi socotite medicamente. Există, totuşi, multe situaţii în care concentraţia uneia sau a mai multor vitamine în organism poate fi suboptimală. Aceste situaţii pot să apară datorită 1aportului insuficient, al 2tulburărilor de absorbţie sau utilizare sau din cauza 3cerinţelor tisulare crescute. Cînd apar sau se prevăd astfel de situaţii, se practică în mod obişnuit administrarea de vitamine, fie sub formă chimic pură, fie ca preparate concentrate foarte active. Atunci cînd se întrebuinţează vitaminele în felul acesta, ele trebuie socotite ca medicamente şi cunoaşterea proprietăţilor lor farmacologice devine foarte importantă. De asemenea se utilizează în mod frecvent diferite vitamine în doze mari, pentru tratamentul tulburărilor care nu sînt legate etiologic de lipsa lor. Explicaţia constă în faptul că aceste doze mari de vitamine pot exercita acţiuni farmacologice utile în terapie. Cu toate că s-au făcut multe afirmaţii în această privinţă, puţine dintre ele se sprijină pe studii obiective controlate cu grijă. În schemele terapeutice de acest tip, vitaminele nu reprezintă de multe ori decît „placebo" costisitoare. Mai mult, administrarea abuzivă a unor vitamine, în special a vitaminei D, poate produce fenomene toxice.

Vitaminologia cuprinde un cîmp foarte larg care se întinde de la microbiologie pînă la medicina clinică. Consideraţiile farmacologice trebuie desigur limitate numai la aspectele acestui subiect privind întrebuinţarea vitaminelor ca medicamente. Discuţia va fi limitată, prin urmare, la: un scurt istoric; chimie, acţiuni farmacologice; fiziologie; manifestări clinice ale lipsei de vitamine; nevoile de vitamine ale omului; absorbţie, metabolism şi excreţie; testare biologică şi determinarea unităţilor; preparate comerciale şi întrebuinţări terapeutice.

CAPITOLUL 72

VITAMINELE HIDROSOLUBILE

I. COMPLEXUL VITAMINELOR B

Complexul vitaminelor B cuprinde un număr mare de vitamine, care se deosebesc mult, atît prin structura chimică, cît şi prin acţiunea biologică. Ele sînt grupate la un loc numai din cauză că toate sînt hidrosolubile şi pot fi obţinute din aceleaşi surse, în special din ficat şi din drojdia de bere. Totuşi, acestea nu constituie în nici un caz singurele surse naturale ale vitaminelor acestui grup.

Aşa-numita „vitamină B" a fost unul din primii factori alimentari esenţiali recunoscuţi, iar prepararea din pericarpul de orez (Funk, 1911) a unui concentrat hidrosolubil, eficace în vindecarea bolii beri-beri, a constituit o contribuţie importantă, nu numai la chimia vitaminei B, dar şi la stabilirea noţiunii de boală carenţială. McCollum şi Kennedy (1916) au introdus termenul de „vitamină B hidrosolubilă", pentru ca să se descrie o substanţă alimentară necesară creşterii şobolanilor şi care se arăta a fi esenţială pentru prevenirea bolii beri-beri. Curînd după aceea a devenit evident că vitamina B era mai mult un complex decît

Scanned with OKEN Scanner

Inv 188589

o singură entitate. Elvehjem (1948) a rezumat cercetările care au separat complexul vitaminic B în mai mulți constituenți.

În prezent, complexul de vitamine B se compune din cel puțin 12 factori. Zece dintre aceștia sînt compuși cu constituția chimică cunoscută, și anume: tiamina, riboflavina, acidul nicotinic, piridoxina, acidul pteroilglutamic, colina, acidul pantotenic, inozitolul, biotina și acidul paraaminobenzoic. Se va discuta pe scurt despre toți acești factori, cu toate că rămîne încă să se stabilească semnificația mai multora dintre ei în nutriția umană. Din cauza funcțiilor sale importante în hematopoeză vitamina B_{12} este tratată în capitolul 63. Alți factori posibili ai complexului B nu au fost destul de bine caracterizați, pentru a justifica o discuție farmacologică.

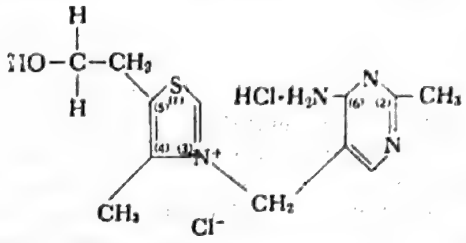
TIAMINA

Istoric. Tiamina a fost primul component al complexului de vitamine B, identificat din punct de vedere chimic. Izolarea sa datează din secolul al XIX-lea cînd Takaki a redus într-un mod spectaculos numărul de cazuri de beri-beri în flota japoneză, instituind anumite reforme în regimul alimentar. Curînd după aceea, Eijkman, un medic danez din Java, a demonstrat că indivizii care prezentau beri-beri, atunci cînd se hrăneau timp îndelungat cu orez decorticat, puteau fi vindecați prin adăugarea de tărîțe de orez la alimentația lor. Mai mult, el a reprodus experimental la pui de găină această constatare clinică. Ceva mai tîrziu, Funk (1913) a izolat din tărîța de orez și din drojdia de bere o substanță cristalină, eficace în prevenirea și vindecarea bolii beri-beri experimentale. Compusul conține azot bazic și s-a crezut că era o amină. El era, de asemenea, indispensabil pentru viață. De aceea Funk a numit această substanță „vitamina", termen care a fost adoptat în mod general pentru a desemna substanțele accesorii din alimentație și care a fost păstrat sub denumirea de „vitamin", atunci cînd cercetările ulterioare au arătat marele spectru chimic al substanțelor esențiale din alimentație.

Termenul de „vitamină B hidrosolubilă" a fost introdus de McCollum și Kennedy (1916), precum s-a arătat mai înainte, spre a desemna un factor esențial pentru creșterea șobolanilor, factor ce se deosebea de vitamina A liposolubilă descrisă mai înainte tot de McCollum și colaboratorii. Curînd după aceea s-a văzut că drojdia de bere era o sursă foarte bună pentru vitamina B, dar în timp ce căldura distrugea factorul antiberi-beri, în porțiunea termostabilă rămîneau în schimb alți factori, esențiali pentru o stare de nutriție optimă (Emet și Luros, 1920). Aceasta a fost prima demonstrație a naturii multiple a vitaminei B. Factorul termolabil a fost denumit mai tîrziu „vitamina B_1".

Vitamina B_1 a fost izolată în 1926 într-o formă relativ pură cristalină de către Jansen și Donath, dar cantitatea obținută a fost insuficientă pentru a se putea demonstra compoziția chimică exactă. Într-adevăr au mai trecut 10 ani pînă cînd Williams (1936) a descoperit structura ei chimică verificată prin sinteza făcută în același an (Williams și Cline, 1936). Consiliul de farmacie și chimie a adoptat numele de „tiamină" pentru a denumi vitamina B_1 cristalină și acesta este numele oficial al F.S.U. pentru această vitamină.

Chimie. Tiamina este o moleculă organică complexă, care conține un nucleu pirimidinic și unul tiazolic. Sructura pirimidinică se găsește în mod obișnuit în natură, dar nucleul tiazolic este unic și apare, pe cît se cunoaște, numai în tiamină. Structura clorhidratului de tiamină este următoarea:



Clorhidratul de tiamină

Au fost sintetizați și antimetaboliți ai tiaminei. Neopiritiamina (piritiamina), în care inelul tiazolic a fost înlocuit printr-un inel piridinic, blochează acțiunea tiaminei atunci cînd se găsește într-o cantitate de cinci ori mai mare decît a vitaminei. Oxitiamina în care s-a înlocuit gruparea aminică cu o grupare hidroxilică este de asemenea un antagonist puternic (Bessey și alții, 1953).

Acțiuni farmacologice. Tiamina este practic lipsită de acțiuni farmacodinamice atunci cînd este administrată în doze terapeutice. După o injecție intravenoasă rapidă poate să urmeze o ușoară vasodilatație și o scădere a presiunii sanguine, dar acestea sînt trecătoare. Chiar doze mari nu au efect asupra concentrațiilor glucozei din sînge, cu toate că rolul fiziologic al vitaminei privește metabolismul intermediar al glucidelor.

Doza toxică intravenoasă de tiamină pentru diferite specii de mamifere variază de la 125 mg/kilocorp pentru șobolan, pînă la 350 mg/kilocorp pentru cîine. Doza toxică orală este de aproximativ 40 de ori mai mare decît cea intravenoasă. Simptomele de toxicitate nu sînt probabil în legătură cu rolul de vitamină al compusului. Ele constau în slăbirea forței musculare, dispnee și moarte prin insuficiență respiratorie.

S-au comunicat cazuri clinice sporadice privind *reacțiile toxice* după administrarea parenterală a tiaminei. Acestea sînt probabil cazuri rare de hipersensibilitate (Reingold și Webb, 1946; Haley, 1948; Weigand, 1950).

Acțiune fiziologică. Tiamina, sub formă de difosfotiamină, constituie gruparea prostetică (cocarboxilaza) a enzimei numită carboxilază (Lohmann și Shuster, 1937). Această enzimă favorizează decarboxilarea α-cetoacizilor, ca de exemplu, acidul piruvic. Tiamina are, prin urmare, un rol important în metabolismul intermediar al glucidelor. Mai multe fapte importante din punct de vedere clinic pot fi puse în legătură directă cu acțiunea celulară a tiaminei. Oxidarea α-cetoacizilor se face

incomplet în carența tiaminică. Unul din semnele diagnostice ale stării de carență este creșterea concentrației acidului piruvic din sînge. S-a stabilit de asemenea, în mod definitiv, că nevoile de tiamină sînt legate direct de activitatea metabolică și că ele sînt maxime, cînd sursa de energie este formată numai din glucide. Aceasta are o importanță practică pentru bolnavii hrăniți pe cale artificială și care primesc practic toate caloriile sub formă de glucoză. Acești bolnavi trebuie să primească rații abundente de tiamină.

Simptome de carență. Carența gravă de tiamină produce boala numită beri-beri. Beri-beri a fost descrisă, ca boală, mult înainte de a se stabili noțiunea de vitamină. A fost una dintre primele boli, recunoscute ca provocate prin carență. Cu toate că beri-beri poate fi diagnosticată ușor și tratată specific, această boală constituie încă o cauză importantă a mortalității în Extremul Orient și în alte părți ale lumii. Beri-beri apare în Statele Unite destul de des sub formă benignă și uneori sub formă mai gravă.

Simptomele cele mai importante ale carenței de tiamină interesează sistemul nervos și pe cel cardio-vascular. Multe dintre simptomele și semnele neurologice sînt caracteristice nevritei periferice. Senzația de greutate și slăbiciune din membre este urmată de tulburări marcate de sensibilitate ale extremităților, sub formă de hiperestezie sau anestezie, dureri și varsuri. Traiectele nervoase sînt sensibile la presiune. Forța musculară este treptat pierdută și, în unele cazuri foarte grave, se pot produce „piciorul balant" și „mîna balantă", mers titubant și chiar paralizia completă a unui membru. De obicei, gambele sînt mai atinse decît brațele. Sistemul nervos central este de asemenea influențat de această carență. Lipsa vitaminei poate produce nervozitate, oboseală, tulburări de personalitate, iritabilitate, indispoziție, deprimare, lipsă de inițiativă și interes, precum și scăderea memoriei și a puterii de concentrare (Joumans, 1950).

Simptomele cardio-vasculare sînt de asemenea importante. S-a susținut că aceste simptome apar tîrziu în cursul avitaminozei, dar observații atente arată că tulburările circulatoare grave pot deveni evidente înainte ca leziunile sistemului nervos să fie atît de avansate încît să producă infirmitate. Următoarele simptome și semne, privind aparatul cardio-vascular, pot fi provocate de carența de tiamină: dispnee de efort, palpitații, tahicardie și embriocardie, ritm de galop, pulsații cardiace și epigastrice evidente, puls periferic săltăreț, hipertrofie și dilatație cardiacă, creșterea presiunii venoase, edeme, scăderea capacității vitale și modificări electrocardiografice, caracterizate mai ales prin turtirea sau inversarea undei T, tahicardie și prelungirea intervalului Q-T. Creșterea neobișnuită a debitului cardiac și mărirea vitezei de circulație datorite dilatației arteriolare, combinate cu semnele de insuficiență cardiacă de mai sus sînt constatări de interes și valoare diagnostică considerabile (Weiss și Wilkins, 1937; Blankenhorn, 1945; Gelfand și Bellet, 1949).

În cazurile de carență gravă se observă și simptome privind tractul gastro-intestinal. La început apare inapetența, urmată de atonie intestinală și constipație și mai tîrziu de jenă și dureri spontane și la presiune în epigastru. Deficiența de tiamină caracterizată prin edeme întinse, este cunoscută sub denumirea de *beri-beri edematos*. Din cauza hipoproteinemiei rezultate dintr-un aport insuficient de proteine, asociată cu o hipofuncție cardiacă, se produce o pierdere importantă de lichide din plasmă.

La sugari formele de carență gravă pot avea o evoluție rapidă și supraacută. Simptomele gastro-intestinale care constau în pierderea apetitului, vărsături și scaune verzui pot anunța debutul. Aceste simptome sînt urmate curînd de atacuri paroxistice de tetanie, în care corpul este încordat și rigid. Pulsul devine mic și rapid, fața este cianotică, iar venele jugulare se congestionează. Din cauza disfuncției coardelor vocale poate să apară un tip caracteristic de țipăt plîngător și chiar afonie. Moartea poate să urmeze simptomelor inițiale în interval de 12 pînă la 24 de ore, dacă nu se instituie un tratament energic.

Simptomele de *carență ușoară de tiamină* nu sînt atît de caracteristice ca cele din forma gravă și boala poate să rămînă nediagnosticată. Medicii și-au dat seama de rolul destul de important pe care-l poate avea carența tiaminei, doar în ultimii ani. Se recunoaște azi din ce în ce mai mult că beri-beri este numai forma supraacută a unei boli de carență, adeseori destul de frecventă. Lipsurile economice reduc conținutul în tiamină al regimului alimentar nu numai în Orient. Simptomele sînt: inapetență, slăbirea forței musculare, dureri și parestezii ale extremităților, tendință la edeme, hipotensiune arterială și hipotermie. Diagnosticul poate fi confirmat prin cercetarea atentă a anamnezei privind alimentația. Deficiența de tiamină poate să apară totuși în cazurile de regim aparent normal, deoarece în organism nu se fac depozite mari de vitamină. Astfel, o creștere a metabolismului sau tulburări gastro-intestinale, ca diareele prelungite, fac necesar un aport crescut de tiamină. Se observă o carență ușoară și la sugari și copii. Simptomele sînt: paloare, pierdere în greutate, neliniște, ușoară rigiditate a cefei și spasticitate a extremităților.

Cantitatea necesară omului. Într-un studiu clasic făcut înainte de stabilirea naturii chimice a vitaminei, Cowgill (1934) a calculat cu aproximație cantitatea necesară omului. El a tras concluzia că nevoia de tiamină este în funcție de activitatea metabolică și că pentru adulții normali este de circa 280 unități pe zi (ceva mai puțin de 1 mg de clorhidrat de tiamină). După publicațiile lui Cowgill s-au făcut studii amănunțite asupra nevoilor de tiamină, cuprinzînd măsurarea excreției urinare, precum și a concentrației din sînge. Concluziile lui Cowgill s-au dovedit a fi foarte exacte. Totuși, pentru asigurarea unei margini de siguranță, Consiliul național de cercetări — secția alimente și nutriție — recomandă un aport zilnic de tiamină ceva mai ridicat decît cel indicat mai sus. Cantitatea recomandată în funcție de aportul caloric, se ridică la 0,5 mg pentru 1 000 de calorii, pînă la un total de 3 000 de calorii și la 0,3 mg pentru fiecare 1 000 de calorii peste 3 000. Stabilit pe aceste baze, aportul zilnic recomandat variază de la 1,0 mg pentru o femeie cu viață sedentară, pînă la 2,0 mg pentru un bărbat foarte activ. Nevoile în timpul sarcinii și al lactației sînt de 1,5 mg/zi.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Tiamina este absorbită din regiunile parenterale de administrare și din tractul gastro-intestinal. După administrarea intramusculară, absorbția este rapidă și completă. Dimpotrivă absorbția din intestine este limitată. Cantitatea maximă de tiamină (alimentară și extraalimentară) care poate fi ingerată fără să crească excreția prin fecale este de aproximativ 5 mg/zi și aceasta poate fi realizată numai prin ingerarea de vitamină suplimentară în doze divizate, o dată cu mesele. Prin administrarea orală a 40 mg împărțite în doze luate la mese, se poate realiza o absorbție maximă zilnică de 8 — 15 mg (Friedemann și alții, 1948). Tiamina este absorbită în intestinul subțire. Atunci cînd se introduce tiamina cu ajutorul unei clisme, ajunge în circulație numai o cantitate

mică şi nu există dovezi că tiamina sintetizată de bacteriile intestinale poate reprezenta o sursă eficientă de vitamină. Cu toate că absorbţia intestinală este limitată, după ingerare pot fi absorbite cantităţi mult mai mari decît nevoile zilnice.

După absorbţie, tiamina este repartizată la toate ţesuturile; concentraţiile cele mai mari se găsesc în ficat, creier, rinichi şi inimă. Depozitele din ţesuturi nu sînt mari şi depind de cantitatea de vitamină din aportul alimentar. Chiar atunci cînd aportul întrece cu mult nevoile, depozitele din ţesuturi cresc numai de două sau de trei ori. Dacă aportul este insuficient, ţesuturile sînt spoliate de conţinutul lor în vitamină. Pierderea este rapidă în prima săptămînă de carenţă vitaminică şi mai lentă mai tîrziu. Animalul, care prezintă simptome grave de deficienţă tiaminică, poate să posede încă aproximativ 20% din conţinutul vitaminic normal al ţesuturilor.

Aproximativ 1 mg de tiamină este zilnic complet catabolizat în ţesuturi prin funcţia care o îndeplineşte în metabolismul general al organismului. Aceasta reprezintă nevoia zilnică minimală şi, în cazul cînd aportul nu depăşeşte acest nivel, excreţia de tiamină prin urină este foarte mică sau nulă. Atunci cînd aportul întrece nevoile minimale, sînt în primul rînd saturate rezervele din ţesuturi. După aceea, excesul apare cantitativ în urină, fie ca pirimidină, fie ca tiamină. După cît se pare, pirimidina se formează prin scindarea moleculei de tiamină, fapt care reprezintă un tip de degradare care nu este în legătură cu utilizarea sa. Posibilitatea ţesuturilor de a scinda tiamina în pirimidină este limitată. Atunci cînd aportul de tiamină întrece nevoile metabolice cu cîteva miligrame zilnic, apare în urină o proporţie mare sub formă de pirimidină. Dacă aportul de tiamină continuă să crească, o mare parte din exces este excretată neschimbată (Alexander şi alţii, 1946).

În moluşte şi peştele crud, există o enzimă, tiaminaza, capabilă să scindeze vitamina la puntea metilenică şi să provoace carenţă de tiamină la animalele ce se hrănesc cu peşte nepreparat. Singura semnificaţie posibilă a acestei enzime pentru hrana umană este prezenţa ei în scoicile crude (Melnick şi alţii, 1945). Această enzimă se găseşte şi în plante, şi anume la ferigi şi speciile înrudite, ea fiind aceea care produce semnele şi simptomele unei boli cunoscute ca „boala ferigilor" de care suferă animalele ierbivore. Literatura asupra acestui subiect a fost rezumată de Bessey şi colaboratorii (1953).

Testarea biologică şi determinarea unităţilor. De multe ori tiamina se întrebuinţează în terapie, sub formă de suplimente alimentare, bogate în vitamine, ca de exemplu drojdia de bere. Este necesar să se determine conţinutul în vitamină al acestor preparate, fie prin testare biologică, fie prin determinare chimică, atunci cînd nu conţin substanţe interferente. Testarea biologică după F.S.U. se bazează pe acţiunea curativă asupra şobolanilor cu carenţă de tiamină. Determinarea chimică după F.S.U. se face prin oxidarea tiaminei în tiocrom şi prin măsurarea fluorometrică a acestui ultim compus. Se obişnuieşte să se exprime conţinutul în tiamină al concentratelor de vitamină sau al alimentelor, în miligrame de tiamină cristalină pură. Totuşi, înainte de a fi existat un standard pur de referinţă, puterea de acţiune a vitaminei era exprimată în unităţi internaţionale (u. i.). Unităţile se pot transforma în miligrame cu ajutorul factorului 333 u. i., egal cu 1 mg de clorhidrat de tiamină.

Preparate. Tiamina se poate prescrie ca vitamină pură, în amestecuri de vitamine pure sau sub formă de concentrate, bogate în vitamine. Se vor descrie numai preparatele oficiale, deoarece numărul de amestecuri şi concentrate este foarte mare.

Clorhidratul de tiamină (clorură de tiamină, clorhidrat de vitamină B_1, clorură de vitamină B_1, clorhidrat de aneurină), F.S.U., se prezintă sub formă de cristale mici, albe, sau ca pulbere cristalină cu un uşor miros caracteristic de drojdie. Cristalele sînt higroscopice şi foarte solubile în apă. Soluţiile apoase sînt acide (pH 3,5) şi pot fi sterilizate, la acest pH, la 120°C, timp de 20 de minute, fără să piardă activitatea. Se pot obţine tablete, F.S.U., de *clorhidrat de tiamină* conţinînd 1 pînă la 10 mg. Clorhidratul de tiamină, injectabil, F.S.U., este o soluţie sterilă de clorhidrat de tiamină în apă. Preparatele disponibile conţin de obicei 10 mg pe mililitru şi se găsesc în fiole şi flacoane conţinînd de la 1 la 10 ml.

Există numeroase preparate polivitaminice care conţin tiamină împreună cu multe alte vitamine. Cu toate că aceste amestecuri sînt foarte mult utilizate, ele nu mai au caracter oficial.

Singura sursă oficială brută de vitamine B este reprezentată de *tabletele de drojdie uscată*, F.S.U. Fiecare gram din acest preparat conţine echivalentul a nu mai puţin de 0,12 mg clorhidrat de tiamină, 0,04 mg de riboflavină şi 0,25 mg acid nicotinic. Se găsesc ca tablete conţinînd 0,4 g.

Întrebuinţări terapeutice. Atît cît se cunoaşte astăzi, singura valoare terapeutică a tiaminei constă în tratamentul şi profilaxia carenţei de tiamină. O dată cerinţele tisulare de tiamină satisfăcute, nu există nici o probă asupra efectelor farmacodinamice salutare produse eventual de concentraţii de vitamină mult mai mari decît cele fiziologice, iar administrarea de doze excesive duce numai la excreţia prin fecale şi urină a unor cantităţi mari de vitamină netransformată. Aceste fapte stau la baza unor principii cardinale pentru dozarea vitaminei. Atunci cînd s-a diagnosticat

Scanned with OKEN Scanner

o carență de tiamină, este desigur de dorit să se corecteze tulburarea cît mai repede posibil. În cazul acesta este justificată utilizarea pe cale parenterală a dozelor zilnice în jur de 10 mg. O dată ce carența de tiamină a fost corectată nu mai sînt necesare injecțiile parenterale sau administrarea de cantități în exces față de nevoile zilnice. Singura excepție la cele de mai sus o constituie rarele cazuri cînd tulburările gastro-intestinale împiedică ingestia sau absorbția cantităților necesare de vitamină.

Există unele boli care sînt de obicei întovărășite de un aport insuficient de tiamină și la care s-a stabilit o legătură cu carența alimentară. Acestea vor fi descrise pe scurt.

Polinevrita alcoolică. Jolliffe și colaboratorii (1936) au adus dovezi prin care au arătat că polinevrita alcoolică este în primul rînd o carență nutritivă datorită unui aport insuficient de tiamină. În alcoolismul cronic există 2 factori care contribuie la realizarea unui aport insuficient. De obicei, inapetența duce la o alimentație insuficientă. În plus, o mare parte din aportul caloric se realizează sub formă de alcool. Folosind tehnica lui Cowgill, Jolliffe și colaboratorii au calculat aportul de vitamină al indivizilor care sufereau de polinevrită alcoolică și au constatat că este întotdeauna insuficient. Tratamentul cu tiamină cristalină sau cu regim alimentar bogat în tiamină a dus la ameliorarea simptomelor. Bolnavii, care primeau intravenos 10 mg/zi de tiamină cristalină, prezentau ameliorări spectaculare în decurs de 2 sau 3 zile. Atunci cînd tratamentul consta în alimente bogate în vitamine, ritmul ameliorării varia direct proporțional cu conținutul în vitamină al dietei. Unele semne ale sindromului Wernicke, și anume oftalmoplegia, nistagmusul și ataxia, răspund de asemenea la administrarea de tiamină, dar nu răspund la nici o altă vitamină (Phillips și alții, 1952).

Polinevrita gravidică. Într-o mică măsură sarcina crește nevoia de tiamină. Nevrita gravidică are aspect de polinevrită periferică, iar semnele și simptomele din cazurile avansate, seamănă cu acelea descrise în beri-beri. Dovada că polinevrita gravidică se datorește unei deficiențe alimentare este dată de faptul că ea apare atunci cînd alimentația este insuficientă sau la bolnavele cu vărsături de sarcină. Proba că polinevrită este datorită carenței tiaminice o constituie acele cazuri în care se observă ameliorări clinice dramatice după tratamentul cu tiamină. Dacă vărsăturile sînt grave, se administrează parenteral, doze de 5 pînă la 10 mg/zi.

Se pare că au fost tratate cu succes și alte tipuri de nevrite fără legătură evidentă cu deficiența de tiamină. Ace tea cuprind nevralgiile de trigemen și unele forme de nevrite, din cursul anemiilor, infecțiilor sau de origine medicamentoasă. Este greu de afirmat pe baza unor comunicări neverificate că tiamina este aceea care produce ameliorarea în astfel de cazuri. Nu este sigur că orice tip de nevrită poate să răspundă la terapia cu tiamină, fără să aibă un element carențial în etiologia sa.

Boli cardio-vasculare. S-au descris și simptome ale lipsei de tiamină, care interesează sistemul cardio-vascular. Afecțiunile cardio-vasculare, de origine nutritivă se observă cel mai frecvent în alcoolismul cronic, la femeile gravide, la persoane cu tulburări gastro-intestinale și la cei cu alimentație insuficientă. Răspunsul la tiamină este izbitor atunci cînd diagnosticul bolii cardio-vasculare de origine alimentară a fost pus corect. După cum s-a afirmat, unul din caracterele patognomonice ale sindromului este creșterea irigației sanguine datorită dilatației arteriolare. În cîteva ore de la administrarea tiaminei scade viteza fluxului sanguin, iar utilizarea oxigenului este crescută din cauza ameliorării circulației. Dacă există edeme din cauza insuficienței miocardice, tratamentul bine aplicat produce diureză. Ritmul ameliorării este, se pare, proporțional cu ritmul instalării și cu durata bolii, astfel că indivizii, care suferă de o carență cronică, trebuie să fie supuși unui tratament prelungit. Doza obișnuită de tiamină este de la 10 pînă la 30 mg, administrate parenteral, de trei ori pe zi. După ameliorarea semnelor de carență, se poate reduce doza și trata bolnavul cu medicație orală sau prin alimentație.

Carența polivitaminică. Persoanele care au o alimentație insuficientă pot suferi de carența mai multor componenți ai complexului vitaminic B. De exemplu, după administrarea de acid nicotinic la bolnavii care suferă de pelagră, pot apărea simptome secundare de beri-beri, după ce s-a vindecat pelagra. De aceea, în tratamentul bolilor carențiale poate să fie necesară administrarea mai multor componenți ai complexului B. Acest lucru poate fi cel mai bine realizat prin utilizarea unui regim alimentar adecvat, prin folosirea de preparate care conțin un număr de factori alimentari indispensabili, ca de exemplu drojdia de bere, sau prin administrarea preparatelor polivitaminice. Cu toate acestea, în scop diagnostic sau pentru obținerea unei ameliorări rapide, de multe ori este indicată numai administrarea tiaminei. Spies și colaboratorii (1939) au trecut în revistă tratamentul bolilor pluricarențiale în vitamine.

Tulburările gastro-intestinale. În beri-beri, experimental și clinic, unele simptome interesează tubul digestiv. Pe aceste baze insuficiente, tiamina a fost folosită fără discernămînt ca agent terapeutic, în unele boli foarte diferite, ca de exemplu în colita ulceroasă, hipotonia gastro-intestinală, diareea cronică etc. Tiamina nu poate avea succes dacă boala tratată nu este rezultatul direct al unei carențe. Se poate întrebuința totuși tiamina ca supliment alimentar în cazul cînd se crede că sînt absorbite cantități insuficiente. De exemplu, în cazurile de diaree cronică, în special la sugari, administrarea profilactică a tiaminei poate preîntîmpina dezvoltarea simptomelor de carență. Același principiu este probabil valabil și pentru bolnavii cu rezecții intestinale, fistule etc.

Alte întrebuințări. S-au comunicat rezultate favorabile în urma tratamentului cu tiamină și în alte numeroase sindroame. Din nefericire, îndată ce se obține o vitamină sub formă pură, folosirea ei fără discernămînt duce la o avalanșă de prezentări de cazuri clinice, privind utilizarea ei în diverse boli. Totuși, înțelegerea bazelor fiziologice ale vitaminelor permite o imediată selecționare a acelor tulburări clinice care prezintă o bază rațională pentru o vitaminoterapie specifică.

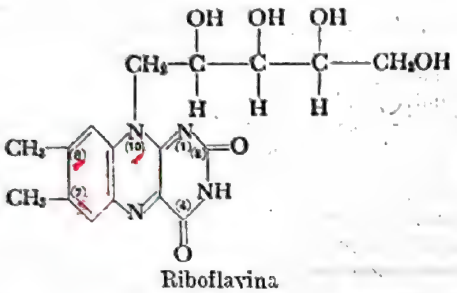
RIBOFLAVINA

Istoric. Riboflavina a fost identificată prima oară în lapte de către Blyth (1879). Pe vremea aceea, substanța era denumită lactocrom din cauza culorii ei galbene intens. Importanța sa fiziologică nu era cunoscută. Mai tîrziu s-au izolat din surse variate compuși pigmentari asemănători denumiți flavine și avînd prefixul sursei din care proveneau (de exemplu: lacto-, ovo-, hepato- etc.), pentru a indica materialul din care erau extrase. Curînd după aceea s-a demonstrat că aceste flavine aveau o compoziție chimică identică.

În același timp, vitamina hidrosolubilă B a fost descompusă într-un factor antiberi-beric termolabil și un factor stimulator de creștere, termostabil. Acești 2 factori au fost inti-

tulaţi vitamina B_1 şi B_2 de cercetătorii englezi şi vitamina F şi G de cercetătorii americani. S-a adoptat în unanimitate terminologia engleză, dar se utilizează totuşi cîteodată şi termenul de vitamină „G". Nu mult după aceea, s-a văzut că concentratele din aşa-numita „vitamină B_2" aveau o culoare galbenă, a cărei intensitate era în legătură cu activitatea vitaminei. S-a demonstrat apoi că lactoflavina cristalină avea aceleaşi proprietăţi chimice şi activitate biologică cu substanţa pigmentată din concentratele de vitamină. Orice dubiu în privinţa identităţii vitaminei B_2 cu flavinele naturale a fost îndepărtat în momentul cînd s-a sintetizat lactoflavina şi cînd s-a văzut că produsul sintetic avea întreaga activitate biologică. Consiliul de chimie şi farmacie a denumit vitamina *riboflavină* din cauza prezenţei ribozei în structura ei. Mai tîrziu, termenul a devenit oficial în F.S.U.

Chimie. Riboflavina are următoarea formulă chimică:



Riboflavina

Substanţele înrudite chimic cu riboflavina prezintă activitate fiziologică similară, dar o deviere mai importantă de la formula de mai sus inactivează compusul. De exemplu, din toate catenele laterale care au fost ataşate azotului din poziţia 10, numai moleculele care conţin arabinoză sau riboză prezintă activitate vitaminică. Este de asemenea esenţial să existe o grupare metil, fie la carbonul 7, fie la carbonul 8. Dacă lipsesc ambele grupe metilice compusul este toxic. Dacă se fac modificări structurale în molecula riboflavinei, rezultă substanţe antagoniste, antivitaminice (Woolley, 1946).

Acţiuni farmacologice. Administrarea pe cale orală sau parenterală a riboflavinei nu este însoţită de acţiuni farmacodinamice manifeste.

Acţiune fiziologică. Warburg şi Christian au descris, în 1932, o enzimă oxidativă care se găseşte în drojdia de bere şi în extractele tisulare. Enzima avea o culoare galbenă şi a fost denumită fermentul galben sau enzima galbenă oxidativă. S-a arătat că fermentul galben ar fi compus din riboflavină fosforilată, legată de o proteină. Mai tîrziu au fost descrise mai multe enzime flavoproteice, a căror grupare prostetică era formată, fie din riboflavin-fosfat, fie din riboflavin-adenin-dinucleotid. Aceste enzime, în combinaţie cu anumite sisteme reducătoare, care joacă rol de coenzime formează un număr de sisteme oxido-reductoare esenţiale în metabolismul celular.

Simptome de carenţă. Sebrell şi colaboratorii au descris prima oară semnele şi simptomele carenţei de riboflavină la om, supunînd oameni normali la un regim lipsit de riboflavină. Leziunile caracteristice s-au dezvoltat în 3 sau mai multe luni (Sebrell şi Butler, 1938; Kruse şi alţii, 1940). Aceste leziuni constau în vascularizarea corneei şi în cheiloză (zăbăluţă). Leziunile corneei se manifestă în primul rînd prin congestionarea şi proliferarea plexului marginal (limbic). În urma cărora apar anse capilare subţiri la marginea digitaţiilor sclerotice. Urmează apoi invazia corneei de către capilarele din ansele sclerale. Pe măsură ce carenţa progresează, vascularizarea devine mai profundă şi, în cele din urmă, generalizată. Apar conjunctivită, blefarospasm, fotofobie, arsuri, mîncărimi, lăcrimare şi o diminuare a acuităţii vizuale. Trebuie subliniat că în leziunile oculare din carenţa vitaminică există o adevărată invazie a corneei de către ţesutul vascular. O simplă congestie perikeratică provenită dintr-o traumă uşoară, expunerea la lumină puternică sau praf, se deosebeşte net de vascularizarea corneei. Din cauză că nu s-a făcut această deosebire, s-a socotit în mod greşit că incidenţa carenţei de riboflavină era mult mai mare decît în realitate. Mai mult, vascularizarea corneei poate să însoţească şi alte carenţe nutritive în afară de ariboflavinoză.

Cheiloza din carenţa de riboflavină constă în inflamarea generală a mucoasei şi a marginii muco-cutanate a buzelor, precum şi în apariţia unor ragade la colţurile gurii. Poate să apară de asemenea şi o glosită. Leziunile pielii şi ale mucoaselor nu sînt absolut specifice; ele însoţesc şi carenţele altor componente din complexul vitaminic B, necesitînd adesea o terapie cu preparate crude de vitamine din complexul B pentru ca să retrocedeze (Youmans, 1950).

Cantitatea necesară omului. Secţia alimente şi nutriţie a Consiliului naţional de cercetări recomandă următoarele doze zilnice de riboflavină: sugari, 0,6 mg; copii şi adolescenţi (1 pînă la 20 de ani), 0,9—2,5 mg; bărbatul de 70 kg, 1,8 mg femeia de 56 kg, 1,5 mg; în a doua jumătate a graviditătii, 2,5 mg; în timpul lactaţiei, 3,0 mg.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Riboflavina se absoarbe repede din tractul gastro-intestinal şi din regiunile parenterale de administrare. Se distribuie în toate ţesuturile, dar este depozitată în cantitate mică şi concentraţiile tisulare au valori uniform scăzute. Cele mai mari concentraţii se găsesc în rinichi, ficat şi inimă. Atunci cînd riboflavina este ingerată în cantităţi care se apropie de nevoile zilnice minime, în urină apare numai 10—20%. Nu se cunoaşte soarta metabolică a restului de riboflavină. Dacă aportul de riboflavină creşte peste nevoile minime, în urină se excretă cantităţi mai mari de vitamină nemodificată.

Riboflavina se găseşte constant în fecale, reprezentînd probabil vitamina sintetizată de microorganismele intestinale. Într-adevăr, în aporturile scăzute de riboflavină, cantitatea excretată în fecale depăşeşte pe cea ingerată. Riboflavina din fecale pare să fie conţinută în interiorul corpilor bacterieni şi nu există nici o dovadă că ar putea fi absorbită.

Testarea biologică şi determinarea unităţilor. Există 2 metode oficiale pentru determinarea riboflavinei: analiza fluorometrică şi dozarea microbiologică. Ultima se bazează pe efectul vitaminei asupra producţiei de acid a culturilor de *Lactobacillus casei*. Concentraţiile sînt exprimate în miligrame de riboflavină, raportate la un standard de referinţă, F.S.U.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. *Riboflavina (lactoflavina, vitamina B_2, vitamina G)*, F.S.U., este o pulbere cristalină de culoare galbenă sau galben-portocalie, solubilă în apă în proporţie de numai 1 mg în 3—15 ml. Este mai solubilă într-o soluţie izotonică de clorură de sodiu. Riboflavina este stabilă sub formă uscată; soluţiile se degradează, mai ales dacă sînt alcaline şi sînt expuse la lumină. Se găsesc tablete de *riboflavină*, F.S.U., care conţin 1 pînă la 10 mg. Riboflavina injectabilă, F.S.U., este o soluţie sterilă de riboflavină în apă. Pentru a mări solubilitatea riboflavinei preparatele oficiale pot conţine nicotinamidă, uree sau alţi agenţi adecvaţi, solubilizanţi şi inofensivi. Preparatele difuzate conţin de la 0,2—5,0 mg/mililitru. *Metilolriboflavina*, M.N.N., care se găseşte în farmacii sub numele de *hiflavin* este un amestec de derivaţi metilolici ai riboflavinei rezultînd din acţiunea aldehidei formice asupra vitaminei. Acest compus este o pulbere portocalie, higroscopică, uşor solubilă în apă; posedă activitatea riboflavinei şi este foarte indicată pentru terapia parenterală. Se poate procura ca fiole de 1 ml sau flacoane de 10 ml, într-o soluţie avînd o activitate de 10 mg riboflavină pe fiecare mililitru.

Întrebuinţări terapeutice. Singura întrebuinţare terapeutică, bine stabilită, este în tratamentul sau în prevenirea bolii carenţiale. Ariboflavinoza apare rareori ca o deficienţă discretă independentă; de obicei, ea însoţeşte alte boli de nutriţie, în special pelagra. De aceea, terapia ariboflavinozei trebuie să cuprindă în afară de riboflavină şi alţi membri ai complexului vitaminic B. Terapia specifică cu riboflavină constă în administrarea orală de 5—10 mg/zi. Calea parenterală poate fi cîteodată necesară pentru asigurarea unei absorbţii mai bune.

ACIDUL NICOTINIC

Istoric. Lucrările clasice ale lui Goldberger şi colaboratorii săi, făcute în Serviciul Sănătăţii Publice din Statele Unite au arătat că pelagra este o boală carenţială provocată de un aport insuficient în ceea ce s-a crezut atunci că este vitamina B_2 (G). Goldberger a hrănit cîini cu regimuri carenţiale şi a produs boala cunoscută sub denumirea de „limbă neagră", considerată de el ca analogă pelagrei umane. Într-adevăr, acelaşi regim produce la oameni semnele şi simptomele clasice de pelagră. La şobolani, regimul producea o dermatită pronunţată. Toate aceste 3 boli puteau fi vindecate prin măsuri dietetice. Diferiţi cercetători au susţinut multe alte teorii în privinţa etiologiei pelagrei, cea mai cunoscută fiind aceea că pelagra poate să apară în urma ingerării unei toxine din porumb stricat.

Mult înainte ca Goldberger să înceapă studiul experimental asupra pelagrei, Funk (1913) a izolat din cojile de orez un compus pe care l-a identificat ca fiind *acid nicotinic*. Natura complexă a vitaminei B nu era cunoscută încă în epoca aceea. Funk a găsit că acidul nicotinic era ineficace în tratamentul polinevritei experimentale şi din această cauză interesul pentru acest compus a scăzut. Warburg şi colaboratorii au obţinut în 1935 amida acidului nicotinic dintr-o coenzimă izolată din hematiile de cal. În acelaşi an, Euler şi colaboratorii (1935) au obţinut acid nicotinic din cozimază, iar Kuhn şi Vetter (1935) au izolat acest compus din miocard. Aceste descoperiri au stimulat şi alte cercetări asupra valorii nutritive a acidului nicotinic. Curînd s-au obţinut dovezi că el era esenţial pentru starea eutrofică a multor specii, dar acest fapt nu a fost pus în legătură cu nici o boală de carenţă alimentară cunoscută.

Între timp, riboflavina a fost identificată ca vitamină B_2 (G) şi interesul a fost centrat asupra valorii, pe care o avea această substanţă în vindecarea „limbii negre" la cîini, a dermatitei la şobolani şi a pelagrei la om. S-a văzut curînd că nu lipsa de riboflavină era cauza acestui grup de boli prin carenţă nutritivă, ci că trebuia căutat alt factor din complexul vitaminic B. Extractele de ficat erau cunoscute ca foarte eficace în vindecarea pelagrei umane (Fouts şi alţii, 1936) şi a „limbii negre" la cîini (Elvehjem şi alţii, 1937). Elvehjem şi colaboratorii au preparat concentrate de ficat care erau foarte eficace în tratamentul „limbii negre" la cîini şi au identificat curînd după aceea (1937, 1938) substanţa activă, ca fiind amida acidului nicotinic. Dovada s-a făcut demonstrîndu-se că derivaţii sintetici ai acidului nicotinic erau la fel de eficace în ameliorarea simptomelor „limbii negre". Bazaţi pe aceste date, Fouts şi colaboratorii (1937) au testat activitatea acidului nicotinic încercînd să vindece pelagra umană şi au găsit că era la fel de eficace ca şi extractul de ficat. Alte comunicări clinice, în special multiplele contribuţii ale lui Spies şi colaboratorii (1938 şi mai tîrziu) au stabilit eficacitatea acidului nicotinic în tratamentul pelagrei. Faptul că acest compus este eficace în suprimarea majorităţii simptomelor pelagroşilor, care continuă să se hrănească cu un regim carenţat, constituie o puternică dovadă că acidul nicotinic este un element dietetic esenţial şi că boala se datoreşte lipsei sale.

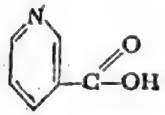
Dermatita şobolanilor, care erau hrăniţi cu un regim pelagrogen, nu poate fi vindecată nici cu acid nicotinic şi nici cu riboflavină. Cu toate că Goldberger avea dreptate atunci cînd atribuia „limbii negre" canine şi pelagrei umane o etiologie comună, dermatita şobolanilor pare să nu fie legată de nici una din aceste boli. Dermatita şobolanilor este vindecată de alt factor al complexului vitaminic B, şi anume de piridoxină.

O dată cu identificarea acidului nicotinic ca vitamină care previne pelagra, compusul a devenit un medicament oficial. Acidul nicotinic este cunoscut sub numele de *niacină*, termen care a fost introdus pentru a se înlătura orice confuzie posibilă între vitamină şi alcaloidul nicotină.

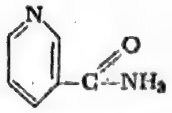
Chimie. Acidul nicotinic este acid piridin-3-carboxilic. Precum indică şi numele, el este înrudit chimic cu nicotina, dar nu posedă nici una din proprietăţile farmacologice ale acesteia. Acidul nicotinic acţionează în organism sub forma amidei sale, nicotinamida; amida preformată este tot atît de activă ca şi acidul. Într-adevăr, posedă activitate biologică mulţi compuşi care pot fi transformaţi, în organism, în nicotinamidă. Aceştia sînt: nicotinatul de etil, N-metilnicotinamida, N-dietilnicotinamida (niketamida) şi acidul nicotinuric (Elvehjem, 1940). Structu-

Scanned with OKEN Scanner

rile chimice ale acidului nicotinic şi nicotinamidei sînt următoarele:



Acidul nicotinic



Nicotinamida

Acţiuni farmacologice. Singura acţiune farmacodinamică importantă a acidului nicotinic este efectul direct asupra vaselor sanguine. Doza terapeutică la om produce o vasodilataţie care apare în special în zonele expuse la eritem şi care durează aproximativ 2 ore. Eritemul poate fi însoţit de mîncărimi şi arsuri. Nu există o creştere concomitentă a fluxului sanguin cerebral (Scheinberg 1950). Nicotinamida nu are acţiune vasculară şi de aceea se preferă de obicei amida în tratamentul bolilor de nutriţie. Doza letală unică intravenoasă de acid nicotinic la animalele de experienţă este de aproximativ 4 g/kilocorp; cîinii tolerează uşor administrarea zilnică orală de 1 g/kilocorp. Indicele terapeutic al vitaminei este, prin urmare, foarte mare. Cu toate acestea, un individ normal poate să reacţioneze în mod nefavorabil la acidul nicotinic. S-au raportat cazuri de colaps circulator după administrarea intravenoasă (Powers, 1948), precum şi cazuri izolate de reacţii anafilactice grave (Pelner, 1947; Fineberg, 1948). Dintre accidentele mai puţin grave fac parte durerile gastrice, hipermotilitatea gastro-intestinală şi hipersecreţia glandelor sebacee.

Acţiunea fiziologică. Amida acidului nicotinic face parte integrală din molecula unor coenzime care funcţionează în sistemele de oxidoreducere celulare. Probabil că acest fapt explică acţiunea fiziologică a vitaminei şi motivul pentru care ea este esenţială în nutriţia omului. Coenzimele care conţin acid nicotinic sînt difosfopiridinnucleotidul (D.P.N., cozimaza, codehidrogenaza I, coenzima I) şi trifosfopiridinnucleotidul (T.P.N., cofermentul Warburg, codehidrogenaza II, coenzima II). Difosfopiridinnucleotidul este compus dintr-un nucleu de acid nicotinic, plus unul de adenină, 2 pentoze şi 2 grupe de acid fosforic. Trifosfopiridinnucleotidul conţine în plus o grupare fosforică. Coenzimele funcţionează ca acceptori de hidrogen de la metaboliţii activaţi de unele dehidrogenaze anaerobe şi transferă hidrogenul flavoproteinelor. Ambele coenzime sînt larg răspîndite în toate ţesuturile animale. Animalele de experienţă cu o carenţă de acid nicotinic prezintă o scădere accentuată a cozimazei din ficat şi muşchi (Axelrod şi Elvehjem, 1939). De asemenea, concentraţia de difosfopiridinnucleotid din sînge variază în raport cu aportul de acid nicotinic, dar valorile din sînge constituie după cît se pare un slab ajutor în diagnosticul cazurilor limită ale bolii carenţiale (Axelrod şi alţii, 1940).

Simptome de carenţă. Faptele demonstrează în mod convingător că acidul nicotinic este un element dietetic esenţial, a cărui lipsă duce la boala cunoscută sub denumirea de pelagră. Pelagra se caracterizează prin semne şi simptome care interesează în special pielea, tractul gastro-intestinal şi sistemul nervos central. Apare o erupţie eritematoasă cutanată, asemănătoare cu arsurile solare, mai întîi pe faţa dorsală a mîinilor. Mai tîrziu sînt interesate şi alte suprafeţe expuse la lumină (frunte, gît şi picioare) şi cîteodată aceste leziuni se pot întinde şi mai mult. Manifestările cutanate care sînt caracteristic simetrice pot să se pigmenteze, să se descuameze şi să facă hiperkeratoză.

Principalele simptome în legătură cu tubul digestiv sînt stomatita, enterita şi diareea. Limba devine foarte roşie şi umflată şi poate să se ulcereze. Există de asemenea o secreţie salivară excesivă, iar glandele salivare se pot hipertrofia. Diareea este intermitentă. Scaunele sînt apoase şi pot fi cîteodată sanguinolente. Sînt de asemenea obişnuite greţurile şi vărsăturile. Se constată achilie gastrică la aproape 50% din cazuri.

Simptomele în legătură cu sistemul nervos constau în cefalee, ameţeală, insomnie, deprimare şi o scădere a memoriei. În cazurile grave pot apărea iluzii, halucinaţii şi demenţă. Au loc de asemenea tulburări motorii şi senzoriale ale nervilor periferici. În plus, unele cazuri de pelagră prezintă o anemie macrocitară. Un grad mai mic de deficienţă a fost numit „pelagră subclinică". Bolnavii sînt nervoşi şi irascibili şi se plîng de cefalee şi insomnie. Ei suferă şi de indigestie, pot avea diaree sau constipaţie şi cîteodată au greţuri şi vărsături. Se observă adesea un oarecare grad de pigmentaţie a pielii, iar în zonele cutanate interesate apare o senzaţie de arsură.

Cantitatea necesară omului. Este greu să se definească nevoile de acid nicotinic, deoarece o parte din nevoile zilnice, care nu poate fi determinată, poate fi acoperită prin convertirea metabolică a triptofanului în nicotinamidă (Singal şi alţii, 1946; Rosen şi alţii, 1946; Bonner şi Yanofsky, 1951). Prin urmare, nevoia de acid nicotinic este influenţată de cantitatea şi calitatea proteinelor alimentare. Există de asemenea dovezi indirecte că în intestine are loc sinteza bacteriană a acidului nicotinic şi că vitamina provenită din această sursă este parţial folosită. În general, se recomandă ca, printr-un aport zilnic de proteine de 60—70 g, aportul zilnic de acid nicotinic să fie de la 10 mg pentru o femeie care duce o viaţă sedentară, pînă la 18 mg pentru un bărbat activ. Astfel, nevoia de acid nicotinic este aproximativ de 10 ori mai mare ca cea de tiamină. Raportul între nevoia de acid nicotinic şi aportul de triptofan a ajutat să explice legătura făcută în trecut între incidenţa de pelagră şi prezenţa cantităţilor mari de porumb din regimul alimentar. Produsele de porumb au un conţinut foarte scăzut în triptofan. De aceea, dacă făina de porumb furnizează cea mai mare parte a proteinelor din alimentaţie, pelagra va apărea, în ciuda unui aport de acid nicotinic, care ar fi suficient dacă proteinele alimentare ar conţine mai mult triptofan. Există de asemenea unele dovezi că produsele de porumb pot să conţină un antagonist metabolic al acidului nicotinic (Wooley, 1946).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Acidul nicotinic şi nicotinamida sînt uşor absorbite din toate regiunile tractului intestinal, precum şi din regiunile parenterale de administrare. Vitamina este distribuită în toate ţesuturile. În urină apar doar cantităţi mici de acid nicotinic sau de nicotinamidă. Produsul principal de excreţie este N^1-metilnicotinamida. Alţi metaboliţi urinari cunoscuţi sînt: acidul nicotinuric, trigonelina şi anhidrida acidului N^1-metilnicotinic. Produşii mai sus menţionaţi pot să acopere numai 40% din cantitatea urinară excretată după adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trarea de acid nicotinic. Nu se cunoaşte soarta metabolică a restului cantităţii de vitamină. Mai mult, după administrarea de N^1-metilnicotinamidă, numai o parte este regăsită în urină. Lacunele cunoştinţelor noastre asupra metabolismului intermediar al acidului nicotinic şi al derivaţilor săi ca şi modalităţile complicate ale sintezei vitaminei în ţesuturi şi intestine, sînt factori care îngreunează stabilirea nevoilor de acid nicotinic ale organismului pe baza studiilor metabolice.

Testarea biologică şi determinarea unităţilor. Nu există o metodă oficială pentru analiza chimică a acidului nicotinic şi a nicotinamidei, iar activitatea preparatelor chimic impure trebuie determinată prin testare biologică. În acest scop se întrebuinţează o tehnică microbiologică, care se bazează pe efectul stimulant al acidului nicotinic, asupra creşterii şi producţiei de acid a microorganismului *Lactobacillus arabinosus*. Activitatea se exprimă în miligrame de acid nicotinic, raportat la un standard de referinţă, F.S.U.

Preparate. *Acidul nicotinic (niacina)*, F.S.U., se prezintă sub formă de cristale albe sau ca o pulbere cristalină. Un gram este solubil în 60 ml apă. *Capsulele de acid nicotinic*, F.S.U., şi *tabletele de acid nicotinic*, F.S.U., conţin 25, 50 şi 100 mg. *Nicotinamida (amida acidului nicotinic, niacinamida)*, F.S.U., se prezintă ca o pulbere albă, cristalină, inodoră, cu gust amar. Este uşor solubilă în apă şi formează soluţii neutre. Sînt folosite *capsule de nicotinamidă (capsule de niacinamidă)*, F.S.U., şi *tablete de nicotinamidă (tablete de niacinamidă)*, F.S.U., care conţin 25, 50, 100 mg. *Nicotinamida injectabilă (niacinamida injectabilă)*, F.S.U., este o soluţie sterilă de nicotinamidă în apă. Se găseşte de obicei în concentraţii de 25, 50 sau 100 mg/ml în fiole şi flacoane de diferite mărimi.

Întrebuinţări terapeutice. *Pelagra.* Întrebuinţarea specifică a acidului nicotinic şi a derivaţilor săi constă în profilaxia şi tratamentul pelagrei. Tratamentul trebuie să fie intensiv în puseele acute ale bolii. Doza orală recomandată este de 50 mg, administrată de 10 ori zilnic. Dacă medicaţia nu se poate da oral, se administrează injecţii de 25 mg de 2 sau mai multe ori pe zi.

Răspunsul la acid nicotinic este spectacular. În timp de 24 de ore dispare eritemul aprins şi inflamaţia limbii, iar sialoreea scade. Infecţiile bucale asociate se vindecă repede. Dispar de asemenea celelalte infecţii frecvente ale mucoaselor, şi anume acelea care interesează faringele, uretra, vaginul şi rectul. Greţurile, vărsăturile şi diareea dispar în 24 de ore şi, în acelaşi timp, bolnavul simte o uşurare a durerilor epigastrice şi abdominale şi a balonării. Apetitul de asemenea începe să revină. Simptomele mintale sînt ameliorate repede, citeodată peste noapte. Bolnavii obnubilaţi redevin lucizi, iar acei care delirau devin calmi, reintegraţi în mediu şi-şi reamintesc evenimentele din timpul psihozei lor. Acidul nicotinic este atît de specific în această privinţă, încît poate fi utilizat ca mijloc de diagnostic la bolnavii cu psihoză francă, dar cu semne suplimentare nesigure de pelagră. Leziunile cutanate se decolorează şi se vindecă, dar într-un ritm mult mai încet. Acidul nicotinic are mai puţin efect asupra leziunilor cutanate umede, ulcerate sau pigmentate. Prin terapia cu acid nicotinic dispare de asemenea porfirinuria simptomatică din pelagră.

Multe cazuri de pelagră sînt complicate cu carenţa de tiamină şi prezintă o polinevrită periferică, supraadăugată. Această complicaţie nu răspunde la acidul nicotinic şi trebuie tratată cu tiamină sau cu concentrate de vitamină B_1. Multe forme atipice de pelagră (pelagrine) beneficiază de terapia asociată cu riboflavină şi piridoxină.

Alte întrebuinţări. Nu există încă indicaţii verificate pentru folosirea acidului nicotinic în afară de terapia şi profilaxia pelagrei. S-a încercat folosirea vitaminei în tratamentul psihozelor fără legătură cu deficienţe alimentare şi s-a văzut că nu are valoare terapeutică. Totuşi are o aplicare specifică ca element de diagnostic diferenţial al psihozelor de origine alimentară şi nealimentară. Nu toate cazurile de encefalopatie datorite lipsei de acid nicotinic apar neapărat în regiunile în care pelagra este endemică. De exemplu, Jolliffe şi colaboratorii (1940) au descris un sindrom encefalopatic la alcoolicii cronici, caracterizat printr-o tulburare a cunoştinţei, rigiditate în roată dinţată şi reflexe de apucare şi sucţiune. Sindromul era aproape invariabil fatal, atunci cînd se luau măsurile obişnuite, şi în schimb mortalitatea a fost redusă la 13,6% într-un grup de 22 de bolnavi trataţi cu acid nicotinic în doze orale de 1 g/zi plus 200 mg/zi de nicotinat de sodiu administrate prin injecţii intravenoase şi intramusculare. Cu toate că mulţi dintre bolnavi nu prezentau nici unul din simptomele clasice de pelagră, în afară de tulburările sistemului nervos, Jolliffe şi colaboratorii cred că sindromul encefalopatic reprezintă o carenţă totală de acid nicotinic. Anamneza privitoare la nutriţia acestor bolnavi şi efectul specific al terapiei cu acid nicotinic sprijină acest punct de vedere.

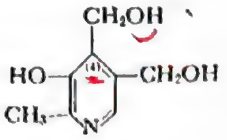
Ca şi în cazul altor vitamine, acidul nicotinic a fost întrebuinţat şi în tratamentul altor boli neasociate cu carenţa de vitamină, dar datele clinice asupra valorii sale nu sînt convingătoare. Multe din aceste aplicaţii terapeutice se bazează pe proprietăţile vasodilatatoare ale acidului nicotinic, presupunîndu-se că se realizează o creştere a fluxului sanguin în circulaţia cerebrală şi coronariană. Nu există nici o probă în favoarea acestei afirmaţii.

PIRIDOXINA

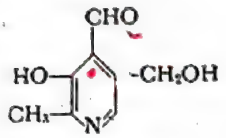
Istoric. Între anii 1930 şi 1935 mai multe grupuri de cercetători au descris un factor vitaminic B, esenţial pentru nutriţia animalelor, despre care se crede azi că ar fi fost piridoxina. Totuşi, abia în 1935, cînd s-a lămurit natura complexă a vitaminei B, Birch şi colaboratorii săi au putut să tragă concluzia că o dermatită de tip special la şobolani, numită de ei acrodinia sau dermatita florida, se datoreşte lipsei unei vitamine specifice din alimentaţie. În 1936, Birch şi György au dat numele de „vitamină B_6" acestei substanţe şi au arătat cîteva din detaliile structurii sale chimice. Compusul a fost identificat chimic mai tîrziu, de mai multe grupuri de cercetători şi sintetizat ulterior. Numele de piridoxină a fost atribuit de Consiliul de farmacie şi chimie, pe baza structurii sale chimice.

Scanned with OKEN Scanner

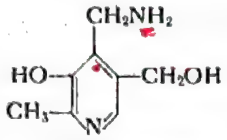
Chimie. Piridoxina este un derivat al piridinei. Poate fi izolată din surse naturale sub 3 forme: piridoxină, piridoxal și piridoxamină. Acestea se deosebesc prin natura substituentului de la carbonul din poziția 4, după cum urmează:



Piridoxina



Piridoxalul



Piridoxamina

Oricare din formele de mai sus poate fi utilizată de organismul mamiferelor, deoarece transformările lor se fac ușor în țesuturi. Totuși, unele microorganisme care au nevoie de vitamină ca factor de creștere, pot utiliza amina sau aldehida, dar nu piridoxina însăși.

S-au sintetizat antimetaboliți ai piridoxinei; aceștia pot bloca acțiunea vitaminei și provoca semne și simptome de carență. Cel mai activ este dezoxipiridoxina în care substituentul de la carbonul din poziția 4 este o grupare metilică.

Acțiuni farmacologice. Piridoxina nu produce efecte farmacodinamice importante după administrarea orală sau intravenoasă. Doze mari de 3—4 g/kilocorp produc la animale convulsii și moarte, dar dozele mai mici pot fi date zilnic fără efecte vizibile (Unna și Antopol, 1940; Weigand și alții, 1940).

Acțiune fiziologică. Piridoxina este activă în organism sub forma de piridoxal sau piridoxamină fosforilate. Sub această formă, vitamina servește ca grupare prostetică în sistemele enzimatice care au o importanță fundamentală în metabolismul aminoacizilor. Fosfatul de piridoxal este esențial în sistemele enzimatice care decarboxilează o serie de aminoacizi (Gale și Epps, 1944; Gunsalus și alții, 1945). Piridoxalul fosforilat și piridoxamina fosforilată joacă de asemenea rol de coenzime în sistemele de transaminare (Schlenk și Snell, 1945; Cammarata și Cohen, 1950). O altă funcție a piridoxalului intervine în metabolismul triptofanului, probabil în legătură cu clivajul hidrolitic al nucleului indolic. Atît la animalele de experiență cît și la om, în carența de piridoxină, este crescută excreția acidului xanturenic, unul din produșii de degradare ai metabolismului triptofanului.

Simptome de carență. S-au produs simptome datorite carenței de piridoxină, la toate speciile de mamifere studiate, inclusiv la om. Sindromul variază de la specie la specie. Caracterele importante ale lipsei de vitamină, observate la mai multe specii, interesează pielea, sistemul nervos central și eritropoeza.

Pielea. La șobolani, caracterele importante ale lipsei de vitamină sînt *acrodinia* sau *dermatita floridă*, care constă în hiperkeratoza și acantoza urechilor, a labelor și botului și edem al dermului. La om, după cîteva săptămîni de alimentație săracă în complex vitaminic B și de administrare în doze zilnice a antivitaminei, dezoxipiridoxina, se pot produce leziuni de tip seboreic ale pielii la ochi, nas și gură, însoțite de glosită și stomatită. Aceste leziuni se vindecă repede după administrarea de piridoxină, în schimb nu răspund la ceilalți factori ai complexului B (Mueller și Vilter, 1950).

Sistemul nervos central. Șobolanii, porcii și cîinii, hrăniți cu un regim fără piridoxină, pot face crize convulsive. Acestea se pot preîntîmpina sau vindeca cu doze mici de vitamină. La porci s-au descris transformări degenerative ale nervilor periferici ale celulelor ganglionilor spinali din regiunea dorsală și a cordoanelor posterioare ale măduvei spinării (Follis și Wintrobe, 1945).

Davenport și Davenport (1948) au demonstrat că pragul electroșocului pentru provocarea crizelor clonice la șobolani este semnificativ scăzut prin carența de piridoxină și poate fi adus la normal prin administrarea vitaminei. Ei puteau de asemenea să aducă la normal pragul electroșocului la șobolani cu carență de piridoxină, prin administrarea de acid glutamic, efect pe care cercetătorii îl pun pe seama unei utilizări mai eficace a piridoxinei în sistemul transaminazic. Este interesant că Gellhorn și Jones (1949) au observat convulsii la 2 bolnavi cu regim deficient în piridoxină, și care primeau cantități mari de dezoxipiridoxină.

Eritropoeza. La cîine, porc și maimuță, carența de piridoxină produce o anemie microcitară, hipocromă. Cartwright și Wintrobe (1945) atribuie anemia unei deficiențe în sinteza protoporfirinei. S-a descris o anemie microcitară la un copil înapoiat mintal, hrănit cu un regim alimentar fără piridoxină (Snyderman și alții, 1950).

Cantitatea necesară omului. Nevoile de piridoxină ale omului sînt necunoscute. Pe baza experiențelor făcute pe animale s-au evaluat la aproximativ 2 mg/zi.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Piridoxina, piridoxalul și piridoxamina sînt ușor absorbite din tractul gastro-intestinal. Toate aceste substanțe par să urmeze aceleași căi metabolice, dar se pot decela unele diferențe cantitative (Rabinowitz și Snell, 1949). Atunci cînd se administrează unei persoane 100 mg de clorhidrat de piridoxină, se poate recupera în urină, în timp de 12 ore, o cantitate de 50%. Cea mai mare parte din această cantitate se găsește sub forma produsului de oxidare, acidul 4-piridoxic, restul fiind piridoxină și în cantitate mai mică, piridoxal și piridoxamină. Cealaltă cantitate de 50% se pare că este excretată sub forma unor produși metabolici neidentificați încă.

Testarea biologică și determinarea unităților. Piridoxina se poate determina chimic atunci cînd se găsește în concentrație mare, iar substanțele interferente sînt în concentrație mică. Tehnicile de determinare biologică se bazează pe răspunsul la creștere a șobolanilor sau puilor de găină sau pe tulpini de microorganisme dependente de vitamină. Activitatea este exprimată în greutate de substanță pură.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate. Piridoxina poate fi utilizată ca *clorhidrat de piridoxină*, F.S.U. Este o pulbere cristalină, albă, inodoră, moderat solubilă în apă. Sub formă cristalină este destul de stabilă la lumină şi aer. O soluţie apoasă de 1% are un pH 3,0 şi poate fi fiartă 30 de minute fără să se descompună. Piridoxina se găseşte în farmacii ca pulbere, în tablete conţinînd 10, 25 şi 50 mg şi în soluţii sterile conţinînd 25 şi 50 mg/ml.

Întrebuinţări terapeutice. Cu toate că nu există nici o îndoială în privinţa importanţei piridoxinei în alimentaţia umană, sindromul clinic al carenţei de piridoxină nu a fost bine definit. În puţinele studii în care s-au făcut încercări pentru provocarea carenţei de piridoxină la om, era necesar să se administreze regimul deficitar timp îndelungat sau să se utilizeze antivitamina, dezoxipiridoxina, spre a produce semne şi simptome manifeste. Cu toate acestea se poate presupune că un individ cu o deficienţă a celorlalte componente ale complexului B, poate să aibă şi o lipsă relativă de piridoxină. De exemplu, Spies şi colaboratorii (1936) au observat ameliorări suplimentare la pelagroşii trataţi cu piridoxină după tratamentul cu acid nicotinic, tiamină şi riboflavină. Prin urmare, terapia cu piridoxină poate să fie folositoare la indivizii carenţaţi în alte vitamine ale complexului B. Din cauză că piridoxina este esenţială în alimentaţia umană, ea este încorporată în multe preparate polivitaminice pentru scopuri profilactice. Nu se ştie sigur dacă vitamina utilizată în acest fel aduce vreo contribuţie la starea de nutriţie optimă.

În terapia cu piridoxină este curios faptul că vitamina este valoroasă în stările patologice care nu au decît o mică sau nici o legătură cu boala de carenţă şi în care doza eficace este mult în exces faţă de nevoile dietetice. În această categorie se poate cita eficacitatea piridoxinei în combaterea greţurilor şi vărsăturilor din *boala de iradiere*. Dozele au variat, de exemplu, 200 mg i.m. cu 30 de minute înainte de iradiere, 50 mg oral cu 4 ore înainte de iradiere, urmate de 25 mg oral, după masa de prînz şi seara; 25 mg i.m. la instalarea bolii de iradiere etc. Cu toate variaţiile din regimul terapeutic şi cu toate că unii cercetători au întrebuinţat scheme de dozare considerate de alţii ca nepotrivite, aproape toate comunicările din literatură arată un răspuns favorabil la vitamină (Raportul Consiliului, 1951).

Piridoxina a fost de asemenea folosită în prevenirea greţurilor şi vărsăturilor în timpul *sarcinii*. Şi de data aceasta cele mai multe lucrări publicate indică eficacitatea vitaminei, cu toate că unii cercetători comunică rezultate negative (Hesseltine, 1946; Raportul Consiliului, 1951). Procedeul obişnuit de tratament al cazurilor grave constă în administrarea, la început, de injecţii intravenoase a 100 mg/zi urmate de doze orale divizate de 50—100 mg/zi. În unele studii se susţine că se produc ameliorări durabile numai după una sau două doze parenterale de vitamină; aceste afirmaţii provoacă scepticism în privinţa valorii terapeutice a piridoxinei, în afară de efectul psihic produs. Cu toate acestea, McGanity şi colaboratorii (1949) au dat unele explicaţii acestui mecanism de acţiune; ei susţin că la femeile cu vărsături gravidice, concentraţia ureei în sînge pe nemincate este mai scăzută decît la gravidele normale, dar că această concentraţie rămîne anormal de crescută după injectarea unui aminoacid ca alanina. Aceste anomalii biochimice pot fi corectate prin administrarea de piridoxină, fapt care ar constitui o indicaţie că la aceste gravide există un metabolism proteic anormal care poate fi corectat cu ajutorul piridoxinei.

Leziunile pielii, observate la animalele şi oamenii cu carenţă de piridoxină, au determinat folosirea vitaminei şi în tratamentul mai multor dermatoze ca erupţiile seboreice şi acneea. Nu există probe convingătoare asupra valorii vitaminei în aceste cazuri. În mod similar, leziunile sistemului nervos, descrise în carenţa de piridoxină experimentală, au sugerat încercarea tratamentului cu această vitamină în diferite boli neuromusculare şi neurologice, fără să se observe însă efecte salutare (Raportul Consiliului, 1951). Vitamina a fost de asemenea întrebuinţată în discraziile sanguine, deşi nu există probe că ar avea o valoare semnificativă.

ACIDUL PTEROILGLUTAMIC (ACIDUL FOLIC)

Istoric. Istoria acidului pteroilglutamic este deosebit de interesantă, deoarece arată cum cercetări foarte divergente, făcute în domeniul bolilor carenţiale ale omului, în nutriţia animală şi în microbiologie, au ajuns în cele din urmă să se întrunească şi să identifice o vitamină de importanţă fundamentală în metabolismul celular. Cronologic, istoricul începe în 1931, cînd Wills a descris la femeile hindustane din Bombay o anemie macrocitară asociată de obicei cu sarcina şi care răspundea la terapia cu drojdie autolizată. Wills şi colaboratorii (1932) au demonstrat că se putea produce o anomalie macrocitară asemănătoare la maimuţele hrănite cu acelaşi regim ca şi bolnavii studiaţi. Mai mult, ei au arătat că anemia macrocitară răspundea la extrasul brut de ficat, dar nu răspundea la fracţiunea eficace în tratamentul anemiei pernicioase. Substanţa din drojdie şi ficat, eficace în tratamentul anemiei macrocitare carenţiale, a fost denumită *factorul Wills*. Ceva mai tîrziu, în Statele Unite, Day şi colaboratorii (1935, 1938) au descris un sindrom de carenţă la maimuţe, caracterizat prin anemie, leucopenie, gingivită şi diaree, sindrom ce putea fi ameliorat cu drojdie de bere uscată, fără ca vreunul din factorii cunoscuţi ai complexului vitaminic B să aibă vreo influenţă. Ei au denumit factorul necunoscut *vitamina M*.

În aceeaşi perioadă, Stockstad şi Manning (1938), Hogan şi Parrott (1940) au descris un sindrom de deficienţă la puii de găină, caracterizat prin anemie şi stagnarea creşterii. Acestea puteau fi vindecate cu mai multe substanţe, inclusiv drojdia de bere. Ultimul grup de cercetări au numit factorul esenţial dietetic *vitamina* B_c.

La începutul anului 1940, microbiologii se ocupau de izolarea factorilor esenţiali de creştere a microorganismelor Snell şi Peterson (1940) au descris un factor eluat de pe norit, obţinut din ficat şi alte surse, factor care era esenţial pentru creşterea bacilului *L. casei*. Această substanţă a fost purificată mai tîrziu de Stockstad (1943) şi numită *factorul L. casei*. În 1941, Mitchell şi colaboratorii au izolat din spanac un acid cu compoziţie chimică necunoscută, care stimula creşterea, atît a *Str. lactis R. (Str. faecalis)*, cît şi a *L. casei*. Ei au recunoscut că această substanţă avea proprietăţi chimice şi fiziologice similare extraselor de ficat şi drojdie obţinute anterior, esenţiale pentru creşterea microorganismelor. Deoarece acidul fusese obţinut dintr-o plantă cu frunze cercetătorii l-au denumit *acid folic*.

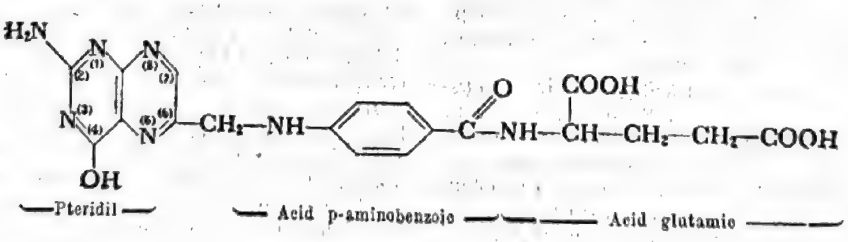
Scanned with OKEN Scanner

Drumurile nutriționiștilor și microbiologilor s-au încrucișat atunci cînd Hutchings și colaboratorii (1941) au descoperit că vitamina B_c și factorul *L. casei* puteau fi substituiți reciproc pentru stimularea creșterii păsărilor și bacteriilor. Într-adevăr, Pfiffner și colaboratorii, în 1943, au cristalizat vitamina B_c din ficat și au demonstrat marea eficacitate a compusului pur în stimularea creșterii *L. casei* și *Str. faecalis*, precum și în ameliorarea anemiei și a carențelor nutritive la puii de găină. Curînd după aceea, Day și colaboratorii (1945) au administrat vitamină B_c cristalină la maimuțele care sufereau de carență vitaminică M și au ameliorat tulburările de nutriție.

O dată ce s-a ajuns la concluzia că factorul *L. casei*, vitamina M și cu vitamina B_c erau probabil identice, a crescut și interesul pentru identificarea chimică a acestei vitamine atît de răspîndite. Progresele au fost împiedicate de cantitățile mici de material care se puteau obține din surse naturale ca drojdie și ficat. Mai mult, cercetările au fost complicate prin inconstanța răspunsurilor microorganismelor și ale puilor de găină, problemă ce a fost rezolvată mai tîrziu, o dată cu demonstrarea naturii multiple a vitaminei. Din fericire, cercetătorii de la laboratoarele Lederle au descoperit un germen aparținînd genului *Corynebacterium*, care sintetiza în mediul de cultură un factor *L. casei*. Acest factor a fost numit *factorul de fermentație L. casei* (Hutchings și alții, 1944). Curînd acesta a fost identificat din punct de vedere chimic, ca fiind un conjugat al acidului pteroilglutamic (Angier și alții, 1946). Imediat după aceea s-a constatat că vitamina B_c obținută din ficat era identică cu acidul pteroilglutamic (APG). De asemenea, din drojdie s-a mai izolat un alt conjugat. În scurt timp, Angier și colaboratorii (1946) au sintetizat acidul pteroilglutamic și astfel vitamina și derivații ei au putut fi puși la dispoziția studiilor clinice și biologice. Faptul că numai leziunile hematologice și nu și cele neurologice ale anemiei pernicioase Addison au putut fi ameliorate cu ajutorul acestei vitamine, a stîrnit un interes deosebit.

Scurtă vreme după izolarea și identificarea chimică a APG, a fost cristalizat din ficat și factorul contra anemiei pernicioase (capitolul 63). Lămurirea funcțiilor independente și interdependente ale acestor 2 vitamine în metabolismul celular și hematopoeză s-a dovedit a fi unul din cele mai atrăgătoare episoade din biologie, din care mai rămîn să fie scrise multe capitole.

Chimie. Acidul pteroilglutamic, acidul N-[4-{[(2-amino-4-hidroxi-6-pteridil)-metil] amino} benzoil] -L(+) glutamic, are următoarea formulă structurală:



Acidul pteroilglutamic (acidul folic)

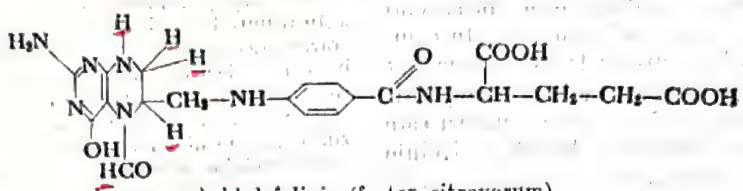
Acidul pteroilglutamic se găsește în natură ca atare și sub formă de conjugați, în a căror structură intră mai multe molecule de acid glutamic. Substanța obținută din culturile de *Corynebacterium* conține 3 resturi de acid glutamic și poate fi denumită din punct de vedere chimic: acid pteroil-γ-glutamil-γ-glutamilglutamic. Produsul obținut din drojdie conține un total de 7 molecule de acid glutamic și poate fi denumit acid pteroilhexa-γ-glutamilglutamic. În țesuturile mamiferelor există enzime numite „conjugaze" care pun în libertate acidul pteroilglutamic din conjugații săi. Avînd în vedere că majoritatea acidului pteroilglutamic ingerat o dată cu alimentele se găsește sub formă conjugată, importanța biologică a acestor enzime este evidentă. O altă caracteristică de interes biologic a acidului pteroilglutamic este prezența acizilor paraaminobenzoic și glutamic în moleculă. Precum se va arăta mai jos, acidul pteroilglutamic are un rol foarte important în creșterea și diviziunea celulelor, inclusiv a microorganismelor. Ar fi posibil, prin urmare, ca acțiunea bactericidă a sulfamidelor și a penicilinei să fie în legătură cu împiedicarea încorporării în molecula acidului pteroilglutamic, a acidului paraaminobenzoic și a acidului glutamic.

Structura complexă a acidului pteroilglutamic a dat prilej chimiștilor să sintetizeze diferite substanțe analoge, dintre care multe acționează ca antivitamine. Marea toxicitate a cîtorva dintre substanțele analoge dovedește importanța biologică a acestei vitamine. Antagoniștii acidului pteroilglutamic au aplicații terapeutice limitate în tratamentul leucemiei acute și sînt studiați la acest capitol (pag. 1185).

Terminologie. Cu toate că numeroasele cercetări care au dus la identificarea structurii acidului pteroilglutamic au ajuns la un singur compus, în urma lor a rămas totuși o întreagă terminologie confuză. Termenul de „acid folic", introdus de Mitchell și colaboratorii (1941), spre a denumi substanța izolată din spanac, care favorizează creșterea *Str. lactis* s-a dovedit a fi un nume frumos și atrăgător. Astfel cînd s-a stabilit legătura între acidul folic și vitamina esențială din alimentația animală, s-a reținut termenul de acid folic pentru vitamină și s-a menținut, cu toate că vitamina a fost identificată chimic ca fiind acid pteroilglutamic. Într-adevăr „acid folic" este numele oficial pentru acidul pteroilglutamic.

Acţiuni farmacologice. Acidul folic este lipsit de acţiuni farmacodinamice chiar în doze cu mult în exces faţă de cele necesare pentru prevenirea lipsurilor nutritive (Harned şi alţii, 1946).

Acţiune fiziologică. După cîte se pare, acidul folic nu este activ ca atare în organismul mamiferelor, ci ar fi precursorul formei active a vitaminei cunoscută sub denumirea de *factor citrovorum* sau *acid folinic*. Transformarea necesită hidrogenarea şi introducerea unei grupări formil în molecula de acid folic. Structura acidului folinic este următoarea:



Acidul folinic (factor citrovorum)

Această transformare se produce cu ajutorul sistemelor enzimatice, mai ales în ficat şi în măduva oaselor (Nichol şi Welch, 1950; Nichol, 1953); ea este de mare însemnătate farmacologică şi prezintă interes biologic din mai multe motive: (1) Acţiunea antagoniştilor acidului folic întrebuinţaţi în terapie constă în a bloca transformarea acidului folic în acid folinic oprind prin aceasta acţiunile metabolice importante ale vitaminei (pag. 1185). (2) Hidrogenarea acidului folic depinde de prezenţa acidului ascorbic ca donator de hidrogen. Se crede că acest fapt explică tulburările hematologice care însoţesc lipsa de acid ascorbic. (3) Prezenţa grupării formil în acidul folinic ajută la accentuarea rolului fundamental al sistemului acid folic-acid folinic în metabolismul intermediar. Se crede că acidul tetrahidrofolic şi derivatul său formil (acidul folinic) acţionează ca grupuri prostetice în sistemele enzimatice implicate în formarea şi utilizarea „unităţilor cu un carbon" active, aşa-numitele „rezerve de formiat". Sursele de formiat sînt atît de răspîndite şi funcţiile „unităţilor cu un carbon" active sînt atît de numeroase, încît nu pot fi discutate într-un text farmacologic (Welch şi Heinle, 1951; Welch şi Nichol, 1952; Shive, 1953). Pe scurt, acidul folic este inclus în următoarele sisteme biochimice: 1) producerea formiatului, plecînd de la glicocol şi combinarea formiatului cu glicocol pentru a forma serina; 2) metilarea etanolaminei pentru formarea colinei, a homocisteinei pentru formarea metioninei şi a nicotinamidei pentru producerea N^1-metilnicotinamidei; 3) metilarea inelului pirimidinic pentru formarea timinei; 4) introducerea atomilor de carbon 2 şi 8 în inelul purinic; 5) introducerea carbonului amidinic în histidină. Vitamina B_{12} este de asemenea implicată în multe din aceste reacţii (pag. 1227). Funcţiunile importante ale acidului folic în metabolismul acizilor nucleici, menţionate mai sus, arată de ce semnele şi simptomele carenţei de acid folic cuprind tulburări ale hematopoezei ca şi ale metabolismului nuclear al celulei şi al diviziunii celulare.

Legătura dintre vitamina B_{12} *şi acidul folic.* Este bine stabilit astăzi că lipsa de acid folic sau de vitamină B_{12} produce la om o anemie macrocitară caracterizată prin oprirea maturaţiei şi hiperplazia megaloblastică a seriei eritrocitare în măduva oaselor. Legătura între vitamina B_{12} şi acidul folic în hematopoeză este discutată în altă parte (pag. 1231).

Simptome de carenţă. Simptomele de carenţă ale acidului folic apar pe cît se pare ca rezultat al unui viciu în metabolismul celular, legat strîns de sinteza acizilor nucleici. De aceea, nu este surprinzător faptul că lipsa de acid folic se manifestă mai întîi printr-o incapacitate a maturaţiei şi diviziunii celulare, a cărei mărturie principală o formează hematopoeza anormală. La animalele de experienţă şi la om se produc leucopenie şi anemie macrocitară cu hiperplazia megaloblastică a măduvei oaselor. Alte semne şi simptome interesează tractul gastro-intestinal, ca, de exemplu, diareea şi gingivita. La animalele tinere, oprirea creşterii este un semn important al carenţei de acid folic.

La cele mai multe specii, deficienţa de acid folic evoluează încet şi este greu de provocat, probabil din cauza că microorganismele intestinale sintetizează vitamina, făcînd-o astfel utilizabilă de către gazdă. Într-adevăr, pentru a putea produce o lipsă de acid folic la şobolani, este nevoie să se schimbe flora intestinală prin administrarea orală de sulfamidă. Cu toate acestea, răspunsul tuturor speciilor, inclusiv al omului, la instalarea rapidă a deficienţei de acid folic prin administrare de antagonişti ai vitaminei, demonstrează în mod spectacular importantele funcţii ale acidului folic în metabolismul celular. În aceste circumstanţe se dezvoltă un sindrom asemănător cu sindromul iradiaţiei acute, caracterizat prin leucopenie, diaree sanguinolentă, stare de prostraţie, comă şi moarte în decurs de 3—5 zile. Pe primul plan sînt leziunile patologice ale tractului intestinal şi ale măduvei oaselor (pag. 1186).

Cantitatea necesară omului. Nu se cunosc nevoile de acid folic alimentar ale omului. Sinteza vitaminei de către microorganismele intestinale, precum şi nivelul foarte scăzut al excreţiei urinare, complică această problemă. Pe baza nevoilor altor animale s-au sugerat cifrele de 0,1—0,2 mg/zi.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. În urina indivizilor normali care au un regim alimentar obişnuit apare foarte puţin acid folic, totalul zilnic fiind mai mic de 10 micrograme/zi. Probabil că acidul folic alimentar este aproape complet utilizat sau metabolizat. Acidul folic extraalimentar ingerat ca atare sub forma conjugaţilor săi este uşor absorbit din tractul gastro-intestinal şi din regiunile parenterale de administrare. După absorbţie, acidul folic este repede eliberat din forma sa conjugată cu ajutorul unor enzime (conjugaze) prezente în ţesuturi. Din acidul folic administrat, fracţiunea care este excretată în urină creşte paralel cu doza. După administrarea orală a 0,1 mg, apare în urină numai o mică fracţiune atunci cînd este ingerată însă o doză unică de 15 mg poate fi excretată de către rinichi o cantitate pînă la aproape 90%. Cea mai mare parte a acidului folic eliminat apare în urină în decurs de 6 ore; excreţia este completă în 24 de ore (Steinkamp şi alţii, 1946; Jukes şi alţii, 1947; Schweigert şi

Scanned with OKEN Scanner

alţii, 1948). Nu se cunoaşte încă soarta metabolică a acidului folic nerecuperat.

O mică parte din acidul folic ingerat apare în urină ca acid folinic. Cantitatea transformată în acid folinic depinde de conţinutul în acid ascorbic al ţesuturilor şi este foarte scăzută la indivizii suferind de scorbut (Welch şi alţii, 1951).

Testare biologică şi determinarea unităţilor. Determinarea acidului folic în materialele biologice se face prin dozare biologică. Se întrebuinţează organisme a căror creştere este tributară acidului folic, în special *L. casei* şi *Str. faecalis*. Testarea biologică este complicată enorm de faptul că diversele organisme-test răspund diferit la acidul folic liber, la diverşi conjugaţi ai acidului folic şi la acidul folinic. Acest subiect este trecut în revistă pe scurt de către Welch şi Heinle (1951). Activitatea este exprimată în greutate de acid folic pur.

Preparate. *Acidul folic*, F.S.U., se prezintă sub forma unei pulberi cristaline de culoare galbenă sau galbenă-portocalie. Este insolubilă în apă şi solvenţi organici, dar formează săruri cu acizii şi alcalii, avînd o solubilitate limitată în apă. Preparatele oficiale sînt *capsulele de acid folic*, F.S.U., *tabletele de acid folic* F.S.U., şi *acidul folic injectabil*, F.S.U. Tabletele de acid folic sau capsulele conţin de obicei 5 mg vitamină. *Folatul de sodiu (sodium folvite)*, M.N.N., este o soluţie apoasă a sării de sodiu a acidului folic şi se găseşte în farmacii în fiole de 1 ml conţinînd 15 mg vitamină. Există numeroase preparate neoficiale în care acidul folic face parte dintr-un amestec de polivitamine sau este combinat cu fier şi alte substanţe menite să stimuleze hematopoeza.

Întrebuinţări terapeutice. Întrebuinţarea terapeutică cea mai importantă a acidului folic este în tratamentul anemiilor megaloblastice, care sînt probabil un rezultat al lipsei de acid folic alimentar sau al unei insuficienţe de absorbţie intestinală. Acest subiect este discutat în legătură cu alţi agenţi hematopoetici (pag. 1238).

Din nefericire, acidul folic a fost încorporat în mixturi de medicamente hematinice. Ceea ce s-a spus despre mixturile „radicale" antianemice (pag. 1231) se aplică în special la acidul folic. Dacă preparatele care conţin acid folic sînt întrebuinţate fără discernămînt în tratamentul anemiilor, fără un diagnostic atent, bolnavul cu anemie feriprivă este expus la cheltuieli inutile, în timp ce bolnavul cu anemie pernicioasă, în ciuda unei remisiuni hematologice, poate să facă leziuni neurologice ireparabile înainte de a se cunoaşte adevărata natură a bolii sale.

Acidul folic este de asemenea componentul mai multor mixturi polivitaminice. Este îndoielnic dacă acidul folic extraalimentar aduce vreo contribuţie semnificativă la starea de nutriţie a majorităţii indivizilor. În cazul că se bănuieşte o deficienţă de acid folic, vitamina poate fi prescrisă ca atare. Utilizarea pe scară întinsă a amestecurilor de polivitamine conţinînd acid folic a dus la un sindrom neobişnuit. Bolnavii, care fac o anemie pernicioasă sub tratament cu un astfel de preparat vitaminic, pot să facă leziuni neurologice fără anemie macrocitară caracteristică şi pun în acest fel o foarte grea problemă de diagnostic diferenţial.

COLINA

Istoric. Deşi colina a fost identificată chimic încă din 1862 ca un component al lecitinei, interesul asupra ei ca factor esenţial de nutriţie s-a născut din studiile lui Best şi colaboratorii, asupra substanţelor lipotrope. Curînd după descoperirea insulinei, s-a observat la cîinii pancreatectomizaţi, supuşi terapiei hormonale, apariţia infiltrării grase a ficatului. Best şi Hershey (1932) au demonstrat că infiltrarea grasă a ficatului putea fi împiedicată prin introducerea în regim a lecitinei din gălbenuşul de ou crud sau a pancreasului de bou. S-a arătat că substanţa care produce acest efect era colina (Best şi Hunsman, 1932). Aceste studii reprezintă începutul unor serii de cercetări foarte numeroase asupra rolului substanţelor lipotrope în nutriţia animală şi, în special, asupra rolului colinei.

Colina are şi alte funcţii importante, în afară de cele legate de metabolismul grăsimilor. Ea joacă rolul de precursor al mediatorului chimic, acetilcolina. Mai mult, compusul funcţionează ca donator de grupe metil în metabolismul intermediar.

În ciuda funcţiilor sale esenţiale şi a prezenţei sale în regimul alimentar, colina nu face parte din clasificarea strictă a vitaminelor. Compusul poate fi sintetizat în organism prin metilarea etanolaminei. În acest scop poate fi utilizată ca metil-donator metionina, iar etanolamina poate fi uşor produsă prin decarboxilarea serinei sau reducerea glicinei. Astfel că o deficienţă de colină poate fi produsă în organismul mamiferelor numai în urma unei carenţe combinate de colină şi metil-donatori. Acest fapt are o însemnătate practică în ceea ce priveşte valoarea terapeutică a colinei.

Chimie. Colina este o bază cuaternară simplă de amoniu cu următoarea formulă chimică:

$$(CH_3)_3 \equiv \overset{OH}{\overset{|}{N}} - CH_2CH_2OH$$

Acest compus este o bază puternică. Se găseşte sub formă de pulbere albă, cristalină, higroscopică, uşor solubilă în apă. Colina este prescrisă de obicei sub forma sărurilor sale care sînt neutre în soluţie.

Acţiuni farmacologice. Colina are din punct de vedere calitativ aceleaşi acţiuni farmacologice ca şi acetilcolina, dar este mai puţin activă (pag. 374). DL_{50} orală, pentru om, este socotită ca fiind de ordinul a 200—400 g. Dozele orale unice de 10 g nu produc nici un răspuns evident farmacodinamic.

Acţiuni fiziologice. Deşi s-a mai vorbit despre importantele funcţii fiziologice ale colinei, totuşi este necesară o scurtă dezvoltare a subiectului.

Acţiunea lipotropă. Pentru a putea înţelege pe deplin rolul colinei ca substanţă lipotropă, este necesară cunoaşterea aprofundată a metabolismului grăsimilor, subiect a cărui tratare depăşeşte scopul acestui text. Trebuie reamintit că o serie de condiţii care fac să crească metabolismul grăsimilor, care împiedică transportul grăsimilor sau produc leziuni hepatice, vor creşte în mod apreciabil conţinutul în grăsimi al ficatului. Substanţele care fac să descrească conţinutul în grăsimi al ficatului sînt cunoscute sub denumirea de agenţi lipotropi. Colina poate fi socotită ca cel mai important reprezentant al acestei clase. Fiind un constituent al lecitinei din fosfolipide, ea este esenţială pentru transportul

normal al grăsimilor. În lipsa ei, grăsimile se acumulează în ficat. În prezenţa ei, reînnoirea fosfolipidelor este accelerată şi transportul grăsimilor de la ficat la ţesuturi este favorizat. Este evident că cele mai izbitoare efecte ale colinei ca agent lipotrop vor apărea atunci cînd depunerea de grăsimi în ficat se datoreşte deficienţei de colină. Cu toate acestea chiar atunci cînd infiltrarea grasă a ficatului se datoreşte unor leziuni hepatice care fac să-i scadă capacitatea de a metaboliza lipidele, prin administrarea de colină se poate obţine un oarecare grad de acţiune lipotropă, cu condiţia să nu existe deja în organism o concentraţie optimă de colină.

② *Precursor al acetilcolinei.* Sinteza mediatorului chimic, acetilcolina, depinde de acetilarea colinei. Această importantă reacţie biologică, care este activată de către enzima colin acetilaza, a fost pe larg studiată de Nachmansohn şi colaboratorii (1945).

③ *Transmetilarea.* Colina poate servi ca donator de grupări metil în metabolismul intermediar. De exemplu, colina poate transfera homocisteinei o grupare metilică labilă pentru a forma aminoacidul esenţial, metionina. Detaliile complicate ale reacţiilor de transmetilare, privind colina, au fost clarificate de du Vigneaud şi colaboratorii şi au fost comentate de Jukes (1947).

Simptome de carenţă. Precum s-a mai spus, colina poate fi sintetizată în organism prin metilarea etanolaminei. În această reacţie, metionina serveşte ca donator de grupări metil. Prin urmare, metionina poate înlocui colina în nutriţia mamiferelor şi deficienţa de colină se poate realiza numai prin reducerea, atît a aportului de colină, cît şi a aportului de proteine, sau mai precis de metionină. În aceste condiţii creşte conţinutul în lipide al ficatului şi poate să rezulte eventual fibroză şi ciroză hepatică, printr-o succesiune de fenomene patologice, necunoscute încă prea bine. Aceasta este uşor de obţinut la animalele de experienţă, dar semnificaţia sa în nutriţia omului este greu de definit. Nimeni nu a făcut încă experienţe definitive care să indice gradul şi durata deficienţei de colină capabilă să producă alterări grase în ficatul omului. Problema este complicată de faptul că nu există o corespondenţă între modificările patologice precoce reversibile şi alterările semnificative ale funcţiunilor ficatului. O tehnică ce poate fi aplicată la oameni este aceea prin care se determină modificarea ritmului de reînnoire a fosfolipidelor după administrarea de colină. Dacă există o deficienţă de colină, aceasta este mărită. Oamenii, supuşi timp de 7 zile la un regim sărac în proteine, nu arată nici un răspuns semnificativ la colină şi metionină, care să se poată evidenţia prin modificarea ritmului de reînnoire a fosfolipidelor (Cornatzer şi alţii, 1951). În acelaşi interval de timp, şobolanii prezintă o deficienţă de colină evidentă. Totuşi, s-a afirmat că la bolnavii cu ciroză hepatică şi ficat mărit, administrarea de colină sau metionină produce o creştere iniţială a ritmului reînnoirii fosfolipidelor, care revine la valori normale dacă se continuă această terapie (Cornatzer şi Cayer, 1950). Mai mult, biopsiile hepatice indică o scădere a grăsimilor din ficat (Williams şi alţii, 1951).

Deficienţa de colină, obţinută experimental la şobolani, nu se limitează numai la leziuni hepatice. Se constată de asemenea o degenerescenţă hemoragică a rinichiului şi se crede că aceasta se datoreşte lipsei de fosfolipide din acel organ. Deficienţa de colină şi metionină la animale dăunează de asemenea creşterii şi dezvoltării, din cauza lipsei aminoacidului esenţial şi a donatorului de metil necesar sintezei colinei din precursorii săi. În deficienţa de colină nu a fost descrisă nici o tulburare fiziologică în legătură cu rolul colinei ca precursor al acetilcolinei.

Cantitatea necesară omului. Nevoile de colină au fost evaluate pe baza experienţelor pe animale, ca fiind situate între 1,5 şi 3 g/zi. Această cantitate este uşor acoperită prin regimul obişnuit. Totuşi, nevoile sînt asigurate prin măsuri de protecţie suplimentare datorită conţinutului în metionină al regimului alimentar şi sintezei colinei în ţesuturi.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Colina este uşor absorbită din tractul gastro-intestinal. Compusul suferă o serie complicată de degradări şi combinaţii metabolice, dintre care unele au fost deja descrise mai sus (Jukes, 1947). Din doza ingerată, în urină apare aproximativ 1% (Johnson şi alţii, 1945).

Testare biologică şi determinarea unităţilor. Colina poate fi dozată biologic prin efectele ei de stimulare a creşterii unui mutant de *Neurospora*. Există şi o metodă chimică (Jukes, 1947). Activitatea se exprimă în miligrame de substanţă pură.

Preparate. Colina se poate obţine sub formă de *gluconat de colină*, M.N.N., *clorură de colină*, M.N.N. şi *citrat acid de colină*, F.N. Toate aceste preparate se prezintă sub formă de cristale albe, solubile în apă, cu miros de amină. Atît gluconatul, cît şi clorura de colină sînt higroscopice şi din această cauză apar în comerţ ca siropuri, soluţii sau elixire conţinînd 133—200 mg de sare pe mililitru. Citratul acid de colină poate fi de asemenea găsit sub formă de tablete şi capsule.

Întrebuinţări terapeutice. Singura întrebuinţare terapeutică a colinei este în tratamentul bolilor de ficat şi mai ales în ciroza Laennec. Necesitatea prezenţei precursorilor de lecitină în dietă pentru a preveni infiltrarea grasă şi ciroza ficatului la animalele de experienţă a fost deja discutată. Există probe indirecte că etiologia cirozei Laennec poate fi asociată cu o alimentaţie deficientă. De exemplu, ciroza are un maxim de frecvenţă în ţările unde alimentaţia deficitară este endemică, iar în Statele Unite această boală este deseori văzută la alcoolici cronici cu carenţe alimentare în trecut. Mai mult, se admite în general că infiltrarea grasă a ficatului precedă modificările de fibroză. Prin urmare, este evident că în tratamentul cirozei trebuie furnizate, prin alimentaţie, cantităţi suficiente de substanţe lipotrope. Totuşi este mai importantă corectarea unei diete intens deficitare decît adăugarea agenţilor lipotropi; o dispariţie efectivă a leziunilor şi regenerarea oricărui ţesut necesită cantităţi optime de proteine şi toţi factorii complementari alimentari. Din această cauză se obişnuieşte astăzi să se trateze ciroza hepatică cu o dietă hiperproteică (carne, lapte şi ouă) şi cu hidraţi de carbon şi grăsimi în cantitate adecvată. O dată stabilit un astfel de regim, aportul de colină preformată şi de metionină va fi mai mult decît suficient pentru a asigura un transport normal de grăsimi. În plus, multe autorităţi în materie recomandă o doză suplimentară de 50 g drojdie şi 5 mg tiamină zilnic, plus intramuscular o injecţie de 5 ml extract de ficat neconcentrat, de două ori pe săptămînă (Patek şi alţii, 1948; Chalmers şi Davidson, 1949). S-au făcut mai multe studii în care s-au adăugat, atît colină, cît şi metionină în doze zilnice pînă la 6 g la regimurile bogate în proteine, dar dovezile care arată că se obţin ameliorări în plus, cu un astfel de regim pe timp îndelungat sînt departe de a fi convingătoare. Totuşi, Cayer şi Cornatzer (1952) au recomandat insistent folosirea colinei sau a metioninei la începutul tratamentului de combatere a infiltraţiei grase a ficatului, la bolnavii care sînt în stare acută şi nu se pot alimenta.

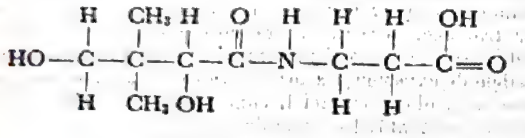
Colina a fost utilizată în tratamentul hepatitei infecţioase, dar nici în aceste cazuri nu există probe convingătoare că factorii lipotropi aduc o contribuţie semnificativă la un tratament dietetic bine calculat. Rolul agenţilor lipotropi, în special al metioninei, în protecţia ficatului împotriva substanţelor chimice hepatotoxice este discutat în altă parte (pag. 956).

Scanned with OKEN Scanner

ACIDUL PANTOTENIC

Istoric. Williams şi colaboratorii (1933) au fost primii care au constatat că acidul pantotenic este o substanţă esenţială pentru creşterea drojdiei. Denumirea sa, derivînd din cuvintele greceşti a căror semnificaţie este „de pretutindeni", indică răspîndirea largă în natură a acestei vitamine. Rolul acidului pantotenic în nutriţia animală a fost pentru prima oară stabilit la puii de găină. Se ştie că boala carenţială la puii de găină, caracterizată prin leziuni ale pielii, putea fi vindecată prin fracţiuni ale filtratelor preparate din extrasele de ficat. Cum aceste fracţiuni erau eficace şi în tratamentul pelagrei, s-a crezut că dermatita puilor de găină era o formă de „pelagră a găinilor". Totuşi, după identificarea acidului nicotinic s-a văzut că, deşi această vitamină era eficace în pelagră, ea nu putea ameliora carenţele nutritive la păsări; curînd după aceea Woolley şi colaboratorii (1939) şi Jukes (1939) au demonstrat că factorul antidermatitic al puilor de găină era acidul pantotenic.

Chimie. Structura chimică a acidului pantotenic a fost determinată de Williams şi colaboratorii (1939), înainte de izolarea sa sub formă pură. Sinteza acestei vitamine a fost realizată de Stiller şi colaboratorii în 1940. Compusul, este un acid organic complex, cu următoarea formulă chimică:



Acidul pantotenic

Este un compus optic activ, dar numai izomerul dextrogir are activitate biologică. Acidul liber este un ulei vîscos, puţin stabil. De aceea, vitamina este de obicei difuzată sub forma sării ei de calciu. Aceasta se prezintă sub forma unei pulberi albe, inodore, cristaline, cu un gust uşor amărui, puţin solubilă în apă.

S-au studiat mulţi analogi ai acidului pantotenic pentru a se putea găsi un antimetabolit. Acest cîmp de cercetări prezintă un deosebit interes, deoarece multe microorganisme patogene, ca de exemplu plasmodiile, depind de o sursă exogenă de acid pantotenic. Cu toate că s-au sintetizat antagonişti activi, valoroşi ca instrumente de cercetare, aceştia nu au adus contribuţii semnificative ca agenţi chimioterapeutici (Eddy, 1949).

Acţiuni farmacologice. Acidul pantotenic este total netoxic şi administrarea vitaminei la animalele de experienţă sau la om nu este urmată de acţiuni farmacodinamice importante.

Acţiune fiziologică. Acidul pantotenic face parte integrală din coenzima A. Acest important sistem enzimatic activează, atît carbonul carboxilic, cît şi carbonul metilic din acetat. El intervine în diverse reacţii chimice catalitice ale metaboliţilor cu 2 carboni. Sînt interesate, atît reacţiile de condensare, cît şi cele de acetilare. Detaliile trebuie aprofundate în tratatele de biochimie.

Simptome de carenţă. Acidul pantotenic este esenţial pentru creşterea diferitelor microorganisme din care fac parte diverse tulpini de bacterii patogene (Knight, 1946). La mamifere, simptomele de deficienţă variază mult în funcţie de specie. Acestea sînt: întîrzieri în creştere, sterilitate, dermatite, modificări funcţionale şi organice ale sistemului nervos, tulburări gastro-intestinale, anomalii ale funcţiilor corticosuprarenale, depigmentarea părului etc. (Elvehjem, 1948; Eddy, 1949).

Nu s-a descris pînă acum la om o deficienţă de acid pantotenic. Excreţia urinară de acid pantotenic poate fi scăzută la oamenii cu carenţe nutritive. Prin administrarea vitaminei se poate restabili imediat nivelul normal. În general, se crede că distribuţia pe scară întinsă a acidului pantotenic împiedică dezvoltarea simptomelor chiar la indivizii cu raţii reduse. Sinteza acidului pantotenic produsă de bacteriile intestinale poate să constituie de asemenea o sursă de vitamină.

Cantitatea necesară omului. Nu se cunoaşte nevoia de acid pantotenic a omului. Dacă se socoteşte după nevoile animalelor, trebuie evaluată la 5 mg/zi. Această cifră este oarecum surprinzătoare, deoarece media din Statele Unite nu asigură strict decît această cantitate.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Atît acidul pantotenic sintetic, cît şi cel de origine alimentară sînt absorbiţi uşor din tractul gastro-intestinal. Se cunoaşte foarte puţin metabolismul intermediar al vitaminei. Aceasta este prezentă în toate ţesuturile în concentraţii de 2—45 micrograme pe gram. Concentraţiile cele mai mari se găsesc în ficat, suprarenale, inimă şi rinichi. Concentraţia normală din sînge este de aproximativ 0,2 micrograme pe mililitru. Cantitatea medie de vitamină excretată prin urină este de 3,5 mg/zi.

Testarea biologică şi stabilirea unităţilor. Acidul pantotenic este de obicei determinat cantitativ prin metode microbiologice. Activitatea este exprimată în miligrame de substanţă pură cristalizată.

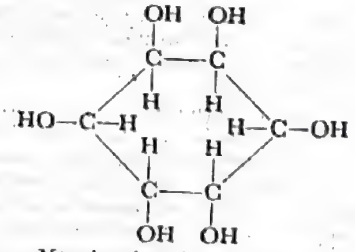
Preparate. Acidul pantotenic nu este un medicament oficial. Preparatele acestei vitamine nu sînt cuprinse nici în M.N.N., deoarece nu s-a demonstrat încă nevoia de vitamină la om. Cu toate acestea, pantotenatul de calciu este inclus în multe preparate de polivitamine din farmacii.

Întrebuinţări terapeutice. Nu există întrebuinţări terapeutice stabilite pentru acidul pantotenic.

INOZITOLUL

Interesul asupra inozitolului ca factor esenţial de nutriţie a fost stimulat de observaţia că acest compus favorizează creşterea unor tulpini de drojdie. Mai tîrziu s-a recunoscut importanţa sa în nutriţia animalelor şi compusul a fost considerat ca făcînd parte din grupul de vitamine B (Woolley, 1944).

Chimie. Inozitolul a fost prima dată izolat din muşchi, în secolul al 19-lea. Este un hexahidrociclohexan asemănător cu forma ciclică a glucozei. Există 8 izomeri posibili ai acestui compus dintre care numai unul, i-inozitolul sau mezoinozitolul, optic inactiv, este activ din punct de vedere biologic. Acesta are următoarea formulă chimică:



Mezoinozitolul (i-inozitol)

Acţiuni farmacologice. Inozitolul nu posedă acţiuni farmacodinamice importante.

Acţiune fiziologică. Funcţiunile fiziologice ale inozitolului rămîn să fie stabilite.

Simptome de carenţă. Acestea au fost observate numai la animalele de experienţă şi variază cu speciile. Cele mai importante sînt: întîrziere în creştere, alopecie şi scăderea lactaţiei. S-a susţinut, de asemenea, că inozitolul acţionează ca o substanţă lipotropă la şobolanii la care se creează o infiltraţie grasă a ficatului printr-o tehnică specială, care duce la depunerea de cantităţi mari de esteri ai colesterolului (Gavin şi McHenry, 1941; Handler, 1946). Cu toate că aceste observaţii au fost contestate (Best şi alţii, 1946), este totuşi interesant faptul că inozitolul se găseşte în organism combinat cu fosfolipidele.

Cantitatea necesară omului. Nu s-a stabilit pînă acum nevoia de inozitol în nutriţia umană.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Inozitolul este uşor absorbit din tractul gastro-intestinal. Se pare că el este imediat metabolizat în organism, fiind anticetogenic; el nu apare de loc în urină după administrarea de cantităţi mari şi hrănirea şobolanilor florizinizaţi cu inozitol marcat provoacă o excreţie urinară de glucoză marcată (Stetten şi Stetten, 1946; Wiebelhaus şi alţii, 1947).

Testarea biologică şi determinarea unităţilor. Inozitolul este determinat prin tehnici microbiologice în care se întrebuinţează tulpini dependente de drojdie. Activitatea este exprimată sub formă de compus pur.

Preparate. Inozitolul nu apare în farmacii ca medicament. Se poate totuşi procura uşor ca reactiv chimic.

Aplicaţii terapeutice. Inozitolul nu are aplicaţii terapeutice stabilite. S-a afirmat că vitamina potenţează acţiunea tocoferolului în tratamentul distrofiei musculare progresive (Milhorat şi Bartels, 1945) şi reduce infiltrarea grasă a ficatului la bolnavii cu cancer gastro-intestinal (Abels şi alţii, 1943). De asemenea, inozitolul s-a întrebuinţat uneori ca factor lipotrop în tratamentul cirozei hepatice.

BIOTINA

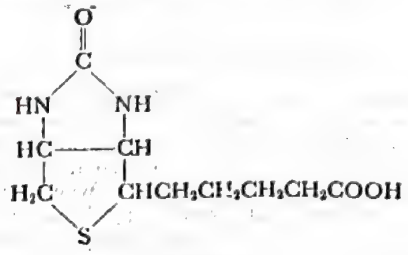
Istoric. Biotina a fost descoperită pe 2 căi experimentale diferite; una a constat în studiul unui sindrom toxic care s-a dovedit a fi datorit unei substanţe antagoniste, biotinei; cealaltă cale a fost un studiu asupra nevoilor de creştere a drojdiei.

În 1916, Batemen a observat că în dietele experimentale o concentraţie mare de albuş de ou era toxică. Boas (1927) a confirmat faptul că şobolanii hrăniţi cu un regim care cuprindea albuş de ou crud, ca singură sursă de proteine, prezentau un sindrom caracterizat prin tulburări neuromusculare, dermatite grave şi pierderea părului. El a denumit această stare „boala albuşului de ou“ şi a demonstrat că putea fi împiedicată prin fierberea proteinei sau prin administrarea de drojdie, ficat şi alte alimente. Parsons şi colaboratorii (1931 şi anii următori) au adus de asemenea contribuţii importante în acest domeniu, producînd un sindrom toxic la diferite specii şi studiind distribuţia şi comportarea factorului protector. Györgyi (1931) a studiat de asemenea „boala albuşului de ou“ şi a fost convins că hrănirea cu albuş de ou provoacă o deficienţă vitaminică. El a denumit substanţa protectoare „vitamina H“ de la cuvîntul german *Haut* (piele).

Ceva mai tîrziu, Kögl şi Tönnis (1936) au studiat factorii de creştere ai drojdiei şi au izolat sub formă cristalină un factor esenţial din gălbenuşul de ou pe care l-au denumit biotină. Anterior acestor cercetări, Allison şi colaboratorii (1933) au demonstrat că creşterea unor anumite tulpini ale genului *Rhizobium* depinde de o substanţă pe care au intitulat-o coenzima R. Căile acestor diferite cercetări s-au întîlnit atunci cînd s-a demonstrat că biotina, vitamina H şi coenzima R erau una şi aceeaşi substanţă (Györgyi, 1940). În 1942, Du Vigneaud a stabilit formula de constituţie a biotinei şi, puţin după aceea, vitamina a fost sintetizată (Harris şi alţii, 1943).

În acelaşi timp s-a studiat intens natura antagonistului biotinei. Compusul este o proteină care a fost întîi izolată de Eakin şi colaboratorii (1940) şi denumită de aceştia „avidină“ („proteina foamei“). Avidina este o glicoproteină cu greutate moleculară mare. Nu se cunoaşte modul exact în care avidina inactivează biotina. Biotina nu poate fi eliberată prin hidroliză proteolitică sau acidă din combinaţia ei cu avidina.

Chimie. Biotina este un acid organic complex, optic activ. Izomerul dextrogir este biologic activ. Vitamina are următoarea formulă de constituţie:



Biotina

Acidul liber se prezintă sub formă de ace incolore, puţin solubile în apă. Sarea de sodiu este foarte solubilă. Vitamina, sub formă uscată, este foarte termostabilă şi soluţiile neutre sînt stabile la 100 °C.

S-a descris un număr de compuşi antagonişti ai biotinei. Printre aceştia se numără sulfona, biotina, destiobiotina şi unii acizi imidazolidoncarboxilici (Dittmer şi du Vigneaud, 1944). Antagonismul dintre avidină şi biotină a fost deja descris.

Acţiuni farmacodinamice. Administrarea biotinei la animale, în cantităţi care întrec mult nevoile alimentare, nu produce acţiuni farmacodinamice evidente (Crittenden, 1948).

Acţiuni fiziologice. Se crede că biotina joacă un rol important în metabolismul intermediar, probabil sub formă de coenzimă. S-a demonstrat la microorganisme că vitamina ia parte la carboxilarea piruvatului pentru a forma oxaloacetat (Lardy şi alţii, 1947). Se pare, de asemenea, că participă la dezaminarea enzimatică a diferiţilor aminoacizi (Lichtstein şi Umbreit, 1947). Rolul său în metabolismul mamiferelor rămîne să fie stabilit.

Simptome de carenţă. Acestea variază de la specie la specie şi cuprind stagnarea creşterii, pierderea părului, dermatite, scăderea lactaţiei şi pierderea controlului muscular. Sydenstricker şi colaboratorii (1942) au provocat un sindrom de deficienţă la oameni prin hrănire cu albuş de ou, sindrom ce răspundea la administrarea de doze mici de biotină. Semnele şi simptomele erau dermatite, hiperestezie, mialgii, oboseală, anorexie, anemie uşoară şi modificări ale ECG. Aceste observaţii nu au fost însă confirmate (Rhoads şi Abels, 1943; Kaplan, 1944).

Cantitatea necesară omului. Nu se cunoaşte nevoia zilnică de biotină a omului; vitamina este sintetizată de către flora bacteriană intestinală şi excreţia urinară şi fecală întrece aportul alimentar. Doze mari de succinilsulfatiazol inhibează sinteza biotinei de către bacteriile intestinale şi prin acest procedeu s-a putut provoca la animale un sindrom de deficienţă. Nu s-au făcut observaţii asemănătoare la om.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Biotina ingerată este uşor absorbită din tractul gastro-intestinal

şi apare în urină. Nu s-au determinat căile şi întinderea degradărilor metabolice.

Testarea biologică şi stabilirea unităţilor. Se poate efectua testarea biologică a biotinei utilizînd microorganisme care au nevoie de vitamină pentru creştere. Activitatea sa este exprimată în grame de vitamină pură.

Preparate. Biotina se găseşte ca medicament, sub formă de pulbere cristalină, sub formă de tablete conţinînd 1 mg de substanţă şi soluţii fiolate, de diverse concentraţii. Nu există nici un preparat oficial sau M.N.N.

Întrebuinţări terapeutice. Nu există aplicaţii terapeutice bine stabilite pentru biotină. Cu toate că au apărut comunicări izolate cu rezultate favorabile în tratamentul tulburărilor dermatologice, rămîne cert faptul că nu există nici o dovadă de apariţie spontană a deficienţei de biotină la om.

ACIDUL PARAAMINOBENZOIC

Acidul paraaminobenzoic (APAB) este socotit de obicei ca făcînd parte din complexul vitaminei B, cu toate că dovezile în favoarea rolului său de vitamină sînt puţine. Compusul a fost pentru prima oară sintetizat în 1863, dar a prezentat puţin interes biologic pînă ce Woods şi Fildes au arătat că sulfamidele îşi exercită rolul lor bacteriostatic acţionînd ca antimetaboliţi ai APAB (pag. 1068). Această observaţie a îndreptat atenţia asupra acidului paraaminobenzoic ca metabolit esenţial pentru creşterea bacteriilor şi asupra rolului său posibil de vitamină în organismele mamiferelor.

Chimie. Acidul paraaminobenzoic are următoarea formulă chimică:

Acidul paraaminobenzoic

Compusul se prezintă sub formă de pulbere albă cristalină sau amorfă. Acidul liber este puţin solubil în apă, dar formează uşor săruri solubile.

Acţiuni farmacologice. Nu există reacţii farmacodinamice puternice, acute, la APAB. În doze mari, compusul este un guşogen slab (Astwood, 1943). APAB prezintă interes farmacologic, deoarece poate să contracareze efectele sulfamidelor asupra microorganismelor şi să modifice evoluţia rickettsiozelor experimentale şi clinice (vezi mai jos). În plus, compusul posedă un oarecare grad de toxicitate.

Acţiuni fiziologice. APAB pare să fie un factor esenţial de nutriţie pentru o serie de microorganisme. În cele mai multe cazuri se presupune că ar fi necesar pentru sinteza bacteriană a acidului folic. Totuşi, în cazul unor tulpini bacteriene, inhibiţia creşterii, produsă de lipsa APAB din mediu, nu poate fi restabilită prin adăugarea de acid folic şi de aceea, se crede că în aceste împrejurări APAB trebuie să aibă o altă funcţie. Nu există nici un motiv să se creadă că mamiferele, inclusiv oamenii, care au nevoie de acid folic preformat pentru o bună stare de nutriţie au nevoie şi de APAB. În cîteva cazuri, încorporarea de APAB în dieta mamiferelor s-a dovedit avantajoasă. Totuşi, se crede azi că acest efect este indirect, prin promovarea sintezei bacteriene a acidului folic şi a altor vitamine din tractul intestinal.

Simptome de carenţă. Nu există nici un sindrom bine definit care să fie atribuit unui aport insuficient de APAB.

Cantitatea necesară omului. Nu există nici o probă care să dovedească că APAB ar fi un factor esenţial de nutriţie la om.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. APAB este uşor absorbit după administrarea orală sau parenterală. La mai multe specii, compusul este acetilat. La om, totuşi, APAB se conjugă repede în ficat cu glicina pentru a forma acidul paraaminohipuric. S-a propus ca test de funcţie hepatică măsurarea vitezei acestei transformări (Deiss şi Cohen, 1950). O cantitate mică din APAB ingerat este excretat ca glucuronat (Tabor şi alţii, 1951).

Testare biologică şi determinarea unităţilor. APAB poate fi dozat microbiologic prin determinarea stimulării creşterii germenilor dependenţi. Activitatea se exprimă în grame de substanţă pură.

Preparate. *Acidul paraaminobenzoic* (F.N.) se găseşte în farmacii sub formă de drajeuri conţinînd 100 mg. Se poate de asemenea, obţine o soluţie de 10% a sării de sodiu.

Aplicaţii terapeutice. APAB s-a bucurat de o scurtă popularitate ca medicament folositor în tratamentul rickettsiozelor. Efectul favorabil al compusului asupra evoluţiei tifosului murin la şoareci a fost demonstrat pentru prima oară de Snyder şi colaboratorii (1942) şi, independent, de Greiff şi colaboratorii (1944). Cercetări clinice ulterioare au arătat că APAB exercită o activitate terapeutică considerabilă asupra tifosului epidemic, tifosului murin, febrei pătate a Munţilor Stîncoşi şi bolii tsutsugamushi. Medicamentul se administrează la început într-o doză orală de 4—6 g, urmată de 2—3 g la fiecare 2 ore. Acest regim are scopul să menţină o concentraţie în sînge de 30—40 mg% şi se continuă pînă ce bolnavul devine afebril. Descoperirea antibioticelor, care sînt mai eficace decît APAB în rickettsioze, au dus la o rapidă înlocuire a acestei substanţe.

S-a încercat sporadic terapia cu APAB şi în alte tulburări. Zarafonetis şi colaboratorii (1948) au comunicat un oarecare grad de ameliorare obiectivă şi subiectivă la diferite forme clinice de lupus eritematos în afară de forma diseminată acută. Oprirea tratamentului produce o recădere. Hoagland (1950) recomandă folosirea de APAB combinat cu salicilat în tratamentul cazurilor refractare de reumatism poliarticular acut. Se pare că doze mari de APAB fac să crească concentraţia din sînge a salicilatului, din cauza concurenţei pentru glicină, împiedicînd astfel transformarea salicilatului în acid salicilurie (Sallassa şi colaboratorii, 1948).

Toxicitate clinică. Administrarea de cantităţi mari de APAB poate să dea naştere la reacţii toxice. Acestea sînt: greţuri, vărsături, prurit, erupţie medicamentoasă, febră medicamentoasă şi, posibil, hepatită toxică (Zarafonetis şi alţii, 1948). S-a observat, de asemenea, apariţia acidozei în urma folosirii acidului liber.

BIBLIOGRAFIE

Abels, J. C., Pack, G. T., C. P. Rhoads. Metabolic studies in patients with cancer of gastro-intestinal tract; lipotropic properties of inositol. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1943, **54**, 157—158.

Alexander, B., Landwehr, G., F. Mitchell. Studies of thiamine metabolism in man; thiamine and pyrimidine excretion with special reference to relationship between injected and excreted thiamine in nor-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 73

VITAMINELE HIDROSOLUBILE (*continuare*)

II. ACIDUL ASCORBIC (VITAMINA C)

Istoric. Scorbutul a fost prima boală de carenţă recunoscută ca atare. Încă din 1720, Kramer a observat că medicamentele nu aduceau nici o ameliorare în această boală dar: „. . . dacă poţi să procuri legume verzi, dacă poţi prepara o cantitate suficientă de sucuri de fructe proaspete antiscorbutice, dacă ai portocale, lămîi şi chitre sau miezul şi sucul lor conservate cu zer în butoaie, astfel încît să poţi face o limonadă sau mai bine să dai o cantitate de 3 sau 4 uncii din sucul lor în zer, vei putea fără nici o altă îngrijire să vindeci acest rău atît de îngrozitor".

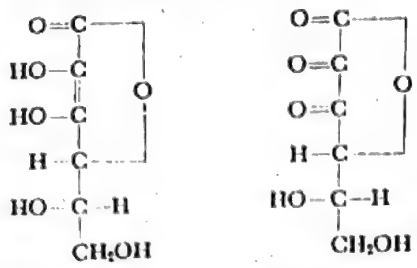
Lind (1757), în tratatul său complet asupra scorbutului, a arătat experimental la oameni că, dacă se introduc portocalele şi lămîile în dietă, „se poate preveni apariţia bolii". În 1804, în Anglia a devenit obligatorie distribuirea zilnică a unei raţii de lămîi sau suc de lămîie tuturor marinarilor britanici. Aceasta a dus la o eradicare aproape completă a scorbutului în marina engleză şi de atunci porecla de „limies" (de la cuvîntul englez *lime* — lămîie) este aplicată marinarilor englezi.

Chimie. Demonstrarea, de către Holst şi Frölich (1907), a faptului că scorbutul experimental poate fi provocat la cobai, a permis o dozare biologică a vitaminei antiscorbutice şi a ajutat mult la cercetările asupra compoziţiei sale chimice. Totuşi, au fost necesare eforturile multor cercetători, timp de cîteva decade, pentru rezolvarea problemei structurii chimice. Zilva (1921) a descoperit că vitamina C putea fi uşor distrusă prin oxidare şi că putea fi cel mai bine protejată prin agenţi reducători. El a observat că concentratele cu conţinut crescut în vitamina C conţineau şi substanţe puternic reducătoare, dar el era de părerea că acestea, pur şi simplu însoţeau vitamina şi o protejau. McKinnis şi King (1930) au fost de părere totuşi că însăşi vitamina era răspunzătoare de proprietăţile reducătoare ale concentratelor obţinute din sucul de lămîie.

În acest timp, Szent-Györgyi a studiat mecanismele de oxidare ale cortexului suprarenalelor şi, în 1928, a izolat din suprarenală o substanţă puternic reducătoare, în stare cristalină. El a crezut că acesta ar fi un derivat al acizilor hexuronici cu formula empirică $C_6H_8O_6$. Lucrînd pe baza ipotezei că acelaşi compus putea să facă parte din sistemele peroxidazice ale plantelor, el a reuşit să-l izoleze din varză şi din sucul de portocale. Szent-Györgyi a recunoscut că această substanţă cristalină era probabil identică cu substanţa reducătoare semnalată de Zilva ca fiind prezentă în concentratele de vitamină C; dar pe cît se pare, el a împărtăşit convingerea lui Zilva că acest compus era pur şi simplu un protector al vitaminei, fapt pentru care el nu a verificat atunci activitatea ei antiscorbutică.

În cele din urmă, King şi Waugh (1932) au reuşit să izoleze un compus cristalin din concentratele de suc de lămîie, identificat ca fiind un acid hexuronic şi au demonstrat puternicele sale proprietăţi antiscorbutice. Cîteva săptămîni mai tîrziu, Svirbely şi Szent-Györgyi au anunţat că acidul hexuronic obţinut din glandele suprarenale, varză şi portocale era de asemenea puternic antiscorbutic. Scurt timp după aceea s-a stabilit constituţia chimică exactă a acidului hexuronic antiscorbutic de către mai mulţi cercetători în diferite laboratoare, independent unii de ceilalţi. Curînd a fost sintetizat şi produsul sintetic s-a dovedit a avea aceeaşi activitate biologică ca şi cel izolat din surse naturale. Din cauza rolului său fiziologic de a împiedica scorbutul, compusul a fost denumit acid ascorbic. Acidul ascorbic este oxidabil în mod reversibil în organism, trecînd în acid dehidroascorbic. Acesta din urmă posedă în întregime activitate vitaminică. Într-adevăr, activităţile fiziologice ale vitaminei sînt probabil legate de acest sistem de oxidoreducere.

Formulele de constituţie ale acizilor ascorbic şi dehidroascorbic sînt următoarele:



Acid ascorbic

Acid dehidroascorbic

Acidul ascorbic este un compus optic activ. Numai forma sa *l* posedă activitate antiscorbutică. Substanţele înrudite din punct de vedere chimic cu acidul *l*-ascorbic au oarecare activitate antiscorbutică, dar nici una nu se compară cu puterea vitaminei naturale.

Acţiuni farmacologice. Se poate spune, că vitamina C are puţine acţiuni farmacologice în sensul strict al cuvîntului. Administrarea compusului în cantităţi mult mai mari decît cerinţele fiziologice nu produce efecte evidente. Cu toate acestea, administrarea vitaminei la individul scorbutic duce la o rapidă dispariţie a simptomelor. Simptomele secundare, care însoţesc boala de deficienţă, pot fi variate; anemia infecţiilor, tulburările metabolice etc. pot să însoţească scorbutul clinic. În legătură cu această problemă s-a acumulat o literatură vastă privind efectul vitaminei C asupra aproape a fiecărei funcţii din organism. Contribuţii care ar putea fi de mare importanţă s-au pierdut în imensa masă de comunicări clinice, dintre care multe au o valoare limitată. Trierea acestor informaţii pentru a se putea extrage esenţialul, va necesita mulţi ani.

Acţiuni fiziologice. Cu toate că leziunile patologice produse de carenţa de vitamină C au fost descrise cu precizie, despre defectul biochimic care formează baza tulburărilor funcţionale şi constituţionale în scorbut nu se poate vorbi decît în termeni vagi. Acidul ascorbic şi acidul dehidroascorbic formează un sistem reversibil de oxidoreducere. Atît forma oxidată, cît şi forma redusă a vitaminei sînt la fel de eficace ca agenţi antiscorbutici. Se crede, în general, că acest sistem joacă un rol important în oxidoreducerile biologice, precum şi în respiraţia celulară. Acidul ascorbic poate fi uşor oxidat de citocromoxidază împreună cu citocromul C. Acidul dehidroascorbic poate fi redus de glutation. Acidul ascorbic poate să aibă o funcţie importantă în menţinerea în stare redusă a sistemelor de enzime sulfhidrilice activate. Vitamina poate servi de asemenea ca donor de hidrogen.

S-au descris relativ puţine anomalii metabolice specifice asociate cu lipsa de vitamină C. Metabolismul aminoacizilor aromatici, în special al tirozinei şi al fenilalaninei este tulburat şi apar anomalii în metabolismul melaninei şi al pigmenţilor. Acidul ascorbic participă la metabolismul glucidic aşa cum o dovedeşte faptul că animalele scorbutice prezintă hiperglicemie, toleranţă redusă la glucoză, conţinut scăzut în glicogen hepatic şi rezistenţă la insulină. O funcţie metabolică foarte importantă a acidului ascorbic este rolul vitaminei în transformarea acidului folic în acid folinic (cap. 72).

Acidul ascorbic se găseşte în concentraţii mari, atît în corticală, cît şi în medulara suprarenalelor. În medulară rolul său ar putea consta în prevenirea oxidării adrenalinei. Totuşi, un interes mai mare ar putea prezenta rolul său în cortexul suprarenal. După suprasolicitare sau administrare de ACTH, secreţia crescută a corticosteroizilor este întovărăşită de o rapidă descreştere a acidului ascorbic şi a colesterolului din suprarenale (cap. 71). De aceea este ispititoare ipoteza că acidul ascorbic ia parte la sinteza steroizilor corticosuprarenali. Totuşi, nu există nici o probă directă care să susţină această afirmaţie. Secreţia corticosuprarenală se menţine normală la oamenii şi animalele scorbutice, iar secreţia steroizilor corticosuprarenali prin perfuzarea suprarenalelor nu este influenţată de concentraţia acidului ascorbic din lichidul de perfuzie. De aceea, trebuie să tragem concluzia că utilizarea crescută a acidului ascorbic, ca urmare a stimulării cortexului suprarenal, este un răspuns relativ nespecific la creşterea activităţii respiratorii celulare şi că există şi alte substanţe care pot avea aceleaşi funcţii în lipsa vitaminei C (Pirani, 1952).

Simptome de carenţă. Lipsa aportului de vitamină C duce la scorbut. Primele modificări organice care apar în carenţa de vitamină C se datoresc faptului că acidul ascorbic este esenţial pentru formarea şi menţinerea substanţei fundamentale intercelulare şi a colagenului. În stările de deficienţă, fasciculele de colagen din substanţa fundamentală intercelulară dispar, iar substanţa fundamentală se depolimerizează şi capătă un aspect mai puţin vîscos şi mai apos. Cum substanţa fundamentală este matricea esenţială a ţesutului conjunctiv şi cum acesta constituie adevărata textură a tuturor organelor, întinderea largă a leziunilor în scorbut devine explicabilă. Manifestările hemoragice ale bolii pot fi de asemenea puse în legătură cu o tulburare a aşa-numitei „substanţă-chit" a capilarelor (Ragan, 1952).

Cele mai importante simptome ale scorbutului provin din cauza leziunilor patologice de la nivelul oaselor şi vaselor sanguine. În oasele în creştere, leziunile cartilajelor epidiafizare duc la separarea şi mobilizarea traumatică a fragmentelor osoase. La copii, în oasele care cresc repede, se produce o mare decolare a periostului de cortex cu hemoragii consecutive masive, subperiostale. Hemoragiile subperiostale pot să se producă şi la adulţi. La nivelul dinţilor se resoarbe dentina şi în pulpa dintelui are loc atrofia şi degenerarea odontoblaştilor. Gingiile devin spongioase, sîngerează uşor şi pot să se tumefieze atît de mult, încît să acopere dinţii. Rarefacţia osului alveolar duce la mobilizarea dinţilor. Modificările din celulele pereţilor capilarelor măresc fragilitatea lor şi apar hemoragii în regiunile supuse la acţiuni mecanice sau traume, ca de exemplu: pielea, muşchii, oasele şi gingiile (Wolbach, 1937; Dalldorf, 1938; Youmans, 1950).

Absorbţie, distribuţie, metabolism intermediar şi excreţie. Acidul ascorbic este absorbit cu uşurinţă din tractul intestinal. Totuşi, în condiţii speciale, ca de exemplu în diaree, absorbţia poate fi redusă. De asemenea, există unele dovezi că acidul ascorbic poate fi distrus mai mult sau mai puţin în tractul gastro-intestinal, în special la indivizii cu aclorhidrie.

După absorbţie, se pot găsi în sînge cantităţi crescute de acid ascorbic. În mod normal, acidul ascorbic se găseşte, atît în plasmă, cît şi în celule. Concentraţia în leucocite şi trombocite este mult mai mare decît în plasmă şi hematii. De obicei concentraţia acidului

ascorbic se determină în plasmă şi nu în sînge total. Acidul ascorbic este răspîndit în mod general în toate ţesuturile organismului. Cele mai mari concentraţii s-au găsit în ţesuturile glandulare şi cele mai mici în muşchi şi grăsimile de depozit.

Conţinutul în acid ascorbic al plasmei reflectă starea generală de saturaţie a organismului în întregime şi este cel mai bun indice al aportului adecvat de acid ascorbic. Un individ cu o concentraţie plasmatică în vitamina C de 1—2 mg% este complet saturat în vitamină. Concentraţiile de aproximativ 0,5 mg% pot fi socotite ca uşor scăzute. Dacă plasma conţine mai puţin de 0,5 mg% acid ascorbic, se poate spune că concentraţia din organism este suboptimă. Valorile plasmatice mai scăzute de 0,15 mg% sînt întotdeauna asociate cu scorbutul clinic.

Acidul ascorbic este în parte distrus şi în parte excretat de către organism. Există totuşi un prag renal pentru vitamina C şi excreţia ei de către rinichi se face în cantităţi mari numai atunci cînd concentraţia din plasmă depăşeşte acest prag, care este aproximativ de 1,4 mg%. Acest prag poate varia totuşi de la individ la individ. Atunci cînd corpul este saturat cu acid ascorbic, concentraţia din plasmă va fi aproximativ egală cu pragul renal. Dacă în acest caz se administrează cantităţi suplimentare de vitamină C, cea mai mare parte din ele vor trece în urină. Totuşi, atunci cînd ţesuturile nu sînt saturate şi concentraţia plasmatică este scăzută, ingerarea de acid ascorbic produce o excreţie renală mică sau nulă, deoarece celulele tisulare îşi însuşesc cu aviditate vitamina şi astfel concentraţia din plasmă nu poate să atingă valorile pragului. Aceasta formează baza aşa-numitului „test de saturaţie" pentru determinarea nevoilor de vitamină C, sau a gradului de saturaţie al unui individ oarecare.

Cantitatea necesară omului. Vitamina C este în mod constant distrusă în organism, probabil prin oxidare. Pentru a preveni deficienţa, aportul zilnic de vitamină trebuie să egaleze cantitatea oxidată. Excreţia renală influenţează doar în mică măsură nevoia de vitamină, deoarece, precum s-a arătat, vitamina este excretată în cantităţi mari, numai atunci cînd organismul este complet saturat. Nevoia de vitamină C a fost mult studiată, totuşi nu s-a căzut de acord asupra aportului optim. Una dintre tehnicile care au fost mult întrebuinţate este testul de saturaţie, menţionat mai sus. În acest test, individul este mai întîi saturat în vitamină şi apoi supus la un regim fără vitamină C timp de cîteva zile, după care se determină cantitatea de vitamină necesară pentru a produce din nou saturaţia. Această cantitate împărţită la numărul de zile de regim fără vitamină reprezintă cantitatea medie zilnică de vitamină metabolizată în timpul regimului de carenţă. Indexul de saturaţie este reprezentat de excreţia urinară rapidă a celei mai mari fracţiuni din cantitatea de vitamină administrată.

Prin utilizarea testului de saturaţie s-a putut lămuri în mare parte metabolismul vitaminei C. Individul saturat metabolizează o cantitate mult mai mare de vitamină decît individul relativ carenţat. Pe măsură ce cantitatea de vitamină din corp descreşte, cantitatea pierdută prin distrugere devine proporţional mai mică. De exemplu, un individ saturat poate distruge şi excreta o cantitate de 1,4—1,8 mg acid ascorbic/kilocorp/zi. O persoană cu o rezervă mai scăzută de vitamină C poate distruge mai puţin de jumătate din această cantitate. Prin urmare, este evident că este necesar un aport mai mic de vitamină C pentru a menţine nivelurile adecvate, dar submaximale de saturaţie, decît pentru a menţine o saturaţie completă. În plus, nu există dovezi sigure că pragul de concentraţie al vitaminei C, care este determinat în ultimă analiză de către pragul renal, ar reprezenta concentraţia optimală a acidului ascorbic din ţesuturi.

La om, raţiile zilnice de vitamină C recomandate de Institutul de alimente şi nutriţie al Consiliului naţional de cercetări sînt următoarele: bărbaţi, 75 mg; femei, 70 mg; în timpul sarcinii şi lactaţiei, 100 şi respectiv 150 mg; sugari, 30 mg; copii de la 1 la 12 ani, 35—75 mg; fete şi băieţi adolescenţi 80 şi respectiv 100 mg. Consiliul britanic de cercetări medicale afirmă că există puţine probe care să arate că un aport zilnic de 30 mg ar fi insuficient pentru majoritatea indivizilor normali, în condiţii obişnuite.

În unele împrejurări, ritmul de distrugere, şi prin urmare, şi nevoile de vitamină C sînt crescute în mod semnificativ. Un exemplu sugestiv este nevoia crescută a bolnavilor care suferă de unele boli infecţioase. Un individ tuberculos poate avea nevoie de o cantitate dublă de vitamină faţă de un individ normal, pentru a putea rămîne saturat. Astfel, tuberculoza poate predispune la scorbut din cauza creşterii nevoilor de vitamină C. Alte împrejurări în care nevoile de vitamină C sînt semnificativ crescute, sînt: hipertiroidismul, boala ulceroasă, neoplaziile, sarcina şi lactaţia.

Preparate şi determinare cantitativă. *Acidul ascorbic*, F.S.U., se prezintă sub formă de cristale sau pulbere, albe ori uşor gălbui. Vitamina C este destul de stabilă în stare uscată, dar soluţiile expuse la aer se alterează repede. *Tabletele de acid ascorbic*, F.S.U., conţin de obicei 25, 50 sau 100 mg de vitamină. *Acidul ascorbic injectabil*, F.S.U., este o soluţie sterilă neutră de vitamină folosită pentru injecţii parenterale. Majoritatea preparatelor neoficiale conţin 50 mg în 2 ml sau 100 mg în 5 ml. Cele mai multe preparate polivitaminice conţin acid ascorbic.

Există multe alimente cu un conţinut mare în vitamină C. Sucurile de portocale şi de lămîi sînt remarcabile în această privinţă şi conţin aproximativ 0,5 mg acid ascorbic pe mililitru. Acest conţinut mare în vitamină permite folosirea în terapie a sucurilor de fructe în locul preparatelor de vitamină pură. Într-adevăr, în unele regiuni, sucul de portocale este o sursă de vitamină C mai ieftină decît acidul ascorbic cristalizat. Stabilitatea acidului ascorbic în sucul de portocale este mult mai mare decît în soluţia apoasă, în special dacă sucul se păstrează la rece şi este ferit de aer.

Înainte de a se fi cunoscut structura chimică a vitaminei C, se determina activitatea antiscorbutică a alimentelor şi a concentratelor de vitamină prin testare biologică. Astăzi se pot folosi metode analitice chimice exacte, oficializate.

Căi de administrare. Vitamina C este de obicei administrată oral, dar în bolile în care absorbţia din

Scanned with OKEN Scanner

tractul gastro-intestinal este împiedicată, se pot administra soluţiile sării ei de sodiu prin injecţii intramusculare sau intravenoase.

Întrebuinţări terapeutice. Utilizarea terapeutică specifică a vitaminei C este indicată în profilaxia şi tratamentul scorbutului. Nu s-a stabilit dacă lipsa de vitamină C are legătură cauzală cu alte sindroame clinice. În profilaxia scorbutului la sugari şi copii, vitamina C este administrată de obicei sub formă de suc de portocale. S-a menţionat mai sus aportul optimal pentru diferitele grupe de vîrstă. Unii sugari sînt alergici la sucul de portocale şi, în aceste cazuri, acidul ascorbic poate fi administrat ca soluţie. Acidul ascorbic trebuie dizolvat proaspăt.

În condiţii în care nevoile de acid ascorbic sînt crescute, conţinutul dietei trebuie să fie suplimentat, fie cu suc de portocale, fie cu acid ascorbic cristalizat. Pentru a satisface cele mai mari necesităţi, este practic suficientă ingerarea zilnică a unei cantităţi de 120 mg de acid ascorbic.

În tratamentul scorbutului complet dezvoltat, pot fi date doze mari de acid ascorbic pînă ce dispar simptomele. Nu există probe asupra efectelor toxice datorite dozelor mari de acid ascorbic şi se poate administra 1 g/zi pînă ce depozitele corpului sînt refăcute. Rareori se poate întîmpla ca un individ scorbutic să fie refractar la administrarea orală a acidului ascorbic cristalizat, dar să răspundă favorabil la sucul de portocale. Cauza este necunoscută.

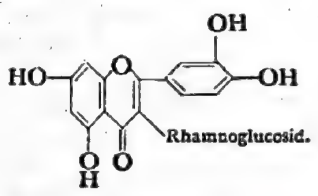
Proprietăţile reducătoare ale vitaminei C au o oarecare valoare în tratamentul *methemoglobinemiei idiopatice*. Se utilizează doze orale de 150 mg, de două ori pe zi. Vitamina C este, probabil, mai puţin eficace în tratamentul methemoglobinemiei decît albastrul de metilen (cap. 49) şi nu trebuie să ne bazăm pe ea în situaţiile critice.

Vitamina C a fost larg întrebuinţată în tratamentul multor boli: carii dentare, pioree, gingivite, anemii, subnutriţie, stări hemoragice, diferite infecţii etc. Deşi multe din bolile de mai sus pot avea o legătură cu scorbutul, totuşi, apariţia lor nu este patognomonică pentru scorbut. Diagnosticul final de scorbut se bazează pe aspectele radiologice ale oaselor lungi şi pe mărturia chimică a unei concentraţii scăzute de acid ascorbic în sînge. Numai atunci putem fi siguri că terapia cu acid ascorbic va fi eficace. În ciuda unei vaste literaturi clinice asupra diferitelor indicaţii terapeutice ale vitaminei C (bolile în care vitamina are reputaţia de a fi eficace reprezintă cea mai mare parte din bolile cunoscute), nu există nici o probă concludentă asupra valorii acidului ascorbic în afară de ameliorarea simptomelor produse de scorbut.

FLAVONOIZII (VITAMINA P)

Istoric. Noţiunea de vitamină P s-a născut din observaţiile lui Szent-Györgyi şi colaboratorii, care au arătat că preparatele brute de acid ascorbic, obţinute din sursele naturale, erau mai eficace în ameliorarea leziunilor capilare şi în prelungirea vieţii animalelor scorbutice, decît vitamina purificată (Szent-Györgyi şi Rusznyák, 1936; Bentsáth şi alţii, 1936; Armentano şi alţii, 1936). Substanţa necunoscută care proteja capilarele a fost izolată din lămîie şi denumită „citrină". Mai tîrziu s-au găsit şi alte surse care conţineau principiul activ şi anume paprika (ardeiul roşu unguresc). Cum substanţa activă era în legătură cu permeabilitatea capilară şi cum s-a socotit că este un factor esenţial de nutriţie, deosebit de vitamina C, ea a fost denumită vitamină P (P de la permeabilitate). Curînd s-a văzut că o serie de substanţe naturale posedau activitatea caracteristică vitaminei P. Toate urmau să fie identificate chimic ca derivaţi ai flavonelor. Deoarece înglobarea acestor compuşi în noţiunea de vitamină nu este de loc sigură, membrii acestui grup vor fi denumiţi aici mai de grabă *flavonoizi* decît vitamină P, cu toate că ultimul termen este mai obişnuit în literatura medicală.

Chimie. Nu s-a stabilit natura exactă a aşa-numitei „vitamine P". Totuşi s-au descris un număr de compuşi înrudiţi chimic, care au acţiunea caracteristică a vitaminei P. Nu se ştie dacă aceste substanţe acţionează ca atare sau sînt precursori ai unei singure substanţe active produse în corp, după absorbţie. Din punct de vedere chimic, ele sînt glucozizi ai flavonei sau compuşi chimici analogi. Trei dintre acestea, care au fost mult studiate şi livrate ca medicamente, sînt: *rutinul* (cvercitin-3-ramnoglicozid), *cvercetina* şi *hesperidina*. Aceşti compuşi sînt pigmenţi galbeni insolubili, foarte răspîndiţi în fructe şi frunzele verzi ale plantelor. S-a dovedit că hesperidina apare în fructe sub forma unui derivat instabil foarte solubil: hesperidina-calcona. Un derivat stabil, solubil, al acestui compus, hesperidina-metilcalcona, poate fi de asemenea utilizată ca medicament. Structura rutinului este următoarea:



Rutinul

Acţiuni farmacologice. O literatură destul de bogată arată că flavonoizii au o acţiune directă vasoconstrictoare asupra patului capilar şi fac să scadă permeabilitatea şi fragilitatea vaselor. Din cele ce urmează se va vedea în ce măsură flavonoizii sînt esenţiali pentru structura şi funcţionarea normală a capilarelor. Ceea ce este sigur, este faptul că administrarea flavonoizilor la animalele normale produce o uşoară, dar demonstrabilă, scădere a permeabilităţii capilarelor. De exemplu, este întîrziată difuzarea coloranţilor ca albastrul Evans, albastrul de tripan sau fluoresceina prin capilarele normale sau prin cele dilatate de căldură sau de iritanţi (Ambrose şi DeEds, 1947, 1949; Bohr şi alţii, 1949; Schiller, 1951). Mai mult, flavonoizii exercită o uşoară acţiune protectoare împotriva şocului histaminic (Wilson şi alţii, 1947; Clark şi alţii, 1950).

Mecanismul prin care flavonoizii fac să scadă permeabilitatea capilară a fost subiectul unor controverse. Flavonoizii formează sisteme de oxidoreducere şi sînt de asemenea agenţi cholatori. Se poate demonstra *in vitro* că membrii acestui grup inhibează oxidarea adrenalinei (Wilson şi DeEds, 1949; Clark şi Geismann, 1949). S-a sugerat din această cauză că flavonoizii fac să scadă indirect permeabilitatea capilară *in vivo*, crescînd concentraţia de adrenalină circu-

Scanned with OKEN Scanner

lantă. Argumentele împotriva acestei teorii sînt următoarele: 1) acțiunea de protecție a flavonoizilor asupra adrenalinei nu este proporțională cu activitatea lor ca vitamină P (Clark și Geismann, 1949); 2) nu există nici o dovadă că flavonoizii amplifică efectele adrenalinei asupra altor receptori în afară de capilare; 3) acțiunea flavonoizilor de descreștere a permeabilității capilarelor nu este influențată prin blocada adrenergică (Schiller, 1951). Prin urmare, este probabil că flavonoizii exercită o acțiune vasoconstrictoare directă asupra capilarelor și descresc astfel permeabilitatea; acest mecanism poate să explice de asemenea efectele asupra fragilității capilare.

Injecțiile intravenoase cu flavonoizi solubili produc o scădere a presiunii sanguine, datorită dilatației arteriolare. Compușii nu posedă alte acțiuni farmacodinamice importante și toxicitatea lor acută este mică.

Acțiune fiziologică. Există puține argumente că flavonoizii ar avea vreun rol fiziologic ori că ar putea fi considerați ca vitamine. Primele cercetări făcute de Szent-Györgyi, care arătau un efect favorabil al flavonoizilor în ceea ce privește prelungirea vieții animalelor scorbutice, au fost efectuate, se pare, cu concentrate care erau impurificate cu acid ascorbic. Cercetătorii ulteriori care au utilizat preparate purificate nu au putut demonstra nici un fel de efect al flavonoizilor, atît asupra leziunilor capilare, cît și în prelungirea vieții cobailor supuși la diete scorbutigene. Într-adevăr, Szent-Györgyi (1938) nu a mai putut reproduce rezultatele sale originale. S-a arătat după aceea că, hrăniți cu cantități suboptimale de acid ascorbic, cobaii trăiau mai mult dacă li se administrau în același timp și flavonoizi. Acest fapt nu se datorește unei acțiuni directe a flavonoizilor, ci acțiunii de cruțare a acidului ascorbic pe care o au acești compuși, din cauza proprietăților lor reductoare.

S-a susținut că la animalele hrănite cu cantități suficiente de acid ascorbic dar supuse la o alimentație deficientă în flavonoizi apare o fragilitate capilară, care poate fi ameliorată prin administrarea flavonoizilor (Zacho, 1939; Bourne, 1943). Dar experiențele de acest fel au fost făcute numai pe cobai. La om, Scarborough a semnalat prezența unei fragilități capilare în carențele alimentare și susține că sindromul caracterizat printr-o fragilitate a capilarelor, hemoragii spontane perifoliculare și dureri reumatice la bolnavii cu carență de vitamină P răspunde favorabil la flavonoizi, independent de prezența acidului ascorbic în dietă (Scarborough și Stewart, 1938; Scarborough, 1939, 1940). S-ar putea totuși ca acest răspuns favorabil să se datoreze mai curînd unei acțiuni farmacologice a flavonoizilor decît unei funcții fiziologice.

Pentru explicarea mecanismului de acțiune a flavonoizilor asupra capilarelor s-au emis mai multe teorii. Cea mai susținută, și anume aceea că flavonoizii inhibează distrugerea adrenalinei circulante, a fost menționată mai sus. Alte teorii, în sprijinul cărora există puține probe experimentale, sînt: 1) flavonoizii interferează cu metabolismul adrenalinei, inhibînd distrugerea adrenocromului, iar acesta din urmă intensifică vasomotricitatea capilară; 2) flavonoizii sînt antagoniști histaminici; 3) flavonoizii ar reacționa direct cu substanța-chit intercelulară a endoteliului capilar; 4) flavonoizii stimulează indirect secreția de ACTH și de corticosteroizi, printr-un efect asupra metabolismului adrenalinei. Aceste teorii, precum și literatura originală, au fost trecute în revistă de Eddy (1949) și Levitan (1949).

Simptome de carență. Nu se va putea preciza rolul flavonoizilor ca vitamine, pînă ce nu se vor stabili exact simptomele de deficiență. Natura vagă a sindromului de carență a fost discutată mai sus.

Cantitatea necesară omului. Nu există dovezi sigure că flavonoizii ar constitui factori esențiali ai alimentației omului.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Studiile făcute asupra absorbției și metabolismului flavonoizilor au fost trecute în revistă de Clark și MacKay (1950) și completate cu observațiile lor personale. În literatură există multe nepotriviri. De asemenea există variații de la o specie la alta. Pe scurt, majoritatea probelor arată că flavonoizii administrați parenteral sînt în mare măsură excretați de rinichi, ca atare. La cele mai multe specii, inclusiv la om, după ingerarea de diverși flavonoizi în cantități mari, nu există excreție urinară de flavonoizi neschimbați sau de produși de degradare. Dacă se administrează asemenea cantități mari, pigmenții colorează scaunele, dar în cea mai mare parte sînt distruși de către flora intestinală. Clark și MacKay trag concluzia că flavonoizii sînt absorbiți în cantitate mică din tractul intestinal, sau nu sînt absorbiți de loc, afirmație care sprijină prea puțin ipoteza că aceste substanțe pot fi clasificate printre vitamine. Mai mult, aproape în toate cercetările în care s-a susținut valoarea terapeutică a flavonoizilor s-a întrebuințat calea de administrare orală. Totuși, în cercetările farmacologice asupra efectelor flavonoizilor în permeabilitatea capilară la animalele de experiență s-au folosit injecțiile parenterale.

Testare biologică și determinarea unităților. Pentru dozarea biologică a flavonoizilor s-a imaginat o metodă bazată pe efectul asupra fragilității capilare la cobai, iar activitatea în „vitamina P" pentru numeroase alimente a fost exprimată sub forma de unități provizorii (Scarborough, 1945). Preparatele comerciale de flavonoizi sînt extrase din surse naturale și puse în comerț ca compuși puri.

Preparate. Nu există preparate oficiale sau M.N.N. de flavonoizi. Se găsesc totuși în farmacii mai multe preparate. Acestea cuprind rutinul, cvercitina, hesperidina și hesperidinmetil-calcona. Preparatele utilizate neoficial sînt cele pentru uz oral și se prezintă mai ales în tablete care conțin 10 pînă la 100 mg dintr-un anumit flavonoid sau dintr-un amestec de flavonoid și acid ascorbic. În cele mai multe cercetări clinice, dozajul a fost de 100 pînă la 500 mg zilnic.

Întrebuințări terapeutice. Flavonoizii s-au bucurat de o largă aplicare terapeutică, dar proba eficacității lor este departe de a fi concludentă. În aproape toate studiile clinice s-a întrebuințat calea de administrare orală, cu toate că era posibil ca acești compuși să nu fie absorbiți din tractul gastrointestinal.

Întrebuințarea cea mai de seamă a flavonoizilor a constat în tratamentul bolilor caracterizate prin sîngerări capilare, însoțite de o fragilitate capilară crescută. Acestea cuprind boli degenerative vasculare, stări alergice, diabet zaharat și diferite alte tulburări. Scopul tratamentului a fost reducerea incidenței hemoragiilor capilare și în același timp prevenirea sechelelor acestora. Baza rațională a acestui tratament a constat în folosirea acțiunii farmacologice directe a flavonoizilor asupra patului capilar; pentru aceasta nu este obligatoriu să existe o carență alimentară în aceste substanțe. Tehnicile pentru măsurarea fragilității capilare sînt anevoioase și nu sînt cantitative. Mai mult, patologia tulburărilor degenerative cronice asociate cu o fragilitate capilară crescută este atît de variabilă, încît face ca observațiile de control să fie foarte greu de efectuat. Aceste fapte ar putea explica discrepanțele rezultatelor clinice. Se pot cita ca exemplu rezultatele obținute în tratamentul diabeticilor. La acești bolnavi, incidența fragilității capilare crescute este mare și retinopatia diabetică este o complicație frecventă care poate fi măsurată în mod obiectiv. După experiența unor cercetători, flavonoizii nu au efect asupra fragilității și permeabilității capilare, asupra hemoragiilor și exsudatelor retiniene

Scanned with OKEN Scanner

sau asupra incidenței peteșiilor (Frericks și alții, 1950). Alți cercetători au semnalat o oarecare scădere a fragilității capilare, dar sînt puține dovezi asupra modificărilor consecutive terapiei, în retinopatia diabetică (Levitt și alții, 1948; Peck și Mann, 1949). Alte comunicări au fost mai favorabile (Beardwood și alții, 1948). Asemenea nepotriviri există și în alte domenii. Date fiind comunicările frecvente de rezultate negative în ceea ce privește tratamentul cu flavonoizi și lipsa de date asupra absorbției compușilor, dovada că flavonoizii ar fi agenți terapeutici folositori este departe de a fi concludentă. Aplicațiile clinice ale flavonoizilor au fost trecute în revistă de Levitan (1949).

BIBLIOGRAFIE

Ambrose, A. M., F. DeEds. Effect of rutin on permeability of cutaneous capillaries. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **90**, 359–363.

———. Further observations on the effect of rutin and related compounds on cutaneous capillaries. *Ibid.*, 1949, **97**, 115–119.

———. The value of rutin and quercetin in scurvy. *J. Nutrition*, 1949, **38**, 305–317.

Armentano, L., Bentsáth, A., Beres, T., Rusznyák, S., A. Szent-Györgyi. Über den Einfluss von Substanzen der Flavongruppe auf die Permeabilität der Kapillaren. *Deutsche med. Wchnschr.*, 1936, **62**, 1325–1328.

Beardwood, J. T., Jr., Roberts, E., R. Trueman. Observations on the effect of rutin and hesperidin in diabetic retinitis. *Proc. Am. Diabetes A.*, 1948, **8**, 241–256.

Bentsáth, A., Rusznyák, S., A. Szent-Györgyi. Vitamin nature of flavones. *Nature*, 1936, **138**, 798.

Bohr, D. F., McIvor, B. C., J. F. Rinehart. Effect of various flavone glucosides on rate of passage of Evans blue through damaged capillary wall. *J. Pharmacol. &. Exper. Therap.*, 1949, **97**, 243–249.

Dourne, G. H. Vitamin P deficiency in guinea pigs. *Nature*, 1943, **152**, 659–660.

Clark, W. G., T. A. Geissman. Potentiation of effects of epinephrine by flavonoid („vitamin P"— like) compounds. Relation of structure to activity. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1949, **95**, 363–381.

Clark, W. G., E. M. MacKay. The absorption and excretion of rutin and related flavonoid substances. *J. Am. M. A.*, 1950, **143**, 1411–1415.

Clark, W. G., MacKay, E. M., M. L. Jordon. Effect of flavonoid substances on histamine toxicity, anaphylactic shock, histamine-enhanced capillary permeability to dye, and bleeding time; with data on the toxicity of flavonoids. *J. Allergy*, 1950, **21**, 133–147.

Dalldorf, G. The pathology of vitamin C deficiency. *J. Am. M. A.*, 1938, **111**, 1376–1379.

Eddy, W. H. Vitaminology. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1949.

Frericks, C. T., Tillotson, I. G., J. M. Hayman, Jr. The effect of rutin on capillary fragility and permeability. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1950, **35**, 933–939.

Holst, T. Fröhlich. Experimental studies relating to „shipberi-beri" and scurvy. II. On the etiology of scurvy. *J. Hyg.*, 1907, **7**, 634–671.

King, C. G., W. A. Waugh. Chemical nature of vitamin C. *Science*, 1932, **75**, 357–358.

Levitan, B. A. The biochemistry and clinical application of vitamin P. *New England J. Med.*, 1949, **241**, 780–789.

Levitt, L. M., Cholst, N. R., King, R. S., M. B. Handelsman. Rutin therapy for increased capillary fragility and retinophathy associated with diabetes mellitus. *Am. J. M. Sc.*, 1948, **215**, 130–135.

McKinnis, R. B., C. G. King. Nature of vitamin C; study of its electrical transference. *J. Biol. Chem.*, 1930, **87**, 615–623.

Peck, F. B., M. Mann. Effect of hesperidin methyl chalcone (vitamin P) on diabetic retinophathy. *Am. J. M. Sc.*, 1949, **217**, 277–282.

Pirani, C. L. Review: relation of vitamin C to adrenocortical function and stress phenomena. *Metabolism*, 1952, **1**, 197–222.

Ragan, C. Physiology of the connective tissue. *Ann. Rev. Physiol.*, 1952, **14**, 51–72.

Scarborough, H. Deficiency of vitamin C and vitamin P in man. *Lancet*, 1940, **2**, 644–647.

———. Observations on nature of vitamin P and vitamin P potency of certain foodstuffs. *Biochem. J.* 1945, **39**, 271–278.

Scarborough, H., C. P. Stewart. Effect of hesperidin (vitamin P) on capillary fragility. *Lancet*, 1938, **2**, 610–612.

Schiller, A. A. Mechanism of action of vitamin P flavanoid (rutin) on the cutaneous circulation. *Am. J. Physiol.*, 1951, **165**, 293–305.

Svirbely, J. L., A. Szent-Györgyi. Chemical nature of vitamin C. *Biochem. J.*, 1932, **26**, 865–870.

Szent-Györgyi, A. Methoden zur Herstellung von Citrin. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1938, **255**, 126–131.

Szent-Györgyi. A., S. Rusznyák. Vitamin P: flavonols as vitamins. *Nature*, 1936, **138**, 27.

Wilson, R. H., F. DeEds. The *in vitro* protection of epinephrine by flavonoids. *J. Pharmacol. &. Exper. Therap.*, 1949, **95**, 399–406.

Wilson, R. H., Mortarotti, T. G., F. DeEds. Some pharmacological properties of rutin. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1947, **90**, 120–127.

Wolbach, S. B. Pathologic changes resulting from vitamin deficiency. *J. Am. M. A.*, 1937, **109**, 7–13.

Youmans, J. B. Deficiencies of the water-soluble vitamins. *J. Am. M. A.*, 1950, **144**, 386–393.

Zacho, C. E. Influence of ascorbic acid and of citrin on capillary resistance in guinea pigs. *Acta path. et microbiol. Scandinav.*, 1939, **16**, 144–155.

Zilva, S. S. Influence of aeration on stability of antiscorbutic factor. *Lancet*, 1921, **1**, 478.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 74

VITAMINELE LIPOSOLUBILE

I. VITAMINA A ŞI VITAMINA D

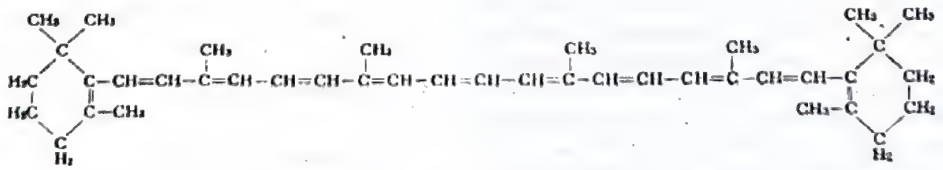
VITAMINA A

Istoric. Primele simptome de carenţă de vitamină A au fost descrise la jumătatea secolului al XIX-lea, iar apariţia lor a fost atribuită unui regim insuficient. Astfel, tulburarea cunoscută ca oftalmia braziliană, o boală a ochilor care a afectat la început sclavii prost hrăniţi, a fost descrisă pentru prima dată în 1865. În 1887 s-a descris apariţia nictalopiei endemice printre credincioşii ruşi, în timpul postului mare. Mai valoroasă a fost observaţia că sugarii mamelor care posteau erau susceptibili să facă ulceraţii spontane ale corneei. Curînd după aceea, din toate părţile lumii inclusiv din Statele Unite, au urmat multe alte comunicări asupra keratomalaciei de origine alimentară.

Cu toate acestea, la descoperirea vitaminei A au dus mai degrabă observaţiile experimentale decît cele clinice. În 1913, Osborne, Mendel, McCollum şi Davis au comunicat simultan că animalele supuse la regim artificial cu grăsime de porc ca sursă de grăsimi au prezentat o carenţă nutritivă care putea fi ameliorată prin adăugarea în raţii a unor substanţe, cum ar fi de exemplu untul, smîntîna, gălbenuşul de ou şi untura de peşte. Un simptom important al acestei carenţe nutritive experimentale era xeroftalmia. În timpul primului război mondial s-a descoperit legătura dintre carenţa clinică de vitamină A şi cea experimentală, atunci cînd s-a observat că xeroftalmia omului era o consecinţă a scăderii conţinutului în unt a regimului alimentar.

Chimie. Simpla observaţie a lui Steenbock (1919) că gradul de pigmentaţie al alimentelor vegetale varia cu conţinutul lor în vitamină A a netezit drumul spre descoperirea naturii chimice a acestei vitamine. Primele experienţe asupra activităţii ca vitamină A a pigmentului vegetal — carotenul — nu au putut demonstra că această substanţă avea o activitate vitaminică. Totuşi, curînd s-a constatat că acest pigment avea o mare sensibilitate la oxidare şi ulterior von Euler şi colaboratorii (1929) şi Moore (1929) au demonstrat că această substanţă purificată era o sursă de vitamină A remarcabil de activă.

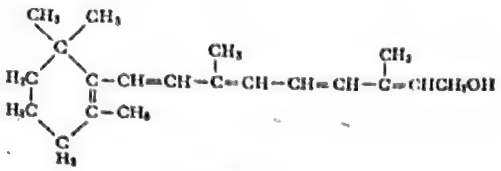
Totuşi, din unele deosebiri între proprietăţile chimice şi fizice a reieşit clar că vitamina A şi carotenul nu erau identice. Cele mai importante fapte erau acelea că vitamina A nu era o substanţă colorată şi că spectrul de absorbţie a celor 2 compuşi era diferit. De asemenea, vitamina A a fost găsită numai în regnul animal, pe cînd carotenul se găsea mai ales în plante. S-a descoperit după aceea că vitamina A are ca precursor carotenul (provitamina A) şi că acesta este metabolizat pînă la vitamină (Moore, 1930). În natură există 3 tipuri de caroten: α, β şi γ. β-carotenul are următoarea formulă de constituţie, care a fost stabilită de Karrer şi colaboratorii (1930):



β-carotenul

β-carotenul care este o hidrocarbură simetrică este scindat, în organism, în 2 molecule de vitamină A. Vitamina A este un alcool primar, cu următoarea

formulă de constituţie, de asemenea stabilită de Karrer şi colaboratorii (1931):



Vitamina A

Cu toate că α-carotenul şi γ-carotenul au aceeaşi greutate moleculară ca β-carotenul, ei au o structură asimetrică şi fiecare dă naştere numai la o singură moleculă de vitamină A. Prin urmare, 1 mg de β-caroten prezintă în mod potenţial o activitate vitaminică de 2 ori mai mare decît 1 mg de α- sau γ-caroten (Kochn, 1948). În natură se găseşte în mod predominant β-carotenul. În afară de caroteni, în organismul animal este transformat în vitamină A şi pigmentul vegetal criptoxantină; dar ceilalţi pigmenţi vegetali nu produc vitamină.

Vitamina A se găseşte sub forme variate. Formula de mai sus este aceea a vitaminei A_1, care predomină în ţesuturile peştilor de mare. Din ţesuturile peştilor de apă dulce se obţine un compus strîns înrudit, vitamina A_2. Vitamina A_2 conţine o dublă legătură suplimentară în ciclu şi îndeplineşte aceleaşi funcţii ca şi vitamina A_1. Vitamina A_2 apare sub forma unui număr de izomeri *cis-trans*, izomeria fiind realizată de dublele legături din lanţul lateral, adiacente grupărilor metilice. Uleiurile din ficatul de peşte conţin amestecuri de stereoizomeri; vitamina A sintetică este compusă numai din izomerul *trans*. Transformările reciproce dintre izomeri se fac uşor în organism, de aceea nu are nici o importanţă practică forma sub care a fost ingerată vitamina. Totuşi, în ciclul fenomenelor vizuale, reacţia dintre retinen (aldehida vitaminei A) şi opsină pentru a forma rodopsina se face numai cu un anumit izomer *cis*. Nu se ştie dacă alte funcţii ale vitaminei necesită un anumit izomer.

Activitatea vitaminei A este distrusă la cea mai mică modificare chimică. Restul ciclic din vitamina A_1, β-ionona sau ciclul şi mai nesaturat din vitamina A_2 reprezintă o parte integrală din moleculă şi numai pigmenţii care conţin β-ionone pot fi transformaţi în compuşi activi. În timp ce α- şi γ-carotenul au un singur inel de iononă, β-carotenul are două. Prin hidrogenarea sau oxidarea compusului se distruge activitatea vitaminei A.

Acţiuni farmacologice. În afară de funcţiile sale fiziologice, vitamina A nu exercită acţiuni importante farmacologice atunci cînd este administrată în limita dozajului nevoilor zilnice. Totuşi, cantităţile mari de vitamină pot produce reacţii toxice acute sau cronice, a căror natură se va discuta mai jos.

Acţiune fiziologică. Vitamina A are cel puţin 2 funcţii importante în organism; ea joacă un rol însemnat în percepţia vizuală şi de asemenea pare să fie esenţială pentru integritatea celulelor epiteliale.

Vitamina A şi ciclul vizual. S-a ştiut de mult timp că hipovitaminoza A împiedică adaptarea vederii la întuneric, boală cunoscută clinic ca nictalopie sau orbire nocturnă. Observaţiile fundamentale făcute de Hecht (Hecht, 1937) şi Wald (Wald, 1953) au contribuit mult la înţelegerea acestor probleme.

Adaptarea la întuneric este o funcţie, atît a bastonaşelor, cît şi a conurilor din retină. Adaptarea primară este repede îndeplinită de către conuri şi procesul este realizat în cîteva minute. Adaptarea secundară se datoreşte bastonaşelor şi aceasta se realizează în 30 de minute sau mai mult. Procesul de adaptare este un proces chimic şi constă din formarea de pigmenţi fotosensibili în retină; aceşti pigmenţi expuşi la o lumină de mică intensitate se descompun, dînd naştere la un impuls nervos. După descompunere pigmentul este resintetizat. Pigmentul fotosensibil al bastonaşelor vertebratelor terestre este cunoscut sub numele de rodopsină (purpură vizuală). Rodopsina este o combinaţie între o proteină, opsina (cunoscută şi ca scotopsina) şi o grupare prostetică, retinenul, aldehida vitaminei A. Rodopsina se formează în epiteliul pigmentar. Pigmentul fotosensibil din conuri este iodopsina, cu toate că probabil mai există mulţi alţi pigmenţi care ar putea fi cauza vederii colorate. Iodopsina este o combinaţie între retinen şi o proteină foarte asemănătoare cu opsina, numită fotopsină. Ambii pigmenţi fotosensibili reacţionează în acelaşi mod, dar sînt sensibili la lumini de diferite lungimi de undă.

În sinteza rodopsinei, vitamina A-*cis* este transformată în *cis*-retinen printr-o reacţie reversibilă la care participă difosfopiridinnucleotidul şi retinenreductaza (probabil o alcooldehidrogenază). Apoi retinenul se combină cu opsina pentru a forma rodopsina. Descompunerea rodopsinei este declanşată de lumină. Produşii care pot rezulta sînt *trans*-retinenul şi opsina. În acest proces se eliberează grupări sulfhidrilice libere şi se crede că acest fapt produce energia necesară declanşării impulsului nervos. *Trans*-retinenul poate fi retransformat direct în *cis*-retinen şi se poate recombina cu opsina pentru a forma din nou rodopsină. Ca o a doua posibilitate mai poate fi redus în vitamina A-*trans*, care este mai întîi transformată în vitamina A-*cis* şi apoi în rodopsină, în modul descris mai sus. Înşiruirea fenomenelor din ciclul vizual este arătată în fig. 87.

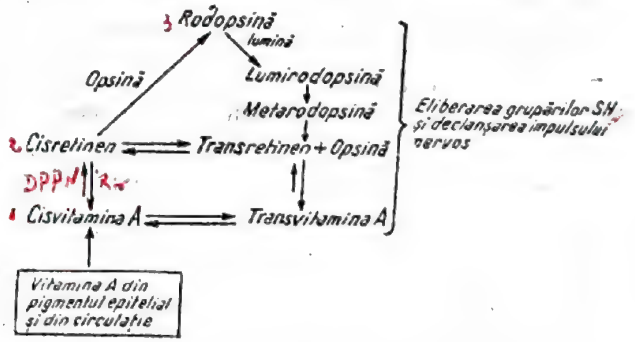


Fig. 87. — Ciclul vizual. *Pentru explicaţii vezi textul.*

Cînd oamenii primesc o alimentaţie deficitară în vitamină A, posibilitatea lor de adaptare la întuneric este în scurt timp alterată (Hecht şi Mandelbaum, 1939). Pragul sensibilităţii la lumină, atît pentru bastonaşe, cît şi pentru conuri, creşte progresiv, prima modificare putînd fi decelată în cîteva zile. Viziunea bastonaşelor este mai influenţată decît viziunea conurilor. Nu există nici o modificare în perioada de tranziţie con-bastonaş. Prin adăugarea vitaminei A la raţie, adaptarea la întuneric poate reveni la normal. Unii cercetători sînt de părere că efectul vitaminei A asupra nictalopiei de origine alimentară poate fi observat în cîteva minute şi că vederea redevine normală imediat ce vitamina A ajunge la retină (Edmund şi Clemmesen, 1936; Wald şi alţii, 1938). Aceasta ar fi de aşteptat în cazul cînd deficienţa ar fi datorită numai rodopsinei, a cărei sinteză are loc cu viteza unei reacţii chimice atunci cînd există un aport suficient de vitamină A. Este greu de conceput cum ar putea funcţiona ciclul vizual dacă sinteza chimică a rodopsinei nu s-ar face repede. Cu toate acestea, Hecht şi Mandelbaum (1939), făcînd experienţe pe oameni supuşi mai întîi unei diete sărace în vitamină A, au comunicat că vederea normală nu era restabilită înainte de mai multe săptămîni sau chiar luni după ce s-au adăugat la dietă cantităţi suficiente de vitamină. Nu există nici o explicaţie potrivită pentru marea discrepanţă dintre aceste rezultate şi acelea ale cercetătorilor care au găsit o ameliorare rapidă a nictalopiei datorită vitaminei A. S-ar putea să existe în retină unele modificări anatomice concomitente cu dietele deficitare care să explice rezultatele obţinute.

Vitamina A şi epiteliile. Se pare că funcţia şi integritatea structurală a celulelor epiteliale din tot organismul depind de un aport suficient de vitamină A. Nu se cunoaşte rolul vitaminei în funcţiile celulare. Ea poate servi şi aici ca grupare prostetică a unei structuri proteinice esenţiale, dar aceasta este doar o ipoteză. În lipsa vitaminei A se produce o atrofie epitelială. Aceasta este urmată de o proliferare reparatoare la nivelul celulelor bazale. Prin creşterea lor continuă noile celule înlocuiesc epiteliul iniţial cu un epiteliu stratificat, keratinizat. Pentru detaliile acestui proces şi leziunile patologice care pot să urmeze, cititorul poate să se adreseze descrierilor lui Bessey şi Wolbach (1938) şi Youmans (1950).

Simptome de carenţă gravă. Simptomele de carenţă prelungită de vitamină A interesează ochii şi ţesuturile epiteliale în general. *Nictalopia* sau *orbirea nocturnă* este întîlnită constant. Indivizii cu nictalopie se adaptează la lumină slabă cu multă greutate. De exemplu, atunci cînd pătrund într-o sală întunecată de cinematograf, aceştia ar putea să aibă nevoie de 15 minute pînă să devină capabili să-şi găsească drumul către scaun. Atunci cînd conduc vehicule noaptea, după ce au fost iluminaţi de către faruri strălucitoare, ei devin orbi pentru un timp.

Alt simptom al deficienţei de vitamină A care interesează ochii este *xeroftalmia*. Această boală, care apare foarte tîrziu în cursul carenţei, este caracterizată prin keratinizarea celulelor corneei. În cele din urmă rezultă o ulceraţie a corneei. Se produce de asemenea o keratinizare a celulelor epiteliale din tot organismul. Modificările morfologice din *tractul bronho-respirator* pot produce o frecvenţă mare de infecţii nazale, ale sinusurilor maxilare adiacente, ale căilor respiratorii superioare şi ale plămînilor. Carenţa de vitamină A poate fi asociată cu *leziuni cutanate* caracteristice. Pielea devine în întregime uscată şi keratinizată. În plus pot să apară leziuni papulo-keratinizate, în special pe membrele inferioare şi superioare, cu toate că acestea pot să apară în orice parte a corpului, cu excepţia feţei. Aceste leziuni includ de obicei foliculii pilo-sebacei. Carenţa de vitamină A este însoţită de o mare frecvenţă de *calculi urinari* multipli. Faptul că epiteliul din tractul urinar ia parte la modificările generale patologice ale tuturor epiteliilor a condus la convingerea că resturile epiteliale formează nucleii calculilor care se dezvoltă. S-ar putea ca disfuncţia mucoasei *tractului intestinal* să producă diareea, care este cîteodată asociată cu carenţă de vitamină A. Dacă există o carenţă prelungită de vitamină A în perioada de formare a dinţilor poate să ducă la o imperfecţiune sau la absenţa *smalţului* şi a *dentinei*.

Că în toate cazurile de carenţă a factorilor esenţiali de nutriţie, şi carenţa de vitamină A întîrzie *creşterea* şi *dezvoltarea normală*. Metoda de dozare biologică a vitaminei A se bazează pe capacitatea vitaminei de a restabili creşterea normală la şobolani hrăniţi cu o raţie săracă în vitamina A, dar completă în celelalte privinţe.

Simptome de carenţă uşoară. Simptomele de carenţă uşoară de vitamină A sînt de fapt primele manifestări ale unei carenţe grave. Ca şi în cazul carenţei grave, aceste simptome privesc în special ochii şi epiteliile. Primele semne sînt fotofobia şi dificultatea în adaptarea la întuneric. În plus, pe lîngă tulburările de vedere, conjunctiva bulbară devine uscată şi de aspect granular. Pe frotiurile conjunctivale, se găsesc celule keratozice, ceea ce constituie un preţios indiciu de diagnostic. Prin raclarea mucoasei nazale se pot obţine de asemenea celule keratozice şi aceasta se produce, probabil, din cauză că toate structurile epiteliale suferă un început de keratinizare. Pielea poate să devină uscată şi să prezinte modificări structurale. Este de aşteptat ca indivizii care prezintă aceste simptome să facă mai frecvent infecţii ale ţesuturilor epiteliale.

Hipervitaminoza A. Un aport de vitamină A, care depăşeşte cu mult nevoile, produce un sindrom toxic cunoscut sub numele de hipervitaminoză A sau intoxicaţie cronică cu vitamina A. Această boală a fost descrisă pentru prima dată de Josephs, în 1944, la un copil de 34 de luni. De atunci au fost comunicate numeroase cazuri la copii (Caffey, 1950); acest sindrom a putut fi descoperit şi la un adult.

Toate cazurile de copii raportate au apărut după a 12-a lună de viaţă şi au fost concomitente cu un aport de vitamină A de la 75 000 la 500 000 u./zi. De obicei aceste aporturi mari erau rezultatul unui exces de vitaminoterapie profilactică din partea părinţilor sau din cauza folosirii greşite a uleiului din ficatul unui peşte, denumit percomorf, în locul uleiului din ficatul de morrhua, mai puţin bogat în vitamină A. Între începutul supradozării şi apariţia semnelor clinice de intoxicaţie există o perioadă latentă de 6 luni sau mai mult.

Semnul cel mai manifest de hipervitaminoză A este apariţia unei tumefacţii subcutanate, de obicei la antebraţ, dar care poate să apară şi la gambă, laba piciorului şi alte regiuni. Tumefacţiile au totdeauna un caracter profund şi sînt aderente la ţesuturile subiacente, probabil de oase. Pielea care le acoperă este neaderentă şi nu este edematiată sau decolorată. Leziunile sînt sensibile şi dureroase şi provoacă hiperestezie şi o limitare a mişcărilor. Un alt caracter

izbitor al sindromului este reprezentat de hiperostoze, care se pot demonstra roentgenografic. Leziunile osoase sînt multiple şi pot fi totdeauna decelate sub tumefacţiile subcutanate, ca şi în alte locuri. Se pare că oasele mai frecvent interesate sînt cele neprotejate de o masă musculară mai mare, ca de exemplu: oasele radiale, metatarsiene şi claviculare; şi alte oase pot fi însă lezate. Alte semne şi simptome mai puţin utile pentru diagnostic sînt anorexia, pruritul, buzele uscate şi fisurate, fisuri sîngerînde la comisurile bucale, pielea uscată şi excoriată, şi părul rar şi aspru. Hepatomegalia este un semn care apare inconstant. Singura modificare constantă a sîngelui este creşterea importantă a concentraţiei vitaminei A din plasmă (de la 400 la 2 000 u./100 ml).

Tratamentul constă numai în simpla suspendare a vitaminei. Cea mai mare parte din semne şi simptome dispare în curs de o săptămînă, dar hiperostozele rămîn vizibile cîteva săptămîni după vindecarea clinică.

A fost comunicat de asemenea un sindrom de hipervitaminoză A, la un adult, în legătură cu un aport zilnic de cel puţin 600 000 u. Semnele şi simptomele mai importante cuprindeau leziuni ale pielii, prurit, pigmentare, păr uscat, aspru şi sfărîmicios, dureri articulare şi osteocope (Sulzberger şi Lazar, 1951). Hipervitaminoza A a fost mult studiată la animalele de experienţă. Cele mai caracteristice leziuni apar în oase şi se produc din cauza unei accelerări a maturizării scheletului. Apare o sudare prematură a epifizelor şi o înlocuire accelerată a compactei cu spongioasa însoţită de friabilitate. Aceste modificări nu sînt legate de nici o anomalie decelabilă a concentraţiei calciului, fosforului şi fosfatazelor din sînge. Alte manifestări de hipervitaminoză sînt: anorexie, leziuni cutanate, exoftalmie, hipoprotrombinemie, diateză hemoragică şi eventual moarte (Wolbach, 1947; Maddok şi alţii, 1949; Rodahl, 1950).

Este interesant de ştiut că ingerarea de ficat de urs polar produce la om o intoxicaţie acută. Dintre semnele şi simptomele ei fac parte somnolenţa, apatia, excitabilitatea sau tendinţa irezistibilă la somn, cefaleea puternică, vărsăturile şi, după 24 de ore, descuamarea generalizată a pielii. Se crede că acest sindrom este provocat de marea concentraţie de vitamină A din ficat (25 000 u./g) (Rodahl şi Moore, 1943).

Cantitatea necesară omului. Nevoia de vitamină A a omului a fost evaluată aproximativ în urma cercetărilor care au încercat să facă legătura dintre simptomele deficienţei de vitamină A şi aportul de vitamină. Recomandările actuale ale Institutului de alimentare şi nutriţie al Consiliului naţional de cercetări se bazează pe cantitatea necesară de vitamină pentru menţinerea unei adaptări normale la întuneric, la care se adaugă un cuantum suplimentar de siguranţă pentru acoperirea variaţiilor de absorbţie şi utilizare ale vitaminei. Cifrele pentru copii se situează între 1 500 u. zilnic pentru un sugar şi 5 000 u. pentru un adolescent. Nevoia zilnică a adultului este de 5 000 u. şi acestea pot fi ridicate la 6 000 şi respectiv 8 000 u. în timpul celei de a doua jumătăţi a sarcinii şi în timpul lactaţiei. Unele autorităţi în materie recomandă de 2—4 ori aceste cantităţi (Sherman şi alţii, 1946). Cifrele de mai sus privesc numai vitamina A preformată. Omul nu utilizează carotenii cu acelaşi randament ca vitamina A şi dacă ei alcătuiesc sursa principală, nevoia zilnică exprimată în unităţi ar trebui dublată.

S-au întreprins multe cercetări pentru depistarea carenţei de vitamină A la diversele grupe de populaţie. În majoritatea acestor cercetări s-a utilizat ca măsură a gradului de carenţă adaptarea la întuneric. Din păcate s-au obţinut rezultate foarte divergente, în mare parte din cauza diferenţelor dintre tehnicile întrebuinţate pentru măsurarea adaptării la întuneric. Mai mult, adaptarea la întuneric poate fi influenţată şi de alţi factori în afară de carenţa de vitamină A. Atunci cînd se apreciază incidenţa carenţei de vitamină A pe baza concentraţiei de vitamină A din plasmă se constată că numai un mic procent de populaţie are cantităţi subnormale de vitamină circulantă (Youmans, 1950).

Absorbţie, mefabolism intermediar şi excreţie. În acest capitol se vor considera, atît absorbţia şi metabolismul intermediar ale vitaminei A, cît şi ale carotenului, deoarece ambele substanţe reprezintă surse importante de vitamină şi deoarece există o diferenţă considerabilă în ceea ce priveşte comportarea lor în tractul intestinal.

Vitamina A este uşor absorbită din tractul gastrointestinal normal. În cazul cînd cantitatea ingerată nu este mai mare decît nevoile, absorbţia este completă; cînd se ingerează însă cantităţi excesive, o parte din vitamină poate să treacă în fecale. Cum vitamina A este liposolubilă, ne putem aştepta ca absorbţia vitaminei să fie legată de aceea a lipidelor; totuşi, această legătură nu este atît de strînsă precum s-a crezut la început. Astfel, dispersiile apoase de vitamină A sub formă de alcool liber sau ca esteri sînt absorbite mai repede şi mai complet decît soluţiile uleioase (Barnes şi alţii, 1950; Volk şi Popper, 1950). Atunci cînd există o tulburare în absorbţia grăsimilor, ca de exemplu în steatoree, absorbţia vitaminei A este mult redusă. La astfel de bolnavi, preparatele hidromiscibile sînt mai uşor absorbite decît soluţiile uleioase.

Absorbţia vitaminei A este de asemenea tulburată în bolile hepatice. În hepatite, ciroze sau obstrucţie biliară, reducerea absorbţiei vitaminei este în linii mari legată de gradul de atingere a funcţiei hepatice. Se pare că mecanismul acestei reduceri nu implică lipsa de bilă din tractul intestinal, deoarece administrarea orală a sărurilor biliare nu ameliorează deficienţa de absorbţie. Se crede mai curînd că, în insuficienţele hepatice, sînt tulburate procesele enzimatice necesare pentru absorbţia intestinală a vitaminei (Adlersberg şi alţii, 1945, 1948).

După administrare de vitamină A, concentraţiile din plasmă cresc, ating un maxim în aproximativ

Scanned with OKEN Scanner

4 ore şi apoi scad pe măsură ce vitamina este depozitată în ficat sub formă de esteri. Aproximativ 95% din conţinutul total în vitamină al organismului mamiferelor este depozitat în ficat. Se pare că există unele mecanisme care eliberează vitamina din ficat în circulaţie şi prin care se menţin concentraţii sanguine destul de constante. Vitamina A este eliberată din ficat sub forma alcoolului său. Concentraţia normală, în plasmă, este de 90 pînă la 100 u./100 ml; s-au comunicat însă şi concentraţii mai mari. Dacă un individ ingerează o raţie lipsită de vitamină A sau de precursorii săi, concentraţiile din plasmă se menţin mai multe luni pe seama rezervelor hepatice şi după aceea scad foarte încet (Moore, 1950). Semnele şi simptomele deficienţei de vitamină A nu apar atît timp cît concentraţia din plasmă nu scade sub 40 u./100 ml. Concentraţiile plasmatice de vitamină A pot să fie scăzute şi în bolile hepatice. Aceasta nu este neapărat rezultatul unei absorbţii scăzute sau al unor depozite insuficiente în ficat, ci reprezintă probabil un deficit al mecanismului prin care vitamina este eliberată din ficat în circulaţie.

Pe căile obişnuite nu se elimină decît cantităţi mici de vitamină A, chiar atunci cînd aportul este crescut. Totuşi o importantă cale de eliminare este laptele. Concentraţia vitaminei A din lapte este proporţională cu aportul alimentar, numai atunci cînd acesta este scăzut şi depozitele hepatice epuizate. Dacă aportul alimentar de vitamină este suficient pentru a permite depozitarea în ficat, atunci concentraţia vitaminei A în lapte se menţine la un nivel maxim fix. Dacă aportul este scăzut, sînt utilizate mai întîi depozitele din ficat înainte ca această concentraţie caracteristică să fie modificată. Activitatea laptelui în vitamină A se datoreşte în parte şi carotenului; raportul dintre vitamina şi provitamina din lapte variază considerabil la diferite specii de animale.

Carotenul este absorbit mai încet decît vitamina A şi absorbţia sa este supusă la fluctuaţii şi mai mari. De exemplu, absorbţia lui depinde de prezenţa bilei şi a grăsimilor din tractul intestinal şi este mult scăzută în steatoreea de orice natură şi în diareea cronică. Prezenţa de ulei mineral în tractul intestinal face să scadă de asemenea absorbţia carotenului.

Mult timp s-a crezut că transformarea carotenului în vitamină A se produce în ficat. Există însă azi probe convingătoare care arată că această transformare are loc în peretele intestinului subţire (Goodwin şi alţii, 1946; Sexton şi alţii, 1946; Mattson şi alţii, 1947; Wiese şi alţii, 1947; Glover şi alţii, 1948; Krause şi Pierce, 1948; Thompson şi alţii, 1949). În ciuda eficacităţii acestei transformări, o parte din caroten pătrunde totuşi în circulaţie; cantităţile cele mai mari se găsesc la 8 ore după ingerare. Concentraţia carotenului din plasmă variază mult în funcţie de aportul alimentar. În mod normal se situează între 60 şi 200 μg/100 ml. Valorile mici (sub 30 μg/100 ml, la adulţi) se datoresc, fie unui aport scăzut, fie unei absorbţii intestinale deficitare. La sugari, concentraţia carotenului din sînge este aproape nulă pînă ce cantităţile mici obţinute prin lapte sînt suplimentate prin ingerarea de zarzavaturi verzi sau galbene. Dacă se ingerează cantităţi foarte mari de caroten, se obţin concentraţii foarte crescute în sînge şi hipercarotenemia produce o pigmentaţie galbenă a pielii, care dispare de îndată ce scade concentraţia din sînge. Carotenul nu se excretă în urină. Nu se cunoaşte o altă soartă metabolică în afară de transformarea sa în vitamină A.

Testarea biologică şi determinarea unităţilor. Cu toate că vitamina A există în stare cristalină pură, cele mai multe preparate neoficiale sînt, sau concentrate de vitamină de origine animală, sau amestecuri de caroteni, precursori ai vitaminei. Preparatele de acest fel trebuie testate pentru a li se stabili activitatea. În F.S.U. există 2 tipuri de tehnici oficiale. Activitatea preparatelor corespunzătoare poate fi determinată prin analize spectrofotometrice combinate cu un test de identificare chimică. În cazul cînd acestea nu sînt aplicabile, trebuie să se facă o testare biologică. Aceasta se bazează pe capacitatea vitaminei A de a menţine creşterea unor şobolani de o anumită vîrstă şi greutate carenţaţi în vitamină A şi hrăniţi o anumită perioadă cu o dietă standard, săracă în vitamină A.

Unităţile actuale ale F.S.U. şi unităţile internaţionale care exprimă activitatea vitaminică A sînt egale cu 0,30 μg de vitamină A sub forma alcoolului său, fiind echivalente cu 0,344 μg vitamină A sub formă de acetat. Standardul de referinţă al F.S.U., constă dintr-o soluţie de vitamină A, sub formă de acetat, în ulei de seminţe de bumbac, fiecare gram conţinînd 10 000 u. (3,44 mg). Pînă în 1950, unităţile internaţionale şi unităţile F.S.U., care exprimau activitatea vitaminei A, erau de 0,6 μg β-caroten. În mod teoretic, aceste unităţi ar trebui să fie de 2 ori mai puternice din punct de vedere biologic, decît unităţile de azi. De fapt, carotenul întrebuinţat nu era pur şi, în condiţiile în care se făcea testarea biologică, utilizarea provitaminei nu era completă. De aceea unităţile actuale şi cele anterioare sînt în esenţă egale în ceea ce priveşte activitatea biologică. Ellenberger şi colaboratorii (1949) au semnalat unele dificultăţi şi nepotriviri care se pot ivi în analizele spectrofotometrice şi în testarea biologică a vitaminei A, precum şi erorile care pot fi întîlnite.

Preparate. Există mai multe tipuri de preparate care conţin vitamină A. Acestea variază de la soluţiile

Scanned with OKEN Scanner

uleioase de vitamină A sintetică pură, pînă la numeroasele uleiuri de peşte şi concentratele care conţin vitamină A şi vitamină D în proporţii variate. În plus, se găsesc şi preparate care conţin provitamină caroten. În sfîrşit, există o mulţime de preparate polivitaminice care conţin vitamină A. Vom descrie aici numai acele preparate care sînt întrebuinţate în primul rînd ca surse de vitamină A. Preparatele care conţin vitamină A şi vitamină D într-o astfel de proporţie încît să constituie o sursă suficientă pentru ambele vitamine sînt descrise la vitamina D.

Oleovitamina A, F.S.U., este, fie un ulei de ficat de peşte, fie un ulei de ficat de peşte diluat cu un ulei vegetal comestibil, fie o soluţie de concentrat de vitamină A din surse naturale (animale) sau de vitamină A sintetică sau de esteri ai săi cu acizii graşi, în ulei de ficat de peşte sau într-un ulei vegetal comestibil. Preparatele trebuie să nu conţină mai puţin de 50 000 sau mai mult de 65 000 u. F.S.U. de vitamină A şi nu mai mult de 1 000 u. vitamină D/g. *Oleovitamina A în capsule*, F.S.U., conţine 5 000 sau 25 000 u. F.S.U. de vitamină A pe capsulă.

Uleiul de ficat de halibut[1], F.S.U., nu conţine mai puţin de 60 000 u. F.S.U. de vitamină sau mai puţin de 600 u. F.S.U. de vitamină D/g. *Capsulele cu ulei de ficat de halibut*, F.S.U., conţin 5 000 sau 25 000 u. F.S.U. de vitamină A pe capsulă.

Vitamina A hidromiscibilă, M.N.N., este un concentrat de vitamină dispersată în apă, cu ajutorul unui agent potrivit. Preparatele existente conţin 50 000 u./ml. Despre absorbţia rapidă a vitaminei A dispersată în apă s-a discutat mai sus.

Carotenul, M.N.N., poate fi obţinut sub forma unei soluţii de concentrat de caroten în ulei. Soluţiile neoficiale conţin 7 500 u. F.S.U. de vitamină A/g, iar capsulele conţin 5 000 u. F.S.U. vitamină A.

Întrebuinţări terapeutice. Precum s-a menţionat deja, leziunile epiteliale care se produc din cauza lipsei de vitamină A măresc susceptibilitatea la infecţii a ţesuturilor interesate. Ca urmare, vitamina A a fost denumită popular „vitamină antiinfecţioasă". Acest termen este răspunzător de concepţia greşită care există în privinţa valorii vitaminei A în prevenirea şi combaterea infecţiilor. Fără îndoială că un individ care suferă de carenţă în vitamină A este predispus să facă infecţii, în special ale căilor respiratorii, şi că această susceptibilitate poate fi ameliorată prin introducerea de cantităţi adecvate de vitamină A în dietă. Un fapt care trebuie totuşi menţionat este acela că nu există nici o probă care să arate că un aport exagerat de vitamină A ar influenţa incidenţa infecţiilor la un grup de indivizi al căror aport de vitamină A este de la început suficient. Experienţele care susţin aceste afirmaţii sînt numeroase. Multe dintre ele au fost pe scurt comentate de Clausen (1938), care ajunge la concluzia că nu există nici o justificare pentru denumirea de vitamină antiinfecţioasă, acordată vitaminei A, deoarece există o mulţime de alţi factori de importanţă egală sau mai mare implicaţi în infecţii.

Obiceiul mult practicat de a prescrie vitamina A, mai ales în timpul lunilor de iarnă, pentru prevenirea răcelilor şi infecţiilor căilor respiratorii superioare poate fi pe drept criticat, dacă medicul administrează vitamina unei persoane a cărei dietă conţine vitamină A în cantitate suficientă. Un regim sărac în vitamină A ar trebui să fie corectat mai degrabă cu alimente decît cu medicamente. Totuşi, trebuie menţionat, că pe cît se pare, cantităţi moderate de vitamină A nu produc nici un neajuns şi de multe ori medicul este aproape forţat să prescrie vitamina individului „foarte bine-greşit-informat", care citeşte şi aude atît de multe despre vitamina A antiinfecţioasă. Atunci cînd se prescrie vitamină A ca un supliment dietetic, nu există nici un motiv ca să se creadă că 50 000 u./zi prezintă avantaje mai mari decît 10 000 u., această cifră reprezentînd un număr de unităţi simţitor mai mare decît nevoile zilnice.

Vitamina A a fost prescrisă şi în alte multe boli pentru motive care, de asemenea, nu au nici o justificare ştiinţifică. De exemplu, untura de peşte a fost utilizată local, în tratamentul infecţiilor, arsurilor şi al rănilor. Afirmaţiile făcute în primele comunicări entuziaste, care recomandau utilizările vitaminei în cazurile de mai sus, nu au putut fi verificate prin cercetările serioase care s-au făcut ulterior. S-au utilizat, de asemenea, cantităţi mari de vitamină A pentru tratamentul diferitelor tulburări generale, dar bazele clinice sau experimentale în sprijinul acestei practici terapeutice sînt reduse sau inexistente.

Întrebuinţarea vitaminei A este justificată în tratamentul carenţei de vitamină A şi în tratamentul profilactic din perioadele în care nevoile sînt mari, ca în copilărie, sarcină şi lactaţie. Cu toate că nu se pot face afirmaţii definitive în ceea ce priveşte frecvenţa carenţei de vitamină A, este aproape sigur că lipsurile alimentare datorite unei strîmtorări economice sau unei monotonii alimentare pot să provoace simptomele de carenţă amintite mai sus. Imediat ce a fost pus diagnosticul de hipovitaminoză A, trebuie instaurat un tratament intens. Trebuie date zilnic 30 000 — 50 000 u. vitamină A, pînă ce se obţine răspunsul clinic dorit. După aceasta, bolnavul trebuie să fie întreţinut cu un regim adecvat.

Cazurile cînd nu se realizează absorbţia şi stocarea de vitamină A sînt rare; în astfel de situaţii se indică un tratament lung şi continuu. Un individ cu steatoree sau obstrucţie biliară accentuată poate să aibă nevoie de un aport mai mare de vitamină decît cantitatea asigurată prin dietă, pentru a putea evita simptomele de carenţă. De asemenea, ciroza hepatică poate să împiedice absorbţia şi depozitarea vitaminei A într-o astfel de măsură, încît să fie nevoie de administrarea unui supliment zilnic.

În timpul copilăriei, sarcinii şi în perioada de lactaţie este mai bine să suplimentăm de la început aportul de vitamină A, decît să ne bazăm numai pe aportul dietetic. De obicei, copiii capătă vitamina A împreună cu vitamina D, deoarece aceste 2 substanţe se găsesc împreună în uleiurile de ficat de peşte. Se poate întîmpla însă ca, atunci cînd se foloseşte o sursă purificată de vitamină D, dieta copilului, chiar dacă conţine multă vitamină A, să nu aibă totuşi cantitatea optimă. După părerea unor pediatri, aceasta constituie o obiecţie reală adusă folosirii, în profilaxia rahitismului, a soluţiilor de vitamină D cristalină, în locul preparatelor de ulei de ficat de peşte. Sugarii şi copiii în plină dezvoltare ar trebui să capete zilnic 5 000 u. vitamină A. În timpul sarcinii şi lactaţiei, aportul de vitamină A trebuie menţinut la 6 000 şi respectiv 8 000 u. zilnic.

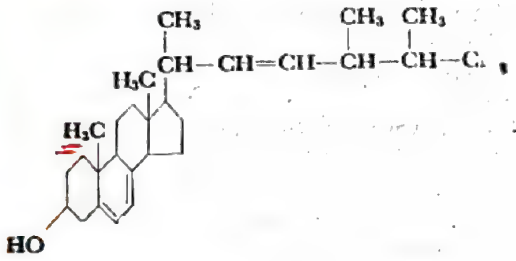
[1] Halibut = *Hypoglosus vulgaris*, specie de calcan (N. T.)

Scanned with OKEN Scanner

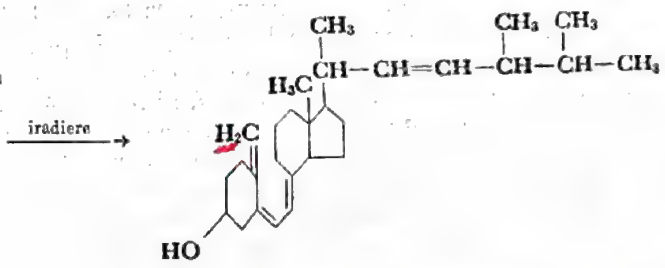
VITAMINA D

Istoric. Înainte de descoperirea vitaminei D, aproximativ 80% din copiii de la oraşe sufereau de rahitism. În ceea ce priveşte etiologia acestei boli, au fost acceptate două teorii. Una susţinea că rahitismul se datoreşte unei diete deficitare, pe cînd cea de a doua atribuia sindromul lipsei de aer curat şi de soare. Studiile clasice, întreprinse de Mellanby (1919), care au arătat că rahitismul experimental poate fi prevenit prin ulei de ficat de morrhua („untură de peşte" n.trad.), şi studiile lui Huldschinsky (1919), care au demonstrat eficacitatea razelor solare şi a razelor ultraviolete în împiedicarea rahitismului, nu păreau să aibă o bază comună pînă ce, independent unii de alţii, Hess şi Weinstock, ca şi Steenbock şi Black, în 1924, au demonstrat că iradierea cu raze ultraviolete putea să confere alimentelor o activitate antirahitică. Cercetări ulterioare au dus la identificarea chimică a vitaminei D şi a precursorilor săi şi la elucidarea mecanismului său fundamental de acţiune.

Chimie şi legătura dintre structură şi activitate. La început, s-a crezut că substanţa din alimente care devenea antirahitică după iradierea cu raze ultraviolete era colesterolul. Studii ulterioare au arătat că precursorul vitaminei este ergosterolul. Timp de cîţiva ani după aceea, s-a crezut că vitamina D era singura

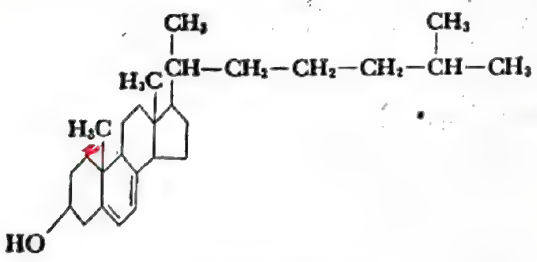


Ergosterolul.



Vitamina D_2 (calciferol)

entitate chimică ce rezulta prin iradierea ergosterolului. Curînd s-a constatat, însă, că rezultatele obţinute prin testarea biologică a unor serii de preparate

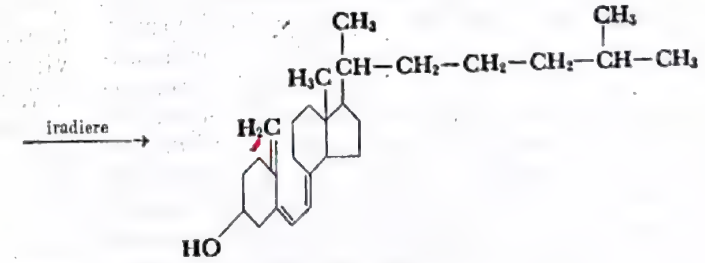


7-dehidrocolesterolul

de vitamină D la o specie de animale de experienţă nu corespundeau cu cele obţinute la altă specie. Faptele arătau că există cel puţin 2 componenţi activi în materialele testate şi că aceşti componenţi se comportau diferit la specii heterologe. Cercetările chimice au arătat că există mai mulţi precursori diferiţi, care pot fi transformaţi, prin iradiere, în compuşi cu activitatea vitaminei D. S-a stabilit, de asemenea, că iradierea progresivă a unui singur precursor al vitaminei D poate provoca formarea unor serii de compuşi, fiecare membru al acestor serii avînd un grad şi un tip diferit de activitate fiziologică.

Există cel puţin 10 substanţe diferite care posedă activitatea vitaminei D. Toate au aceeaşi constituţie chimică generală, fiind derivaţi ai ciclopentafenantrenului. Este interesant de reamintit că hormonii sexuali, hormonii suprarenali şi agliconii cardiaci au aceeaşi constituţie fundamentală. Dintre toate substanţele care au activitatea vitaminei D, două se remarcă prin importanţa lor. Acestea sînt produsele de iradiere ale *ergosterolului* şi ale *7-dehidrocolesterolului*. Atunci cînd ergosterolul este expus la razele ultraviolete, unul dintre multiplii produşi care se formează este cunoscut sub denumirile de *vitamina* D_2 sau *calciferol*. Efectul iradierii constă în modificarea configuraţiei interne a moleculei ergosterolului. Are loc următoarea reacţie:

Prin iradierea 7-dehidrocolesterolului se formează *vitamina* D_3 sau *7-dehidrocolesterolul activat*. Reacţia are loc precum urmează:

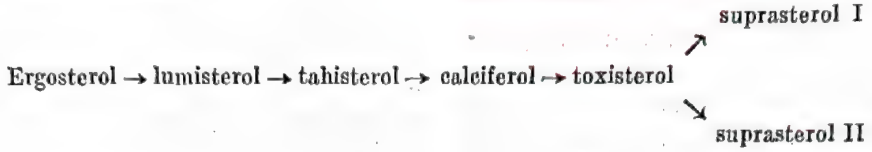


Vitamina D_3

Activităţile antirahitice ale celor 2 steroli activaţi diferă mult între ele la unele specii, dar mai puţin la om. De aceea, pentru scopurile terapeutice nu există

practic o diferenţă între cele 2 preparate. Vitamina D_3 este obţinută din surse animale şi este forma de vitamină care se găseşte în laptele iradiat şi, împreună cu alte numeroase substanţe antirahitice, în uleiurile din ficatul de peşte. Se formează, de asemenea, în piele, prin expunere la razele solare. Ergosterolul, pe de altă parte, se găseşte în plante; ergosterolul activat sau calciferolul constituie substanţa activă din preparate, ca viosterolul, drojdia iradiată, pîinea iradiată etc.

Prin iradierea ergosterolului se obţin o serie de produşi, dintre care face parte şi calciferolul. Windaus şi colaboratorii (1929) au studiat reacţiile fotochimice implicate în transformarea ergosterolului; ele pot fi exprimate în felul următor:



Aceşti compuşi sînt strîns înrudiţi chimic, dar au proprietăţi fiziologice diferite, precum se va vedea. În cele ce urmează, se va folosi termenul de vitamină D, ca termen colectiv pentru vitaminele D_2 şi D_3.

Acţiuni fiziologice şi farmacologice. Vitamina D este strîns legată de metabolismul calciului şi al fosforului, dar mecanismul exact al felului în care acţionează nu a fost clarificat pînă acum. Pentru înţelegerea rolului vitaminei D în metabolismul calciului trebuie reamintit că elementul calciu este important atît din punct de vedere constituţional, cît şi funcţional. Sărurile de calciu formează majoritatea componenţilor constituţionali minerali ai sistemului osos. Calciul ionic este, de asemenea, esenţial pentru funcţia neuromusculară normală (pag. 685) şi din acest motiv, concentraţia din lichidul extracelular trebuie menţinută în limitele fiziologice optime. Atunci cînd au loc tulburări în absorbţia calciului, sau atunci cînd concentraţia calciului ionizat din lichidul extracelular scade din cauza modificărilor pH sau a concentraţiei fosfaţilor, mecanismele homeostatice declanşate de secreţia hormonului paratiroidan mobilizează calciul din depozitele osoase, pentru a menţine concentraţia ionului de calciu în lichidul extracelular. Astfel, tulburările din metabolismul calciului datorite unei lipse de vitamină D declanşează o serie complexă de fenomene, interesînd şi hormonul paratiroidian. Din această cauză, unele din cele mai edificatoare cercetări asupra rolului vitaminei D în metabolismul calciului la om au fost făcute asupra indivizilor paratireoprivi. Albright şi colaboratorii au subliniat, într-o serie de cercetări clasice, făcute în cea mai mare parte la indivizi cu boli metabolice osoase, următoarele puncte principale, cu privire la rolul vitaminei D în metabolismul calciului (Albright şi Reifenstein, 1948):

1) Administrarea vitaminei D face să scadă excreţia calciului şi a fosforului prin fecale.

2. Efectul primar este îndreptat mai curînd asupra calciului, decît asupra fosforului; cu alte cuvinte, vitamina D face să scadă excreţia fosforului prin scăderea excreţiei calciului şi în felul acesta împiedică formarea sărurilor insolubile de fosfaţi de calciu din intestine.

3. Scăderea excreţiei de calciu prin fecale este mai curînd rezultatul absorbţiei crescute a calciului din intestin, decît o secreţie scăzută în intestine. Acest efect al vitaminei D asupra absorbţiei calciului reprezintă, probabil, acţiunea fiziologică cea mai importantă a vitaminei.

4) O absorbţie crescută a calciului produce o creştere a concentraţiei calciului din lichidul extracelular şi o excreţie crescută în urină, dacă pragul renal este depăşit.

5) Ca urmare a creşterii calciului plasmatic la un individ cu funcţie paratiroidiană normală scade secreţia hormonului paratiroidian. Din această cauză, excreţia urinară a fosfaţilor scade şi se produce o creştere a fosforului plasmatic.

6) Toate fenomenele de mai sus pot fi atribuite efectului dozelor fiziologice de vitamină D asupra absorbţiei intestinale a calciului. Cu toate acestea, cînd se administrează unui individ hipoparatiroidian doze mari de vitamină D, concentraţia calciului extracelular şi excreţia renală a ionului cresc atît de mult, încît se produce un bilanţ negativ al calciului. Este astfel evident că ionul de calciu este mobilizat de către vitamină din depozitele osoase.

7) Se crede că mecanismul prin care vitamina D favorizează mobilizarea calciului din oase se bazează, în primul rînd, pe o acţiune de favorizare la nivelul tubilor renali a excreţiei fosfaţilor în urină. Hipofosfatemia care rezultă este cauza hipercalcemiei şi hipercalciuriei. Această acţiune este foarte asemănătoare cu aceea a hormonului paratiroidian.

Premisele generale ale lui Albright şi colaboratorii, care au fost schiţate mai sus, au fost acceptate în mod unanim, mai ales în ceea ce priveşte acţiunile directe ale vitaminei D. Mai mult, s-a admis în mod general că hipocalcemia produce o hipersecreţie compensatoare

a hormonului paratiroidian. Trebuie remarcat, totuşi, că mecanismul prin care hormonul paratiroidian influenţează metabolismul calciului şi al fosforului este încă un subiect de controversă (cap. 66). Cu toate acestea, se poate încerca rezumarea acţiunilor vitaminei D precum urmează: 1) rolul fiziologic al vitaminei D este de a favoriza absorbţia calciului care, asociată cu un aport suficient de calciu, menţine concentraţia normală a calciului extracelular şi înlesneşte depunerea sărurilor de calciu în oase; 2) în absenţa vitaminei D, absorbţia intestinală a calciului nu se face în măsură suficientă pentru a menţine concentraţia extracelulară a ionului; din această cauză, secreţia hormonului paratiroidian este crescută şi se produce o demineralizare a scheletului; 3) dozele mari de vitamină D favorizează mobilizarea calciului din depozitele osoase, probabil prin creşterea excreţiei urinare a fosfaţilor. Aceste fapte sînt arătate în fig. 88.

Trebuie să se menţioneze, pe scurt, aici, două fapte care ulterior vor fi discutate mai complet. Acţiunea vitaminei D, de favorizare a mobilizării calciului din oase, se aseamănă foarte mult cu aceea a hormonului paratiroidian. Din această cauză nu este surprinzător faptul cu vitamina D constituie un agent folositor în tratamentul hipoparatiroidismului. Mai mult, administrarea cronică a unor doze mari de vitamină D poate reproduce multe semne şi simptome de hiperparatiroidism. În al doilea rînd, unii produşi de iradiaţie ai ergosterolului nu favorizează absorbţia intestinală a calciului, dar pot să mobilizeze calciul din oase într-o măsură mai mare chiar decît vitamina D. Unul din aceşti produşi, dihidrotahisterolul, necesită o discuţie aparte din cauza importanţei sale în tratamentul hipoparatiroidismului (vezi mai jos).

Simptome de carenţă. Carenţa de vitamină D produce o absorbţie insuficientă de calciu şi fosfor, ceea ce declanşează seria de fenomene descrise anterior. Este evident că incapacitatea de a menţine bilanţul calciului, urmată de mobilizarea calciului din depozitele osoase, reprezintă o tulburare mult mai gravă în timpul perioadei de creştere, decît în timpul vieţii adultului. Prin urmare, deficienţa de vitamină D la sugari şi copii duce în mod rapid la o boală a metabolismului osos, cunoscută sub numele de *rahitism*, ale cărei semne şi simptome sînt prea bine cunoscute, pentru a mai fi descrise. La adult, sînt necesare doar cantităţi mici de calciu pentru menţinerea balanţei şi vitamina joacă un rol mai puţin important. Totuşi, în cazul cînd absorbţia calciului este serios tulburată, în urma unei insuficienţe alimentare sau din cauza unor tulburări ale funcţiei intestinale, poate să se producă osteomalacia sau rahitismul adulţilor.

Hipervitaminoza D. Administrarea cronică a unor cantităţi mari de vitamină D produce tulburări serioase în metabolismul calciului, cunoscute sub denumirea de hipervitaminoză D. Boala nu este de loc rară. Ea poate să apară la un individ de orice vîrstă, care primeşte cantităţi anormale de vitamină şi poate fi uşor produsă experimental (Steck şi alţii, 1937; Mulligan şi Stricker, 1948). Clinic, cele mai multe cazuri au fost observate la adulţii care au primit doze mari pentru tratarea unor boli nelegate de carenţa de vitamină D, dar care s-a presupus că beneficiază de tratament cu vitamină, de exemplu, în artrita reumatoidă. Tulburarea metabolică, care duce la sindromul toxic, constă probabil în mobilizarea calciului din oase, precum s-a arătat mai sus. Elementul patologic caracteristic, cu consecinţe grave, este calcificarea metastatică în ţesuturile moi şi în special nefrocalcinoza.

Există variaţii mari, de la individ la individ, în ceea ce priveşte cantitatea de vitamină D care produce hipervitaminoza. Se poate spune, cu mare aproximaţie, că ingerarea continuă de 150 000 u. sau mai mult, zilnic, poate să ducă la intoxicaţie. Primele semne şi simptome sînt cele asociate cu hipercalcemie şi constau în slăbiciune, oboseală, apatie, cefalee, greţuri, vărsături şi diaree. Mai tîrziu, lezarea funcţiei renale se manifestă prin poliurie, polidipsie, nicturie şi uşoară albuminurie. Alterarea evidentă a funcţiei renale poate fi verificată prin testele obişnuite. Unele cazuri pot prezenta uşoară hipertensiune arterială. Tabloul biochimic al sîngelui prezintă modificări caracteristice: creşterea concentraţiei calciului seric şi a azotului neproteic. Valorile fosforului sînt variabile. În afară de rinichi, celelalte zone cu calcificări metastatice sînt vasele sanguine, miocardul, plămînii şi pielea.

Tratamentul hipervitaminozei D constă în suspendarea imediată a vitaminei, în aplicarea unui regim sărac în calciu şi într-un aport abundent de lichide. Prin acest regim, valorile calciului plasmatic scad încet la normal, după o perioadă de cîteva luni, şi calciul din ţesuturile moi tinde să fie mobilizat. De multe ori, se vede o reală ameliorare a funcţiei renale, dar aceasta nu are loc atunci cînd leziunile renale au fost grave. Comunicări clinice valoroase au fost făcute de Covey şi Whitlock (1946), Howard şi Meyer (1948), Mc Lean şi Lebo (1948), Schneider şi Kammer (1948), Addis şi Currie (1950) şi Hyde şi Richmond (1950).

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Vitamina D este absorbită din toate regiunile de administrare. Ea poate pătrunde prin pielea intactă, cu ajutorul unui vehicul gras, adecvat. Ajunge, de asemenea, în circulaţie, după o injecţie subcutanată sau intramusculară. Calea cea mai eficace de administrare este tractul gastro-intestinal. Graves şi Schmidt (1933) au arătat, prin experienţele făcute la şobolani, că bila este necesară pentru absorbţia intestinală optimă a vitaminei D şi că în această privinţă acidul dezoxicolic este cel mai important constituent al bilei. Fecalele animalelor care primesc alimente bogate în

Scanned with OKEN Scanner

vitamină D posedă o activitate antirahitică considerabilă şi s-a apreciat că aproximativ 25% din vitamina ingerată scapă, în mod obişnuit, absorbţiei. Există probe, că atunci cînd vitamina D este administrată într-o formă relativ mai dispersată, ca în untura de peşte, asimilarea se face mai bine, decît atunci cînd este ingerată sub o formă concentrată. De asemenea, dacă doza de vitamină D este administrată de mai multe ori pe zi, precum şi atunci cînd este încorporată în alimentele sugarului, ea este mai complet utilizată, decît atunci cînd raţia zilnică este administrată într-o singură doză.

Se cunoaşte foarte puţin metabolismul intermediar al vitaminei D, după absorbţie. Se pare că nu se fac depozite mari, deoarece, chiar atunci cînd animalele sînt hrănite cu cantităţi mari nu apare o creştere apreciabilă în conţinutul vitaminei din ţesuturi. Nici concentraţiile din ţesuturi nu au o legătură semnificativă cu aportul de vitamină (Guerrant şi alţii, 1938). Pe de altă parte, Heymann (1937) a arătat că, după o singură doză orală masivă de vitamină D la copii (200 000 u.), toate ţesuturile corpului capătă proprietăţi antirahitice. Din creier, vitamina dispare în aproximativ o săptămînă; din alte ţesuturi, în 5—8 săptămîni; din plasmă, în 8—12 săptămîni. Această şedere îndelungată în organism pare să arate că vitamina D nu este distrusă rapid în ţesuturi, ci mai degrabă că ea se pierde încet prin excreţie. Aceasta pledează în acelaşi sens cu constatarea că în intoxicaţia cu vitamină D, la om, sînt necesare mai multe luni pînă ce calcemia crescută să revină la normal.

Vitamina D se excretă prin lapte şi acest produs poate să capete proprietăţi antirahitice apreciabile, prin hrănirea unei femei în lactaţie cu cantităţi mari de vitamină D. Celelalte căi de excreţie a vitaminei sînt puţin cunoscute.

Testarea biologică şi determinarea unităţilor. Cu toate că se cunoaşte constituţia chimică a multor substanţe care posedă activitatea vitaminei D, determinarea activităţii vitaminei D nu se poate face prin analize chimice şi trebuie să se facă apel la testarea biologică. Tehnicile oficiale ale F.S.U. folosesc şobolanul ca animal de experienţă. Şobolanii de o anumită vîrstă şi greutate sînt carenţaţi în vitamină D cu ajutorul unei diete standard rahitogene, timp de 18—25 de zile, la sfîrşitul căreia apar simptomele de rahitism. În timp ce şobolanii mai sînt încă supuşi la dietă rahitogenă, li se administrează preparatele care trebuie testate în doze fracţionate, în prima şi a patra zi a perioadei de analiză şi sînt sacrificaţi în a şaptea zi. Se apreciază apoi gradul de calcificare osoasă provocată de terapia cu vitamină şi rezultatele sînt comparate cu acelea obţinute la animalele care primesc preparate standard, F.S.U., de referinţă. O unitate F.S.U. de vitamină D este definită ca activitatea a 0,025 μg vitamină D conţinute în standardul de referinţă de vitamină D al F.S.U. Activitatea unităţilor internaţionale este aceeaşi cu a unităţilor F.S.U.

Preparate. Există 3 tipuri principale de preparate ale vitaminei D: 1) uleiurile din ficatul de peşte sau concentratele lor, în care vitamina D este asociată cu vitamina A într-o astfel de proporţie, încît pot satisface nevoile în ambele vitamine; 2) uleiurile de ficat de peşte cu mare activitate vitaminică A, cărora li s-a adăugat ergosterol iradiat, pentru a mări conţinutul în vitamină D; 3) soluţii de ergosterol sau 7-dehidrocolesterol iradiat care conţin doar vitamină D.

Oleovitamina A şi D, F.N., este sau un ulei de peşte, sau ulei de ficat de peşte diluat cu un ulei vegetal comestibil, sau o soluţie de concentrate de vitamină A şi D, fie în ulei de ficat de peşte, fie în ulei vegetal comestibil. Vitaminele pot proveni din surse naturale sau sintetice. Preparatele oficiale nu conţin mai puţin de 850 şi mai mult de 1 100 u. F.S.U. de vitamină A şi nici mai puţin de 85 sau mai mult de 110 u. F.S.U. vitamină D pe gram. Singurul preparat de acest tip este uleiul de ficat de morrhua.

Uleiul de ficat de morrhua, F.S.U., şi uleiul de ficat de morrhua nedestearinizat sînt uleiul nevolatil parţial destearinizat şi, respectiv, uleiul nevolatil total din ficat proaspăt, obţinut de la diferite specii de morrhua. Preparatele oficiale ale acestor uleiuri nu conţin mai puţin de 850 u. F.S.U. vitamină A şi nici mai puţin de 85 u. F.S.U. vitamină D pe gram. Multe din uleiurile de peşte utilizabile depăşesc această activitate. Uleiul de ficat de morrhua este una din sursele cele mai ieftine de vitamină A şi D, dar trebuie administrat în cantităţi mari, pentru a putea acoperi nevoile zilnice.

Uleiul de ficat de morrhua cu viosterol, M.N.N., este viosterol (calciferol) dizolvat în ulei de ficat de morrhua, pentru a-i corecta astfel activitatea, ca să nu fie mai mică de 850 u. F.S.U. vitamină A şi de 360 u. F.S.U. de vitamină D pe gram. Preparatul este recomandat în stările patologice, în care este de dorit ca administrarea vitaminei A să fie suplimentată cu o doză relativ mare de vitamină D.

Uleiul de ficat de mihalţ[1], M.N.N., este uleiul extras din ficatul acestui peşte. Acest ulei nu conţine mai puţin de 4 880 u. F.S.U. de vitamină A şi 640 u. vitamină D pe gram.

Oleovitamina A şi D concentrate, F.N., corespunde oleovitaminei D, cu deosebirea că fiecare gram nu conţine mai puţin de 50 000, nici mai mult de 65 000 u. F.S.U. de vitamină A, şi nici mai puţin de 10 000 şi nici mai mult de 13 000 u. F.S.U., de vitamină D, pe gram.

Capsulele cu oleovitamină A şi D concentrate, F.N., conţin 5 000 u. F.S.U. de vitamină A şi 1 000 u. F.S.U. de vitamină D, pe capsulă. Există numeroase preparate de acest tip în farmacii; unele poartă nume oficiale, altele denumiri neoficiale.

Concentratul de ulei de ficat de morrhua, M.N.N., este un concentrat al fracţiunii nesaponificabile a uleiului din ficatul de morrhua. Preparatele de acest tip variază ca activitate pînă la 60 000 u. F.S.U. de vitamină A şi 6 000 u. F.S.U. de vitamină D, pe gram. Cele mai multe dintre ele păstrează proporţia de 10:1 unităţi de vitamină A la vitamină D, caracteristică uleiului din ficatul de morrhua.

[1] Mihalţ = *Hota vulgaris*, peşte de apă dulce (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

Uleiul din ficatul de halibut cu viosterol, M.N.N., nu conține mai puțin de 50 000 u. F.S.U. de vitamină A pe gram, la care s-a adăugat suficient viosterol (calciferol), pentru ca să se asigure o activitate de 10 000 u. F.S.U. de vitamină D pe gram. Preparatele de acest tip se conformează standardurilor de concentrate de oleovitamină A și D, F.S.U.

Uleiul din ficatul peștilor perciformi [1], M.N.N., este un amestec de uleiuri mixte, obținute din pești perciformi. Are o activitate mai mare de 60 000 u. F.S.U. de vitamină A și mai mare de 8 500 u. F.S.U. de vitamină D pe gram.

Calciferolul (vitamina D_2), F.S.U., este un preparat de vitamină D_2 cristalină, obținută prin iradierea ergosterolului conform standardelor F.S.U. Se întrebuințează pentru suplimentarea uleiurilor naturale din ficatul de pește, cu vitamina D, sau poate fi livrat ca atare, în soluții uleioase, ca preparat care să conțină numai vitamină D. *7-dehidrocolesterolul activat (vitamina D_3)*, F.S.U., este un preparat similar care se obține prin iradierea 7-dehidrocolesterolului.

Oleovitamina D sintetică, F.S.U., este o soluție de calciferol sau de 7-dehidrocolesterol activat în ulei, fiecare gram conținînd mai mult de 10 000 u. F.S.U. de vitamină D. *Viosterolul ulcios* este un sinonim oficial pentru soluțiile uleioase de calciferol. Există mai multe preparate de calciferol în soluții uleioase, atît pentru administrare orală, cît și pentru administrare parenterală. În plus, calciferolul se poate procura sub formă de tablete și în soluții, în propilenglicol. Ultimul tip de preparat este hidromiscibil, în propilenglicol și poate fi încorporat în dieta sugarului sau în sucul de fructe. Cele mai multe din aceste preparate poartă nume neoficiale, care dau naștere la confuzii.

Cantitatea necesară omului. Nevoile de vitamină D ale omului au fost trecute în revistă de Jeanes (1950).

Cantitatea necesară sugarilor. Cantitatea de vitamină D necesară sugarilor depinde de felul în care sînt hrăniți: cu lapte matern sau cu regim artificial. Deoarece sugarii care cresc mai repede au o nevoie mai mare de vitamină, ritmul de creștere constituie, de asemenea, un factor determinant. Sugarul prematur hrănit cu dietă artificială necesită probabil circa 600—800 u. de vitamină D zilnic, atunci cînd vitamina D este administrată sub formă de untură de pește. Sugarul normal, hrănit cu lapte de vacă, are nevoie de 400 u. Cu toate că nevoile sugarului hrănit cu lapte matern sînt probabil mai mici, este bine să se lase o margine de siguranță, prin ingerarea zilnică a 400 u. Deoarece există dovezi că vitamina D administrată într-o formă mai concentrată decît untura de pește nu este atît de bine utilizată, ar trebui mărite dozele atunci cînd se întrebuințează concentrate de vitamină mai active.

Cantitatea necesară copiilor. Cele mai multe cercetări arată că aportul zilnic de 400 u. vitamină D este suficient pentru copii. Cu toate că nu s-au făcut evaluări cantitative asupra nevoilor în vitamină, în timpul adolescenței, se crede că 400 u./zi constituie un aport suficient.

Cantitatea necesară adultului. Necesarul adultului în vitamină D nu a fost determinat cu precizie. S-a stabilit că prin creșterea aportului zilnic de vitamină D nu pot fi scăzute nevoile minime de calciu. Cu toate acestea, se admite în mod general că adăugarea unei mici cantități de vitamină D în dietă (135 u./zi) poate fi folositoare indivizilor care nu se expun suficient razelor solare.

Sarcină și lactație. Nevoile de vitamină D sînt, fără îndoială, mai mari în timpul sarcinii și al lactației, perioade cînd utilizarea efectivă a calciului și a fosforului din rație este imperioasă pentru sănătatea mamei. Cantitatea maximă necesară apare în timpul lactației, cînd ar trebui luate zilnic 400 u. vitamină D. Se recomandă un aport similar în timpul sarcinii.

Întrebuințări terapeutice. Utilizarea cea mai importantă a vitaminei D este indicată în hrănirea sugarilor pentru *profilaxia rahitismului*. Administrarea ar trebui făcută de la începutul celei de-a 3-a săptămîni de viață. Doza inițială este de 200 u. zilnic. După cîteva zile, aceasta se ridică la 400 u. Aceste doze sînt mult în exces față de nevoile minime. Dozele mai mari nu implică o utilizare mai mare de calciu și fosfor. Este bine să se continue administrarea vitaminei D în tot timpul perioadei de creștere. Există la dispoziție o mare varietate de preparate. Se pare că cel mai ieftin preparat este uleiul simplu din ficatul de morrhua, F.S.U. (untură de pește). Singurul dezavantaj al acestui medicament este dificultatea care apare cîteodată în administrarea volumului mare necesar. Cu toate că adulților nu le place gustul, sugarii ajung, de obicei, să se obișnuiască cu el. În favoarea unturii de pește pledează faptul important, că vitamina se găsește într-o formă suficient de dispersată pentru a permite absorbția completă. De asemenea, volumul mare de untură de pește aduce mai multe calorii în rație. Dacă se folosește un concentrat de vitamină D, unul din criteriile de alegere este costul preparatului. De obicei, se administrează vitamina A împreună cu vitamina D. Din acest motiv trebuie ales un preparat cu o proporție potrivită între vitamina A și vitamina D. În cazul în care dorim să administrăm vitamina D în lapte, trebuie folosit un preparat miscibil cu apa.

Sugarii imaturi și cîteodată și sugarii născuți la termen sînt predispuși la rahitism. Doza de vitamină D trebuie astfel potrivită pentru a acoperi nevoile de la caz la caz, și cîteodată este necesar să se crească aportul zilnic pînă la 30 000 u. spre a preveni instalarea tulburărilor de deficiență. Asemenea cazuri sînt totuși foarte rare și, de obicei, 800 — 1 200 u. sînt suficiente.

Doza curativă de vitamină D pentru tratamentul *rahitismului manifest* este mai mare decît doza profilactică. 1 000 u./zi vor normaliza valorile calciului și ale fosforului din ser în aproximativ 10 zile și proba radiologică a vindecării în circa 3 săptămîni. Aceasta este doza terapeutică minimă recomandată. Totuși se prescrie de multe ori pentru o vindecare mai rapidă o doză zilnică de 3 000—4 000 u.; aceasta are importanță deosebită în cazurile grave de rahitism toracic, cînd respirația este împiedicată. Îndată ce se oprește evoluția rahitismului, doza de vitamină D trebuie scăzută la o doză normală profilactică. Rahitismul a fost tratat cu succes cu o singură doză masivă de 600 000 u. vitamină D. Vindecarea nu se face mai rapid decît în cazul dozelor moderate zilnice. Cîteodată se întîlnesc cazuri de rahitism rezistente la vitamina D. În aceste rare cazuri, doza curativă de vitamină trebuie să fie de 50 000 — 500 000 u./zi și doza de întreținere este relativ crescută. Backwin și colaboratorii (1940) au comunicat un caz interesant de rahitism rezistent, care necesita o doză curativă de 1 000 000 u./zi și o doză de întreținere de 440 000 u./zi. Valorile dozelor trebuie stabilite de la caz la caz și administrarea trebuie făcută cu multă grijă pentru a preveni efectele toxice grave.

Vitamina D este un agent terapeutic valoros în tratamentul *tetaniei infantile*, care este de multe ori asociată cu rahitism. Cu toate că simptomele imediate sînt combătute cel mai bine prin administrarea de calciu și eventual prin extract de paratiroidă, în unele cazuri, pentru tratamentul ulterior preventiv al simptomelor nervoase pentru a vindeca rahitismul, se întrebuințează vitamina D, și o rație suficientă de calciu.

Rahitismul adulților sau *osteomalacia* necesită, de asemenea, tratamentul cu vitamină D. Această boală este produsă de anomalii foarte mari, fie ale conținutului rației, fie ale absorb-

[1] Peștii perciformi (percomorfi): grup de pești din subordinul acanthopterigienilor, ordinul teleosteenilor (N. T.)

ției intestinale de calciu și fosfor, fie ale utilizării acestor elemente. Sînt indicate doze mari de vitamină D împreună cu corectarea alimentației.

Vitamina D se administrează, de asemenea, persoanelor în vîrstă, care suferă de *fracturi osoase*. Se urmărește astfel să se furnizeze o cantitate optimă de calciu pentru ca vindecarea să se facă în condiții bune.

Sînt cunoscute anumite condiții care produc *o scădere a absorbției de vitamină D*. Dacă nu sînt tratate cu vitamină D pot duce la o deficiență manifestă. Din această cauză, vitamina D poate avea o valoare profilactică în tulburări ca diareea, steatoreea, obstrucția biliară și alte tulburări ale funcției gastro-intestinale, în care absorbția este apreciabil micșorată.

Vitamina D are o valoare deosebită în tratamentul hipoparatiroidismului. Întrebuințarea ei în acest scop este discutată la capitolul asupra dihidrotahisterolului.

Vitamina D a fost utilizată în doze masive într-o serie de *boli diferite*, în care motivele terapeutice sînt greu de justificat. Cu toate că s-au comunicat rezultate favorabile în tratamentul unor boli atît de diverse, ca psoriazis, artrite, coriză alergică etc., este îndoielnic că folosirea vitaminei în aceste tulburări poate fi de un real folos, existînd în schimb pericolul efectelor toxice grave.

DIHIDROTAHISTEROLUL

S-a arătat mai înainte că prin iradierea ergosterolului se formează o serie de compuși cu diferite proprietăți farmacologice. Din această serie, calciferolul (vitamina D_2) este singurul compus antirahitic; ceilalți compuși au mai curînd o acțiune asemănătoare hormonului paratiroidian. Unul din produșii de iradiere ai ergosterolului este tahisterolul. Un produs de reducere al acestui compus, dihidrotahisterolul, are acțiuni atît de asemănătoare cu cele ale hormonului paratiroidian, încît medicamentul este folosit în special în tratamentul sindroamelor paratireoprive.

Acțiuni farmacologice. Cercetările lui Albright și colaboratorii (1938, 1939) au contribuit mult la emiterea ipotezei de lucru asupra mecanismului de acțiune al dihidrotahisterolului. Precum s-a specificat în discuția asupra vitaminei D, există 2 tipuri de substanțe care influențează profund metabolismul calciului și al fosforului. De o parte sînt vitaminele antirahitice atunci cînd sînt administrate în doze fiziologice și de alta, hormonul paratiroidian. Hormonul glandei paratiroide nu influențează absorbția calciului și a fosforului din tractul intestinal, ci mai curînd favorizează excreția renală a fosforului, scade concentrația fosfaților din sînge, favorizează mobilizarea calciului din oase și crește concentrația calciului plasmatic. Pe de altă parte, vitamina D mărește absorbția intestinală a calciului și a fosforului. În plus, precum s-a mai discutat, doze mari de vitamină pot provoca un bilanț negativ al calciului prin mobilizarea calciului din schelet. Se crede că mecanismul declanșator ar fi excreția mărită a fosfaților în urină.

Cercetările lui Albright au arătat că și dihidrotahisterolul favorizează fosfaturia și mobilizează calciul din schelet. Steroidul face să crească absorbția intestinală a calciului într-o măsură mult mai mică decît vitamina D. Din această cauză, substanța se aseamănă mult în acțiunile sale cu hormonul paratiroidian și precum au demonstat rezultatele clinice constant pozitive, este folositor în tratamentul hipoparatiroidismului. Legătura dintre efectele vitaminei D, dihidrotahisterolului și ale hormonului paratiroidian este arătată în fig. 88.

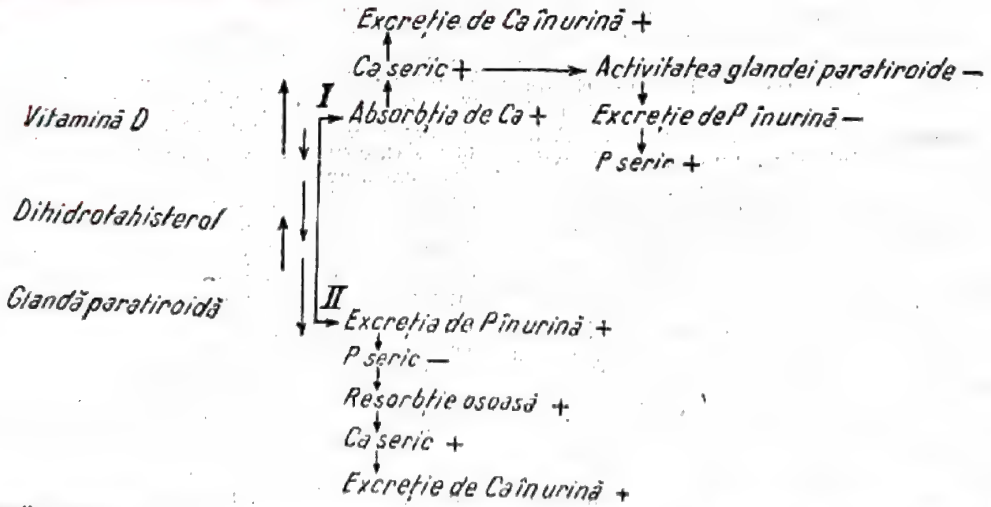


Fig. 88. — Rolurile vitaminei D, dihidrotahisterolului și extractului paratiroidian în metabolismul calciului și al fosforului.

Direcția săgeților indică tipul acțiunii manifeste; mărimea săgeților arată intensitatea relativă a acțiunii. De notat că primul efect al vitaminei D este asupra absorbției intestinale a calciului (I), dar aceasta favorizează într-o oarecare măsură și excreția de fosfat (II) și mobilizarea calciului din rezervele scheletale. Paratiroida influențează numai resorbția calciului din oase, probabil, atît printr-o acțiune directă, cît și prin mărirea excreției renale de fosfați. Dihidrotahisterolul se aseamănă prin mecanismul său de acțiune mai mult cu extractul paratiroidian decît cu vitamina D (după Albright, 1938). Prin amabilitatea *Transactions of the Association of American Physicians*.

Scanned with OKEN Scanner

Interpretările lui Albright în privinţa mecanismului de acţiune al dihidrotahisterolului au fost confirmate numai de Shohl şi colaboratorii (1939). Aceşti cercetători au studiat efectele dihidrotahisterolului asupra a 2 tipuri de rahitism experimental la şobolan. Ei au dedus că, cu toate că dihidrotahisterolul nu este eficace în tratamentul rahitismului clinic, ar putea să fie folositor în tratamentul rahitismului experimental produs de o dietă bogată în fosfor şi săracă în calciu, deoarece măreşte excreţia excesului de fosfaţi. Pe de altă parte, dihidrotahisterolul s-ar dovedi în mod special nefavorabil în vindecarea rahitismului provocat de un regim cu fosfor scăzut, din cauză că va creşte excreţia fosfaţilor necesari depunerii în oase. Rezultatele experimentale au confirmat ipotezele lor de lucru.

Toxicitate. Dihidrotahisterolul are proprietăţi toxice asemănătoare cu ale hormonului paratiroidian şi cu ale vitaminei D, în doze mari. Trebuie urmărite cu atenţie concentraţiile calciului şi fosforului din sînge atunci cînd îl administrăm. Dozele masive au provocat poliurie, sete, greţuri, crampe abdominale, ameţeli şi vîjîituri în urechi (Rose şi Suderman, 1939) şi pot produce calcificări diseminate la animalele de experienţă.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Dihidrotahisterolul, ca şi vitamina D, poate fi absorbit din tractul gastro-intestinal. De aceea, spre deosebire de hormonul paratiroidian poate fi dat pe cale orală, fapt care constituie unul din avantajele acestei substanţe. Se pare că dihidrotahisterolul este distrus încet, efectele sale fiind vizibile mai multe zile. Din această cauză, în administrarea cronică, substanţa poate fi dată numai de 3 ori pe săptămînă.

Preparate. *Dihidrotahisterolul*, F.S.U., este cunoscut, de asemenea, sub denumirea neoficială de *hitakerol*. Substanţa este denumită şi A.T.10. În comerţ apare sub forma unei soluţii în ulei, fiecare mililitru conţinînd echivalentul a 1,25 mg dihidrotahisterol. Se pot găsi şi capsule care conţin echivalentul a 0,625 mg dihidrotahisterol.

Întrebuinţări terapeutice. Dihidrotahisterolul este folosit în tratamentul hipoparatiroidismului de origine idiopatică sau postoperatorie. Asociat cu procedee ajutătoare, dihidrotahisterolul este eficace pentru menţinerea concentraţiei normale a calciului în lichidul extracelular şi în combaterea semnelor şi simptomelor acestei boli. Doza de dihidrotahisterol variază de la caz la caz. În practică se obişnuieşte să se înceapă tratamentul cu o doză zilnică de 3 ml dintr-un preparat cu hitakerol (3,75 mg dihidrotahisterol). Acesta se continuă pînă ce valorile calciului seric devin normale. Atunci se reduce doza la un nivel de întreţinere de circa 1 ml, de la 3 la 7 ori pe săptămînă. Cu toate că, în principiu, ar trebui urmărit nivelul calciului seric spre a putea regla dozarea substanţei, în practică este suficient să ne bazăm pe excreţia urinară de calciu care poate fi măsurată prin testul calitativ al lui Sulkowitch. Bolnavul poate să efectueze el singur testul şi să-şi regleze în aşa fel doza, încît să realizeze excreţia în urină a unor cantităţi mici de calciu.

În hipoparatiroidism, tulburările umorale constau în hipocalcemie, însoţită de hiperfosfatemie. Din această cauză în afară de dihidrotahisterol se prescrie o dietă relativ bogată în calciu, dar săracă în fosfor şi se folosesc şi sărurile de calciu (cap. 66). Hiperfosfatemia poate fi combătută şi prin diminuarea absorbţiei intestinale a fosfaţilor, cu ajutorul hidroxidului de aluminiu (pag. 872).

Vitamina D în hipoparatiroidism. Aşa cum s-a menţionat deja, cantităţile mari de vitamină D au o acţiune similară cu aceea a dihidrotahisterolului şi cu a hormonului paratiroidian asupra metabolismului calciului şi fosforului. Totuşi, în rahitism, doza de vitamină D întrebuinţată ameliorează hipofosfatemia, de obicei prezentă. Proprietatea vitaminei D de a mări concentraţia fosfaţilor extracelulari pare să interzică folosirea ei în hipoparatiroidism.

Cu toate acestea, vitamina D creşte în mod indirect concentraţia fosfaţilor din lichidele organismului: 1) prin favorizarea absorbţiei intestinale a calciului şi în mod secundar a fosfatului; 2) prin scăderea activităţii glandei paratiroide ca urmare a normalizării hipocalcemiei. Primul efect poate fi influenţat prin regimul alimentar; al doilea nu se constată la individul paratireopriv. Din acest motiv, hipoparatiroidismul poate fi tratat tot atît de eficace cu doze mari de vitamină D ca şi cu dihidrotahisterol. Mai mult, tratamentul cu vitamnă D este mai ieftin. Preparatul de elecţie este calciferolul, care poate fi administrat, fie în soluţie uleioasă, fie în capsule sau tablete. Doza de întreţinere este de obicei între 100 000 şi 400 000 u. zilnic. Se va ţine seama de precauţiile şi procedeele ajutătoare descrise la capitolul dihidrotahisterolului.

BIBLIOGRAFIE

Addis, H. St. C. C., R. D. Currie. Hypercalcaemia during vitamin D treatment of rheumatoid arthritis. *Brit. M. J.*, 1950, **1**, 877—879.

Adlersberg, D., Kann, Susan, Maurer, Alice P., Newerly, Katharina, Winternitz, Wilma, H. Sobotka. Vitamin A metabolism in liver disease; effect of bile acids and lecithin. *Gastroenterology*, 1948, **10**, 822—830.

Adlersberg, D., Sobotka, H., B. Bogatin. Effect of liver disease on vitamin A metabolism. *Gastroenterology*, 1945, **4**, 164—174.

Scanned with OKEN Scanner

Sulzberger, M. B., M. P. Lazar. Hypervitaminosis A; report of case in adult. *J. Am. M. A.*, 1951, **146**, 788—793.
Thompson, S. Y., Ganguly, J., S. K. Kon. Conversion of β-carotene to vitamin A in intestine. *Brit. J. Nutrition*, 1949, **3**, 50—78.
Volk, B. W., H. Popper. Influence of dispersion upon absorption of vitamin A and fat as studied by fluorescence microscopy. *Gastroenterology*, 1950, **14**, 549—557.
Wald, G., Jeghers, H., J. Arimino. Experiment in human dietary night-blindness. *Am. J. Physiol.*, 1938, **123**, 732—746.
Wiese, C. E., Deuel, H. J., Jr. J. W. Mehl. Thiouracil and conversion of carotene to vitamin A measured by liver storage in rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1947, **66**, 213—214.
Windaus, A., Westphal, K., Weider, F. V., O. Rygh. Einige Beobachtungen über die Ultraviolettbestrahlung des Ergosterins. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen Math.-physik. Klasse.*, 1929, **1**, 45—59.
Wolbach, S. B. Vitamin A deficiency and excess in relation to skeletal growth. *J. Bone & Joint Surg.*, 1947, **29**, 171—192.
Youmans, J. B. Deficiencies of fat-soluble vitamins; Council on Foods and Nutrition. *J. Am. M. A.*, 1950, **144**, 34—45.

Monografii şi referate generale

Bessey, O. A., S. B. Wolbach. Vitamin A. Physiology and pathology. *J. Am. M. A.*, 1938, **110**, 2072—2080.
Clausen, S. W. The pharmacology and therapeutics of vitamin A. *J. Am. M. A.*, 1938, **111**, 144—154.
Sebrell, W. H., R. S. Harris. (Editori.) The vitamins. Academic Press, Inc., New York, 1954.
Wald, G. W. The biochemistry of vision. *Ann. Rev. Biochem.*, 1953, **22**, 497—526.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 75

VITAMINELE LIPOSOLUBILE *(continuare)*

II. VITAMINA K ŞI VITAMINA E

VITAMINA K

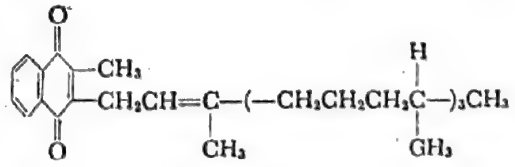
Istoric. Vitamina K este un principiu alimentar esențial pentru coagularea normală a sîngelui. În 1929, Dam a observat că puii păsărilor domestice supuși unei diete deficitare făceau o boală de carență, ale cărei simptome principale erau sîngerările spontane care păreau a fi datorite concentrației scăzute de protrombină din sînge. În publicațiile ulterioare, Dam și colaboratorii (1935, 1936) au comunicat că, deși boala nu putea fi vindecată cu nici una din vitamine, ea putea fi repede ameliorată prin utilizarea unei substanțe liposolubile, neidentificată încă. Dam a dat acestei substanțe numele de vitamină K (vitamina coagulării). Separat, Almquist și Stokstad (1935) au descris aceeași boală hemoragică la puii păsărilor domestice, precum și metoda de a o preveni.

Cercetările lui Dam și Amquist și ale colaboratorilor lor au fost făcute într-un moment cînd atenția mai multor grupe de cercetători era îndreptată asupra tendinței la hemoragie, care o prezentau bolnavii cu icter prin obstrucție și cu diferite boli de ficat. Așa, de exemplu, Quick și colaboratorii (1935) au făcut observația justă că tulburarea în coagularea sîngelui a indivizilor ictерici se datora scăderii concentrației protrombinei din sînge. În același an, Hawkins și Whipple au comunicat că animalele cu fistule biliare erau predispuse să facă sîngerări mari. În 1936, Hawkins și Brinkhous au arătat că aceasta se datora unei deficiențe în protrombină și că boala putea fi vindecată prin ingerarea de săruri biliare. În 1937, Smith și colaboratorii au demonstrat că leziunile hepatice ale animalelor de experiență, provocate de un agent hepatotoxic, ca de pildă cloroformul, duceau la o deficiență în protrombină și la sîngerări masive.

Confirmarea clinică a acestor studii experimentale a fost făcută prin demonstrația lui Butt și colaboratorii (1938) și a lui Warner și colaboratorii (1938), care au arătat că terapia cu vitamină K combinată cu săruri biliare era eficace în tratamentul diatezei hemoragice în cazurile de icter. După cît se pare, vitamina K și funcția hepatică normală au o strînsă legătură cu mecanismele fiziologice care acționează în coagularea normală a sîngelui.

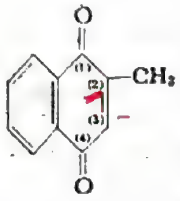
Chimie. Primele cercetări ale lui Dam (1935) și ale lui Almquist și Stokstad (1935) au demonstrat că vitamina K era o substanță liposolubilă, care se găsea în fracția nesaponificabilă și nesterolică din grăsimea de ficat de porc și în alfalfa. Ulterior s-a demonstrat că vitamina se găsește și în porțiunile plantelor în care se produce fotosinteza și în multe uleiuri vegetale. Materiile fecale ale celor mai multe specii de animale conțin cantități mari de vitamină, formată prin activitatea bacteriilor din tractul intestinal. Proteinele putrezite, ca de exemplu făina de pește și caseina, consituie de asemenea o excelentă sursă de vitamină K. Concentratele obținute din alfalfa au fost foarte mult întrebuințate la începutul utilizării vitaminei K.

Elucidarea structurii chimice a vitaminei K s-a făcut cu o rapiditate surprinzătoare. În 1938, Thayer și colaboratorii izolaseră o substanță cristalină care poseda o puternică activitate de vitamină K și avea constituția unei chinone. Curînd s-a văzut că vitamina K nu era constituită dintr-un singur compus, ci se găsea sub forma a cel puțin 2 substanțe distincte, care au fost denumite vitamina K_1 și K_2. Ambele sînt derivate ale naftochinonei. Constituția lor a fost determinată și astfel s-a putut realiza și sinteza vitaminei K (Mac Cuorquodale și alții, 1939; Fieser, 1939; Binkley și alții 1940). Vitamina K_1 este 2-metil-3-fitil-1,4-naftochinonă; vitamina K_2 are o catenă laterală mai lungă și mai nesaturată.



Vitamina K_1

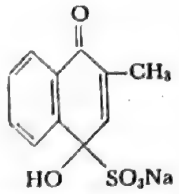
În acest timp, Almquist şi Klose (1939) au demonstrat că ftiocolul, un derivat chinonic, numit astfel pentru că a fost izolat prima dată din bacilii tuberculoşi, poseda activitatea vitaminei K. Ei au prevăzut că ftiocolul era cel mai simplu membru dintr-o serie omologă de substanţe antihemoragice. Previziunea lor s-a dovedit adevărată şi curînd după aceea a apărut un număr mare de publicaţii asupra derivaţilor chinonici, cu activitate de vitamină K. Ftiocolul este mult mai puţin activ decît preparatele cristaline ale vitaminei naturale. Cu toate acestea, un mare număr de derivaţi sintetici de chinonă au o activitate care se apropie de activitatea vitaminei naturale. Dintre aceste substanţe face parte 2-metil-1,4-naftochinona, cunoscută sub numele de menadionă, care este la fel de activă ca şi vitamina K_1 naturală, atunci cînd se ţine seama de molaritate. Menadiona are următoarea formulă de constituţie:



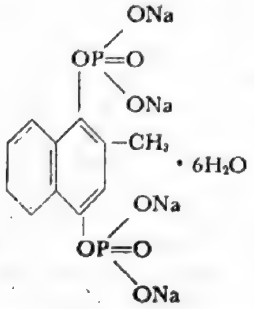
Menadiona
(2 - metil - 1,4 - naftochinona)

Este interesantă legătura dintre activitatea şi structura 1,4-naftochinonelor cu proprietăţi de vitamină K (Almquist, 1941). Poziţiile 2 şi 3 sînt punctele importante de substituţie. Gruparea metil de la carbonul 2 este esenţială pentru activitatea vitaminei. Astfel, 1,4-naftochinona este inactivă şi omologul 2-etil posedă doar o acţiune slabă. Dimpotrivă, prezenţa unei grupe metil în poziţia 3 scade mult activitatea. Compusul cu o grupare hidroxilică în poziţia 3, ftiocolul, posedă $\frac{1}{500}$ din activitatea menadionei, care este nesubstituită la carbonul 3. Cu toate acestea, dacă substituentul din poziţia 3 este o grupare amino sau catena laterală lungă, care caracterizează vitaminele naturale K_1 şi K_2, activitatea devine maximă.

Menadiona şi vitamina K naturală sînt substanţe liposolubile; prima se prezintă sub forma unei pulberi cristaline galbene strălucitoare, iar a doua ca un ulei galben-deschis. Se pot produce derivaţi activi hidrosolubili de menadionă prin formarea sării de sodiu a bisulfitului sau sarea tetrasodică a esterului acidului difosforic. Aceşti compuşi sînt transformaţi în organism în menadionă. Formula de constituţie este următoarea:



Sarea de sodiu a bisulfitului de menadionă



Sarea tetrasodică a difosfatului de menadiol

Acţiuni farmacologice. Vitaminele K_1 şi K_2 sînt lipsite de acţiuni farmacodinamice. Cu toate acestea, menadiona şi derivaţii săi hidrosolubili, administraţi în doze de la 200 pînă la 500 mg/kilocorp, provoacă la animale tulburări respiratorii şi chiar moarte (Foster, 1940; Molitor şi Robinson, 1940; Shimkin, 1941). Aceste doze sînt mult mai mari decît dozele care se întrebuinţează în terapie.

Acţiuni fiziologice. Acţiunea fiziologică a vitaminei K este legată de sinteza protrombinei din ficat. Rolul jucat de protrombină în coagularea sîngelui este discutat în altă parte (cap. 64). Nu se cunoaşte mecanismul prin care vitamina K favorizează formarea protrombinei din ficat. Totuşi, se poate susţine că vitamina constituie gruparea prostetică a unei enzime esenţiale în sinteza protrombinei de către celulele hepatice.

Există 4 tipuri de tulburări care pot duce la hipoprotrombinemie. Acestea vor fi discutate pe scurt, dat fiind că ele formează baza unei utilizări terapeutice raţionale a vitaminei.

1. Hipoprotrombinemia însoţeşte bolile hepatice asociate cu o insuficienţă funcţională, ca de exemplu hepatita toxică sau ciroza avansată. Hipoprotrombinemia de acest tip nu este de obicei influenţată de administrarea vitaminei K, deoarece excesul de vitamină K nu compensează leziunile celulelor hepatice (Brinkhous şi Warner, 1940; Pohle şi Stewart, 1940).

2. Hipoprotrombinemia însoţeşte obstrucţia biliară şi lipsa de bilă din tractul intestinal. Aceasta se

produce din cauză că vitamina liposolubilă este puţin absorbită atunci cînd lipseşte bila. O deficienţă gravă în absorbţia intestinală a grăsimilor provenită din alte cauze poate, de asemenea, să împiedice absorbţia vitaminei.

3. Hipoprotrombinemia poate să ia naştere dintr-o insuficienţă alimentară de vitamină K. Aceasta se întîmplă rar, deoarece vitamina nu se găseşte numai în frunzele verzi ale vegetalelor, ci este sintetizată şi de către bacteriile intestinale. Cu toate acestea, datorită lipsei de vitamină K nou-născuţii au o hipoprotrombinemie care durează cîteva zile, pînă ce se formează flora bacteriană intestinală.

4. Substanţele ca bishidroxicumarina şi omologii săi acţionează ca anticoagulante din cauză că împiedică sinteza hepatică a protrombinei. Legătura care există între structura bishidroxicumarinei şi structura vitaminei K, pe de o parte, şi acţiunile antagoniste ale acestor 2 substanţe *in vivo*, pe de altă parte, formează baza teoriei admise azi, şi anume că bishidroxicumarina joacă rol de antivitamină, substituindu-se vitaminei din unele sisteme enzimatice esenţiale.

Legătura dintre vitamina K şi bishidroxicumarină prezintă un interes mai mult decît teoretic, în urma utilizării pe scară întinsă a acestei ultime substanţe în terapia anticoagulantă. Atunci cînd aceste substanţe sînt administrate împreună la cîinii lipsiţi de vitamină K, în proporţie (la greutate) de 1 parte vitamină K_1 la 100 de părţi de bishidroxicumarină, acestea se neutralizează. Dacă se produce hipoprotrombinemie prin administrarea de bishidroxicumarină, aceasta poate fi ameliorată în decurs de cîteva ore prin administrarea de doze mari de vitamină K. Diferitele forme ale vitaminei variază considerabil în ceea ce priveşte puterea de a anihila efectele bishidroxicumarinei. Vitamina K_1 naturală este mult mai eficientă decît menadiona sau derivaţii săi solubili (Collentine şi Quick, 1951). Atunci cînd se administrează doze mari de vitamină K, este greu de provocat o hipoprotrombinemie cu bishidroxicumarină.

Simptome de carenţă. Cele mai importante manifestări clinice ale carenţei de vitamină K sînt hipoprotrombinemia şi hemoragiile care se produc de obicei la nivelul traumelor locale, datorită leziunilor accidentale, intervenţiilor chirurgicale sau unor condiţii patologice preexistente. În primul rînd apar sufuziuni sanguine. Se produc de obicei echimoze care se întind şi confluează. Hemoragia peteşială este mai puţin obişnuită. Alte regiuni în care se poate produce sîngerarea, în special dacă există o leziune tisulară, sînt tractul gastro-intestinal, tractul urinar, uterul şi plăgile în urma intervenţiilor chirurgicale. Se pot produce şi hemoragii intracraniene. Hemoptiziile sînt rare. Despre hipoprotrombinemie s-a mai discutat şi la capitolul despre bishidroxicumarină (capitolul 64).

Cantitatea necesară omului. Nu s-a căzut de acord asupra cifrelor care să indice nevoile de vitamină K ale omului. Nevoile sînt de obicei satisfăcute prin raţia obişnuită şi în plus vitamina sintetizată cu ajutorul bacteriilor intestinale poate fi folosită de gazdă.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie. Absorbţia intestinală a compuşilor cu activitate de vitamină K variază în raport cu solubilitatea lor. Vitaminele K_1 şi K_2, ca şi menadiona, sînt suficient absorbite din tractul gastro-intestinal numai în prezenţa sărurilor biliare. În cazul cînd se administrează vitamina naturală pe cale orală pentru ameliorarea diatezei hemoragice, care însoţeşte obstrucţia biliară, este necesar să se administreze şi săruri biliare. Cu toate acestea, preparatele hidrosolubile cu activitate de vitamină K sînt uşor absorbite în absenţa bilei şi aceasta le clasează ca preparate de preferat în cazul cînd există impedimente în absorbţia preparatelor liposolubile. După injecţiile intramusculare sînt repede absorbite atît preparatele hidrosolubile în soluţii apoase, cît şi preparatele liposolubile în soluţii uleioase.

Soarta metabolică a vitaminei K este puţin cunoscută. Aceasta nu apare în urină şi în bilă, dar apare în cantitate mare în materiile fecale. Cea mai mare parte din vitamina K din materiile fecale se crede că se datoreşte sintezei bacteriene. Excreţia vitaminei K la animale poate fi mult micşorată prin administrarea de substanţe care exercită o acţiune bacteriostatică în intestine, în special sulfamidele.

Se pare că în corp nu există depozite importante de vitamină K, ţesuturile animale fiind surse relativ sărace de vitamină. Cu toate acestea, puţinele depozite de vitamină din ţesuturi sînt foarte încet distruse. De exemplu, dacă absorbţia vitaminei este împiedicată prin colecistostomie, hipoprotrombinemia apare încet, în cîteva săptămîni. Mai mult, dacă se administrează unui individ cantităţi mari de vitamină K, acţiunile bishidroxicumarinei sînt neutralizate timp de mai multe zile.

Testarea biologică şi determinarea unităţilor. Substanţele care posedă activitatea vitaminei K se găsesc sub formă pură şi nu necesită o testare biologică. Pentru determinarea conţinutului în vitamina K al alimentelor se utilizează o dozare bazată pe posibilităţile preparatului de a creşte concentraţia protrombinei la puii de găină. Ca standard de referinţă se utilizează menadiona.

Preparate. Vitamina K este de obicei întrebuinţată în terapie sub formă de menadionă. *Menadiona*, F.S.U., este o pulbere cristalină, galbenă, strălucitoare, practic insolubilă în apă. Pulberea este iritantă pentru tractul respirator şi pentru piele; soluţia alcoolică are proprietăţi vezicante. *Capsulele de menadionă*, F.S.U., şi *tabletele de menadionă*, F.S.U., sînt indicate pentru administrarea orală. Preparatele din farmacii conţin de obicei 1—2 mg pe capsulă sau tabletă. *Menadiona injectabilă*, F.S.U., este destinată pentru

Scanned with OKEN Scanner

administrarea intramusculară şi conţine o soluţie sterilă de menadionă în ulei (de obicei 1—2 mg/ml). Sarea de sodiu a bisulfitului de menadionă, F.S.U., se găseşte sub formă de pulbere higroscopică cristalină, de culoare albă. Este foarte solubilă în apă şi este întrebuinţată de obicei sub forma de *sare sodică a bisulfitului de menadionă injectabilă*, F.S.U. Preparatul este cunoscut, de asemenea, sub numele de *hikinonă* Apare în farmacii sub formă de fiole de 1 sau 10 ml, conţinînd o soluţie cu 3,8 sau 7,2 mg/ml. *Sarea de sodiu a difosfatului de menadiol*, M.N.N., este cunoscută sub numele neoficial de *sinkaivit*. În farmacii se găseşte sub formă de tablete orale, în fiole de 1 ml, conţinînd 5—10 mg/ml, şi în fiole de 2 ml, conţinînd 37,5 mg/ml.

Vitamina K_1, F.S.U., este cunoscută, de asemenea, sub numele neoficial de *mefiton*. Este un lichid vîscos galben, insolubil în apă. În farmacii se găseşte în fiole de 1 ml, sub forma unei emulsii care conţine 50 mg de vitamină K_1/ml. Emulsia dispersată într-o soluţie de glucoză poate fi administrată intravenos, într-un ritm care să nu depăşească 10 mg vitamină K_1/min.

Întrebuinţări terapeutice. *Obstrucţia sau fistula biliară.* Cauza principală a deficienţei de vitamină K, asociată cu obstrucţia sau fistula biliară, este absorbţia insuficientă a vitaminei în lipsa sărurilor biliare. Leziunile hepatice secundare obstrucţiei pot juca, de asemenea, un rol, complicînd astfel problema terapeutică.

Vitamina K ar trebui utilizată în mod profilactic la toţi bolnavii icterici, cu indicaţie chirurgicală, chiar dacă concentraţia protrombinei din sînge este normală. Doza profilactică suficientă de menadionă este de 1—2 mg/zi, împreună cu 1—2 g de săruri biliare; se mai poate administra oral sarea de sodiu a bisulfitului de menadionă sau sarea de sodiu a difosfatului de menadiol, fără săruri biliare, în doze zilnice de 5 mg. Medicaţia trebuie administrată cîteva zile înainte de operaţie. În cazul cînd conţinutul în protrombină al sîngelui este scăzut, dozele de mai sus trebuie dublate. De obicei, după 1—2 administrări de vitamină, conţinutul în protrombină al sîngelui revine la normal. Dacă terapia orală nu este aplicabilă trebuie făcute injecţii intramusculare cu menadionă în soluţii uleioase sau cu soluţii apoase conţinînd sarea de sodiu a bisulfitului de menadionă în doze de 2—4 mg sau, respectiv, 5—10 mg. O singură doză este eficace timp de cîteva zile pînă la o săptămînă.

Vitamina K poate fi utilizată şi postoperator, mai ales dacă concentraţia protrombinei din sînge era scăzută înainte de operaţie. În cazul cînd această concentraţie este normală trebuie urmărit numai timpul de protrombină şi vitamina trebuie administrată numai dacă sînt dovezi sigure că protrombina din sînge este în scădere.

Tratamentul bolnavilor în cursul unei hemoragii este mai dificil. Transfuzia de sînge sau plasmă reconstituită îndeplineşte un scop dublu: combate şocul şi furnizează un aport imediat de protrombină (sîngele conservat nu ar trebui să fie întrebuinţat din cauză că protrombina sa scade mult, pe măsură ce se învecheşte. După transfuzie ar trebui să se administreze vitamină K şi săruri biliare. În cazul cînd se produc sîngerări gastro-intestinale ar putea să fie necesare spălăturile tractului intestinal, pentru a îndepărta cheagurile de sînge şi pentru a permite astfel o absorbţie mai bună, sau se poate recurge la terapia parenterală. Dacă obstrucţia biliară a produs leziuni ale celulelor hepatice, răspunsul la terapia cu vitamină K poate fi slab. În aceste situaţii, hipoprotrombinemia poate fi ameliorată prin administrarea de sînge proaspăt sau plasmă reconstituită, în timp ce efortul principal este îndreptat pentru restabilirea funcţiei hepatice.

Tulburările intestinale. Diversele tulburări care au ca efect o absorbţie insuficientă din tractul intestinal pot duce la carenţă în vitamina K şi la hipoprotrombinemie. Din aceste tulburări fac parte: sprue, enterita segmentară şi enterocolita, colita ulceroasă, dizenteria, rezecţia largă a intestinului etc. În multe din aceste tulburări, administrarea medicamentelor care reduc mult flora microbiană din intestine poate să reducă şi mai mult absorbţia vitaminei (vezi mai jos). Pentru corectarea promptă a acestei deficienţe ar trebui să se administreze un tratament parenteral, precum s-a arătat mai sus. După aceea se poate stabili dacă bolnavul poate fi tratat mai departe cu preparate orale.

Bolile hepatice. La bolnavii cu boli sau leziuni hepatice, gradul de hipoprotrombinemie este de obicei paralel cu întinderea leziunii hepatice. Cum este de aşteptat, hipoprotrombinemia din insuficienţa hepatică răspunde rareori la administrarea vitaminei K. Totuşi, în unele cazuri poate contribui la sindrom în acelaşi timp şi o secreţie insuficientă de săruri biliare iar administrarea vitaminei poate fi în oarecare măsură binefăcătoare. S-a utilizat răspunsul ficatului la vitamina K şi ca test de funcţie hepatică (Unger şi Shapiro, 1948).

Hipoprotrombinemia nou-născutului. Precum s-a arătat mai sus, există o hipoprotrombinemie fiziologică în prima săptămînă de viaţă (Brinkhous şi alţii, 1937). Mai mult, în boala hemoragică a nou-născutului concentraţia protrombinei din sînge poate fi numai 5% din concentraţia normală a adultului. Hipoprotrombinemia nou-născutului poate fi prevenită administrînd profilactic mamei, la începutul travaliului, 10 mg din sarea de sodiu a bisulfitului de menadionă sau poate fi repede corectată administrînd sugarului 1 mg zilnic, timp de cîteva zile. Curînd după ce s-au stabilit aceste fapte s-a recomandat în mod general terapia profilactică cu vitamina K pentru sugari. Cu toate acestea s-au adus unele obiecţii asupra importanţei terapiei. Acestea se bazează pe următoarele argumente: 1) timpul de protrombină prelungit al nou-născutului nu se datoreşte numai hipoprotrombinemiei, ci şi unei carenţe, a factorului care stimulează transformarea protrombinei în trombină, precum şi unei permeabilităţi capilare crescute; 2) studiile statistice nu sprijină afirmaţia că tratamentul cu vitamină K ar reduce incidenţa hemoragiilor la nou-născuţi (Sanford şi alţii, 1942

Scanned with OKEN Scanner

1949; Potter, 1945; Randall şi Randall, 1949; Hay şi alţii, 1951). Astfel de argumente dau naştere în mod invariabil la ripostele energice ale partizanilor tratamentului cu vitamină K, care, deşi nu neagă că mai pot fi multipli factori interesaţi în etiologia hemoragiilor nou-născuţilor, apără cu hotărîre contribuţia vitaminei K la reducerea incidenţei acestora (Kugelmans, 1942; Quick, 1942; Waddell, 1942; Dam, 1951; Dam şi alţii, 1952). Desigur, administrarea profilactică a vitaminei K constituie un procedeu inofensiv şi, după opinia multora, poate împiedica un număr considerabil de decese la sugari.

trebuie menţinută terapia anticoagulantă se va folosi heparina. Totuşi, dacă s-a obţinut un rezultat pozitiv cu 50 mg vitamină K şi acesta poate fi de obicei obţinut, se poate prelungi din nou timpul de protrombină cu bishidroxicumarină (Rhebein şi alţii, 1952). Acest antagonism rapid între vitamina K_1 şi bishidroxicumarină permite folosirea anticoagulantului, atunci cînd este indicat, pînă la puţine ore înainte de intervenţia chirurgicală, după care timpul de protrombină poate fi din nou prelungit (fig. 89). Există un antagonism similar între preparatele cu vitamină K şi substanţele înrudite cu bishidroxicumarina (capitolul 64).

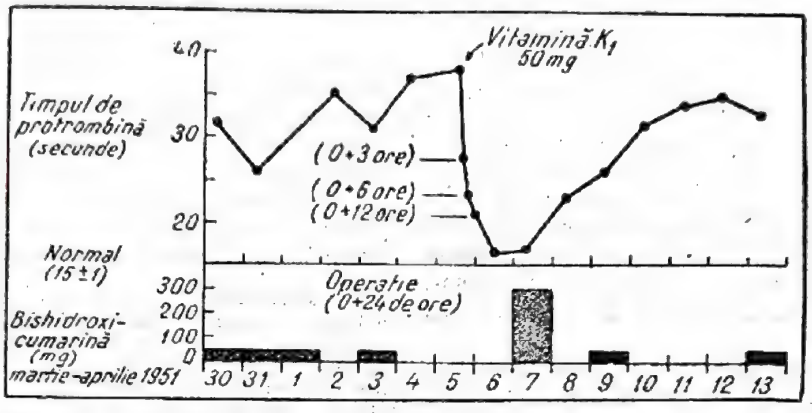


Fig. 89. — Folosirea acţiunilor antagoniste ale vitaminei K_1 şi ale bishidroxicumarinei, la un bolnav căruia i s-a aplicat un tratament cu anticoagulante înainte şi după o intervenţie chirurgicală.

1 — Timpul de protrombină; *2* — secunde; *3* — bishidroxicumarina (mg); *4* — ore; *5* — operaţia (0 + 24 ore); *6* — vitamina K_1.

O femeie de 72 de ani cu hipertensiune esenţială este supusă unei colecistostomii la 22 februarie, în urma unei colecistite acute cu colelitiază. La 16 martie, bolnava prezintă fenomenele clinice ale unei mici embolii pulmonare şi se constată că are o tromboflebită a gambei stîngi. S-a instituit un tratament cu anticoagulante, şi anume cu bishidroxicumarină şi heparină, ultima fiind întreruptă după 48 de ore, cînd timpul de protrombină era de 34 de secunde. În urma acestui tratament, bolnava a avut o convalescenţă fără complicaţii. S-a hotărît o colecistectomie, care a fost realizată la 6 aprilie. Tratamentul anticoagulant cu bishidroxicumarină a fost menţinut pînă la 24 de ore înainte de intervenţie; în momentul acela s-au administrat intravenos 50 mg vitamină K. Timpul de protrombină a revenit repede la normal şi operaţia a fost executată fără incidente. Terapia profilactică anticoagulantă cu bishidroxicumarină a fost reinstituită în prima zi după operaţie şi s-a obţinut o hipoprotrombinemie terapeutică 24 de ore mai tîrziu. Răspunsul timpului de protrombină la dozele iniţiale de bishidroxicumarină postoperator a fost acelaşi ca la prima administrare. S-a continuat tratamentul cu anticoagulante, următoarele 2 săptămîni, după care bolnava a părăsit spitalul (după Rhebein Jaretzki şi Habif, 1952. Prin amabilitatea redacţiei revistei *Annals of Surgery*)

Hipoprotrombinemia de origine medicamentoasă. Cel mai important medicament din această categorie este bishidroxicumarina. S-a discutat mai sus antagonismul dintre acest anticoagulant important şi vitamina K. În cazul sîngerărilor din timpul terapiei cu bishidroxicumarină se poate realiza o creştere imediată a conţinutului în protrombină al sîngelui prin administrarea de sînge total proaspăt sau plasmă liofilizată (Cosgriff şi alţii, 1948). În acelaşi timp trebuie administrată vitamina K pentru a contracara acţiunea anticoagulantului. Menadiona şi sarea bisulfitului de menadionă sînt mult mai puţin eficace şi îşi instalează acţiunea mai lent decît vitamina K_1 sau oxidul său (Davidson şi McDonald, 1943; James şi alţii, 1949; Miller şi alţii, 1950; Rehbein şi alţii, 1952; Stragnell, 1952). Pentru o acţiune neutralizantă rapidă trebuie administrată vitamina intravenos, în doze mari (50—150 mg). În cazul cînd s-a utilizat o doză foarte mare de vitamină K pentru restabilirea unei concentraţii normale de protrombină, numai poate fi tratat eficace un astfel de bolnav din nou cu bishidroxicumarină, o perioadă de aproape o săptămînă. Dacă

Salicilaţii pot provoca hipoprotrombinemii printr-un mecanism care se crede că ar fi similar cu acela al bishidroxicumarinei. Se constată rareori o scădere semnificativă a concentraţiei protrombinei, în afară de cazul cînd se dau doze foarte mari timp îndelungat, şi chiar atunci scăderea nu se produce într-un grad periculos. Dacă survine o hipoprotrombinemie gravă, tratamentul va fi acelaşi ca cel de mai sus.

Substanţele care reduc mult flora bacteriană din intestin, mai ales sulfamidele şi streptomicina administrate oral pot produce cîteodată hipoprotrombinemie, care răspunde însă repede la administrarea de doze mici a oricărui tip de compus cu activitatea vitaminei K.

Hipoprotrombinemia idiopatică. Aceasta este o tulburare relativ rară, care poate fi de origine congenitală sau cîştigată. Primele încercări de tratament cu diferite preparate de vitamină K au fost descurajatoare. Totuşi, unele cazuri de boală cîştigată au răspuns la administrarea intravenoasă de doze foarte mari (1 000 mg) de vitamină K_1, timp de cîteva zile (Ley şi alţii, 1951).

Scanned with OKEN Scanner

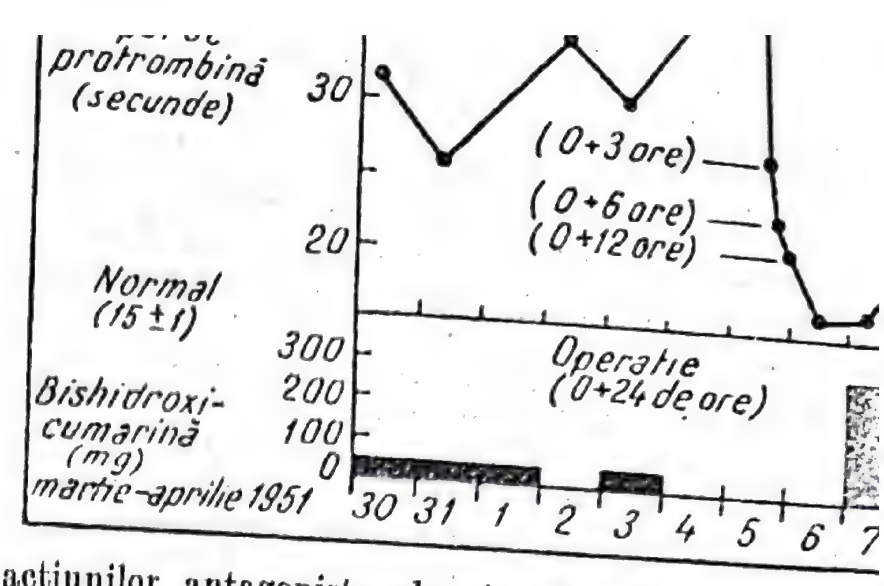


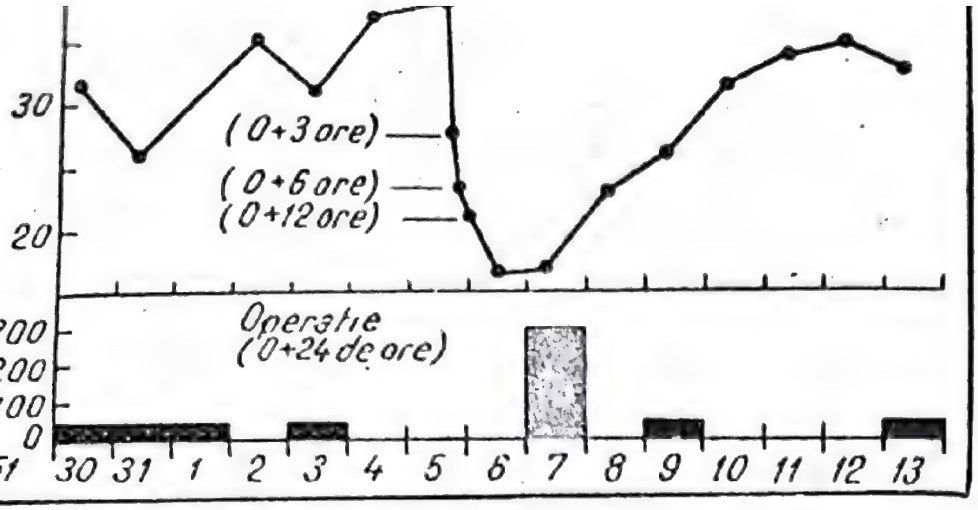
Fig. 89. — Folosirea acțiunilor antagoniste ale vitaminei K_1 și ale bishidr
un tratament cu anticoagulante înainte și după o i

1 — Timpul de protrombină; *2* — secunde; *3* — bishidroxicumarina (mg); *4* — ore; *5* — operația (0 + 24 ore); *6* — vitamina K_1.

O femeie de 72 de ani cu hipertensiune esențială este supusă unei colecistostomii la 22 februarie, în urma unei colecistite acute cu colelitiază. La 16 martie, bolnava prezintă fenomenele clinice ale unei mici embolii pulmonare și se constată că are o tromboflebită a gambei stîngi. S-a instituit un tratament cu anticoagulante, și anume cu bishidroxicumarină și heparină, ultima fiind întreruptă după 48 de ore, cînd timpul de protrombină era de 34 de secunde. În urma acestui tratament, bolnava a avut o convalescență fără complicații. S-a hotărît o colecistectomie, care a fost realizată la 6 aprilie. Tratamentul anticoag
înainte de inter
vitamină K. Tir
a fost executată
droxicumarină a
hipoprotrombine
protrombină la
același ca la pri
următoarele 2 s
Jaretzki și Hab

Hipoprotrombinemia de origine medicamentoasă. Cel mai important medicament din această categorie este bishidroxicumarina. S-a discutat mai sus antagonismul dintre acest anticoagulant important și vitamina K. În cazul sîngerărilor din timpul terapiei cu bishidroxicumarină se poate realiza o creștere imediată a conținutului în protrombină al sîngelui prin administrarea de sînge total proaspăt sau plasmă liofilizată (Cosgriff și alții, 1948). În același timp trebuie administrată vitamina K pentru a contracara acțiunea anticoagulantului. Menadiona și sarea bisulfitului de menadionă sînt mult mai puțin eficace și își instalează acțiunea mai lent decît vitamina K_1 sau oxidul său (Davidson și McDonald, 1943; James și alții, 1949; Miller și alții, 1950; Rehbein și alții, 1952; Stragnell, 1952). Pentru o acțiune neutralizantă rapidă trebuie administrată vitamina intravenos, în doze mari (50—150 mg). În cazul cînd s-a utilizat o doză foarte mare de vitamină K pentru restabilirea unei concentrații normale de protrombină, numai poate fi tratat eficace un astfel de bolnav din nou cu bishidroxicumarină, o perioadă de aproape o săptămînă. Dacă

Salicilații
canism care s
marinei. Se c
centrației pro
foarte mari t
produce într-u
binemie gravă
Substanțele
mai ales sulfa
produce cîteo
repede la admi
cu activitatea
Hipoprotrom
relativ rară, ca
Primele încerc
vitamină K a
de boală cîștiga
de doze foarte
cîteva zile (Le



oniste ale vitaminei K_1 şi ale bishidroxicumarinei, la un bolnav căruia i s-a aplicat cu anticoagulante înainte şi după o intervenţie chirurgicală.

- bishidroxicumarina (mg); a K_1.
este supusă unei colecis- acute cu colelitiază. La 16 ei mici embolii pulmonare gi. S-a instituit un trata- arină şi heparină, ultima trombină era de 34 de se- o convalescenţă fără com- alizată la 6 aprilie. Trata-

mentul anticoagulant cu bishidroxicumarină a fost menţinut pînă la 24 de ore înainte de intervenţie; în momentul acela s-au administrat intravenos 50 mg vitamină K. Timpul de protrombină a revenit repede la normal şi operaţia a fost executată fără incidente. Terapia profilactică anticoagulantă cu bishidroxicumarină a fost reinstituită în prima zi după operaţie şi s-a obţinut o hipoprotrombinemie terapeutică 24 de ore mai tîrziu. Răspunsul timpului de protrombină la dozele iniţiale de bishidroxicumarină postoperator a fost acelaşi ca la prima administrare. S-a continuat tratamentul cu anticoagulante, următoarele 2 săptămîni, după care bolnava a părăsit spitalul (după Rhebein Jaretzki şi Habif, 1952. Prin amabilitatea redacţiei revistei *Annals of Surgery*)

nentoasă. Cel mai im- orie este bishidroxi- nismul dintre acest În cazul sîngerărilor nă se poate realiza otrombină al sîngelui eăt sau plasmă liofi- i timp trebuie admi- acţiunea anticoagu- de menadionă sînt acţiunea mai lent idson şi McDonald, ţii, 1950; Rehbein ru o acţiune neu- vitamina intra- În cazul cînd s-a nă K pentru resta- rotrombină, numai v din nou cu bishi- o săptămînă. Dacă

3. *Salicilaţii* pot provoca hipoprotrombinemii printr-un mecanism care se crede că ar fi similar cu acela al bishidroxicumarinei. Se constată rareori o scădere semnificativă a concentraţiei protrombinei, în afară de cazul cînd se dau doze foarte mari timp îndelungat, şi chiar atunci scăderea nu se produce într-un grad periculos. Dacă survine o hipoprotrombinemie gravă, tratamentul va fi acelaşi ca cel de mai sus.

= Substanţele care reduc mult flora bacteriană din intestin, mai ales sulfamidele şi streptomicina administrate oral pot produce cîteodată hipoprotrombinemie, care răspunde însă repede la administrarea de doze mici a oricărui tip de compus cu activitatea vitaminei K.

IV *Hipoprotrombinemia idiopatică*. Aceasta este o tulburare relativ rară, care poate fi de origine congenitală sau cîştigată. Primele încercări de tratament cu diferite preparate de vitamină K au fost descurajatoare. Totuşi, unele cazuri de boală cîştigată au răspuns la administrarea intravenoasă de doze foarte mari (1 000 mg) de vitamină K_1, timp de cîteva zile (Ley şi alţii, 1951).

Scanned with OKEN Scanner

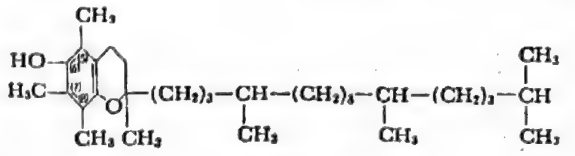
VITAMINA E

Istoric. Este probabil că nici o altă vitamină nu a fost cercetată mai mult decît vitamina E, în ultima decadă. Motivul constă în dificultatea problemelor pe care le pune această vitamină. La animale, semnele de carență sînt multiple și cuprind anomalii structurale și funcționale ale aparatului de reproducere, ale sistemului nervos, mușchilor striați și ale miocardului. Aceste leziuni patologice grave sînt însoțite de leziuni biochimice care par să intereseze metabolismul acizilor grași și numeroase sisteme enzimatice; totuși, funcțiile biochimice exacte ale vitaminei E rămîn să fie stabilite. În plus, la această problemă interesantă se adaugă faptul că deși multe din semnele și simptomele carenței în vitamină E se aseamănă într-o oarecare măsură cu unele stări patologice de la om, nu există totuși probe sigure că vitamina E ar avea vreo semnificație în nutriția omului sau vreo valoare terapeutică. Vitamina nu are o codificare oficială și nu este acceptat de M.N.N. nici un fel de preparat. Cu toate acestea, multe preparate sînt livrate cu scop terapeutic. Nu intră în cadrul unui text de farmacologie prezentarea detaliată a unor probleme biochimice complicate, care nu au dus la concluzii importante de ordin terapeutic. Din această cauză, discuția care urmează va fi scurtă. Cititorul interesat de această problemă poate să ia contact cu literatura vastă din acest domeniu, consultînd Simpozionul (1949) Academiei de științe din NewYork și excelentele prezentări care au apărut anual în *Annual Review of Biochemistry*.

Existența vitaminei E a fost semnalată pentru prima dată de Evans și Bishop, în 1922. Acești cercetători studiau efectele regimului alimentar asupra ritmului ovulației și al reproducerii la șobolani. Ei au găsit că animalele care erau hrănite cu un regim care cuprindea toți factorii alimentari esențiali recunoscuți atunci aveau o evoluție normală și erau normal fecundate, dar la un moment dat, în timpul perioadei de gestație, se produceau moartea și resorbția fătului. Aceleași animale puteau avea o perioadă de gestație normală dacă erau hrănite cu frunze proaspete de lăptuci sau cu grîu integral. Factorul alimentar necunoscut esențial pentru o gestație normală a fost la început denumit vitamina X și după aceea denumirea s-a schimbat în vitamină E, alfabetul vitaminic neprogresînd în vremea aceea decît pînă la litera D. Observațiile lui Evans au fost curînd confirmate de Matill și Stone (1932) și de Sure (1924) și au fost extinse și la șoareci de către Beard (1926). S-au descris de asemenea leziuni în testiculi și pentru un timp vitamina E a fost numită „vitamina antisterilității". Cu toate acestea, studiile următoare au arătat efecte mai generale ale carenței de vitamină E decît cele menționate mai sus.

Chimie. De la început s-a constatat că vitamina E era o substanță liposolubilă sensibilă la oxidare. Una din cele mai bune surse de vitamină s-a găsit a fi uleiul din embrionul de grîu, din cauză că acest ulei conține antioxidanți. Această sursă atît de ușor accesibilă a dat imbold unor studii chimice intense asupra vitaminei — studii care au fost rezumate de Evans (1932), Matill (1938) și Nelson și Tolle (1939). Studiile chimice ale diferitelor grupe de cercetători au culminat cu izolarea de către Evans și colaboratorii (1936) și Emerson și colaboratorii (1937) a 3 alcooli înrudiți, posedînd activitatea biologică a vitaminei. S-a atribuit acestor substanțe numele de α-, β- și γ-tocoferol. Mai recent s-a descris un △-tocoferol. α-tocoferolul posedă activitatea cea mai mare; dar ca și în cazul celorlalte vitamine liposolubile, vitamina E trebuie considerată ca existînd sub mai multe forme.

Structura chimică a tocoferolilor a fost în scurt timp lămurită. α-tocoferolul este un derivat al cromanului, căruia Fernholtz (1938) i-a atribuit următoarea formulă de constituție:



α-tocoferolul

Karrer și colaboratorii (1938) au sintetizat α-tocoferolul; compusul sintetic nu se distinge de cel natural. β-tocoferolul nu are gruparea metil din poziția 7, iar γ-tocoferolul nu o are în poziția 5; △-tocoferolul (derivat cumaranic) are numai o singură grupare metil, în poziția 8 la ciclul aromatic.

S-au adunat numeroase date asupra legăturii dintre structura chimică și activitatea biologică a compușilor care posedă activitatea vitaminei E. Îndată ce se modifică puțin catena laterală, activitatea biologică se pierde. De asemenea, grupările metil din nucleul benzenic sînt importante, precum se poate vedea din faptul că activitățile tocoferolilor, măsurate prin testul de fertilitate al șobolanilor femele, sînt în raportul următor: 100 pentru α, 33 pentru β și 1 pentru γ și △. Rotația optică influențează de asemenea activitatea; formele *d* sînt mai active decît formele *dl*. Cu toate că s-a arătat că există o serie de alți compuși cu o structură mai simplă decît a tocoferolilor care posedă activitatea vitaminei, nici unul nu se compară cu α-tocoferolul ca activitate.

Una din însușirile chimice importante ale tocoferolilor este aceea că sînt antioxidanți. Mai mult, acești compuși formează sisteme de oxidoreducere reversibile (Michaelis și Wollman, 1949).

Tocoferolii se prezintă sub formă de uleiuri galbene vîscoase. Pot fi ușor esterificați pentru a forma compuși cristalini solubili în uleiuri și solvenți organici. Tocoferolii se descompun încet prin expunere la aer sau la raze ultraviolete.

Acțiuni farmacologice. Cercetările în care s-au administrat cantități mari de vitamină E la animale nu arată răspunsuri farmacodinamice directe și nici o toxicitate măsurabilă. Cu toate acestea, cei care susțin terapia cu vitamina E, în special în domeniul bolilor cardio-vasculare, susțin că răspunsurile constatate sînt rezultatul acțiunilor farmacodinamice ale tocoferorilor. Ei sînt nevoiți să adopte acest punct de vedere din cauza lipsei probelor că vitamina E ar fi esențială în alimentația umană și din cauza dozelor mari pe care le întrebuințează. Din păcate există puține probe obiective asupra valorii tocoferolului în bolile cardio-vasculare (vezi mai jos) și nu există nici un motiv să se creadă că vitamina ar poseda unele proprietăți farmacodinamice semnificative.

Acțiuni fiziologice. Precum se va discuta ulterior, semnele și simptomele carenței de vitamină E sînt variate. Cu toate acestea nu se poate încă atribui vitaminei E o funcție fiziologică specifică pentru a explica numeroasele consecințe care urmează după hrănirea cu un regim insuficient. În general s-au emis două teorii care nu se exclud neapărat una pe alta, pentru explicarea acțiunilor vitaminei: prima, în favoarea căreia există un număr mare de probe, susține că o funcție importantă a vitaminei este aceea de a fi un agent antioxidant. Ca atare, vitamina poate proteja unii metaboliți, împiedică formarea produșilor toxici anormali, în special acei ai acizilor grași nesaturați, sau previne crearea unui potențial de oxidoreducere nefiziologic în unele țesuturi; a doua teorie

afirmă că vitamina E exercită o funcție cu adevărat specifică de vitamină ca cofactor sau grupare prostetică în unul sau mai multe sisteme enzimatice. Aceste teorii vor fi dezvoltate pe scurt mai jos (Harris, 1949; Dam, 1951).

Simptome de carență. Prin modificarea conținutului în grăsimi și proteine și altor componente ale unui regim sărac în vitamina E este posibil să se producă la animalele de experiență o mare diversitate de semne și simptome, dintre care multe sînt specifice speciei. Cu toate că experiențele de acest fel ar putea, eventual, să lămurească funcția vitaminei E în metabolismul intermediar, considerațiile următoare se vor mărgini la 3 aspecte mai importante ale carenței în vitamina E. Acestea se observă la unele specii și sînt mai apropiate de simptomele clinice socotite curabile prin terapia cu vitamă E. Aceste aspecte se referă la organele de reproducere, la mușchii striați și la aparatul cardio-vascular.

Organele de reproducere. Vitamina E este necesară pentru reproducerea normală a diferitelor specii de mamifere inferioare primatelor. Observațiile cele mai complete s-au făcut asupra șobolanilor. La șobolanul mascul carența prelungită produce o sterilitate ireversibilă datorită degenerării epiteliului germinativ. La femelă, gradul moderat de carență este compatibil cu concepția normală și fătul poate să înceapă să se dezvolte normal. Totuși, după 10 zile se produce moartea fătului și resorbția conținutului uterin. La șobolani, moartea fătului este datorită unor vicii ale circulației fetale caracterizate prin stază, angiectazie și tromboză.

Acest tablou relativ simplu poate deveni incomparabil mai complicat. De exemplu, dacă deficiența de vitamină la șobolani este mai gravă, animalele nu mai pot deveni gravide (Kaunitz și alții, 1947, 1948). La cobai se produce necrozarea și decolorarea prematură a placentei (Ingelman-Sundberg, 1949), dar pentru a putea demonstra efectul asupra reproducerii trebuie luate măsuri la aceste specii, pentru a evita moartea prin distrofia musculară. În ovarul șoarecelui cu carență de vitamină E sînt diminuate toate elementele de origine epitelială germinativă (Menschik, 1948). La primate rămîne să se dovedească că o carență de vitamină E împiedică reproducerea.

Mecanismul fundamental prin care carența în vitamină E împiedică reproducerea este neclar. Par să fie implicate în acest mecanism metabolismul grăsimilor și proprietățile antioxidante ale vitaminei, care probabil sînt interdependente, cel puțin la șobolani. De exemplu, atît cantitatea, cît și natura grăsimii din rație, ca și conținutul în vitamină E al rației, influențează reproducerea (Dam și alții, 1949). Mai mult, albastrul de metilen acționînd ca oxidant manifestă efecte asemănătoare cu cele ale vitaminei E atunci cînd este încorporat în rațiile avînd compoziții diferite de grăsimi (Dam și Granados, 1952).

Faptele de mai sus au fost citate mai mult pentru a arăta: complexitatea problemei efectelor vitaminei E asupra reproducerii, deosebirile marcate care pot să apară la diferite specii, influența regimului etc. Pe baza cercetărilor făcute la animale, în special la șobolani, vitamina E a fost utilizată în terapie pentru tratarea avorturilor spontane, sarcinii toxice, tulburărilor menstruale, vaginitelor, simptomelor de menopauză, sterilității la femeie și bărbat etc. Este destul să spunem că primele entuziasme bazate pe cercetări clinice neștiințifice au fost înlocuite cu constatarea reală că vitamina E nu este un panaceu pentru toate problemele reproducerii umane și că probabil nu are o valoare terapeutică în nici una din bolile menționate mai sus.

Distrofia musculară. La multe specii, mai ales la iepuri și cobai, carența de vitamină E provoacă o distrofie musculară acută. Leziunile anatomice constau în degenerarea hialină, pierderea striațiilor musculare, înmulțirea și distribuirea neregulată a nucleilor din sarcolemă, intumescența și vacuolizarea sarcoplasmei, edem și reacție inflamatoare în țesutul interstițial conjunctiv și calcificarea fibrelor musculare necrotice. Din anomaliile metabolice fac parte creatinuria, un consum de oxigen crescut al mușchilor interesați și modificări ale activității numeroaselor sisteme enzimatice (Harris, 1949; Moore, 1950; Dam, 1951). În afara unei eventuale legături dintre vitamina E și sistemele enzimatice din metabolismul muscular, mecanismul acestei distrofii este necunoscut. La maimuțe s-a observat o distrofie musculară care însoțea carența în vitamină E (Mason și Talford, 1947). Din păcate, în distrofia musculară progresivă la om nu există nici o dovadă de carență în vitamina E și nici un răspuns terapeutic la administrarea vitaminei (Pappenheimer, 1943, Minot și Frank, 1944; Shank și alții 1944).

Sistemul cardio-vascular. Leziunile produse de carența de vitamină E în mușchii striați se extind și asupra miocardului. Acestea sînt cîteodată asociate cu modificări ale electrocardiogramei și chiar cu insuficiență cardiacă. Au fost remarcate la șobolani, iepuri, cobai, viței și maimuțe (Gullickson și Galverley, 1947; Gatz și Houchin, 1947, Martin și Faust, 1947; Mason și Talford, 1947). Mai mult, s-a afirmat că leziunile și arteritele necrotice acute, care pot fi provocate la cîini prin administrarea de metale grele sau prin nefrectomie, sînt ameliorate prin administrarea vitaminei (Holman, 1947).

Pe aceste baze experimentale, vitamina E a fost întrebuințată în tratamentul tulburărilor cardiace de orice tip și în bolile vasculare periferice. Rezultatele au fost exact acelea care erau de așteptat. Unele cercetări neștiințifice și necontrolate pledează pentru valoarea vitaminei E în tratamentul bolilor cardiace congenitale, trombozei coronariene, anginei pectorale, blocului de ramură, bolilor cardiace cu hipertensiune, reumatismului poliarticular acut, leziunilor cardiace reumatice, endocarditei lente, flebotrombozei, tromboflebitei, trombozei cerebrale, bolii Buerger, nefritei etc. Din păcate, cercetări clinice riguroase nu au putut dovedi nici un efect pozitiv al vitaminei E în bolile cardio-vasculare care să nu poată fi obținut prin utilizarea unui placebo (Baer și alții, 1948; Donegan și alții, 1949; Ravin și Katz, 1949; Raportul Consiliului, 1950).

Cantitatea necesară omului. Nu sînt dovezi că vitamina E ar fi necesară în alimentația omului. Pe baza cercetărilor făcute la animale s-a apreciat că un om normal adult ar avea nevoie de aproximativ 30 mg zilnic dintr-un amestec de tocoferoli, dacă vitamina E ar fi un factor esențial în alimentația umană. Această cantitate este apropiată de cea ingerată cu un regim obișnuit.

Absorbție, metabolism intermediar și excreție. Vitamina E este incomplet resorbită din tractul gastro-intestinal. Cantitatea de tocoferoli excretată prin fecale de către un individ normal reprezintă peste 50% din aportul alimentar obișnuit. Dacă se ingerează tocoferol extraalimentar va apărea în fecale peste 50% (Klatskin și Molander, 1952). După absorbție, tocoferolii apar în plasmă și sînt complet distribuiți în toate țesuturile; cea mai mare concentrație se găsește în țesutul adipos (Quaife și Dju, 1949). După cît se pare, aceste rezerve din țesuturi pot constitui o sursă suficientă de vitamină pentru o perioadă lungă, după cum arată faptul că animalele trebuie supuse timp îndelungat unei diete deficitare înainte ca să apară semne și simptome de carență. Valorile plasmatice variază mult la indivizii normali, avînd o medie de circa 1,2 mg la 100 ml. S-au făcut multe cercetări în care s-a

Scanned with OKEN Scanner

încercat să se facă legătura între concentraţia plasmatică a tocoferolului şi stările patologice (Darby şi alţii, 1949). În general, concentraţiile tocoferolului din plasmă par să fie mai curînd legate de aportul alimentar şi de deficienţele din absorbţia intestinală a grăsimilor, decît de prezenţa sau absenţa unor tulburări ca avortul spontan, bolile cardiovasculare etc.

În urină apar cantităţi foarte mici de tocoferol, dar, aşa cum s-a arătat mai sus, în fecale pot fi decelate cantităţi apreciabile. Acestea pot reprezenta tocoferolul neabsorbit, dar există probe indirecte din cercetările făcute la indivizii normali şi bolnavi cu ciroză hepatică că aceste cantităţi apreciabile de tocoferol din fecale pot reprezenta vitamina excretată prin bilă. Nu se cunoaşte metabolismul intermediar al tocoferolului utilizat în ţesuturi.

Testarea biologică şi determinarea unităţilor. Metodele chimice pentru determinarea vitaminei E nu sînt foarte specifice; din această cauză, activitatea în vitamina E a alimentelor şi a concentratelor trebuie determinată prin testare biologică. Procedeul cel mai întrebuinţat de obicei este de a măsura protecţia conferită femelelor de şobolani, gravide, împotriva morţii fătului. Standardul internaţional pentru vitamina E este o soluţie de acetat sintetic racemic de α-tocoferol în ulei de măsline. Unitatea internaţională este activitatea a 1 mg acetat. Totuşi, activitatea celor mai multe preparate comerciale este exprimată în miligrame de acetat de *dl*-α-tocoferol şi nu în unităţi.

Preparate şi dozare. Vitamina E nu are o codificare oficială ca medicament şi nici un preparat nu este acceptat de M.N.N. Totuşi există numeroase preparate pe piaţă, sub diferite denumiri neoficiale. Acestea cuprind preparate de ulei din embrionul de grîu, o sursă activă de vitamină, mixturi de tocoferoli obţinute din surse naturale şi în fine *dl*-α-tocoferol sintetic pur. Unele din aşa-numitele „concentrate de vitamină E" care pot fi procurate nu poartă nici o indicaţie asupra activităţii lor. Dozele de vitamină E care au fost utilizate în terapie au variat mult. De obicei erau mult în exces faţă de nevoile zilnice şi cîteodată erau chiar de 400 mg α-tocoferol zilnic.

Întrebuinţări terapeutice. S-a discutat mai sus despre lipsa de eficacitate a vitaminei E în bolile umane care se aseamănă într-o oarecare măsură cu carenţa de vitamină E la animale, şi anume avortul spontan, distrofia musculară progresivă şi bolile cardio-vasculare. Acestea sînt departe de a fi singurele tulburări în care s-a studiat terapia cu vitamină E. Lista cuprinde de la simple leziuni ale pielii, pînă la schizofrenie. Este posibil ca printre ele să fie ascunsă o aplicaţie folositoare a vitaminei. Totuşi, în general, rezultatele tratamentelor cu tocoferoli au fost atît de dezamăgitoare, încît pare să fie justificată concluzia că nu există nici o probă asupra existenţei unei carenţe în vitamina E la om sau că tocoferolii ar exercita o acţiune farmacodinamică importantă, care ar avea vreo aplicaţie terapeutică.

ACIZII GRAŞI ESENŢIALI*

Problema apartenenţei acizilor graşi esenţiali (A.G.E.) la grupul vitaminelor continuă încă să fie controversată; cu tot rolul lor plastic şi importanţa lor cantitativă, majoritatea autorilor îi consideră ca vitamine şi îi înglobează sub denumirea de vitamină (sau vitamine) F. Indiferent de concluzia cu care se va încheia această discuţie, pentru că A.G.E. au pătruns deja în terapeutică şi pentru că ei trebuie să figureze într-un tratat de farmacologie, îi vom descrie la capitolul vitaminelor liposolubile.

* Completare aparţinînd Editurii medicale.

Istoric. Importanţa A.G.E. a fost demonstrată încă din 1929 de către Burr şi Burr, care au arătat că tulburările provocate la şobolani de eliminarea grăsimilor din alimentaţie (oprirea creşterii, leziuni cutanate şi renale, împiedicarea reproducerii) erau prevenite sau vindecate de administrarea acizilor linoleic şi arahidonic. Lucrările ulterioare au arătat că toate animalele pot prezenta semne de carenţă în aceşti acizi graşi, animalele tinere şi masculii fiind mai sensibili.

Chimie. Sub denumirea de „acizi graşi esenţiali" trebuie înţeleşi acizii linoleic, linolenic şi arahidonic sau alţi acizi care derivă din aceştia în cursul proceselor metabolice. În sens larg, denumirea a fost întrebuinţată pentru toţi acizii graşi polinesaturaţi, avînd 16—22 de atomi de carbon şi 2—6 duble legături, separate de un singur grup $-CH_2-$.

Acidul linoleic: $CH_3(CH_2)_4CH=CH-CH_2-CH=CH(CH_2)_7COOH$

Acidul linolenic: $CH_3CH_2CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7COOH$

Acidul arahidonic: $CH_3(CH_2)_4CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH(CH_2)_3COOH$

Se pare că acţiunile lor vitaminice sînt legate de numărul şi de poziţia dublelor legături; radicalul acid liber nu are nici un rol, el putînd fi esterificat sau înlocuit de o funcţie alcool.

Acţiuni fiziologice şi semne de deficienţă. A.G.E. îndeplinesc o varietate de funcţii biologice: 1) pot fi folosiţi ca material energetic; 2) sînt utilizaţi ca material structural intrînd în compoziţia grăsimilor neutre, dar mai ales în compoziţia fosfoaminolipidelor (acidul linoleic este acidul gras nesaturat al cefalinelor); 3) formează esteri cu colesterolul, favorizînd astfel mobilizarea şi metabolizarea sa.

Carenţa experimentală, la om şi animale, duce la modificări structurale ale diverselor ţesuturi şi la oprirea creşterii şi a reproducerii. Funcţiile şi organele genitale sînt intens alterate, atît la masculi, cît şi la femele, ducînd la atrofia testiculilor şi a mucoasei uterine, şi la sterilitate şi avorturi. Tegumentele şi fanerele sînt de asemenea interesate, apărînd o hiperkeratoză care diminuează rezistenţa cutană la infecţii; părul devine friabil şi se răreşte. Sînt atinse de carenţă, atît ficatul, care prezintă o degenerescenţă grasă, cît şi aparatul renal, la care s-a semnalat apariţia unei nefrite hematurice şi uneori a litiazei renale. Tulburările apar numai după o perioadă mai lungă de carenţă, timp în care se consumă depozitele, iar moartea animalelor se produce mai ales din cauza tulburărilor renale.

Mecanismul prin care intervin în formarea de ţesuturi noi şi în menţinerea metabolismului normal al celulelor şi ţesuturilor interesate în carenţa lor nu este încă bine cunoscut.

Grăsimile, animale sau vegetale, conţin cantităţi mai mari sau mai mici de A.G.E. Vegetalele îi sintetizează pe toţi, în timp ce animalele sînt incapabile să-i sintetizeze. Cu toate acestea, grăsimea, viscerele şi laptele animalelor hrănite normal conţin A.G.E.

În grăsimile vegetale, ei se găsesc mai ales sub formă de trigliceride, în timp ce în cele animale se găsesc mai ales sub formă de fosfolipide şi esteri de colesterol.

Absorbţia A.G.E. se face sub influenţa aceloraşi factori care asigură absorbţia altor elemente lipidice. După absorbţie se acumulează în ficat, diverse viscere şi în grăsimea de depozit, de unde sînt mobilizaţi după nevoi. Momentele fiziologice cele mai active în mobilizarea lor sînt creşterea şi lactaţia.

Scanned with OKEN Scanner

Cantitatea de A.G.E. necesară omului nu a fost determinată încă; ea a fost apreciată pentru om la circa 6—15 g pe zi (Secţia de alimente şi nutriţie a Consiliului naţional de cercetări S.U.A.). Această necesitate cantitativă importantă este un argument puternic împotriva încadrării A.G.E. în grupul vitaminelor.

Aplicaţii terapeutice. Indicaţia majoră a A.G.E. o constituie eczemele şi dermatozele de diverse tipuri; unele eczeme infantile, mai ales cele de natură diatezică, au cedat, spectacular chiar, la tratamentul cu A.G.E. S-au mai utilizat de asemenea cu rezultate încurajatoare în furunculoze, ulcere varicoase, psoriazis etc. sau în creme de protecţie contra agenţilor externi.

Preparate. A.G.E. se administrează oral, sub formă de capsule sau picături, ori în aplicaţii locale, sub formă de unguente, în concentraţii diferite 2,5—10%. Aceste preparate conţin amestecuri ale acizilor graşi nesaturaţi (vitamina F acidă) sau ale esterilor lor etilici (vitamina F neutră).

Doza uzuală *per os* este de 200—400 mg pe zi.

BIBLIOGRAFIE

Almquist, H. J., A. A. Klose. The antihemorrhagic activity of pure synthetic phthiocol. *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 1611.

Almquist, H. J., C. L. R. Stokstad. Hemorrhagic chick disease of dietary origin. *J. Biol. Chem.*, 1935, **111**, 105—113.

Baer, S., Heine, W. I., D. B. Gelfond. Use of vitamin E in heart disease. *Am. J. M. Sc.*, 1948, **215**, 542—547.

Beard, H. H. Studies in the nutrition of the white mouse; the relation between the diet and reproduction. *Am. J. Physiol.* 1926, **75**, 682—695.

Binkley, S. B., McKee, R. W., Thayer, S. A., E. A. Doisy. The constitution of vitamin K_2. *J. Biol. Chem.*, 1940, **133**, 721—729.

Brinkhous, K. M., Smith, H. P., E. D. Warner. Plasma prothrombin level in normal infancy and in hemorrhagic disease of newborn. *Am. J. M. Sc.*, 1937, **193**, 475—480.

Brinkhous, K. M., E. D. Warner. Effect of vitamin K on hypoprothrombinemia of experimental liver injury. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, **44**, 609—610.

Butt, H. R., Snell, A. M., A. E. Osterberg. The use of vitamin K and bile in treatment of hemorrhagic diathesis in cases of jaundice. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 1938, **13**, 74—80.

———. Further observations on the use of vitamin K in the prevention and control of the hemorrhagic diathesis in cases of jaundice. *Ibid.*, 1938, **13**, 753—764.

Collentine, G. E., A. J. Quick. Interrelationship of vitamin K and dicoumarin. *Am. J. M. Sc.*, 1951, **222**, 7—12.

Cosgriff, S. W., Cross, R. J., D. V. Habif. Excessive hypoprothrombinemia due to „dicumarol"; its treatment with lyophilized plasma. *J. Am. M. A.*, 1948, **138**, 405—406.

Dam, H. Cholesterinstoffwechsel in Hühnereiern und Hühnchen. *Biochem. Zischr*, 1929, **215**, 475—492.

———. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1273—1285.

———. Fat-soluble vitamins. *Ann. Rev. Biochem.*, 1951, **20**, 265—304.

Dam, H., Dyggve, H., Larsen, H., P. Plum. The relation of vitamin K deficiency to hemorrhagic disease of the newborn. *Advances Pediat.*, 1952, **45**, 129—153.

Dam, H., H. Granados. Effect of dietary methylene blue on reproduction capacity of vitamin E-deficient rats. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1952, **8**, 47—54.

Dam, H., Granados, H., I. Prange. Influence of 2 different fats on reproduction capacity of vitamin E deficient rats. *Acta physiol. scandinav.*, 1949, **18**, 161—170.

Dam, H., F. Schønheyder. The antihaemorrhagic vitamin of the chick. *Nature*, 1935, **135**, 652—653.

Dam, H., Schønheyder, F., E. Tage-Hansen. Studies on the mode of action of vitamin K. *Biochem. J.*, 1936, **30**, 1075—1079.

Darby, W. J., Ferguson, Mary Ellen, Furman, R. H., Lemley, Janet M., Ball, C. T., G. R. Meneely. Plasma tocopherols in health and disease. *An. New. York Acad. Sc.*, 1949, **52**, 328—333.

Davidson, C. S., Harriet MacDonald. The effect of vitamin K_1 oxide on hypoprothrombinemia induced by dicoumarol. *New England J. Med.*, 1943, **229**, 353—355.

Donegan, C. K., Messer, A. L., Orgain, E. S., J. M. Ruffin. Negative results of tocopherol therapy in cardiovascular disease. *Am. J. M. Sc.*, 1949, **217**, 294—299.

Emerson, O. H., Emerson, Gladys, A., Mohammad, A., H. M. Evans. The chemistry of vitamin E. Tocopherols from various sources. *J. Biol. Chem.*, 1937, **122**, 99—107.

Evans H. M. Vitamin E. *J. Am. M. A.*, 1932, **99**, 469—475.

Evans, H. M., K. S. Bishop. On the relationship between fertility and nutrition: II. The ovulation rhythm in the rat on inadequate nutritional regimes. *J. Metab. Research*, 1922, **1**, 319—333; 335—356.

Evans, H. M., Emerson, O. H., Gladys A. Emerson. The isolation from wheat germ oil of an alcohol, α-tocopherol, having the properties of vitamin E. *J. Biol. Chem.*, 1936, **113**, 319—332.

Fernholtz, E. On the constitution of α-tocopherol. *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 700—705.

Fieser, L. F. Synthesis of vitamin K_1. *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 3467—3475.

Foster, R. H. K. Pharmacological observations on tetrasodium-2-methyl-1,4-naphthohydroquinone diphosphoric acid ester. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, **45**, 412—415.

Gatz, A. J., O. B. Houchin. Histological observations on the vitamin E deficient rabbit heart. *Anat. Rec.*, 1947, **97**, 337.

Gullickson, T. W., C. E. Calverley. Cardiac failure in cattle on vitamin E-free rations as revealed by electrocardiograms. *Science*, 1946, **104**, 312—313.

Harris, P. L. Fat soluble vitamins. *Ann. Rev. Biochem.*, 1949, **18**, 391—434.

Hawkins, W. B., K. M. Brinkhous. Prothrombin deficiency the cause of bleeding in bile fistula dogs. *J. Exper. Med.*, 1936, **63**, 795—801.

Hay, J. D., Hudson, F. P., T. S. Rodgers. Vitamin K in prevention of haemorrhagic disease of newborn. *Lancet*, 1951, **1**, 423—425.

Holman, R. L. Prevention of experimental arteritis in dogs by vitamin E. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1947, **66**, 307—309.

Ingelman-Sundberg A., Abruptio placentae in vitamin E deficient guinea pigs. *Acta endocrinol.*, 1949, **2**, 335—346.

James, D. F., Bennett, I. L., Jr., Scheinberg, P., J. J. Butler. Clinical studies on dicumarol hypoprothrombinemia and

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA 1

PRINCIPIILE FORMULĂRII

Prescripţia (reţeta), într-un sens strict, este un ordin scris al medicului către farmacist pentru eliberarea unor substanţe medicamentoase necesare bolnavului. Pentru farmacist, ea conţine îndrumări în ceea ce priveşte prepararea, iar pentru bolnav, în ceea ce priveşte folosirea medicamentului.

De fapt, ordonanţa reprezintă mult mai mult decît ceea ce se include în această definiţie simplă. Ea constituie un rezumat al diagnosticului, prognosticului şi tratamentului stabilit de medic pentru afecţiunea bolnavului. Ea concentrează pe un petic de hîrtie perspicacitatea de diagnostician şi competenţa de terapeut a medicului. Prescripţia este o fază practică importantă în aplicarea farmacologiei la medicina clinică, presupunînd cunoaşterea absorbţiei, metabolismului, excreţiei, acţiunii, toxicităţii şi posologiei medicamentelor, precum şi a mijloacelor necesare restabilirii sănătăţii bolnavului.

Din nefericire, formularea este o artă oarecum neglijată, atît în practica medicală, cît şi în învăţămîntul medical. Aceasta se datoreşte, în parte, dispariţiei salutare a monstruoasei „polifarmacii" cunoscută sub numele de prescripţie „shot-gun"*. Acum 30 de ani nu era un lucru neobişnuit ca în una şi aceeaşi mixtură să fie incluse 20 sau mai multe ingrediente. Astăzi, o prescripţie este considerată foarte pretenţioasă dacă va conţine mai mult de 3 sau 4 substanţe, adesea fiind compusă numai din 1 sau 2. Acest progres se datoreşte în mod nemijlocit elaborării unor mijloace terapeutice mai raţionale. Este interesant de menţionat că William Osler, care la epoca sa era calificat drept „terapeut nihilist", a fost, de fapt, unul din primii partizani ai unei terapii raţionale, scriind de obicei reţete care dovedeau precizia şi simplitatea către care tindem astăzi. Tendinţa la simplificare are însă şi un aspect negativ, deoarece desconsideră arta formulării. Unii medici manifestă lipsă de grijă în formularea ordonanţelor către farmacişti, iar alţii folosesc mai adesea specialităţi farmaceutice pentru care nu este nevoie de altă prescripţie decît de scrierea numelui preparatului comercial pe o bucată de hîrtie.

S-a acordat o mare atenţie nivelului predării tehnicii formulării în învăţămîntul medical şi analizei motivelor pentru care absolvenţii acestui învăţămînt sînt incapabili să scrie corect şi raţional o ordonanţă. Pe de altă parte s-au efectuat anchete pe baza prescripţiilor înregistrate în farmaciile importante. Astfel, ancheta întreprinsă în cîteva farmacii din Chicago a arătat că 15—38% din reţete indicau preparate comerciale. O anchetă similară, dar mult mai largă, în Statul Utah (1951), a demonstrat că 75% din prescripţiile medicale reprezentau specialităţi farmaceutice. Unii farmacişti au declarat că, după tipul prescripţiilor care încep să afluieze în farmaciile lor, pot să indice care anume comisvoiajor a vizitat pe medicii din împrejurimi. Desigur că această situaţie este regretabilă şi poate fi îndreptată numai prin eforturile comune şi sistematice depuse de farmacologi şi personalul didactic din clinici în perioada instrucţiei medicale. Este îmbucurător să remarcăm că cel mai mic procent de ordonanţe prescriind specialităţi comerciale provin din spitalele clinice. Prescripţiile de spital au aspecte specifice, astfel că unele spitale au proprile lor formulare. Farmaciile spitaliceşti pot aduce mari servicii în efortul de a impune o terapeutică raţională.

Oricît de bogate ar fi cunoştinţele de farmacologie ale unui medic, ele au o valoare practică redusă, dacă acesta se dovedeşte incapabil să le utilizeze în ordonanţele prescrise bolnavilor săi. Este nevoie de o experienţă bogată pentru o scriere corectă şi rapidă a ordonanţelor. Reţetele trebuie scrise citeţ. Dacă medicul are o caligrafie defectuoasă, prescripţia trebuie imprimată sau dactilografiată. Unii medici par a se complace în folosirea propriului lor sistem de hieroglife în locul literelor alfabetului oficial. Dacă acest procedeu are ca scop menţinerea secretului prescripţiei faţă de bolnav, scop de utilitate îndoielnică, se ajunge uneori ca secretul să fie păstrat şi faţă de farmacist. Reţetarele oferite de casele de medicamente sau de farmacii şi conţinînd texte publicitare nu trebuie folosite. Se admite şi se obişnuieşte ca pe imprimatul reţetei să figureze numele, adresa, numărul de telefon, orele de consultaţie şi numărul registrului de narcotice. Deoarece uneori prescripţiile pot deveni documente medico-judiciare, ele trebuie scrise cu cerneală, deşi acest lucru este obligatoriu numai pentru ordonanţele conţinînd narcotice. Este un obicei bun, dar din păcate puţin răspîndit, ca medicul să păstreze o copie a reţetei. Această copie îl pune la adăpost şi serveşte la completarea foii de tratament.

Redactarea prescripţiei trebuie făcută, dacă este posibil, în prezenţa bolnavului. Aceasta contribuie la convingerea bolnavului că ordonanţa a fost scrisă anume pentru boala sa, mărindu-i astfel încrederea în medic. Ea trebuie scrisă fără ezitare şi manifestînd atitudinea hotărîtă, concentrarea şi rapiditatea care să denote că cel ce formulează este perfect stăpîn pe ceea ce face. Corecturile, ştersăturile şi refacerea unei reţete în prezenţa bolnavului sînt atitudini criticabile din punct de vedere psihologic şi trebuie evitate. Reţeta trebuie lăsată de o parte timp de cîteva minute şi apoi revizuită înainte de a o semna. Lucrul acesta prezintă importanţă, deoarece se pot strecura erori, mai ales dacă atenţia medicului a fost distrasă de bolnavii sau însoţitorii vorbăreţi.

* Prescripţie conţinînd numeroase substanţe în speranţa că una din ele va fi eficace (N. T.).

Alegerea terminologiei. În trecut, prescripţiile erau scrise în latineşte şi mulţi medici păstrează şi astăzi acest obicei. În ultimii ani se observă însă un curent puternic în instituţiile de învăţămînt medical şi în formularea medicală împotriva întrebuinţării limbii latine în prescripţii. Argumentele pentru aceasta sînt numeroase, iar problema este destul de importantă pentru a menţiona pe scurt motivarea adoptării termenilor englezi.

Nomenclatura latină este departe de a fi constantă. La fiecare revizuire a Farmacopeei sînt introduse modificări în terminologie. Dacă prescripţiile sînt scrise în latina clasică şi conţin unele indicaţii oarecum neobişnuite, farmacistul poate fi incapabil să le traducă. Crearea denumirilor latine pentru noile medicamente este adesea dificilă. Dacă se urmăreşte păstrarea secretului, aceasta este greu de obţinut recurgînd la prescripţiile latine, datorită asemănării termenilor latini şi englezi. Mai mult încă, creşterea nivelului cunoştinţelor medicale ale profanilor permite o anumită colaborare între bolnavi şi medici, care exclude asemenea secrete. Puţini medici sînt atît de buni cunoscători ai limbii latine, pentru a scrie reţete corecte din punct de vedere gramatical. Terminaţiile specifice latine sînt rareori folosite, tendinţa fiind de a se recurge la prescurtări, obicei care poate determina erori grave în formulare. Refuzul de a scrie în latineşte înlesneşte tendinţa de a evita prescrierea specialităţilor comerciale. Formularea în limba latină constituie o sperietoare pentru studentul în medicină, al cărui timp este solicitat de nevoi mai importante. Experienţa arată că orele şi eforturile cheltuite pentru însuşirea acestor cunoştinţe formale reprezintă o proastă investiţie. Formularea în limba engleză este preferată de majoritatea revistelor medicale importante, fiind oficială în Farmacopeea S.U.A.

Încredinţaţi că argumentele în favoarea terminologiei engleze sînt convingătoare şi că formularea corectă în englezeşte este de preferat celei incorecte în latineşte, prima a fost folosită în exclusivitate în textul de faţă. În această anexă sînt menţionaţi suficienţi termeni latini pentru a permite studentului să interpreteze formulările celor care încă preferă vechea metodă şi să aprecieze valoarea terminologiei engleze.

Alegerea sistemului de măsuri şi greutăţi. Din păcate, tendinţa de a utiliza în formular măsurile şi greutăţile specific farmaceutice s-a dovedit mai persistentă chiar decît terminologia latină. Dificultăţile datorite sistemului binominal (metric şi farmaceutic*) sînt evidente pentru oricine. Acest sistem dă loc la confuzii, la pierdere de timp, iar uneori la erori grave. Sistemul metric este de departe preferabil. El reprezintă un sistem zecimal raţional, folosit în toată lumea ştiinţifică şi adoptat oficial în F.S.U. Sistemul metric simplifică şi calculul dozelor, întrucît termenii care indică, atît greutatea, cît şi capacitatea (gramul şi mililitrul), se bazează pe o unitate comună, metrul. Numeroasele avantaje ale sistemului metric au fost expuse de Consiliul de farmacie şi chimie (1943) într-un raport care conţine o relatare pasionantă a istoriei măsurilor şi greutăţilor din antichitate pînă astăzi. În toate publicaţiile Consiliului, cantităţile şi dozele sînt indicate numai în sistemul metric. Sistemul farmaceutic nefiind un sistem zecimal, nu permite simplificarea calculelor şi foloseşte prin tradiţie cifrele romane şi simboluri arhaice.

Metrologie. *Sistemul metric.* Unitatea de măsură este *mililitrul (ml)* egal cu 1/1 000 dintr-un litru, care reprezintă conţinutul unui cub cu latura de 10 cm. *Gramul (g)* este unitatea de greutate în sistemul metric, fiind egal cu greutatea unui mililitru de apă distilată la 4°C, *in vacuo*. Măsurile şi greutăţile sistemului metric sînt prezentate în tabelul 73.

În sistemul metric se utilizează numai cifrele arabe. Pot fi folosiţi pentru unităţile metrice, atît termenii englezi, cît şi cei latini. În Statele Unite, lichidele sînt măsurate, iar solidele cîntărite, fără să se acorde vreo atenţie, în mod obişnuit, deosebirilor de greutate specifică a lichidelor. Aceasta este preferabil obiceiului european de a se cîntări atît solidele, cît şi lichidele, întrucît, în ultimă instanţă, bolnavul măsoară şi nu cîntăreşte doza prescrisă de medicament lichid. Este nevoie de aceea să se indice cantitatea medicamentului numai prin cifre, fără a se scrie „g" sau „ml" după numeral.

Tabelul 73

Măsuri şi greutăţi

Sistemul metric

Masa					
	1 000	g	=	kilogram	(kg) *
	100	g	=	hectogram	(hg)
	10	g	=	decagram	(deg)
	1,0	g	=	gram	(g) *
	0,1	g	=	decigram	(dg)
	0,01	g	=	centigram	(cg)
	0,001	g	=	miligram	(mg) *
	0,000 001	g	=	microgram	(μg) (γ)
Capacitate					
	1 000	cm³	=	litru	(l) *
	100	cm³	=	decilitru	(dl)
	10	cm³	=	centilitru	(cl)
	1	cm³	=	mililitru	(ml, cc)
	0,001	cm³	=	microlitru / milimetru cub	(μl) (mm³)

* Unităţi folosite în mod curent.

În însuşi textul ordonanţei, cifrele arabe se scriu după denumirea oficială a medicamentului, iar dacă se prescriu mai multe ingrediente, virgulele care despart zecimalele sînt aşezate pe aceeaşi coloană verticală. Mulţi medici înlocuiesc virgulele printr-o linie, această „linie zecimală" putînd fi imprimată pe reţetar. Deasupra acestei linii se poate nota „g" sau „ml", deşi această nu este necesar, întrucît linia zecimală presupune folosirea sistemului metric. Iată un exemplu de reţetă scrisă în sistem metric:

Rp.

Bromură de sodiu	20 0
Luminal sodic	5 0
Sirop de portocale	60 0
Sirop de vişine, *q.s. ad*	120 0

Unităţi de măsură casnice. Din nefericire, medicamentele prescrise cu atîta grijă de către medic în miligrame şi mililitri sînt măsurate de către bolnav cu mijloace casnice obişnuite. De aceea, medicul trebuie să cunoască conţinutul aproximativ al diferitelor măsuri casnice pe care probabil că bolnavul le va utiliza. Ele sînt prezentate în tabelul 74.

Tabelul 74

Măsuri casnice

Măsura	Echivalentul aproximativ
1 picătură	1/20 ml
1 linguriţă de ceai	5 ml
1 linguriţă de desert	8 ml
1 lingură de supă	15 ml
1 pahar de vin	60 ml
1 pahar de apă	250 ml

* „Sistemul farmaceutic" este un sistem de măsuri şi greutăţi elaborat încă în Evul Mediu şi folosit de unii medici şi farmacişti din S.U.A. chiar şi astăzi (N. T.).

Scanned with OKEN Scanner

Medicul trebuie să verifice ustensilele folosite sau să le aleagă chiar el. Paharele medicinale gradate sînt desigur preferabile.

„Picătura" ridică o problemă specială. Evident că dimensiunile ei depind de lichidul respectiv, de greutatea sa specifică, de temperatură, de viscozitate şi de mărimea orificiului picătorului. Luten a examinat o serie de picătoare distribuite împreună cu tinctura de digitală la magazinele din St. Louis şi a constatat că 3,7 ml tinctură conţineau, după caz, între 98 şi 330 „picături". Este neîndoios că „picătura" nu reprezintă o cantitate fixă, astfel că dozele de medicamente active nu trebuie prescrise şi măsurate în picături. Dacă este nevoie de folosirea picătoarelor medicinale, pentru obţinerea unei doze precise trebuie impusă procurarea unor picătoare standardizate. F.S.U. prevede un picător standard oficial, care are asemenea dimensiuni (diametrul extern la locul de scurgere egal cu 3 mm), încît 20 de picături de apă distilată cîntăresc 1 g la 15°C, ceea ce echivalează cu 1 ml. 80 de picături de apă formate de acest picător reprezintă 3,7 ml; aceleiaşi cantităţi îi corespund 180 picături de soluţie alcoolică concentrată (cum este digitala). F.S.U. nu recunoaşte prescrierea dozelor în picături, dar prevede acest picător standard pentru cei care vor să-l folosească. Farmacistul poate aduce o contribuţie utilă, marcînd picătoarele medicinale pentru a elibera cantitatea necesară de medicament; în comerţ se găsesc şi picătoare calibrate.

Trebuie totodată menţionat că linguriţa de ceai nu are neapărat o capacitate de 4 ml, cum se crede îndeobşte. Această capacitate variază între 3,8 şi 7,8 ml, cum s-a constatat la o măsurătoare exactă. O evaluare medie mai corectă ar fi de 5 ml. De aceea, prescripţia care indică 100 ml trebuie considerată ca reprezentînd 20 linguriţe de ceai, iar nu 25. Aceasta prezintă o reală importanţă practică, deoarece se întîmplă ca bolnavul să ia numai 6 linguriţe, sau mai puţin, dintr-un flacon de 32 ml de medicament, în timp ce medicul intenţionase să-i administreze 8 doze de cîte 4 ml fiecare.

În sfîrşit trebuie arătat că balanţa farmaceutică obişnuită nu este sensibilă la mai puţin de 0,02 g. Medicamentele administrate în fracţiuni de 1 mg se prepară obişnuit în tablete corect fabricate sau sub alte forme bine dozate.

Alcătuirea unei prescripţii. Tradiţional, prescripţia are 4 părţi:

1. *Superscripţia.* Superscripţia constă în numele şi adresa bolnavului şi indicarea datei. Se poate menţiona şi vîrsta, mai ales dacă bolnavul este minor. Farmacistul trebuie să înscrie numele bolnavului pe flacon sau pe recipient exact aşa cum l-a notat medicul pe reţetă. Lucrul prezintă importanţă dacă în familie există mai mulţi bolnavi, constituind şi un mijloc de control pentru farmacist în cazul cînd recipientul ar fi eliberat greşit sau i s-ar aplica o altă etichetă.

În superscripţie se include şi simbolul „Rp", prescurtarea lui „*recipe*", expresia latină pentru „primeşte". La scrierea latină a ordonanţelor, expresia „primeşte" impune folosirea genitivului pentru termenii care desemnează ingredientele şi a acuzativului pentru cantităţi. Dacă nu se indică şi cantitatea medicamentului, numele acestuia se pune la acuzativ. Dificultăţile legate de terminaţia cazurilor la elaborarea în latineşte fac, fie ca medicii să comită multe erori, fie să folosească prescurtări, pentru a evita asemenea situaţii.

2. *Inscripţia.* Inscripţia este partea principală a prescripţiei şi conţine numele şi cantitatea fiecărui ingredient. Medicamentele sînt indicate prin denumirile sau prescurtările lor oficiale. Folosirea prescurtărilor oficiale este permisă; dar cînd există posibilitatea unei erori, numele substanţelor trebuie scrise în întregime. Astfel, „sulf." poate prilejui confuzii între sulfură şi sulfat, iar „clor." între clorură şi cloral. Numele fiecărui medicament se înscrie pe un rînd aparte, unul sub altul. Numele medicamentelor se scriu cu majusculă. Ordinea ingredientelor, în caz că sînt mai multe, este următoarea:

Medicamentul de bază. Aceasta este substanţa principală care conferă prescripţiei acţiunea ei fundamentală.

Adjuvantul. Cum arată şi numele, este substanţa care ajută sau intensifică acţiunea ingredientului principal.

Corectivul. Modifică sau corectează efectele nedorite ale medicamentului de bază sau ale adjuvantului.

Vehiculul. Este substanţa utilizată ca solvent, ca excipient pentru mărirea volumului sau pentru diluţia amestecului.

Aceasta este ordinea folosită la prescrierea amestecului. Uneori se face o excepţie cînd adjuvantul sau corectivul este un medicament foarte activ, în care caz poate fi plasat primul. Astfel, dacă se prescrie o cantitate mică de codeină într-un amestec analgezic cu salicilat, codeina, deşi are rol de adjuvant, poate fi scrisă prima. Multe prescripţii formate numai din 1—2 medicamente evident că nu au adjuvante, corective sau vehicule.

3. *Subscripţia.* Subscripţia conţine instrucţiunile pentru farmacist. Odinioară, aceste indicaţii erau foarte complicate, acoperind deseori întreaga pagină. Astăzi, farmacistul este mult mai bine instruit pentru efectuarea prescripţiilor decît poate spera să ajungă vreodată medicul, astfel că i se acordă încrederea de a-şi aplica propriile cunoştinţe. Indicaţiile constau, de regulă, dintr-o simplă formulă.

4. *Instrucţia.* Instrucţia ordonanţei reprezintă instrucţiunile pentru bolnav. Ea se notează cu literele D.S. *(detur signetur).*

Aceste instrucţiuni către bolnavi trebuie să fie scrise în limba engleză, indiferent de limba folosită în restul prescripţiei. În general, medicii introduc adeseori prescurtări latine în instrucţie, procedeu care, deşi nu este cel mai recomandabil, are totuşi scuza economiei de timp. Indiferent de simbolurile, prescurtările şi terminologia folosite de medic, farmacistul trebuie să scrie *totdeauna* indicaţiile în englezeşte.

Aceste indicaţii către bolnav trebuie să conţină instrucţiuni despre cantitatea de medicament care trebuie luată, momentul şi intervalul administrării, precum şi alte elemente, ca diluţia, calea de administrare etc. Trebuie precizat dacă medicamentul este numai pentru uz extern, dacă se agită bine înainte de folosire, dacă este toxic. Farmaciştii tipăresc etichete referitoare la multe din aceste indicaţii, pe care le lipesc pe recipient, adesea aplicîndu-le la iniţiativa lor, în afară de cazul etichetei pentru otrăvuri. Instrucţiunile trebuie să fie clare şi scurte, neocupînd mai mult spaţiu decît permite eticheta aplicată pe recipient.

Trebuie evitată formula „după aviz". Bolnavii sau persoanele apropiate, mai ales dacă sînt neatente sau ocupate, nu pot fi obligaţi să-şi amintească perfect totdeauna indicaţiile verbale date de medic; deseori ei şi le amintesc incorect. Dacă aceste indicaţii sînt prea lungi sau prea complicate pentru a fi incluse în prescripţie, ele pot fi scrise pe o foaie separată, înmînată bolnavului. Indicaţiile jenante pentru bolnav în cazul cînd ar fi introduse în ordonanţă trebuie date aparte.

Deseori este recomandabil să-l avertizăm pe bolnav să nu repete ordonanţa. Aceasta este valabil mai ales în cazul prescrierii unor medicamente de felul barbituricelor, arsenicului şi bromurii, a căror folosire prelungită poate duce la efecte toxice prin acţiune cumulativă. Prescrierea „Non rep." *(non repetatur* = a nu se repeta) îi indică farmacistului că prescripţia nu trebuie reînnoită. Această interdicţie poate, de asemenea, împiedica pe un bolnav bine intenţionat, dar imprudent, de a ceda ordonanţa unui prieten care prezintă aparent aceleaşi simptome. Prescurtarea „Non rep." nu este necesar să mai fie scrisă pe reţetele de narcotice, care, prin lege, nu pot fi repetate. Prescurtarea „Pp" *(pauperissimus* = sărac) notată pe ordonanţă înseamnă că medicul a primit un ono-

Scanned with OKEN Scanner

rariu mic sau nu a primit de loc pentru consultaţie şi că executantul prescripţiei trebuie şi el să pretindă un preţ cît mai redus. Formula „sic volo" (aşa vreau) se notează uneori pe reţetă, în caz că doza indicată este neobişnuită. Ea atrage farmacistului atenţia că nu este vorba de o greşeală şi îi scuteşte timpul pe care l-ar pierde verificînd doza prescrisă de medic. Obiceiul de a folosi semne de exclamaţie pentru a atrage atenţia asupra cantităţilor de medicament neobişnuite induce uneori în eroare, deoarece în sistemul de măsuri farmaceutic, semnele de exclamaţie ar putea fi luate drept cifre.

La sfîrşit, medicul îşi depune semnătura. Dacă ordonanţa conţine un narcotic, trebuie notat numărul registrului de narcotice şi adresa completă a medicului.

Tipuri de prescripţii. Prescripţiile se împart în 2 mari categorii, cele *neoficiale* şi cele *oficiale*. Prescripţia neoficială, denumită şi *magistrală* sau *extemporanee*, este cea în care medicul fixează substanţele şi dozele după dorinţă. Prescripţia oficială este aceea care indică un medicament sau un amestec printr-o denumire a cărui formulă se află în F.S.U. sau în F.N. Multiplele avantaje ale prescrierii unor medicamente şi formule oficiale au fost menţionate în repetate rînduri în manualul de faţă. Vom da acum cîteva exemple de prescripţii neoficiale şi oficiale, pentru a exemplifica principiile tehnicii formulării.

Prescripţiile neoficiale. O prescripţie magistală tipică, ilustrînd cele 4 elemente clasice enumerate mai sus, este următoarea:

Adresa
Data *Rp.*

Efedrină sulfurică		0,4 g
Iodură de sodiu		15 g
Pentobarbital sodic		1,2 g
Sirop de lichiriţie	q.s.	100 ml

D.S.: 1 linguriţă de ceai într-un pahar cu apă, de 3 ori pe zi.

În această ordonanţă prescrisă unui bolnav adult cu bronşită cronică astmatiformă pentru a relaxa spasmul bronşic şi a fluidifica secreţiile, sulfatul de efedrină reprezintă medicamentul de bază, iodura de sodiu, adjuvantul, pentobarbitalul sodic, corectivul care contracarează acţiunea stimulantă centrală a efedrinei, iar siropul de lichiriţie, vehiculul.

Cînd medicamentele se recomandă pentru uz intern se impune menţionarea dozei exacte. La scrierea ordonanţelor este de aceea necesar să cunoaştem cantitatea de ingredient dată la fiecare administrare, numărul dozelor care trebuie aplicate într-o zi şi numărul zilelor de tratament. Aceste date permit calcularea dozei totale pentru fiecare ingredient din prescripţie. Să presupunem că dorim să prescriem o mixtură expectorantă calmantă, administrată pe cale bucală de 4 ori pe zi pentru a combate o tuse chinuitoare neproductivă. Aceasta înseamnă că vor fi luate zilnic cel puţin 4 doze. Dacă se foloseşte la măsurare linguriţa de ceai (5 ml) şi se eliberează o cantitate de medicament suficientă pentru cel puţin 5 zile, vor fi necesare aproximativ 20 de doze, adică un volum total de 100 ml. Dacă mixtura urmează să conţină codeină fosforică (substanţă calmantă), clorură de amoniu (expectorantul) şi elixirul de terpinhidrat (vehiculul), calcularea şi formularea prescripţiei sînt (desigur că în reţeta completată nu trebuie să apară calculele):

Rp.	Doză unică		Numărul dozelor
Codeină fosforică	0,20 g	10 mg ×	20
Clorură de amoniu	10 g	0,5 g ×	20
Elixir de terpinhidrat	100 ml	5 ml ×	20

D.S.: 1 linguriţă de ceai într-un pahar mare de apă, la 4 ore, contra tusei, la nevoie.

Principiile calculului dozelor arătate mai sus se aplică şi la prescrierea medicamentelor în stare solidă administrate intern. Pe cînd ingerarea medicamentelor lichide este destul de uşoară, înghiţirea pilulelor, tabletelor sau a capsulelor de dimensiuni prea mari poate fi anevoioasă. De aceea masa lor nu trebuie să depăşească 0,5 g (la adult) pentru cea mai mare parte a medicamentelor. Dacă la o doză este necesară o cantitate mai mare de medicament, substanţa poate fi împărţită în 2 sau mai multe tablete ori capsule pentru fiecare priză. Dacă ingredientele realizează o masă prea mică pentru a fi prezentate comod sub formă solidă se poate adăuga o pulbere inertă. Există multe asemenea pulberi sau excipiente (talcul, licviriţia, lactoza etc.), farmacistul deseori alegîndu-le şi adăugîndu-le după preferinţele sale.

Să presupunem că vrem să prescrim în capsule un amestec analgetic conţinînd acid acetilsalicilic, fenacetină şi veronal unui bolnav cu miozită dureroasă. Medicamentul urmează să fie luat la un interval de 4 ore (adică 4 doze pe zi), prescriindu-se pentru cel puţin 5 zile. Formularea prescripţiei este următoarea:

Rp.	Doză unică		Numărul dozelor
Acid acetilsalicilic	6 g ⟷ 0,3 g	×	20
Fenacetină	6 g ⟷ 0,3 g	×	20
Veronal	2 g ⟷ 0,1 g	×	20

Pentru 40 de capsule

D.S.: 2 capsule la 4 ore, contra durerii, la nevoie.

Prescripţiile pentru medicamentele administrate intern pot fi scrise după sistemul dozelor unice. Farmacistului i se indică să prepare un anumit număr de doze, drept care trebuie să efectueze calculul de mai sus. Astfel, ordonanţa precedentă se prezintă în felul următor, dacă este scrisă prin sistemul dozelor unice:

Rp.		
	Acid acetilsalicilic	0,3 g
	Fenacetină	0,3 g
	Veronal	0,1 g

Fă 20 de asemenea doze în 40 de capsule

D.S.: 2 capsule la 4 ore, contra durerii, la nevoie.

Deşi, de fapt, această modalitate este admisă, ea îl împovărează pe farmacist şi nu este considerată a fi cea mai recomandabilă. Este preferabil ca medicul să facă singur calculele. În anumite împrejurări, sistemul dozelor unice este de preferat. Acest sistem se aplică îndeosebi la prescrierea tabletelor de alcaloizi puternici, ca scopolamina, morfina, atropina etc., livraţi farmaciştilor de casele de medicamente în tablete gata preparate, conţinînd cantităţi fixe de substanţă. Iată 2 exemple de asemenea ordonanţe:

Rp.

Atropină sulfurică	0,000 5 g
Tablete nr. 20	

D.S.: cîte 1 tabletă, de 3 ori pe zi, înaintea meselor.

Rp.

Sulfat de morfină	0,015 g
Tablete hipodermice nr. 20 (flacon original)	

D.S.: 1 tabletă în injecţie hipodermică la 4 ore, contra durerii, la nevoie.

Ordonanţa care conţine morfină trebuie să fie conformă anumitor dispoziţii legale. Instrucţia pentru administrarea hipodermică se adresează surorii sau personalului medical ajutător. Nu i se permite niciodată bolnavului să-şi administreze singur morfina parenteral.

Scanned with OKEN Scanner

Prescrierea unguentelor este de obicei destul de simplu de formulat, deoarece ingredientele pot fi calculate mai de grabă pe o *bază procentuală* decît în doze absolute. Să presupunem că vrem să prescriem un unguent pentru o micoză a piciorului, acidul salicilic (3 la sută) şi acidul benzoic (6 la sută) urmînd să fie încorporaţi într-un ingredient de bază format din lanolină anhidră şi parafină. Pentru 50 grame de unguent, ordonanţa se formulează astfel:

Rp.

Acid benzoic	3 g
Acid salicilic	1,5 g
Lanolină,	
Parafină	
	ad 50 g

D.S.: a se aplica dimineaţa şi seara în strat subţire, la locul leziunii.

De notat că reţeta nu indică proporţiile exacte ale lanolinei şi parafinei. Farmacistul aplică astfel propriul său discernămînt în ceea ce priveşte cantităţile relative ale acestor substanţe. Dacă vrem să se încorporeze cantităţi egale vom prescrie astfel:

Rp.

Lanolină | aa
Parafină |
ad 50 g

Unguentul de mai sus este de 2 ori mai puţin concentrat decît *unguentul de acid benzoic şi salicilic*, din F.S.U.

La prescrierea medicamentelor cu acţiune locală, *forma procentuală poate fi folosită ca atare*, iar nu numai ca o bază de calculare a cantităţilor absolute de medicament. Prescripţia precedentă se formulează şi în felul următor:

Rp.

Acid benzoic	6%
Acid salicilic	3%
Lanolină	
Parafină	ad 50 g

De asemenea, substanţele în stare lichidă, administrate local, ca pulverizările nazale, inhalantele, colirele, gargarismele, linimentele, loţiunile, spălăturile şi clismele se formulează în acelaşi mod. De exemplu, pulverizarea nazală cu efedrină 1% se poate prescrie astfel:

Rp.

Efedrină	1%
Parafină uşoară	ad 30 g

D.S.: pentru pulverizări nazale cu pulverizatorul, la nevoie.

Am putea să prescriem un unguent conţinînd sulf 5%. F.S.U. prevede un *unguent cu sulf* oficial, care conţine 10% sulf precipitat în parafină (10%) şi unguent alb (80%). Formula aceasta poate fi scrisă în felul următor:

Rp.

Unguent cu sulf 5%	50 g

D.S. pentru aplicaţii de 2 ori pe zi, pe piele.

Deşi prescripţia nu corespunde procentului de sulf din F.S.U., folosirea denumirii oficiale îi arată farmacistului că medicul doreşte ca preparatul să fie diluat la un conţinut în sulf de 5%, prin adăugarea unguentului adecvat.

Prescrierea loţiunilor de uz extern este asemănătoare ca formulare cu cea a unguentelor prin aceea că se indică numai procentele aproximative ale ingredientelor, nu şi cantităţile absolute. O ordonanţă pentru o loţiune simplă, încorporînd 8% calamină (o pudră insolubilă de culoare roz, conţinînd mai ales oxid de zinc), 8% oxid de zinc şi 2% glicerină în magmă de bentonită (un silicat de aluminiu hidratat, în stare coloidală nativă) şi apă de var, se prezintă astfel:

Rp.

Calamină	16 g
Oxid de zinc	16 g
Glicerină	4 g
Magmă de bentonită	80 g
Soluţie de hidroxid de calciu	ad 200

D.S.: a se agita bine şi a se aplica pe zonele de eritem solar, după nevoie.

Loţiunea aceasta este modificată adesea în funcţie de necesităţile specifice ale bolnavului. Multe loţiuni scumpe din comerţ au, de fapt, aceeaşi compoziţie. Prin înlocuirea apei de var cu apă de trandafiri se poate obţine un miros plăcut. Dacă apare pruritul, se poate adăuga fenol în loţiune, în concentraţie de 1—2%. Uleiul de măsline în proporţie de 30% poate înlocui magma de bentonită. Prescrierea raţională în practica dermatologică ridică o serie de probleme speciale. Acestea au fost prezentate de către Goodman (1942), a cărui comunicare conţine multe date valoroase despre cremele, grăsimile, soluţiile, loţiunile şi pudrele folosite în dermatologie.

Amestecurile inhalante se încadrează în acelaşi principiu general menţionat mai sus în ceea ce priveşte unguentele şi loţiunile, fiind necesară numai cunoaşterea aproximativă a fiecărui ingredient. Acest principiu se dovedeşte valabil pentru multe medicamente aplicate pe suprafeţele organismului. Să presupunem că vrem să prescriem un amestec de uleiuri volatile pentru a fi utilizat în bronşita cronică în inhalaţii de vapori medicamentoşi. Prescripţia poate fi formulată astfel:

Rp.

Mentol	1 ml
Camfor	1 ml
Eucaliptol	2 ml
Ulei de ace de pin pitic	2 ml
Ulei de geranium	0,3 ml
Ulei de parafină uşoară	30 ml
Ulei de măsline	ad 60 ml

D.S.: 1 linguriţă de ceai la 1/2 litru de apă clocotită pentru inhalaţii.

Soluţia inhalantă de mai sus poate fi folosită cu ceainicul, atunci cînd bolnavul nu dispune de vaporizator. Vasul poate fi spălat cu uşurinţă cu apă şi săpun şi reîntrebuinţat în scopurile obişnuite.

Ordonanţa conţine adesea numai un ingredient activ, putînd fi însă necesare cîteva substanţe pentru a da un gust acceptabil medicamentului. Să presupunem că un copil de 5 ani, infestat cu tenie, trebuie să ia extract eterat de *Filix mas*. Medicamentul este un lichid uleios verzui, cu gust respingător, greu de mascat. Doza prezintă importanţă, deoarece produsul este destul de toxic. La copii se administrează 0,3 g pe an de vîrstă, pînă la doza maximă de 3 g. Amănuntele tratamentului sînt foarte complicate (pag. 952) şi de aceea instrucţiunile speciale se dau mai degrabă mamei bolnavului, decît să fie scrise pe eticheta preparatului. Ordonanţa pentru produsul sub formă lichidă se formulează astfel:

Rp.

Extract eterat de Filix mas	1,5 ml
Acacia	8 g
Sirop de ghimber	10 ml
Apă de mentă	ad 60 ml

D.S.: se ia conform instrucţiunilor scrise. A se agita bine înainte de folosire.

Scanned with OKEN Scanner

Acacia permite extractului eterat insolubil în apă să rămînă în suspensie şi-l face mai puţin neplăcut la gust. Siropul de ghimber este un corectiv aromatizant, iar apa de mentă reprezintă vehiculul. Se poate omite doza de acacia, lăsînd pe farmacist să întrebuinţeze cantitatea pe care o consideră necesară. Se scrie atunci: „Acacia, în cantitate suficientă". Dacă extractul eterat de *Filix mas* este administrat unui adult, medicamentul poate fi prescris mai comod în capsule gelatinate, în felul următor:

Rp.

Extract eterat de Filix mas 5 ml
Pentru 10 capsule gelatinate

D.S.: se ia conform instrucţiunilor scrise.

Rezumat. Putem rezuma acum etapele formulării unei ordonanţe magistrale obişnuite:

1. Superscripţia, cuprinzînd numele şi adresa bolnavului, data şi simbolul *Rp.*, se scrie prima.

2. Scriem apoi, conform denumirii ei oficiale, substanţa medicamentoasă cea mai importantă pentru bolnav, urmată de ingredientele necesare susţinerii, modificării şi corectării acţiunii ingredientului principal.

3. În funcţie de forma administrării medicamentului (soluţie, pulbere, capsulă etc.), se menţionează apoi vehiculele, substanţele aromate sau excipientele corespunzătoare.

4. Scriem indicaţiile pentru bolnav. Aici se includ mărimea dozei, numărul dozelor zilnice şi, uneori, durata tratamentului. Numărul total al dozelor şi volumul total al prescripţiei pot fi astfel calculate cu uşurinţă.

5. Cantitatea totală exactă a fiecărui medicament poate fi acum completată, deoarece cunoaştem doza unică a fiecăruia, fiind nevoie numai să o înmulţim cu numărul total al dozelor.

6. Scriem apoi indicaţiile către farmacist. Prescripţia trebuie analizată din punctul de vedere al incompatibilităţilor, *recitită şi semnată*.

Prescripţiile oficiale. În S.U.A., prescripţii oficiale sînt cele care conţin reţete incluse în F.S.U. sau F.N. Aceste reţete sînt prescrise sub denumirea lor oficială, astfel că nu este necesară enumerarea ingredientelor respective. Vom da acum cîteva exemple de prescripţii oficiale. Consultarea F.S.U. şi a F.N. informează pe medic despre marea amploare şi valoarea preparatelor oficiale.

Rp.

Soluţie aromată alcalină, F.N. 250 ml

D.S.: de folosit la discreţie ca apă de gură, diluată cu apă în părţi egale.

Nu este absolut necesar să includem literele F.N. în prescripţia de mai sus, dar aceasta ne ajută să atragem atenţia farmacistului asupra caracterului oficial al soluţiei, în special dacă ea este mai puţin obişnuită sau dacă există posibilitatea de confuzie. La prescrierea preparatelor oficiale nu trebuie date instrucţiuni în cea ce priveşte etalonarea lor, deoarece ele sînt specificate în F.S.U. sau F. N., iar farmacistul este obligat să le urmeze în mod riguros. Avantajele folosirii prescripţiilor oficiale reies clar dacă avem în vedere că *soluţia aromată alcalină*, F. N., conţine bicarbonat de potasiu, borat de sodiu, timol, eucaliptol, salicilat de metil, soluţie de amarant, alcool, glicerină şi apă. Dacă medicul ar vroi să scrie o prescripţie magistrală de acelaşi fel, treaba aceasta ar fi destul de grea. De asemenea, retribuţia farmacistului ar fi mult mai mare. Cele mai obişnuite preparate oficiale sînt mai ieftine, deoarece sînt fabricate şi furnizate de casele de medicamente, găsindu-se în depozit la farmacii.

Să presupunem că vrem să prescriem arsenic unui bolnav cu leucemie mieloidă cronică. Preparatul oficial poate fi indicat prin denumirea sa, după cum urmează:

Rp.

Soluţie de arsenit de potasiu, F.N. 20 ml
Nom rep.
Împreună cu un picător standard F.S.U.

D.S.: 6 picături, de 3 ori pe zi; timp de 2 zile.
De crescut fiecare doză cu cîte o picătură la 2 zile, pînă la 12 picături pe doză.

Această prescripţie poate fi indicată prin sinonimul ei oficial „soluţie Fowler". Prescurtarea *„Non rep."* indică nerepetarea prescripţiei şi se foloseşte datorită pericolului de intoxicaţie prin utilizarea prea îndelungată a produselor arsenicale. Indicaţiile către bolnav în ceea ce priveşte dozele de arsenic au fost menţionate la pag. 809, iar cantitatea totală de 20 ml exclude, de obicei, posibilitatea efectelor toxice cumulative.

Prescripţia magistrală de mai sus pentru o formulă cu codeină împotriva tusei poate fi formulată într-o prescripţie oficială conţinînd ingrediente asemănătoare (în afară de clorura de amoniu), ceea ce înseamnă că medicul este dispus să accepte compoziţia fixă a medicamentului care este obligatorie pentru preparatele oficiale. În F.N. este inclus un preparat împotriva tusei care conţine codeină (2 mg/ml; 10 mg la o linguriţă de ceai), avînd ca vehicul elixirul de terpinhidrat. Această prescripţie poate fi formulată astfel, sub denumirea ei oficială:

Rp.

Elixir de terpin hidrat şi codeină,
F.N. 100 ml

D.S.: 1 linguriţă de ceai luată în apă la 4 ore, contra tusei, la nevoie.

Concentraţia codeinei în acest elixir este mai mică decît cea care impune prescrierea unei ordonanţe medicale pentru narcotice.

Prescripţiile magistrale citate anterior pentru un unguent cu acid benzoic şi acid salicilic pot fi formulate cu denumirea oficială, dacă medicul acceptă concentraţiile fixate în Farmacopee. *Unguentul cu acid benzoic şi acid salicilic*, F.S.U. *(unguentul Whitfield)*, conţine acid benzoic (12%) şi acid salicilic (6%), în lanolină (5%) şi parafină. Se formulează astfel:

Rp.

Unguent cu acid benzoic şi acid salicilic, F.S.U. 30 g

D.S.: se aplică în strat subţire seara şi dimineaţa.

Prescripţia magistrală de mai sus pentru o loţiune de calamină şi oxid de zinc este asemănătoare cu *loţiunea de calamină*, F.S.U., putînd fi indicată astfel prin formula oficială:

Rp.

Loţiune de calamină, F.S.U. 200 ml

D.S.: se aplică de cîteva ori pe zi, pe zona afectată.

Ca un ultim exemplu de folosire a prescripţiilor oficiale desemnînd amestecuri medicamentoase complexe, poate fi citat un binecunoscut preparat paregoric. El poate fi formulat ca *paregoric* sau *tinctură de opiu camforat*, F.S.U., în felul următor:

Rp.

Tinctură de opiu camforat, F.S.U. 100 ml

D.S.: 1 linguriţă de ceai, de 3 ori pe zi, după mese.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă medicamentul este prescris în doze moderate nu este nevoie de ordonanţa specială pentru narcotice, deoarece cantitatea de opiu (4 mg/ml) nu depăşeşte limitele permise. În caz că ingredientele din paregoric ar fi formulate magistral ar trebui să scriem o ordonanţă care să includă tinctură de opiu (4 ml), ulei de anason (0,4 ml), acid benzoic (0,4 g) şi camfor (0,4 g) într-o cantitate suficientă de glicerină şi alcool diluat pentru a obţine 100 ml.

Dozare. Stabilirea dozelor este deosebit de importantă la redactarea unei prescripţii. Trebuie să cunoaştem metoda de calculare a dozelor şi factorii care determină cantitatea de substanţă care trebuie prescrisă.

Factorii care determină stabilirea dozei medicamentelor. Stabilirea dozelor depinde de mulţi factori. Amintim dintre aceştia vîrsta, greutatea şi sexul bolnavului, natura bolii, absorbţia, metabolismul şi excreţia medicamentului, ca şi factorii de idiosincrazie, toleranţă, obişnuinţă şi toxicomanie. Aceste aspecte sînt prezentate în altă parte (pag. 21).

Calcularea dozei. Calcularea dozelor este uşor de efectuat în sistemul metric, tehnica ei fiind descrisă la paragraful despre formulare.

Factorii care influenţează volumul total al prescripţiei. Volumul prescripţiei este determinat de numărul zilelor pentru care este prevăzută medicaţia, de numărul dozelor zilnice şi de mărimea fiecărei doze. Alţi factori sînt de mai mică importanţă, dar îşi au însemnătatea lor. Stabilitatea medicamentului poate determina cantitatea prescrisă. Trebuie de asemenea avut în vedere preţul medicamentului. Vom ţine seama şi de necesitatea alternării tratamentului, ca şi de modificarea proporţiei dintre dozele diverselor ingrediente din amestec. Volumul recipientelor standard trebuie luat şi el în consideraţie. Unii bolnavi sînt nemulţumiţi cînd primesc o sticlă incomplet umplută cu medicament.

Exactitatea dozării. Precizia maximă este necesară numai la stabilirea dozei medicamentelor foarte active, care se prescriu în cantităţi de cîteva miligrame sau mai puţin, o asemenea precizie fiind absurdă cînd se prescriu substanţe relativ netoxice, care pot fi administrate la o singură doză în cantităţi de 0,5 g sau mai mult. De aceea, la calcularea cantităţii totale a unui medicament inclus într-o prescripţie se practică o anumită „rotunjire". Astfel, 0,52 g poate fi considerat ca 0,5 g, iar 0,68 g ca 0,7. În general, aproximaţia care nu depăşeşte 10% este permisă la stabilirea dozelor. Precizia în elaborarea cantităţilor mici de medicamente toxice nu se poate obţine cu balanţa farmaceutică, ci folosind preparatele gata dozate, furnizate de casele de medicamente.

Dozele oficiale. În S.U.A., dozele oficiale sînt cele menţionate în F.S.U. şi F.N., corespunzînd la cantităţile medii care se prescriu în mod obişnuit la o singură doză pentru adulţi. Dozele oficiale sînt adesea mult depăşite, în funcţie de necesităţile individuale ale bolnavului, dar servesc ca standarde unanim acceptate şi permit aprecierea intensităţii relative a acţiunii medicamentelor.

Expresii şi prescurtări latine. Există cîteva expresii şi prescurtări latine care trebuie cunoscute. Unele reprezintă elemente tradiţionale ale tehnicii formulării şi sînt folosite adesea, mai ales în indicaţiile către farmacist sau bolnav, chiar cînd cea mai mare parte a prescripţiei este scrisă în limba engleză. În acest caz, farmacistul trebuie să traducă bolnavului recomandaţiile. Cele mai obişnuite expresii şi prescurtări sînt următoarele:

ad libitum (ad lib.)	— după plac, la discreţie, oricît de mult;
ana (aa sau āā)	— din fiecare;
ante (ā)	— înainte;
ante cibum (a.c.)	— înaintea meselor;
aqua	— apă;
aqua destillata	— apă distilată;
bis in die (b.i.d.)	— de 2 ori pe zi;
capsula (cap.)	— capsulă;
chartula (chart.)	— pulbere;
cum (c̄)	— cu;
dividatur in partes aequales (d. in p. aeq.)	— a se împărţi în părţi egale;
fac; fiat; fiant (f; ft)	— fă; să se facă;
fac tales doses No. XX	— fă 20 de asemenea doze;
gutta; guttae (gtt)	— picătură, picături;
hora (h)	— oră;
misce (M)	— amestecă;
misce et divide in	— amestecă şi împarte în;
misce et fac solutionem	— amestecă şi fă o soluţie;
misce et pone in	— amestecă şi pune în;
misce et tere bene	— amestecă şi agită bine;
non repetatur (non rep.)	— a nu repeta;
numerus (No.)	— număr;
partes aequales (P. aeq.)	— părţi egale;
pauperissimus (Pp.)	— sărac;
pilula (pll.)	— pilulă;
post (p̄)	— după;
post cibum (p.c.)	— după mese;
pro re nata (p.r.n.)	— după împrejurări, ocazional;
quantum satis, sufficit sau *sufficiat* (q.s., q.s. ad)	— a ajunge, la;
quaque die (q.d.)	— zilnic;
quaque hora (q.h.; q.4.h)	— la fiecare oră, la 4 ore;
quarter in die (q.i.d.)	— de 4 ori pe zi;
semis (ss sau s̄s̄)	— jumătate ;
sine (s̄)	— fără;
si opus sit (s.o.s.)	— dacă este necesar;
ter in die (t.i.d.)	— de 3 ori pe zi;
tritura et fac tabellas	— triturează şi fă tablete.

Vehicule, corective şi factori coloranţi. Acest paragraf se referă mai ales la substanţele administrate pe cale bucală şi, îndeosebi, la preparatele lichide. Medicamentele orale trebuie încapsulate ori de cîte ori aceasta este posibil, dar există împrejurări cînd se impune folosirea lichidelor sau a pulberilor. Este deci foarte util să cunoaştem modul de a face ca preparatul să aibă un gust acceptabil, astfel ca să nu fie respingător pentru bolnav. Substanţele cu gust neplăcut determină deseori pe bolnav să nu ia medicamentul aşa cum s-a recomandat, iar dacă produsul provoacă repulsie, absorbţia poate fi inhibată, survenind greaţa şi voma. De multe ori, copiii refuză categoric să ia o nouă doză dintr-un medicament cu gust rău. Este inadmisibil să chinuieşti în acest mod copilul bolnav. Chiar şi untura de peşte poate căpăta un gust destul de acceptabil, cum este gustul *emulsiei de untură de peşte*, F. N. Bolnavii refuză medicamentele cu gust amar, succesul multor leacuri din comerţ datorîndu-se numai gustului lor plăcut, culorii atrăgătoare sau conţinutului lor în alcool. Este desigur recomandabil ca medicul să cunoască forma, culoarea şi gustul medicamentelor pe care le prescrie şi să ţină seama de gustul sau de preferinţele bolnavului în această privinţă. Ar fi absurd să prescriem, de pildă un sirop de cacao unui bolnav care are repulsie pentru ciocolată sau are o stare alergică faţă de ea.

Vehicule apoase. Categoria vehiculelor apoase include apele aromatice, siropurile şi mucilagiile.

1. *Apele aromatice.* Apele aromatice sînt folosite ca vehicule pentru substanţele şi sărurile solubile în apă, neputînd însă

masca gustul medicamentelor foarte neplăcute. Cîteva din din cele mai obişnuite ape aromatice sînt următoarele:

Apa de anason, F.N. *(IX)*.
Apa de migdale amare, F.N. *(VIII)*.
Apa camforată, F.N.
Apa de scorţişoară, F.S.U.
Apa de fenicul, F.N.
Apa de piperment, F.S.U.
Apa de mentă, F.N. *(IX)*.
Apa de wintergreen, F.N. *(IX)*.

2. *Siropurile.* Siropurile sînt utilizate ca vehicule ale medicamentelor hidrosolubile, acţionînd, atît ca solvenţi, cît şi ca substanţe aromatice. Siropul simplu conţine 85% zahăr dizolvat în apă. Siropurile aromatice constau, de obicei, din siropul simplu, diluat cu diverse substanţe aromatice. Iată cîteva din siropurile cele mai des întrebuinţate:

Siropul (siropul simplu), F.S.U.
Siropul de acacia, F.S.U.
Siropul aromatic de eriodiction, F.N.
Siropul aromatic de revent, F.N. *(IX)*.
Siropul de cacao, F.S.U.
Siropul de vişine, F.S.U.
Siropul de scorţişoară, F.N. *(IX)*.
Siropul de acid citric, F.S.U.
Siropul compus de *Sarsaparilla*, F.N.
Siropul compus de mugure de pin, F.N.
Siropul de ghimber, F.N. *(IX)*.
Siropul de licviriţie, F.S.U.
Siropul de portocale, F.S.U.
Siropul de flori de portocale, F.N.
Siropul de zmeură, F.S.U.
Siropul de revent, F.N. *(IX)*.
Siropul de balsam de Tolu, F.S.U.
Siropul de vişine sălbatice, F.S.U.

Unele din aceste siropuri merită o menţiune specială. Siropul de acid citric şi siropul de portocale, deoarece conţin acid citric liber, nu pot fi utilizate împreună cu carbonaţii alcalini. Siropul de vişine este un adevărat sirop de fructe, fiind mai plăcut la gust decît siropul de vişine sălbatice, obţinut din scoarţă de vişin sălbatic şi care are un gust astringent neplăcut. Siropul de scorţişoară este un excelent vehicul pentru salicilatul de sodiu, citratul feroamoniacal şi clorura de amoniu.

Rp.

Citrat feroamoniacal, F.N.	30 g
Apă	30 ml
Sirop de scorţişoară	ad 120 ml

D.S.: 1 linguriţă de ceai în apă; se ia cu un tub de sticlă, de 3 ori pe zi, după mese.

Siropul de licviriţie (sirop de glycyrrhiza) este un vehicul admirabil pentru substanţele saline, date fiind proprietăţile lui coloidale şi dublei sale dulceţi, datorită zahărului şi gustului persistent al licviriţiei.

Rp.

Bromură de sodiu	30 g
Apă de anason	30 ml
Sirop de licviriţie	ad 120 ml

Non rep.
D.S.: 1 linguriţă de ceai cu apă după mese şi la culcare.

Siropul de acacia este util, datorită stării sale coloidale mai ales pentru a masca substanţele cu gust neplăcut, cum este ureea:

Rp.

Ureea	60 g
Sirop de acacia	ad 120 ml

D.S.: 1 lingură de supă în apă, la 3 ore.

Siropul de fructe, cum este siropul de zmeură, poate fi folosit în special la mascarea gustului acid.

Rp.

Acid clorhidric diluat	60 ml
Sirop de zmeură	ad 240 ml

D.S.: 2 linguriţe de ceai, într-un pahar cu apă, în timpul meselor. A se sorbi printr-un pai.

Siropul aromatic de eriodiction (siropul aromatic de *yerba santa)* a fost denumit de către Fantus o „capodoperă terapeutică". El maschează gustul amar al alcaloizilor datorită unei substanţe răşinoase cu care se combină alcaloizii. În sirop sînt prezente suficiente alcaline pentru a menţine combinaţia în soluţie. Alcaloizii amari, de felul chininei, codeinei etc., sînt perfect mascaţi.

Rp.

Sulfat de chinină	5 g
Sirop aromatic de eriodiction	ad 60 ml

D.S.: 1 linguriţă de ceai la 4 ore, în apă.

Chinina este atît de amară, încît s-a afirmat că „cel mai bun sirop pentru chinină este capsula gelatinată".

3. *Mucilagiile.* Mucilagiile sînt folosite şi ele ca vehicule ale substanţelor hidrosolubile, fiind deosebit de utile pentru obţinerea suspensiilor şi a emulsiilor. Cele mai des întrebuinţate sînt acacia şi tragacanta.

Acacia (guma arabică), F.S.U., este produsul gumos uscat de exsudaţie, obţinut din tulpina şi ramurile arbustului african *Acacia senegal. Mucilagiul de acacia*, F.S.U., este o soluţie de acacia, 35%, în apă. Acacia este precipitată de alcoolul concentrat. Concentraţiile de 10—15% ale acaciei sînt, în general, suficiente pentru a aduce substanţele insolubile sau inmiscibile în stare de suspensie sau de emulsie. Mecanismul prin care acacia maschează gustul constă în aceea că faza dispersată se înconjură de o peliculă fină de soluţie coloidală de acacia. Acacia este prezentată mai pe larg în alt capitol (vezi „Indice").

Tragacanta, F.S.U., este extractul gumos uscat obţinut dintr-o iarbă asiatică, *Astragalus gummifer*. Tragacanta, spre deosebire de acacia, nu este precipitată de soluţiile slabe alcoolice. *Mucilagiul de tragacanta*, F.N., conţine 6% tragacanta, în glicerină (18%) şi apă.

Vehiculele hidro-alcoolice. Vehiculele hidro-alcoolice sînt utilizate pentru medicamentele solubile, atît în apă, cît şi în alcool diluat. Cele mai importante vehicule hidro-alcoolice sînt *elixirele.* Aceste soluţii conţin aproximativ 25% alcool. Există numeroase elixire medicamentoase oficiale conţinînd substanţe specifice, ca *elixirul de bromură de sodiu*, F.N., *elixirul de fier, chinină şi stricnină*, F.N., *elixirul de salicilat de sodiu*, F.N. *(IX)*, *elixirul de fenobarbital*, F.S.U., şi încă vreo alte 40. Elixirele cele mai obişnuite, fără adăugare de substanţe medicamentoase şi folosite numai ca vehicul şi pentru diluare, sînt următoarele:

Elixirul aromatic, F.S.U., cunoscut şi sub numele de *elixirul simplu*, constă, în general, din esenţă compusă de portocale, în sirop, alcool şi apă. Este un vehicul utilizat în multe scopuri

Elixirul aromatic roşu, F.N., se deosebeşte de elixirul aromatic numai prin culoarea lui roşie, obţinută prin adăugarea soluţiei de amarantă. Se întrebuinţează în acelaşi mod ca şi elixirul aromatic.

Elixirul de licviriţie, F.N., este un elixir aromatic, căruia i s-a adăugat 12,5% extract lichid de licviriţie. Se utilizează la mascarea gustului substanţelor amare şi sărate, dar nu şi al acizilor şi sărurilor acide, deoarece licviriţia ar precipita în soluţie.

Elixirul izoalcoolic (izoelixirul), F.N. este un vehicul hidro-alcoolic, cu aroma şi gustul elixirului aromatic. Conţinutul său în alcool este adaptat de farmacist pentru a corespunde medicamentelor cărora le serveşte drept vehicul sau diluant. Astfel, dacă medicul doreşte să prescrie o tinctură sau un extract lichid într-un vehicul pentru a obţine creşterea volumului în vederea măsurării mai comode a dozei, este important ca vehiculul să aibă o concentraţie alcoolică aproximativ egală cu cea a tincturii sau extractului lichid, căci altfel principiile active pot precipita. Nu este nevoie ca medicul să menţioneze concentraţia alcoolică necesară în cazul respectiv, ci numai să prescrie elixirul izoalcoolic. Farmacistul consultă atunci tabelele din F.N., pentru a preciza cantitatea de elixir cu concentraţie mică şi concentraţie mare care trebuie amestecată pentru a obţine aceeaşi tărie alcoolică ca în soluţia medicamentului indicat. Astfel, dacă tinctura de digitală este prescrisă în elixir izoalcoolic, procentul de alcool este adus la 70%, cifră reprezentînd concentraţia alcoolică a tincturii, ceea ce face ca glicozizii activi să nu se precipite în soluţie.

Rp.

Tinctură de digitală	10 ml
Elixir izoalcoolic	ad 60 ml

D.S.: 1 linguriţă de ceai în apă, dimineaţa şi seara.

Avantajul diluării tincturii de digitală cu elixirul izoalcoolic constă în aceea că medicamentul nu mai trebuie prescris în „picături", deoarece doza cu linguriţa poate fi adaptată pentru a conţine cantitatea dorită de tinctură.

Vehiculele alcoolice. Vehicule alcoolice sînt utilizate în cazul substanţelor solubile în alcool concentrat sau ca aromatizante adăugate în cantităţi mici la siropuri şi elixiruri. Conţinutul în alcool al acestor vehicule este de aproximativ 50%, de 2 sau mai multe ori conţinutul în alcool al elixirelor. Există 2 categorii de vehicule alcoolice: *tincturile* şi *spirturile*.

1. *Tincturile* sînt soluţii alcoolice şi hidro-alcoolice ale principiilor medicamentoase active. Se prepară pentru a conţine cantităţi determinate, astfel ca substanţa extrasă să se găsească într-o anumită concentraţie. Tincturile medicamentelor cu acţiune intensă sînt elaborate în aşa fel, încît componentele active din 10 g substanţă brută să fie conţinute în 100 ml. Tincturile substanţelor cu acţiune mai slabă conţin în 100 ml principiile extrase din 20 g substanţă. Cînd în locul substanţei uscate se foloseşte substanţa proaspătă, 100 ml tinctură reprezintă 50 g substanţă. Tincturile de felul celei de iod, clorură ferică etc., care conţin substanţe chimice pure complet dizolvate în vehiculul alcoolic, fac excepţie de la definiţia general acceptată a tincturilor.

Tincturile sînt *medicamentoase* sau *nemedicamentoase*. Printre *tincturile medicamentoase* se numără preparate binecunoscute, ca *tinctura de digitala*, F.N., *tinctura de beladonă*, F.S.U., *tinctura de opiu*, F.S.U. etc. *Tincturile nemedicamentoase* sînt folosite ca vehicule aromatizante sau ca agenţi coloranţi. Unele din tincturile nemedicamentoase frecvent folosite la colorare sînt:

Tinctura compusă de cardamom, F.N., conţine seminţe de cardamom, scorţişoară, chimion, coşenilă, glicerină şi alcool. Este utilizată ca agent colorant prin adăugarea în mici concentraţii, atît în soluţiile alcoolice, cît şi în cele apoase, putînd fi folosită indiferent de pH amestecului. Soluţia 2% are o culoare galbenă-pal, iar soluţia 10% dă o culoare vişiniu-aprins.

Tinctura de roccela, F.N. (VIII), se foloseşte îndeosebi ca agent colorant în concentraţie de 0,5—2%. Este utilizată, atît în soluţiile alcoolice, cît şi în cele apoase şi la orice pH. Tinctura are o culoare roşie-închis, care devine roşie-deschis în soluţie acidă şi purpurie în cele alcaline. *Tinctura compusă de roccela*, F.N. (VIII), conţine şi zahăr ars, are o concentraţie alcoolică mai redusă şi se foloseşte pentru a colora în brun roşcat. *Soluţia compusă de amarantă*, F.N. a înlocuit tinctura de roccela ca agent colorant oficial. Ea colorează în roşu soluţiile apoase şi hidro-alcoolice, avînd aceleaşi utilizări ca şi tinctura de roccela. La folosirea agenţilor coloranţi nu este necesară precizarea cantităţii exacte, aşa cum reiese din prescripţia următoare:

Rp.

Bromură de sodiu	20 g
Soluţie compusă de amarantă	q.s.
Sirop de portocale	ad 100 ml

Non rep.

D.S.: 1 linguriţă de ceai în timpul mesei, de 3 ori pe zi.

La elaborarea acestei ordonanţe, farmacistul adaugă agentul colorant în cantitate suficientă pentru a da amestecului o culoare atrăgătoare.

Tinctura compusă de lavandă, F.N., se poate folosi ca agent colorant. Conţine ulei de lavandă, ulei de rosmarin, scorţişoară, cuişoare, nucşoară şi „red saunders" în alcool 70%. În concentraţie de 2% dă o culoare galbenă-deschis, în concentraţie de 10%, portocaliu-aprins. Tinctura poate fi utilizată la preparatele alcoolice şi hidro-alcoolice, indiferent de pH. O altă tinctură întrebuinţată ca agent colorant este *tinctura de hidrastis* F.N. (IX). Ea conferă o culoare galbenă ca lămîia în concentraţie de 1% şi galbenă-deschis în concentraţie de 4%.

Pe lîngă tincturile folosite ca agenţi coloranţi se utilizează în acelaşi scop şi unele soluţii apoase. Aşa sînt *soluţia de coşenilă* F.N. (IX) şi *soluţia de carmin* F.N. (IX). Soluţia de coşenilă, care conţine o substanţă colorantă obţinută dintr-o insectă, este miscibilă cu soluţiile alcoolice şi apoase şi poate fi întrebuinţată în soluţiile neutre, acide şi alcaline. În concentraţia de 0,2% colorează în roz soluţiile alcaline sau neutre şi în roz-pal pe cele acide. La concentraţie de 0,5% se obţine o culoare roşie-purpurie în soluţiile alcaline sau neutre şi o culoare roz-intens în cele acide. Soluţia de carmin (obţinută tot din coşenilă) este folosită ca agent de colorare în roşu a preparatelor apoase sau alcoolice, dar nu poate fi întrebuinţată dacă soluţia este acidă sau conţine săruri acide, dat fiind că asemenea soluţii precipită agentul colorant. Chiar în concentraţie mică, de 0,02%, conferă o nuanţă roz-pal, iar concentraţia de 0,2% colorează în roz-intens.

Tincturile utilizate ca vehicule aromatizante sînt *tinctura de coajă de portocale dulci*, F.S.U., *tinctura de coajă de portocale amare*, F.N., *tinctura de lămîie*, F.S.U., *tinctura de scorţişoară*, F.N. (IX), *tinctura compusă de genţiana*, F.N. şi multe altele.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Spirturi.* Spirturile sînt soluţiile alcoolice ale medicamentelor volatile, de obicei ale celor uleioase. Spirturile folosite ca vehicule conţin 10% agent aromatizant volatil. Spirturile utilizate mai frecvent (în afară de whisky şi rachiuri) sînt următoarele: *spirtul de piperment*, F.S.U., *spirtul de mentă*, F.N. (IX), *spirtul de lavandă*, F.N. (IX), *spirtul de anason*, F.N. (IX) şi *spirtul compus de portocale*, F.S.U.

Pe lîngă spirturile folosite ca vehicule pentru soluţiile alcoolice există şi spirturi medicamentoase, ca *spirtul aromat de amoniac*, F.S.U. şi *spirtul de nitrit de etil*, F.N.

Aromatizarea pulberilor. Pulberile pot fi aromatizate folosind zaharuri amestecate cu mici cantităţi de uleiuri volatile. Amestecul zahăr-ulei constă dintr-un ulei volatil 2% amestecat cu zaharoză.

Uleiul volatil poate fi unul din următoarele: ulei de anason, de scorţişoară, de wintergreen, de piperment etc. Acestea se pot formula ca ulei de anason zaharat, ulei de piperment zaharat etc. *Pulberea aromatică*, F.N. (IX), este poate pulberea cea mai utilizată şi cea mai plăcută aromatizantă. Ea conţine scorţişoară, ghimber, seminţe de cardamon şi nucşoară. Un preparat asemănător este *pulberea de cretă aromatizată*, F.N. (IX).

Coloranţi. Numeroase vehicule posedă propria lor culoare distinctivă. Agenţii coloranţi, ca soluţie compusă de amarandă, pot fi adăugaţi celorlalte soluţii incolore, determinînd uneori un efect psihologic favorabil. Unii cred şi acum că medicamentele care au aspectul apei nu pot fi active. Albastrul trebuie evitat, deoarece este culoarea rezervată soluţiilor de clorură mercurică. Cel mai bun mijloc de a ne familiariza cu culorile vehiculelor şi cu variaţiile acestor fulori în funcţie de diluţia şi reacţia soluţiilor este de a cere farmacistului să ni le prezinte.

Eficacitatea comparativă a agenţilor aromatizanţi. Au fost efectuate o serie de cercetări pentru a determina gradul de eficacitate al diferiţilor agenţi aromatizanţi şi vehicule folosite în mod curent, precum şi capacitatea lor de a masca gustul displăcut al medicamentelor (Wright, 1937; Purdum, 1942, 1943; Lankford şi Becker, 1951). Wright a recurs la mai mult de 600 de persoane la efectuarea probelor de evaluare a gustului şi a capacităţii de mascare a vehiculelor. Din punctul de vedere strict al gustului plăcut, *siropul de sămînţă de cacao*, F.N. (VI), şi siropul de zmeură s-au dovedit a fi preferate de majoritatea celor consultaţi. Siropurile de zmeură, de eriodiction aromatic şi de cacao s-au dovedit cele mai eficiente în mascarea gustului amar al medicamentelor de felul alcaloizilor. Siropurile de scorţişoară, portocale şi siropul compus de *Sarsaparilla* au fost cele mai apreciate în cazul substanţelor sărate, de felul clorurii de amoniu şi al bromurii de sodiu. Siropurile de zmeură şi cacao au fost aromatizantele de elecţie pentru tinctura de digitală. Cei mai eficaci agenţi „universali" din grupul studiat au fost *siropul de cacao*, F.N. (V) şi siropurile de sămînţă de cacao şi zmeură. Tabelul 76 prezintă constatările lui Wright în ceea ce priveşte eficienţa generală a diferitelor substanţe aromatizante. Testele lui Purdum s-au bazat pe metoda pragului, care evaluează proprietatea reală de mascare fără a ţine cont de gustul plăcut. El a constatat că siropurile de sămînţă de cacao, licviriţie, cacao şi eriodiction aromatic sînt cele mai indicate pentru mascarea gustului chininei clorhidrice şi că siropurile de licviriţie, zmeură, flori de portocale şi acid citric sînt cele mai eficace împotriva gustului neplăcut al clorurii de amoniu. Lankford şi Becker au arătat că unele arome artificiale sînt tot atît de eficace ca şi siropurile oficiale. Vehiculele prezintă importanţă nu numai ca agenţi aromatizanţi, dar în anumite condiţii ele participă la acţiunea terapeutică (Hazleton şi Hellerman, 1946).

Tabelul 76

Eficacitatea generală a diferiţilor agenţi aromatizanţi
(după Wright, 1937) *

Agentul aromatizant	Punctajul [1]
Siropul de cacao, F.N. (V)	71
Siropul de zmeură	68
Siropul de seminţe de cacao, F.N. (VI)	67
Siropul aromatic de eriodiction	59
Siropul de vişine	52
Siropul compus de *Sarsaparilla*	48
Siropul de portocale	43
Siropul de acid citric	47
Siropul de scorţişoară	46
Siropul de vişine sălbatice	35
Elixirul de licviriţie	32
Elixirul aromatic	27

* Prin amabilitatea redacţiei revistei *J. Amer. Med. Ass.*

[1] *Punctajul:* Rezultatele au fost calculate şi înscrise, acordîndu-se 3 puncte primului ales, 2 celui de-al doilea, 1 celui de-al treilea şi nici unul celui de al patrulea. Aceste evaluări au fost apoi exprimate în procente faţă de agentul ideal unanim admis. Astfel, un punctaj de 75% poate fi considerat ca desemnînd un agent foarte eficace, cel de 50—65% indică pe agenţii aromatizanţi de categoria a doua, cel de 35—50% pe agenţii de categoria a treia, iar punctajul sub 35% pe agenţii practic fără valoare.

Chinina sulfurică a fost testată amestecînd-o cu diferiţi agenţi pentru a realiza o soluţie de 0,1%, cu gust la fel de amar ca cel produs de 30 mg sulfat de codeină într-o linguriţă de ceai (5 ml); soluţia de bromură de sodiu a fost testată în concentraţia (17,5%) din *elixirul de bromură de sodiu* F. N.; tinctura de digitală a fost folosită în concentraţia de 0,5 ml pe linguriţă (de 5 ml); din clorura de amoniu s-au folosit 0,4 g pentru o linguriţă (de 5 ml).

Incompatibilităţi. *Incompatibilitatea* se manifestă cînd ingredientele unui amestec medicamentos intră în reacţia dintre ele într-un mod neprevăzut de medic. Incompatibilităţile erau frecvente în epoca „polifarmaziei", cînd prescripţiile conţineau un mare număr de substanţe cu solubilităţi şi proprietăţi chimice diferite. Cu cît ordonanţa este mai simplă, cu atît riscul incompatibilităţii este mai redus.

Se cunosc diverse tipuri de incompatibilităţi. Incompatibilitatea *chimică* se manifestă cînd 2 ingrediente dintr-o reţetă intră în reacţie chimică între ele, ca de exemplu un acid şi o bază. Incompatibilitatea *fizică* are loc cînd se produce lichefierea, delicvescenţa sau precipitarea ingredientelor. Incompatibilitatea *farmaceutică* apare cînd prescripţia devine respingătoare la vedere sau cu gust neplăcut. Incompatibilitatea *terapeutică* survine cînd 2 substanţe antagoniste din punct de vedere fiziologic sînt formulate din ignoranţă în acelaşi preparat.

Incompatibilităţile care urmează sînt cel mai fercvent întîlnite în ordonanţe. Lista nu este completă, dar conţine aspectele esenţiale pentru medic.

Acizii. Dacă acizii şi carbonaţii sînt prescrişi împreună, bioxidul de carbon este eliberat din carbonat. Sărurile alcaline ale acizilor organici determină precipitarea sărurilor metalelor grele din soluţiile apoase.

Alcoolul. Sărurile alcaloizilor sînt, în general, insolubile în soluţiile alcoolice concentrate. Gumele, albumina şi numeroase săruri anorganice sînt precipitate de alcool din soluţiile apoase. Cele mai multe medicamente anorganice insolubile în apă sînt insolubile şi în alcoolul concentrat. Soluţiile alcoolice ale medicamentelor insolubile în apă nu trebuie prescrise împreună cu lichidele apoase.

Alcalinele. Acizii eliberează bioxidul de carbon din carbonaţi. Hidroxizii şi carbonaţii în soluţii apoase împreună cu sărurile de alcaloizi provoacă precipitarea bazelor alcaloide

Scanned with OKEN Scanner

libere. Bazele prescrise cu cloralhidrat duc la formarea de cloroform. Carbonaţii de sodiu şi potasiu fac să precipite sărurile metalelor grele din soluţiile apoase. Bicarbonaţii de sodiu şi potasiu manifestă incompatibilităţi asemănătoare celor ale carbonaţilor.

Alcaloizii. Alcaloizii şi sărurile lor nu trebuie prescrişi, de regulă, în aceleaşi soluţii cu hidroxizii, carbonaţii, iodurile, bromurile, iodul, salicilaţii, benzoaţii, boraţii, sărurile metalice şi acidul tanic, deoarece se va produce o precipitare a alcaloizilor. Dacă în amestec este prezent o cantitate suficientă de glicerină sau de alcool (10—50%), precipitarea este totuşi împiedicată adesea.

Bromurile, clorurile şi iodurile. Aceste substanţe sînt în general hidrosolubile (cu excepţia combinaţiilor argintului, ale mercurului monovalent, ale plumbului şi ale bismutului cu halogeni). Bromurile şi iodurile pot în concentraţii mari să precipite sărurile alcaloizilor din soluţiile apoase. Iodurile oxidează sărurile mercuroase, transformîndu-le în săruri mercurice toxice, şi pun în libertate iodul în prezenţa substanţelor acide sau oxidante.

Cloralhidratul. Acest medicament dă naştere unui lichid cînd, în stare uscată, este frecat cu camfor sau mentol. El intră în reacţie şi cu bazele, producîndu-se cloroform. În sfîrşit, dacă este dizolvat în alcool concentrat, se poate separa sub formă de alcoolat de cloral uleios.

Glicozizii. Glicozizii sînt incompatibili cu alcalii, acizii minerali şi enzimele, deoarece se poate produce o hidroliză.

Gumele. Gumele sînt solubile în apă şi sînt precipitate de către alcool. Dar tragacanta este miscibilă cu preparatele alcoolice, deşi se poate forma un uşor precipitat floconos.

Fierul. De regulă, sărurile de fier trebuie prescrise singure. Sărurile ferice sînt incompatibile cu acizii tanic şi galic (soluţie albastră sau precipitat), cu acidul carbolic şi cu salicilaţii (culoare violetă), cu hidroxizii şi carbonaţii (hidroxidul roşu de fier), cu soluţiile de acacia. Sărurile feroase sînt incompatibile cu acizii tanic şi galic (precipitat alb).

Mercurul. Sărurile de mercur manifestă incompatibilităţi atît de numeroase, încît trebuie prescrise singure, afară numai dacă există motive întemeiate de a proceda altfel. Sărurile mercurice sînt incompatibile cu alcaloizii, glicozizii, taninurile, proteinele şi sărurile altor metale. Sărurile halogenilor cu mercurul sînt precipitate de către hidroxizi.

Uleiurile. Uleiurile volatile în soluţii alcoolice (de exemplu, spirturile) sînt scoase din soluţie prin diluarea cu o cantitate corespunzătoare de apă. Unele uleiuri volatile în soluţie apoasă (de exemplu, apele aromatice) pot fi extrase din soluţie prin adăugarea unor concentraţii mari de săruri anorganice solubile. Uleiurile fixe formează săpunuri cînd sînt prescrise împreună cu hidroxizii sau oxizii metalici.

Substanţele oxidante. Printre acestea se numără în special cloraţii, permanganaţii, peroxizii, acidul cromic şi nitraţii. Mînuite sau prescrise defectuos, există pericolul de explozie. Cloraţii nu trebuie trituraţi în stare uscată împreună cu substanţele uşor oxidabile şi nu trebuie prescrişi împreună cu glicerina, acidul clorhidric sau acidul sulfuric, în afară de cazul diluării masive cu apă. Acidul azotic nu trebuie folosit împreună cu substanţele uşor oxidabile sau cu glicerina. Dacă iodul este prescris împreună cu apa amoniacală pentru a prepara aşa-numita tinctură de iod incoloră se poate produce o explozie, dacă evaporarea este suficientă. Iodul în amestec cu terebentina dă loc la explozii. Formaldehida nu trebuie adăugată substanţelor oxidante, chiar dacă acestea se găsesc în soluţie.

Răşinile. Răşinile sînt precipitate din soluţiile alcoolice dacă se adaugă o cantitate suficientă de apă. Dacă răşinile sînt amestecate cu hidroxizi sau carbonaţi se formează săpunuri.

Sărurile metalelor grele. Aceste săruri sînt, de regulă, incompatibile cu alcaloizii, taninul, proteinele, acacia şi numeroase substanţe organice. De obicei sînt insolubile în alcool.

Tanaţii. Tanaţii sînt, în general, insolubili, dar cantitatea de acid tanic din preparatele galenice provoacă numai rareori precipitate, cu excepţia unor săruri ferice şi a unor alcaloizi. Acidul tanic poate elibera oxidul nitric gazos din spirtul de eter nitros. Soluţiile celor mai multe preparate galenice se prescriu, de preferinţă, singure.

Apa. Majoritatea bazelor alcaloide sînt insolubile în apă. Cea mai mare parte a glicozizilor sînt şi ei insolubili în apă. Răşinile şi principiile neutre şi amare sînt extrase din soluţia lor alcoolică prin adăugarea unor cantităţi suficiente de apă. Multe substanţe hidrosolubile sînt scoase din soluţia apoasă dacă se adaugă o cantitate corespunzătoare de alcool.

Anumite substanţe sînt deosebit de susceptibile de a manifesta incompatibilităţi, astfel că trebuie prescrise, de regulă, singure. Acestea sînt:

acizii minerali puternici;	sărurile de mercur;
bazele puternice;	metenamina;
alcaloizii;	permanganaţii;
arsenicul;	salicilaţii;
iodurile;	sărurile de argint;
sărurile de fier;	acidul tanic.

BIBLIOGRAFIE

Anslinger, H. J. Narcotic control by physicians. *J. Am. M. A.*, 1952, **148**, 1275—1277.

Council on Pharmacy and Chemistry. The metric system. Report of the Council. *J. Am. M. A.*, 1943, **123**, 900—902.

Council on Pharmacy and Chemistry. Report to the Council. What to do with a drug addict. *J. Am. M. A.*, 1952, **149**, 1220—1223.

Goodman, H. Rational prescription writing in dermatology. *Arch. Dermat. & Syph.*, 1942, **45**, 1101—1112.

Hazleton, L. W., Rebbeca C. Hellerman. The influence of vehicles on the action of drugs. *J. Am. Pharm. A.*, 1946, **35**, 161—168.

Lankford, Betty L., C. H. Becker. The use of some imitation flavors for masking distasteful drugs. I. Ammonium chloride. II. Quinine hydrochloride. *J. Am. Pharm. A. (Scient. Ed.)*, 1951, **40**, 77—82; 83—86.

The National Formulary. Mack Publishing Co., Easton, Pa., tenth edition, 1955.

The Pharmacopoeia of the United States of America. Mack Publishing Co., Easton, Pa., fifteenth revision, 1955.

Purdum, W. A. Method of evaluating relative efficacy of disguising agents for distasteful drugs. *J. Am. Pharm. A.*, 1942, **31**, 298—305.

———. A comparison of two methods for evaluating the relative efficacy of disguising agents for distasteful drugs. *Ibid.*, 1943, **32**, 103—104.

Wright, H. N. Comparative efficiency of commonly used flavoring agents. *J. Am. M. A.*, 1937, **108**, 959—961.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA a II-a

PRINCIPII GENERALE DE TOXICOLOGIE

Toxicologia este ştiinţa care se ocupă de efectele nocive ale medicamentelor. Obiectul acestei ramuri importante a farmacologiei se referă la originea, proprietăţile chimice, acţiunea toxică şi punerea în evidenţă a substanţelor toxice, precum şi la tratamentul intoxicaţiilor determinate de acestea. Este greu de definit ce se înţelege prin substanţă toxică. Chiar o substanţă atît de nevătămătoare cum este apa poate deveni toxică, administrată în anumite cantităţi mari. Aşa se face că multe definiţii restrîng termenul „toxic" la acele substanţe care provoacă efecte nocive la administrarea în cantităţi sub 50 g, criteriu care este însă cu totul arbitrar. De asemenea, numai substanţele care acţionează chimic asupra ţesuturilor organismului sînt, de regulă, considerate toxice. Astfel, sticla pisată nu poate fi socotită toxică dacă acceptăm această restricţie. În fine, pentru a clasa un medicament printre substanţele toxice trebuie ca acţiunea toxică să constituie un efect obişnuit al său. O anumită persoană poate prezenta o reacţie alergică la o anumită proteină, această proteină fiind deci toxică numai în anumite împrejurări, drept care nu poate fi considerată ca substanţă toxică. Definiţia care urmează ţine seama de toţi acesti factori: *substanţele toxice sînt cele care, fiind introduse în organism în cantităţi relativ mici, acţionînd printr-un mecanism chimic, pot provoca moartea sau afectări grave ale sănătăţii unui individ sănătos.*

Este clar că puţine medicamente utilizate în terapeutică nu intră în definiţia de mai sus chiar în cazul interpretării ei foarte stricte. Toate medicamentele pot deveni toxice, iar separarea proprietăţilor farmacologice de cele toxicologice este adesea dificilă şi uneori imposibilă sau inutilă. De aceea vom expune aici doar principiile mari ale toxicologiei. Simptomele şi tratamentul intoxicaţiilor prin agenţi specifici sînt menţionate o dată cu prezentarea fiecărui medicament.

Nu toate aspectele toxicologiei prezintă interes pentru medic. Identificarea otrăvii necesită procedee complicate, care impun o pregătire specială. Practicianul trebuie mai de grabă să-şi îndrepte atenţia către simptomele, diagnosticul şi tratamentul intoxicaţiilor. În eventualitatea unei otrăviri el este însă de obicei unul din primii solicitaţi, astfel că îi revin anumite obligaţii şi îndatoriri.

Îndatoririle medicului în cazurile de intoxicaţie. Dacă împrejurările care însoţesc cazul respectiv de intoxicaţie par foarte dubioase, medicul are îndatoriri, atît faţă de autorităţi, cît şi de bolnav. Va trebui de aceea să păstreze orice indiciu care s-ar putea dovedi de un interes oarecare. Aşa sînt vărsăturile, urina şi fecalele, ca şi orice aliment sau medicament care ar fi putut determina fenomenele. Probele trebuie păstrate în vase de sticlă curate, sigilate, pentru a exclude posibilitatea falsurilor. Probele vor fi trimise autorităţilor competente pentru analizele ulterioare. Cu primul prilej, medicul trebuie să-şi noteze cu precizie aspectele cele mai importante ale cazului. Aceasta poate fi de mare însemnătate dacă este vorba de o problemă medico-judiciară şi de depunerea unei mărturii în faţa justiţiei. Observaţiile corecte ale medicului pot fi de mare ajutor şi pentru toxicolog, a cărui sarcină este uşurată dacă simptomele sînt suficient de caracteristice pentru a indica o anumită substanţă sau o anumită categorie de substanţe ca fiind agentul nociv.

Medicul nu trebuie niciodată să semneze un certificat de moarte sau să permită ridicarea cadavrului dacă are vreo bănuială că bolnavul a decedat în urma unei intoxicaţii, ci trebuie să prevină pe procuror sau pe medicul legist. Dacă bolnavul este încă în viaţă şi a fost victima unei intoxicaţii criminale, trebuie scos de sub ameninţarea unui eventual pericol prin internarea într-un spital. Îndatoririle legale ale medicului sînt astfel încheiate, în afară de concursul pe care-l poate da autorităţilor în drept, informîndu-le asupra cazului.

Producerea intoxicaţiilor. Intoxicaţia se poate produce prin accident, sinucidere sau crimă. Intoxicaţia accidentală este destul de obişnuită la copii. Copilul mic, îndeosebi, duce aproape toate obiectele la gură. Aspectul tragic al frecvenţei ridicate a otrăvirilor la copii constă în aceea că majoritatea acestor otrăviri puteau fi evitate. Părinţii trebuie sfătuiţi cu toată insistenţa să nu lase medicamentele la îndemîna copiilor. Toxicele vermicide sau insecticide nu trebuie niciodată ţinute în casă. Multe articole casnice de uz curent, care sînt toxice, trebuie păstrate în locuri inaccesibile pentru copii. Intoxicaţia accidentală a adultului nu este nici ea neobişnuită, datorindu-se de obicei încercării de a se autotrata sau confundării medicamentelor între ele.

Sinuciderea cu medicamente şi gaze otrăvitoare este şi ea frecventă. Anumite medicamente sînt preferate de sinucigaşi. Barbituricele şi oxidul de carbon sînt foarte des utilizate. Fiecare medic trebuie să ştie să trateze intoxicaţiile produse de mijloacele folosite în mod curent de sinucigaşi.

Otrăvirile criminale au fost odinioară mult mai numeroase decît astăzi. Progresele rapide realizate de ştiinţa toxicologiei au făcut să scadă acest gen de crime.

Diagnosticul intoxicaţiilor. Diagnosticul intoxicaţiilor nu este simplu. Deşi majoritatea medicamentelor determină efecte toxice caracteristice, sînt foarte rare sindroamele provocate de un agent toxic care să nu poată fi confundate cu o îmbolnăvire. Astfel, simptomele produse de stimulanţii sistemului nervos central pot fi luate drept manifestări ale epilepsei şi tetanosului sau drept convulsii hipoglicemice etc., iar cele produse de sedativele sistemului nervos central, drept accidente vasculare cerebrale, comă uremică, tumori cere-

brale etc. Dificultăţi aparte prezintă diagnosticul intoxicaţiilor cronice. Un număr destul de mare de indivizi internaţi în serviciile de pshiatrie se dovedesc a suferi de intoxicaţii cronice cu bromuri, care adesea simulează afecţiuni neuropshice. Adevărata etiologie a simptomelor intoxicaţiei cronice cu acetanilidă nu poate fi precizată decît de examinatorii cei mai pătunzători. Anumite tipuri rare de intoxicaţii industriale rămîn uneori nediagnosticate pînă cînd bolnavul prezintă leziuni ireparabile.

Există cîteva simptome ajutătoare care contribuie la identificarea intoxicaţiilor acute. Debutul suferinţei este de obicei brusc, producîndu-se la un individ care mai înainte se simţise bine. Există însă şi boli care se instalează rapid şi anumite medicamente a căror acţiune se declanşează lent. Un alt aspect care lasă să se bănuiască o intoxicaţie este că simptomele urmează de obicei ingerării de alimente, de băuturi sau de medicamente. În cazul cînd mai mulţi indivizi prezintă simptome asemănătoare după consumarea aceloraşi alimente, probabilitatea unei intoxicaţii este mare. Cel mai adesea vom recunoaşte însă efectele caracteristice ale medicamentului. Multe produc un miros care le trădează. Substanţele iritante provoacă uneori leziuni pe mucoasa bucală şi faringiană. Unele medicamente, ca atropina şi morfina, determină modificări caracteristice ale pupilei. Aspectul tipic al intoxicaţiilor cu oxid de carbon şi împrejurările în care aceştia sînt descoperiţi ne dau posibilitatea punerii imediate a unui diagnostic aproape precis. Dacă se ţine seama de toţi factorii prezenţi, diagnosticul intoxicaţiilor acute poate fi pus, de obicei, cu certitudine. Proba definitivă poate fi adesea făcută cu ajutorul unor teste chimice simple, care se efectuează rapid, confirmînd astfel diagnosticul clinic.

Diagnosticul intoxicaţiei cronice este de multe ori greu de stabilit. Uneori simptomele nu sînt destul de caracteristice pentru a ne indica agentul toxic, astfel că în multe cazuri sînt indispensabile probele de laborator. În altele, studierea atentă a istoricului bolii şi a obiceiurilor, activităţii zilnice, a condiţiilor de muncă etc. ale bolnavului pot duce la clarificarea problemei.

Tratamentul intoxicaţiei acute. În cele ce urmează vom prezenta numai principiile generale ale tratamentului intoxicaţiilor acute. Metodele speciale folosite pentru combaterea efectelor produse de diverşi agenţi specifici au fost expuse o dată cu fiecare medicament în parte. O prezentare generală poate fi însă foarte instructivă, întrucît, pentru instituirea tratamentului raţional al intoxicaţiei, în multe cazuri nu este necesară identificarea substanţei specifice care provoacă simptomele. De fapt, tratamentul de urgenţă este de cele mai multe ori simptomatic. Succesul depinde adesea de promptitudinea intervenţiei, astfel că nu trebuie pierdut un timp preţios cu identificarea precisă a cauzei specifice a suferinţei bolnavului. Etapele obişnuite sînt: 1) îndepărtarea substanţei toxice din organism; 2) administrarea antidotului; 3) tratamentul de susţinere şi simptomatic. Deşi aceste măsuri sînt indicate în ordinea în care ele se efectuează de obicei, există împrejurări în care este necesar să aplicăm tratamentul de susţinere sau antidotul înainte de a fi procedat la îndepărtarea otrăvii.

Îndepărtarea substanţei toxice din organism. Otrăvurile aplicate extern se îndepărtează cel mai bine prin spălare abundentă cu apă. Dacă agentul toxic este un acid sau o bază puternică, teoretic este recomandabil să se aplice spălături cu un agent neutralizant diluat. În practică, pierderea de timp pentru procurarea substanţei celei mai potrivite anulează însă toate avantajele teoretice. În cazul cînd agentul toxic nu este hidrosolubil trebuie folosit un solvent organic adecvat. De pildă, fenolul este cel mai bine îndepărtat cu alcool sau ulei de ricin.

Îndepărtarea substanţelor toxice luate pe cale bucală este mai dificilă. O mare importanţă s-a acordat folosirii agenţilor *emetizanţi*. În realitate, aceste medicamente au o oarecare valoare numai în cazuri rare. Vomitivele acţionează prin excitarea centrului nervos al vomei, fie direct, prin intermediul zonei reflexogene chemoceptoare (pag. 894), fie reflex, prin iritarea mucoasei stomacului. Această excitare este urmată de un anumit grad de depresiune. Astfel, dacă bolnavul a ingerat un sedativ al sistemului nervos central, este posibil ca orice substanţă vomitivă să rămînă inactivă. Administrarea substanţelor emetizante la indivizii care prezintă simptome datorite ingerării unui stimulant al sistemului nervos central determină uneori agravarea fenomenelor. Toxicele corosive sînt emetizante prin ele însele. În acele împrejurări în care folosirea vomitivelor ar fi justificată, medicamentul cel mai util este apomorfina. Apomorfina poate fi administrată parenteral, acţionează rapid printr-un mecanism central şi are un efect mai sigur decît iritantele gastrice care provoacă vărsături pe cale reflexă. Muştarul este un produs de uz casnic, care datorită acţiunii sale emetizante, poate fi folosit în caz de urgenţă.

Spălătura gastrică este un procedeu cu mult mai sigur şi mai complet de evacuare a stomacului. Pericolul de perforare a esofagului sau a stomacului, în cazurile de otrăvire cu o substanţă corosivă, sau de declanşare a convulsiilor, în cazurile de intoxicaţie cu stricnină, sînt cele 2 contraindicaţii importante ale acestui procedeu. După introducerea sondei stomacale, conţinutul gastric poate fi evacuat, iar stomacul spălat de cîteva ori la rînd, pentru a îndepărta toate urmele de otravă. Antidoturile chimice se folosesc pentru a mări eficacitatea spălăturii. În sfîrşit, după ce stomacul a fost complet curăţat şi golit, se poate administra prin sonda stomacală o doză masivă de catartic salin. Aceasta va grăbi evacuarea întregii cantităţi de medicament care a trecut de sfincterul piloric, reducînd astfel absorbţia lui în tractul intestinal.

La utilizarea sondei gastrice trebuie să avem grijă să evităm aspirarea în plămîni a conţinutului gastric. Capul trebuie ţinut mai jos decît restul corpului şi întors într-o parte, cînd se aspiră sau se sifonează conţinutul stomacal. De asemenea, la scoaterea din stomac, tubul trebuie bine pensat, pentru a exclude posibilitatea scurgerii lichidului şi pătrunderii acestuia în plămîni, în momentul în care orificiul sondei străbate faringele.

Întrucît multe medicamente se concentrează la locul de excreţie trebuie dată o deosebită atenţie organelor de eliminare a substanţei toxice respective. Deşi în cele mai multe cazuri este cu neputinţă să grăbim în mod simţitor excreţia acestei substanţe vom lua totuşi anumite măsuri de protecţie a organelor excretoare. Trebuie administrate cantităţi mari de lichid pentru a dilua otrăvurile nefrotoxice din tubii uriniferi. În cîteva cazuri, excreţia renală a unui medicament poate fi intensificată prin metode specifice. Astfel în intoxicaţiile cu brom, excreţia bromului poate fi mult grăbită prin administrarea de cloruri. Dar numai în cazuri izolate excreţia renală a medicamentului poate fi simţitor accelerată. Substanţele volatile, care se excretă prin plămîni, pot fi eliminate mult mai repede prin intensificarea respiraţiei, în care scop se foloseşte uneori inhalarea de bioxid de carbon. Dacă otrava se excretă prin mucoasa intestinală trebuie evitată constipaţia.

Antidoturi. Antidoturile pot fi împărţite în 2 mari categorii, *chimice* şi *fiziologice*. Antidotul chimic inactivează substanţa toxică printr-un mecanism chimic. Locul de acţiune al majorităţii antidoturilor chimice este stomacul, unde precipită, oxidează, neutralizează într-un mod oarecare medicamentul toxic sau îl fac inapt de a fi absorbit. De obicei, combinaţia dintre antidot şi medicament este instabilă;

Scanned with OKEN Scanner

de aceea, conţinutul gastric trebuie îndepărtat prin spălături. Unele antidoturi chimice se administrează parenteral, inactivînd otrăvurile care au fost absorbite. Exemplele cele mai semnificative sînt utilizarea dimercaptopropanolului în tratamentul intoxicaţiilor cu mercur şi arsenic şi a nitriţilor şi tiosulfatului în tratamentul intoxicaţiei cu cianură. Antidoturile fiziologice combat efectele fiziologice ale substanţei toxice. Se poate da ca exemplu folosirea stimulantelor sistemului nervos central pentru a anihila efectele depresoarelor centrale. Deseori nu avem posibilitatea alegerii antidoturilor, ci trebuie să recurgem la cel mai uşor de procurat. Produsele de uz casnic cele mai obişnuite care se dovedesc eficace sînt: laptele şi albuşul de ou, în cazul intoxicaţiei cu metale grele; făina şi amidonul, ca substanţe coloidale folosite pentru a împiedica absorbţia tuturor tipurilor de substanţe toxice, amidonul fiind deosebit de eficace împotriva iodului şi ceaiul tare sau tinctura de iod diluată, pentru precipitarea alcaloizilor. Antidoturile specifice folosite împotriva fiecărei substanţe toxice în parte au fost prezentate la capitolele respective.

Tratamentul de susţinere. Tratamentul adecvat de susţinere este tot atît de important în combaterea intoxicaţiei ca şi administrarea de antidoturi specifice. Este foarte necesar să menţinem procesele vitale ale organismului la un nivel funcţional cît mai înalt, pentru a uşura detoxificarea şi excreţia otrăvii, ajutînd pe bolnav să se restabilească de pe urma efectelor nocive. Bolnavul trebuie ţinut în pat şi la căldură sub o supraveghere competentă, acordîndu-se o deosebită atenţie respiraţiei, circulaţiei şi organelor de excreţie şi de detoxificare. Pentru aceasta este adesea necesară spitalizarea. Şocul este un simptom obişnuit în intoxicaţia acută; de aceea, tratamentul antişoc este folosit în mod curent. În text este prezentat modul în care numeroase substanţe sînt folosite pentru combaterea intoxicaţiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor coordonator: dr. Hoancă Octavian
Redactori de carte: dr. Gh. Algeorge, dr. Popa Florin, dr. N. Rădulescu, dr. Şt. Şuţeanu.
Tehnoredactori: Petre Ioan şi Schwind Ruth
Corectori: Leordeanu Violanda şi Murariu Aura

Dat la cules: 9.01.1960. Bun de tipar: 7.06.1960. Tiraj: 16.000+100+60 ex. Hîrtie: biblie de 50 g/m² 8/54×84. Coli editoriale: 245,15. Coli tipar: 187,5+1 planşă tipar plan. A.: 06103/1960. Indicele de clasificare pentru bibliotecile mari: 615. Indicele de clasificare pentru bibliotecile mici: 61.

Tiparul executat sub comanda nr. 67 la Combinatul Poligrafic Casa Scînteii „I. V. STALIN", Bucureşti — R.P.R.

Scanned with OKEN Scanner